



УКРАЇНА

(19) UA (11) 90912 (13) C2

(51) МПК

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) CGRP-АНТАГОНІСТИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, А ТАКОЖ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1

(21) а200803272

(22) 15.08.2006

(24) 10.06.2010

(86) РСТ/ЕР2006/065314, 15.08.2006

(31) 10 2005 038 831.0

(32) 17.08.2005

(33) DE

(31) 10 2005 050 953.3

(32) 25.10.2005

(33) DE

(46) 10.06.2010, Бюл.№ 11, 2010 р.

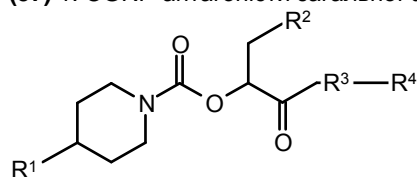
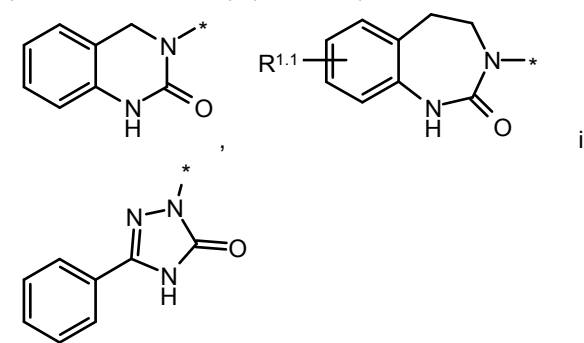
(72) МЮЛЛЕР ШТЕФАН ГЕОРГ, DE, РУДОЛЬФ
КЛАУС, DE, ЛУСТЕНБЕРГЕР ФІЛІПП, CH, ШЕНЦ-
ЛЕ ГЕРХАРД, DE, САНТАГОСТИНО МАРКО, IT/DE,
ШТЕНКАМП ДІРК, DE, АРНДТ КІРСТЕН, DE, ДО-
ОДС ГЕНРІ, NL/DE(73) БЬОРИНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ
ГМБХ, DE

(56) WO 2004/037810 A 06.05.2004

WO2004037811 (A1) 06.05.2004

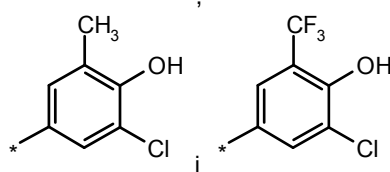
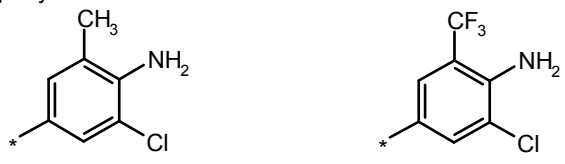
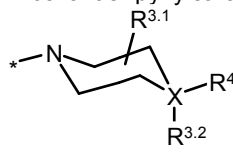
WO2004063171 (A1) 29.07.2004

(57) 1. CGRP-антагоністи загальної формули I

у якій R¹ означає групу, вибрану з

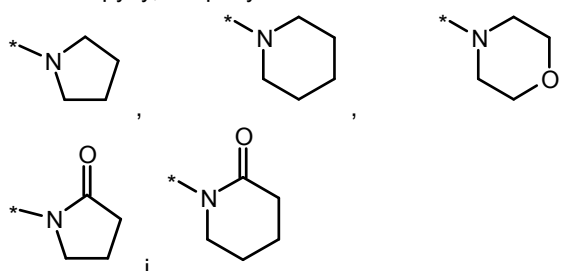
де

2

R^{1.1} означає H або H₃C-O-, R² означає групу, виб-
рану зR³ означає групу загальної формули II

у якій

X означає N або C,

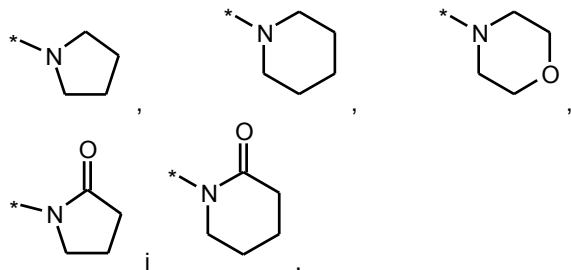
R^{3.1} означає H, C₁-C₃алкіл- або R^{3.1.1}-O-C(O)-, деR^{3.1.1} означає H, C₁-C₆алкіл-, H₂N-C₂-C₄алкілен-,
(C₁-C₃алкіл)-NH-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₃алкіл)₂N-C₂-
C₄алкілен-, H₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₃алкіл)-
NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₃алкіл)₂N-C(O)-C₁-
C₃алкілен- або R^{3.1.1.1}-C₂-C₄алкілен-, де R^{3.1.1.1}
означає групу, вибрану зR^{3.2} означає вільну пару електронів, коли X є N,
абоR^{3.2} означає H, C₁-C₃алкіл- або R^{3.2.1}-O-C(O)-, коли
X є C, де

(13) C2

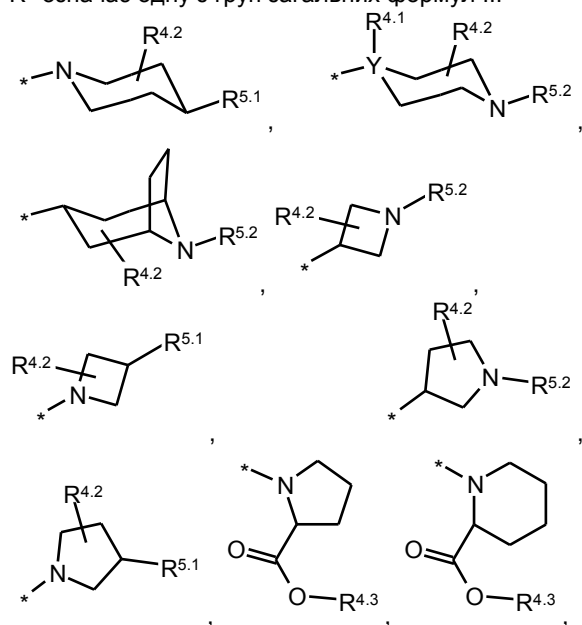
(11) 90912

(19) UA

$R^{3.2.1}$ означає Н, C_1 - C_6 алкіл-, H_2N - C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл)- NH - C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2N$ - C_2 - C_4 алкілен-, H_2N - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл)- NH - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2N$ - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен- або $R^{3.2.1.1}$ - C_2 - C_4 алкілен-, де $R^{3.2.1.1}$ означає групу, вибрану з



R^4 означає одну з груп загальних формул III



у яких

Y означає С, а

$R^{4.1}$ означає Н або C_1 - C_3 алкіл-, або

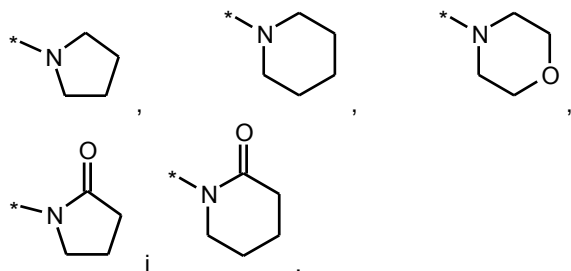
Y означає N, а

$R^{4.1}$ означає вільну пару електронів,

за умови, що X і Y не означають одночасно N,

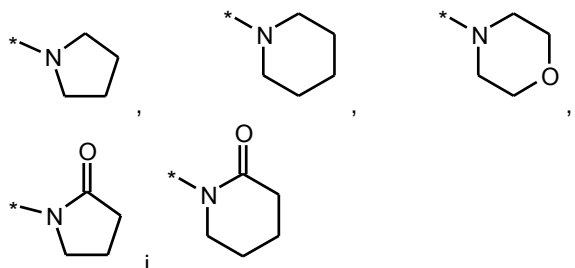
$R^{4.2}$ означає Н, C_1 - C_3 алкіл- або $R^{4.2.1}$ - O - $C(O)$ -, де

$R^{4.2.1}$ означає Н, C_1 - C_6 алкіл-, H_2N - C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл)- NH - C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2N$ - C_2 - C_4 алкілен-, H_2N - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл)- NH - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2N$ - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен- або $R^{4.2.1.1}$ - C_2 - C_4 алкілен-, де $R^{4.2.1.1}$ означає групу, вибрану з

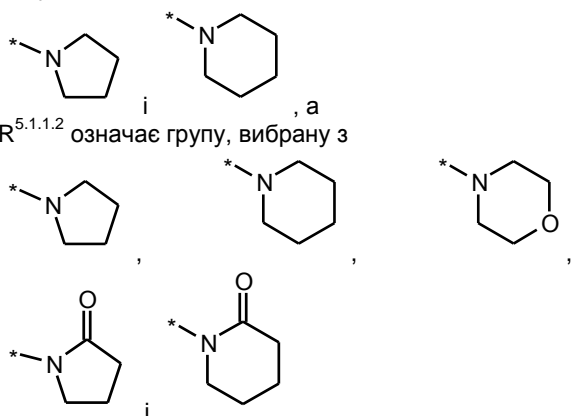


$R^{4.3}$ означає Н, C_1 - C_6 алкіл-, H_2N - C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл)- NH - C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2N$ - C_2 -

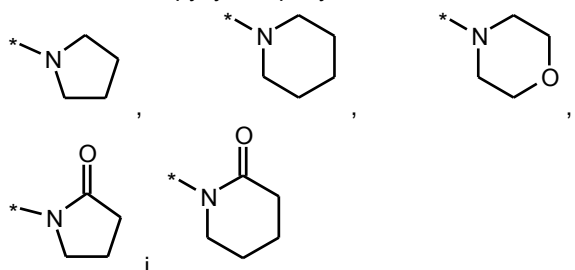
C_4 алкілен-, H_2N - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл)- NH - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2N$ - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен- або $R^{4.3.1}$ - C_2 - C_4 алкілен-, де $R^{4.3.1}$ означає групу, вибрану з



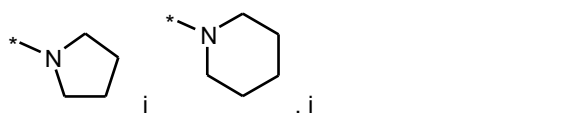
$R^{5.1}$ означає Н, C_1 - C_3 алкіл-, $R^{5.1.1}$ - O - $C(O)$ -, $R^{5.1.1}$ - O - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен- NH -, $R^{5.1.1}$ - O - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен- $N(C_1$ - C_3 алкіл)-, $R^{5.1.1}$ - O - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен- O -, $R^{5.1.1}$ - O - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен-, $R^{5.1.1}$ - O - $C(O)$ - $C(O)$ -, $R^{5.1.1}$ - O - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен- $C(O)$ - або $R^{5.1.1}$ - O - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен- $C(O)$ - O -, де $R^{5.1.1}$ означає Н, C_1 - C_8 алкіл-, феніл-, інданіл-, піридил-, C_1 - C_3 алкілен-, HO - C_2 - C_4 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл- O - C_2 - C_4 алкілен-, H_2N - C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл)- NH - C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл) $_2N$ - C_2 - C_4 алкілен-, H_2N - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл)- NH - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл) $_2N$ - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл- $C(O)$ - O - C_1 - C_3 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл- O - $C(O)$ - O - C_1 - C_3 алкілен-, $R^{5.1.1.1}$ - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен- або $R^{5.1.1.2}$ - C_2 - C_4 алкілен-, де $R^{5.1.1.1}$ означає групу, вибрану з



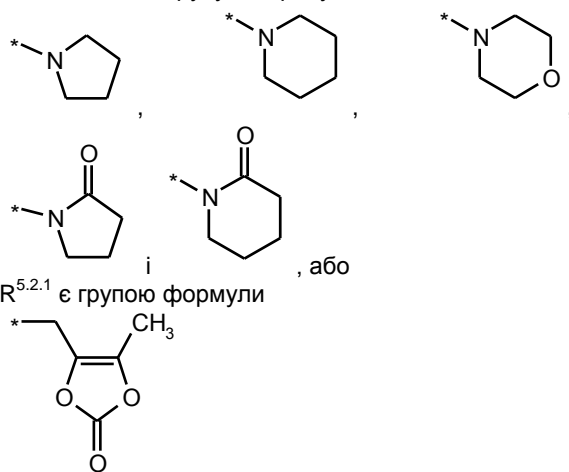
$R^{5.1.2}$ означає групу, вибрану з



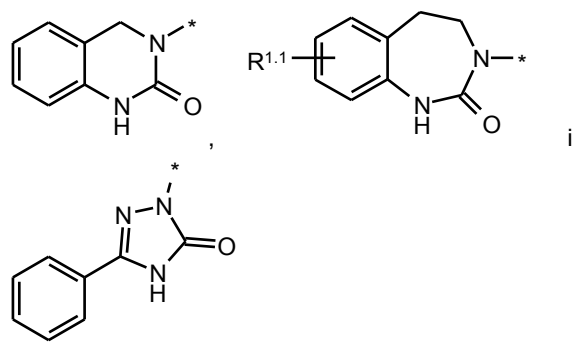
$R^{5.2}$ означає Н, C_1 - C_3 алкіл-, $R^{5.2.1}$ - O - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен- NH -, $R^{5.2.1}$ - O - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен- O -, $R^{5.2.1}$ - O - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен-, $R^{5.2.1}$ - O - $C(O)$ - $C(O)$ - або $R^{5.2.1}$ - O - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен- $C(O)$ -, де $R^{5.2.1}$ означає Н, C_1 - C_8 алкіл-, феніл-, інданіл-, піридил-, C_1 - C_3 алкілен-, HO - C_2 - C_4 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл- O - C_2 - C_4 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл- O - C_2 - C_4 алкілен- O - C_2 - C_4 алкілен-, H_2N - C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл)- NH - C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл) $_2N$ - C_2 - C_4 алкілен-, H_2N - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл)- NH - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл) $_2N$ - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл- $C(O)$ - O - C_1 - C_3 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл- O - $C(O)$ - O - C_1 - C_3 алкілен-, $R^{5.2.1.1}$ - $C(O)$ - C_1 - C_3 алкілен- або $R^{5.2.1.2}$ - C_2 - C_4 алкілен-, де $R^{5.2.1.1}$ означає групу, вибрану з



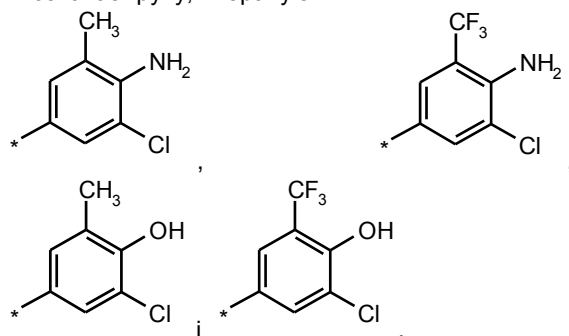
$R^{5.2.1.2}$ означає групу, вибрану з



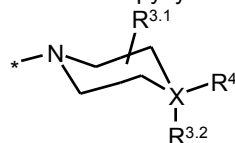
за умови, що щонайменше один із залишків з числа $R^{3.1}$, $R^{3.2}$, $R^{4.2}$, $R^{5.1}$ або $R^{5.2}$ є залишком, відмінним від H або C_1 - C_3 алкілу-, їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх гідрати, їх суміші і їх солі, а також гідрати солей, перш за все їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами.
2. CGRP-антагоністи загальної формули I за п.1, в якій R^1 означає групу, вибрану з



де
 $R^{1.1}$ означає H або H_3C-O -,
 R^2 означає групу, вибрану з

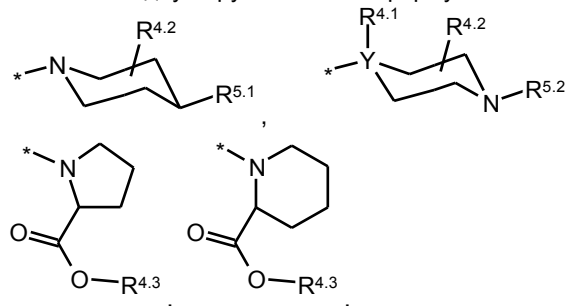


R^3 означає групу загальної формули II



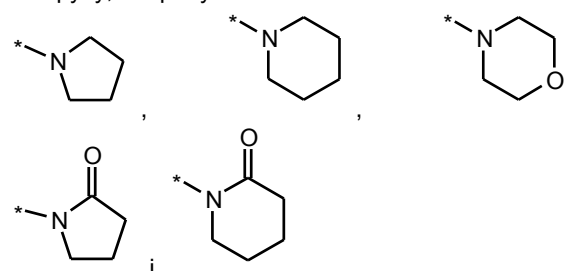
у якій
X означає N або C,

$R^{3.1}$ означає H, C_1 - C_3 алкіл- або $R^{3.1.1}-(O)C$ -, де
 $R^{3.1.1}$ означає HO або C_1 - C_6 алкіл-O-,
 $R^{3.2}$ означає вільну пару електронів, коли X є N, або
 $R^{3.2}$ означає H або C_1 - C_3 алкіл-, коли X є C,
 R^4 означає одну з груп загальних формул III

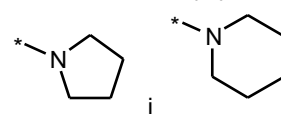


де

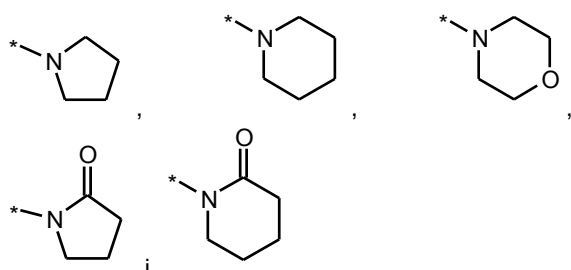
Y означає C, а
 $R^{4.1}$ означає H або C_1 - C_3 алкіл-, або
Y означає N, а
 $R^{4.1}$ означає вільну пару електронів,
за умови, що X і Y не означають одночасно N,
 $R^{4.2}$ означає H, C_1 - C_3 алкіл- або $R^{4.2.1}-(O)C$ -, де
 $R^{4.2.1}$ означає HO або C_1 - C_6 алкіл-O-, та
 $R^{4.3}$ означає H, C_1 - C_6 алкіл-, $H_2N-C_2-C_4$ алкілен-, $(C_1-C_3$ алкіл)- $NH-C_2-C_4$ алкілен-, $(C_1-C_3$ алкіл) $_2N-C_2-C_4$ алкілен-, $H_2N-C(O)-C_1-C_3$ алкілен-, $(C_1-C_3$ алкіл)- $NH-C(O)-C_1-C_3$ алкілен-, $(C_1-C_3$ алкіл) $_2N-C(O)-C_1-C_3$ алкілен- або $R^{4.3.1}-C_2-C_4$ алкілен-, де $R^{4.3.1}$ означає групу, вибрану з



$R^{5.1}$ означає $R^{5.1.1}-O-C(O)-$, $R^{5.1.1}-O-C(O)-C_1-C_3$ алкілен- NH -, $R^{5.1.1}-O-C(O)-C_1-C_3$ алкілен-O-, $R^{5.1.1}-O-C(O)-C_1-C_3$ алкілен-, $R^{5.1.1}-O-C(O)-C(O)-$ або $R^{5.1.1}-O-C(O)-C_1-C_3$ алкілен-C(O)-,
 $R^{5.1.1}$ означає H, C_1 - C_8 алкіл-, феніл-, інданіл-, піридил- C_1 - C_3 алкілен-, HO- C_2-C_4 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл-O- C_2-C_4 алкілен-, $H_2N-C_2-C_4$ алкілен-, $(C_1-C_6$ алкіл)- $NH-C_2-C_4$ алкілен-, $(C_1-C_6$ алкіл) $_2N-C_2-C_4$ алкілен-, $H_2N-C(O)-C_1-C_3$ алкілен-, $(C_1-C_6$ алкіл)- $NH-C(O)-C_1-C_3$ алкілен-, $(C_1-C_6$ алкіл) $_2N-C(O)-C_1-C_3$ алкілен-, C_1-C_6 алкіл-C(O)-O- C_1-C_3 алкілен-, C_1-C_6 алкіл-O-C(O)-O- C_1-C_3 алкілен-, $R^{5.1.1.1}-C(O)-C_1-C_3$ -алкілен-або $R^{5.1.1.2}-C_2-C_4$ алкілен-, де
 $R^{5.1.1.1}$ означає групу, вибрану з

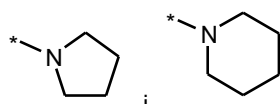


$R^{5.1.1.2}$ означає групу, вибрану з

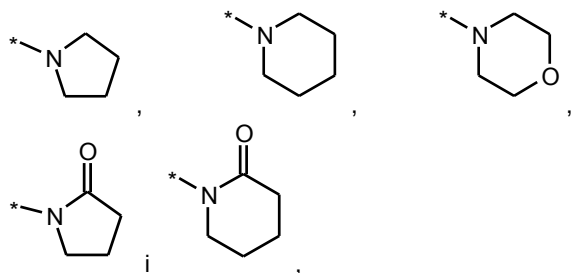


$R^{5.2}$ означає $R^{5.2.1}$ -O-C(O)-C₁-C₃алкілен-NH-, $R^{5.2.1}$ -O-C(O)-C₁-C₃алкілен-O-, $R^{5.2.1}$ -O-C(O)-C₁-C₃алкілен-, $R^{5.2.1}$ -O-C(O)-C(O)- або $R^{5.2.1}$ -O-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-, де $R^{5.2.1}$ означає H, C₁-C₈алкіл-, феніл-, інданіл-, піридил-C₁-C₃алкілен-, HO-C₂-C₄алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, $R^{5.2.1.1}$ -C(O)-C₁-C₃алкілен- або $R^{5.2.1.2}$ -C₂-C₄алкілен-,

де $R^{5.2.1.1}$ означає групу, вибрану з



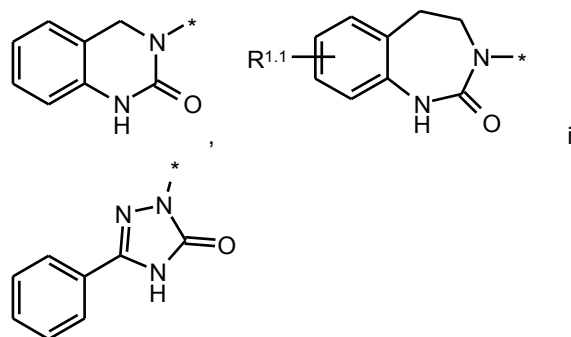
$R^{5.2.1.2}$ означає групу, вибрану з



їх таутмери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх гідрати, їх суміші і їх солі, а також гідрати солей, перш за все їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами.

3. CGRP-антагоністи загальної формули I за п.1, в якій

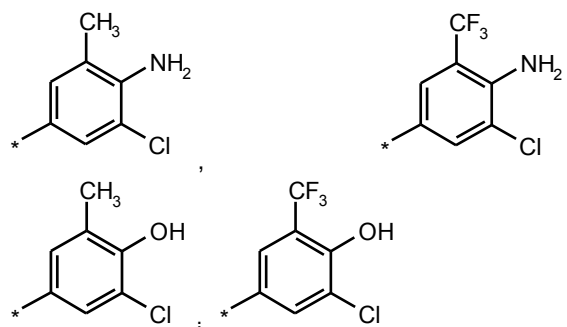
R^1 означає групу, вибрану з



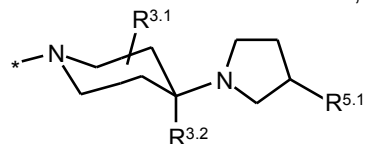
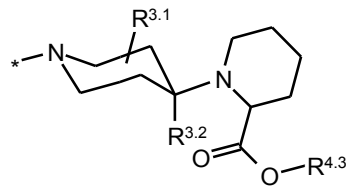
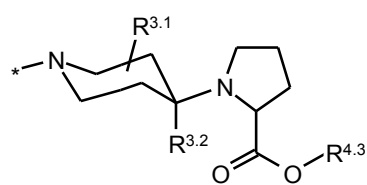
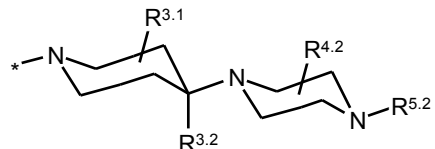
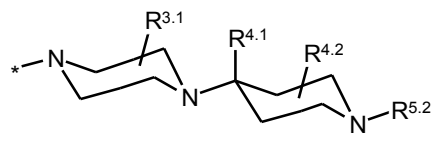
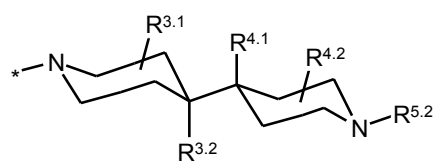
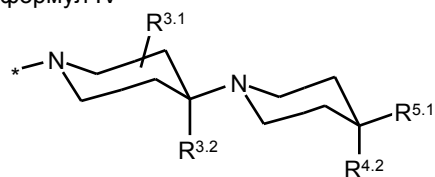
де

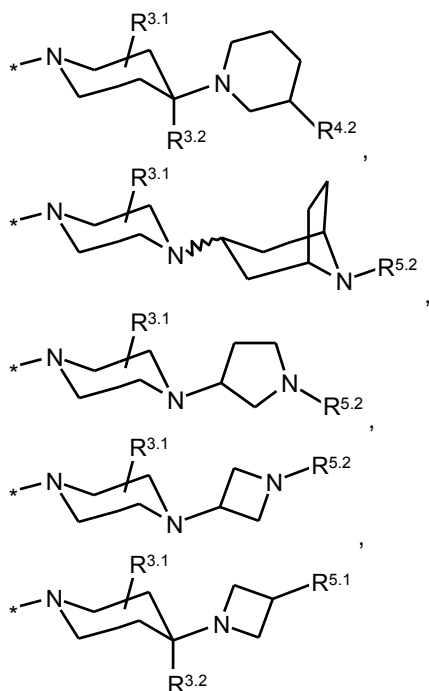
$R^{1.1}$ означає H або H₃C-O-,

R^2 означає групу, вибрану з

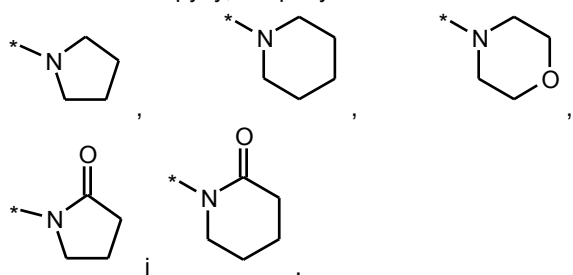


R^3 - R^4 спільно утворюють одну з груп загальних формул IV

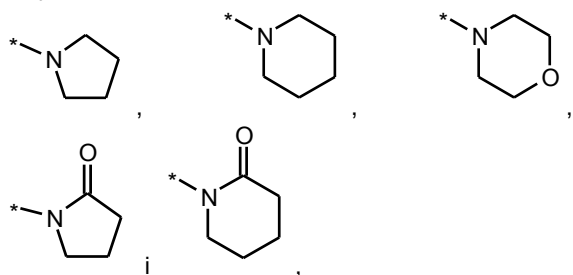




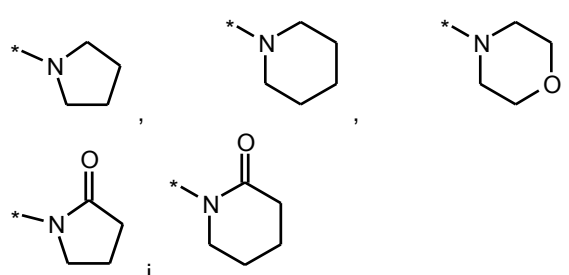
де $R^{3.1}$ означає H, H_3C - або $R^{3.1.1}$ -O-C(O)-, де $R^{3.1.1}$ означає H, C_1 - C_6 алкіл-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$ N- C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$ N-C(O)- C_1 - C_3 алкілен- або $R^{3.1.1.1}$ - C_2 - C_4 алкілен-, де $R^{3.1.1.1}$ означає групу, вибрану з



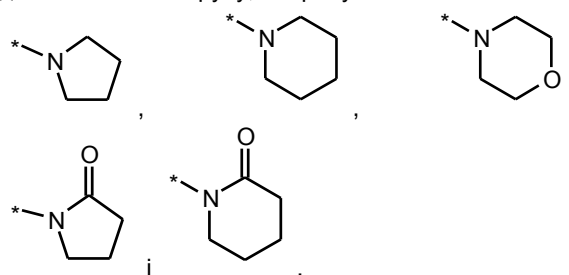
$R^{3.2}$ означає H, C_1 - C_3 алкіл- або $R^{3.2.1}$ -O-C(O)-, де $R^{3.2.1}$ означає H, C_1 - C_6 алкіл-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$ N- C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$ N-C(O)- C_1 - C_3 алкілен- або $R^{3.2.1.1}$ - C_2 - C_4 алкілен-, де $R^{3.2.1.1}$ означає групу, вибрану з



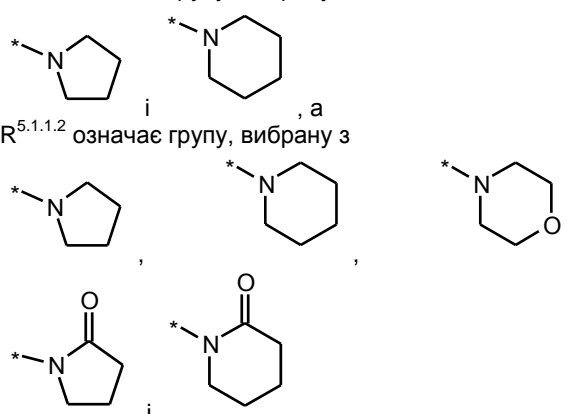
$R^{4.1}$ означає H або C_1 - C_3 алкіл-, $R^{4.2}$ означає H, C_1 - C_3 алкіл- або $R^{4.2.1}$ -O-C(O)-, де $R^{4.2.1}$ означає H, C_1 - C_6 алкіл-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$ N- C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$ N-C(O)- C_1 - C_3 алкілен- або $R^{4.2.1.1}$ - C_2 - C_4 алкілен-, де $R^{4.2.1.1}$ означає групу, вибрану з



$R^{4.3}$ означає H, C_1 - C_6 алкіл-, H_2N - C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл)-NH- C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$ N- C_2 - C_4 алкілен-, H_2N -C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл)-NH-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$ N-C(O)- C_1 - C_3 алкілен- або $R^{4.3.1}$ - C_2 - C_4 алкілен-, де $R^{4.3.1}$ означає групу, вибрану з



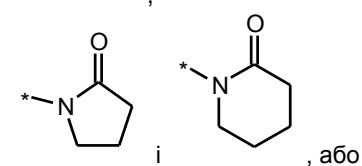
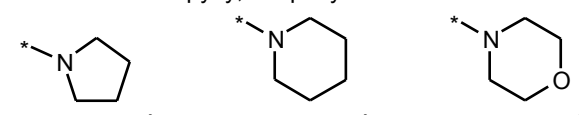
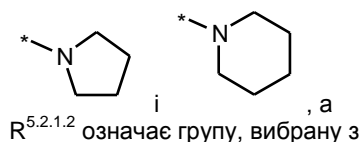
$R^{5.1}$ означає H, H_3C -, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-NH-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-N(C_1 - C_3 алкіл)-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-O-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)-C(O)-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)-C(O)-O-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-C(O)- або $R^{5.1.1.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-C(O)-O-, де $R^{5.1.1}$ означає H, C_1 - C_8 алкіл-, феніл-, інданіл-, піридил- CH_2 -, HO- C_2 - C_4 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл-O- C_2 - C_4 алкілен-, H_2N - C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл)-NH- C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл) $_2$ N- C_2 - C_4 алкілен-, H_2N -C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл)-NH-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл) $_2$ N-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл-C(O)-O- C_1 - C_3 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл-O-C(O)-O- C_1 - C_3 алкілен-, $R^{5.1.1.1}$ -C(O)- C_1 - C_3 алкілен- або $R^{5.1.1.2}$ - C_2 - C_4 алкілен-, де $R^{5.1.1.1}$ означає групу, вибрану з



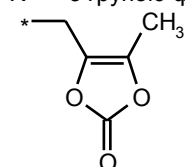
$R^{5.1.1.2}$ означає групу, вибрану з

$R^{5.2}$ означає H, H_3C -, $R^{5.2.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-NH-, $R^{5.2.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-O-, $R^{5.2.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, $R^{5.2.1}$ -O-C(O)-C(O)- або $R^{5.2.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-C(O)-, де $R^{5.2.1}$ означає H, C_1 - C_8 алкіл-, феніл-, інданіл-, піридил- CH_2 -, HO- C_2 - C_4 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл-O- C_2 - C_4 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл-O- C_2 - C_4 алкілен-, H_2N - C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл)-NH- C_2 -

C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, R^{5.2.1.1}-C(O)-C₁-C₃алкілен- або R^{5.2.1.2}-C₂-C₄алкілен-, де R^{5.2.1.1} означає групу, вибрану з



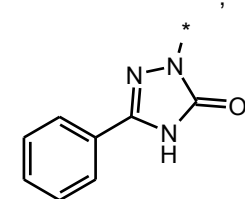
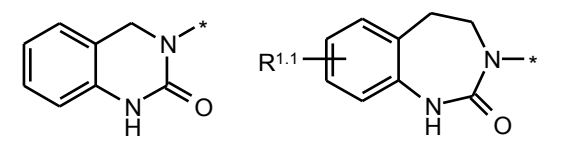
R^{5.2.1} є групою формули



за умови, що щонайменше один із залишків з числа R^{3.1}, R^{3.2}, R^{4.2}, R^{5.1} і R^{5.2} є залишком, відмінним від H або C₁-C₃алкілу-, їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх гідрати, їх суміші і їх солі, а також гідрати солей, перш за все їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами.

4. CGRP-антагоністи загальної формули I за п.1, в якій

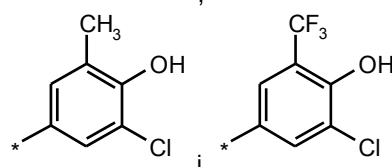
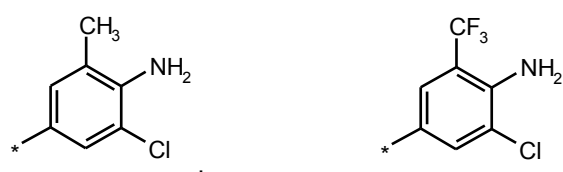
R¹ означає групу, вибрану з



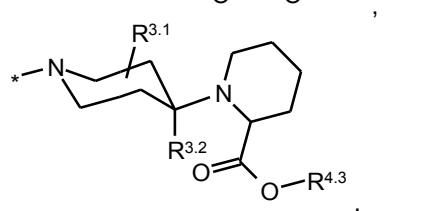
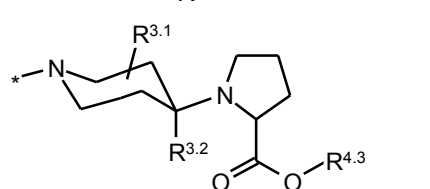
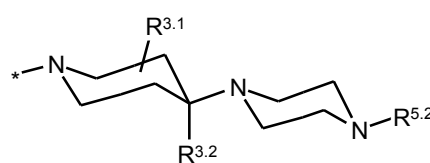
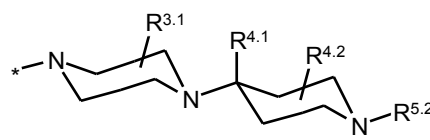
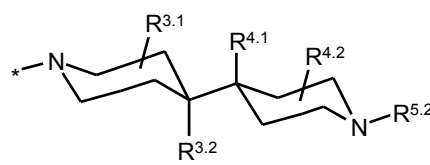
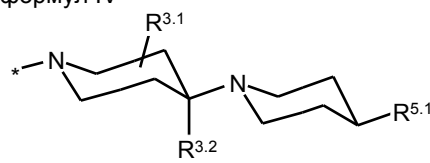
де

R^{1.1} означає H або H₃C-O-,

R² означає групу, вибрану з



R³-R⁴ спільно утворюють одну з груп загальних формул IV



де

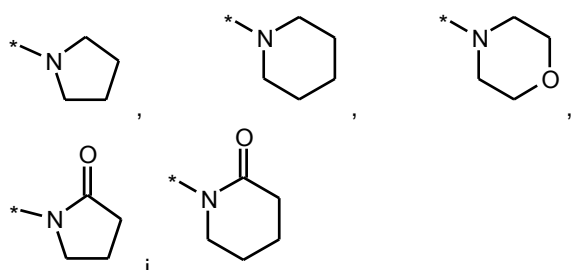
R^{3.1} означає H,

R^{3.2} означає H або C₁-C₃алкіл-,

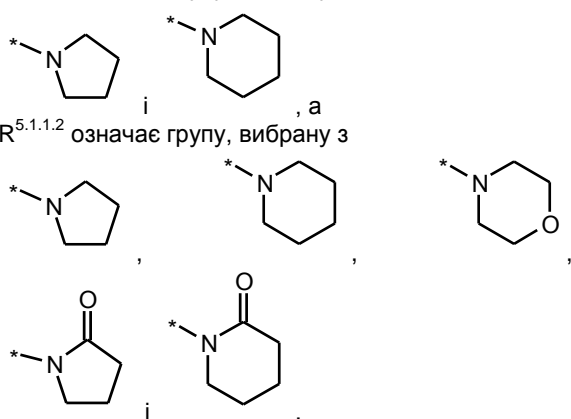
R^{4.1} означає H або C₁-C₃алкіл-,

R^{4.2} означає H,

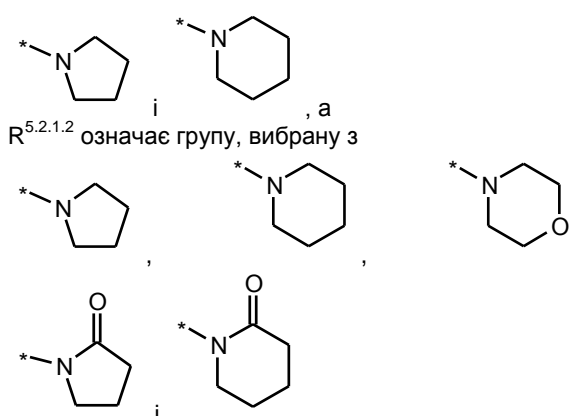
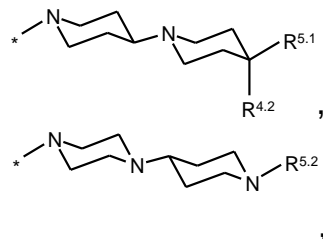
R^{4.3} означає H, C₁-C₆алкіл-, H₂N-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₃алкіл)-NH-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₃алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₃алкіл)-NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₃алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен- або R^{4.3.1}-C₂-C₄алкілен-, де R^{4.3.1} означає групу, вибрану з



$R^{5.1}$ означає $R^{5.1.1}$ -O-C(O)-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)-C₁-C₃алкілен-NH-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)-C₁-C₃алкілен-O-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)-C₁-C₃алкілен-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)-C(O)- або $R^{5.1.1}$ -O-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-, де $R^{5.1.1}$ означає H, C₁-C₈алкіл-, феніл-, інданіл-, піридил-C₁-C₃алкілен-, HO-C₂-C₄алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, $R^{5.1.1.1}$ -C(O)-C₁-C₃алкілен- або $R^{5.1.1.2}$ -C₂-C₄алкілен-, де $R^{5.1.1.1}$ означає групу, вибрану з

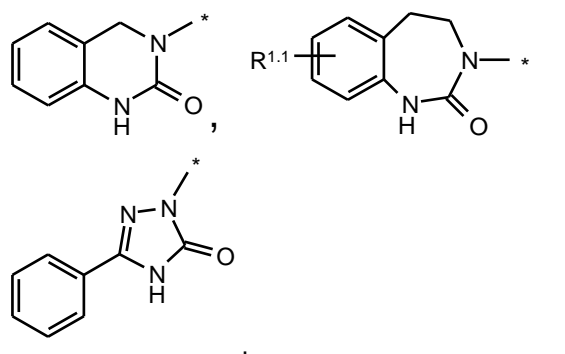


$R^{5.2}$ означає $R^{5.2.1}$ -O-C(O)-C₁-C₃алкілен-NH-, $R^{5.2.1}$ -O-C(O)-C₁-C₃алкілен-O-, $R^{5.2.1}$ -O-C(O)-C₁-C₃алкілен-, $R^{5.2.1}$ -O-C(O)-C(O)- або $R^{5.2.1}$ -O-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-, де $R^{5.2.1}$ означає H, C₁-C₈алкіл-, феніл-, інданіл-, піридил-C₁-C₃алкілен-, HO-C₂-C₄алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, $R^{5.2.1.1}$ -C(O)-C₁-C₃алкілен- або $R^{5.2.1.2}$ -C₂-C₄алкілен-, де $R^{5.2.1.1}$ означає групу, вибрану з

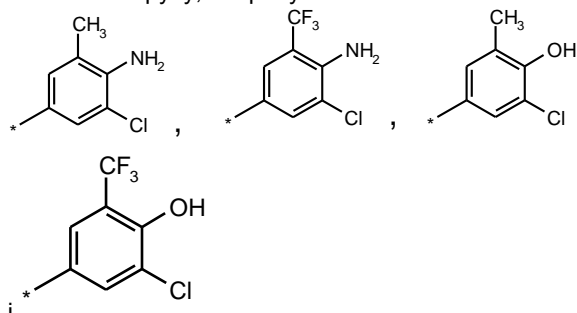


їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх гідрати, їх суміші і їх солі, а також гідрати солей, перш за все їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами. 5. CGRP-антагоністи загальної формули I за п.1, в якій

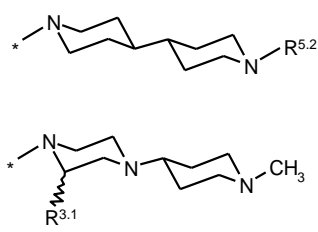
R^1 означає групу, вибрану з

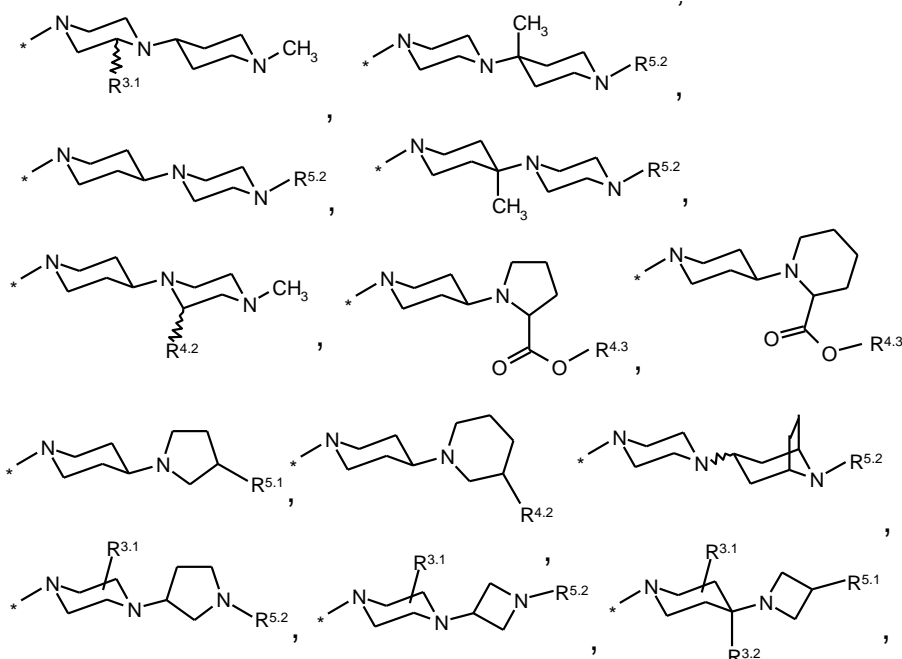


де $R^{1.1}$ означає H або H₃C-O-, R^2 означає групу, вибрану з

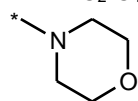


R^3 - R^4 спільно утворюють одну з груп загальних формул IV

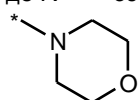




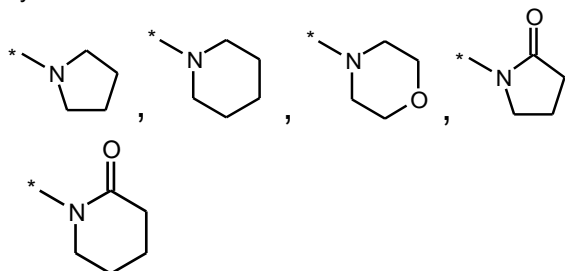
де
 $R^{3.1}$ означає H або $R^{3.1.1}$ -O-C(O)-, де
 $R^{3.1.1}$ означає H, C_1 - C_6 алкіл-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$ N- C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$ N-C(O)- C_1 - C_3 алкілен- або $R^{3.1.1.1}$ - C_2 - C_4 алкілен-, де $R^{3.1.1.1}$ означає групу



$R^{3.2}$ означає H, H_3C - або $R^{3.2.1}$ -O-C(O)-, де
 $R^{3.2.1}$ означає H, C_1 - C_6 алкіл-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$ N- C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$ N-C(O)- C_1 - C_3 алкілен- або $R^{3.2.1.1}$ - C_2 - C_4 алкілен-,
де $R^{3.2.1.1}$ означає групу

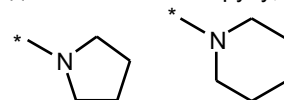


$R^{4.2}$ означає H або H_3C -,
 $R^{4.3}$ означає H, C_1 - C_6 алкіл-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$ N- C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$ N-C(O)- C_1 - C_3 алкілен- або $R^{4.3.1}$ - C_2 - C_4 алкілен-, де $R^{4.3.1}$ означає групу, вибрану з

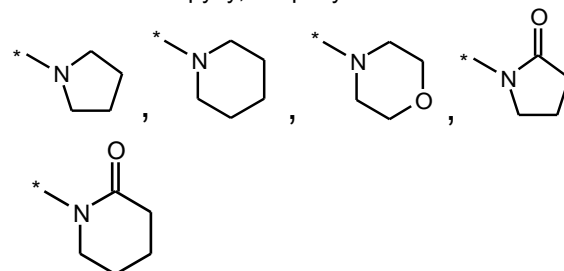


$R^{5.1}$ означає H, H_3C -, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-NH-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-N(C_1 - C_3 алкіл)-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-O-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)-C(O)-, $R^{5.1.1}$ -O-

C(O)-C(O)-O-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-C(O)- або $R^{5.1.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-C(O)-O-, де
 $R^{5.1.1}$ означає H, C_1 - C_8 алкіл-, феніл-, інданіл-, піридилметил-, HO- C_2 - C_4 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл-O- C_2 - C_4 алкілен-, H_2N - C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл)-NH- C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл) $_2$ N- C_2 - C_4 алкілен-, H_2N -C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл)-NH-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл) $_2$ N-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл-C(O)-O- C_1 - C_3 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл-O-C(O)-O- C_1 - C_3 алкілен-, $R^{5.1.1.1}$ -C(O)- C_1 - C_3 алкілен- або $R^{5.1.1.2}$ - C_2 - C_4 алкілен-,
де $R^{5.1.1.1}$ означає групу, вибрану з

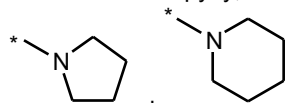


$R^{5.1.1.2}$ означає групу, вибрану з

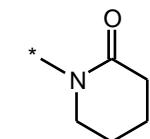
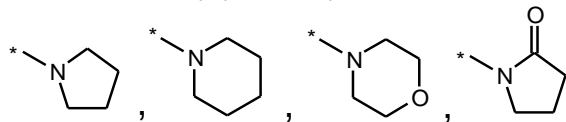


$R^{5.2}$ означає H, H_3C -, $R^{5.2.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, $R^{5.2.1}$ -O-C(O)-C(O)- або $R^{5.2.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-C(O)-, де
 $R^{5.2.1}$ означає H, C_1 - C_8 алкіл-, феніл-, інданіл-, піридилметил-, HO- C_2 - C_4 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл-O- C_2 - C_4 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл-O- C_2 - C_4 алкілен-O- C_2 - C_4 алкілен-, H_2N - C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл)-NH- C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл) $_2$ N- C_2 - C_4 алкілен-, H_2N -C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл)-NH-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл) $_2$ N-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл-C(O)-O- C_1 - C_3 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл-O-C(O)-

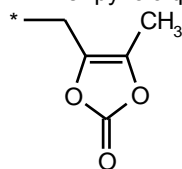
O-C₁-C₃алкілен-, R^{5.2.1.1}-C(O)-C₁-C₃алкілен- або R^{5.2.1.2}-C₂-C₄алкілен-, де R^{5.2.1.1} означає групу, вибрану з



i, а R^{5.2.1.2} означає групу, вибрану з



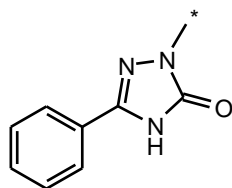
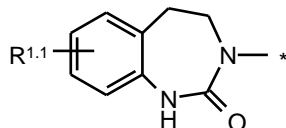
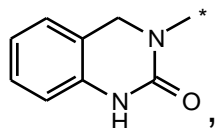
i, або R^{5.2.1} є групою формули



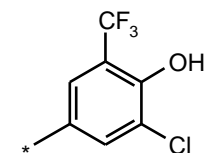
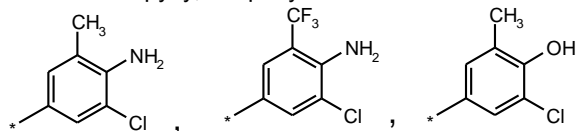
за умови, що щонайменше один із залишків з числа R^{3.1}, R^{3.2}, R^{4.2}, R^{5.1} і R^{5.2} є залишком, відмінним від H, H₃C- або C₁-C₃алкілу-,

їх таутмери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх гідрати, їх суміші і їх солі, а також гідрати солей, перш за все їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами.

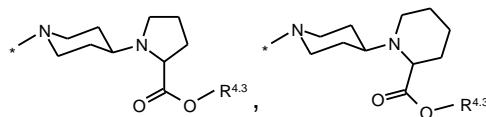
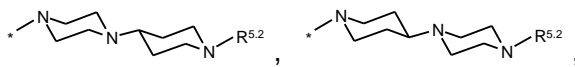
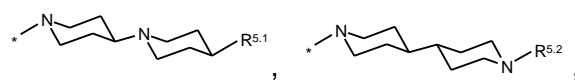
6. CGRP-антагоністи загальної формули I за п.1, в якій R¹ означає групу, вибрану з



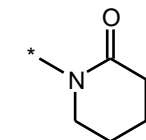
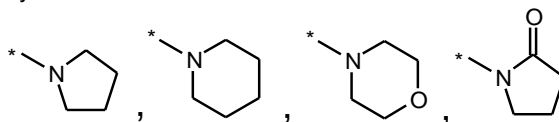
де R^{1.1} означає H або H₃C-O-, R² означає групу, вибрану з



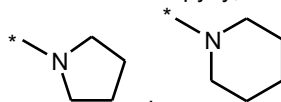
i, R³-R⁴ спільно утворюють одну з груп загальних формул IV



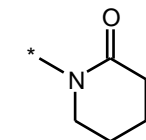
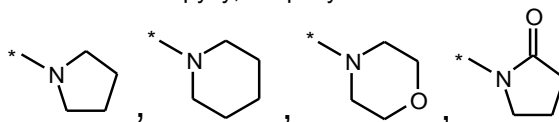
де R^{4.3} означає H, C₁-C₆алкіл-, (C₁-C₃алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₃алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен- або R^{4.3.1}-C₂-C₄алкілен-, де R^{4.3.1} означає групу, вибрану з



i, R^{5.1} означає R^{5.1.1}-O-C(O)-, R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-NH-, R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-O-, R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-, R^{5.1.1}-O-C(O)-C(O)- або R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-, де R^{5.1.1} означає H, C₁-C₈алкіл-, феніл-, інданіл-, піридил-CH₂-, HO-C₂-C₄алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, R^{5.1.1.1}-C(O)-C₁-C₃алкілен- або R^{5.1.1.2}-C₂-C₄алкілен-, де R^{5.1.1.1} означає групу, вибрану з

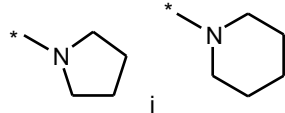


i, а R^{5.1.1.2} означає групу, вибрану з

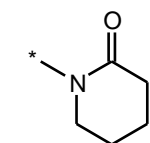
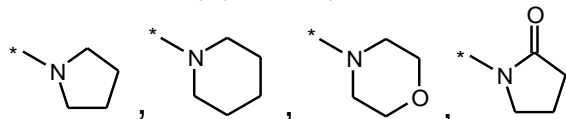


i, R^{5.2} означає R^{5.2.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-, R^{5.2.1}-O-C(O)-C(O)-C(O)- або R^{5.2.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-, де R^{5.2.1} означає H, C₁-C₈алкіл-, феніл-, інданіл-, піридил-CH₂-, HO-C₂-C₄алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, H₂N-

C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, R^{5.2.1.1}-C(O)-C₁-C₃алкілен- або R^{5.2.1.2}-C₂-C₄алкілен-, де R^{5.2.1.1} означає групу, вибрану з



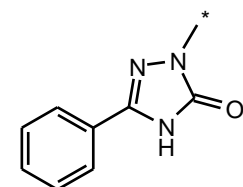
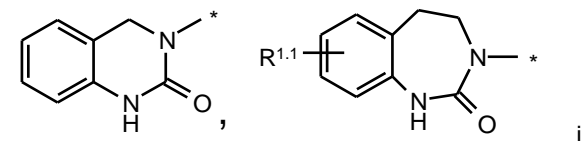
R^{5.2.1.2} означає групу, вибрану з



їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх гідрати, їх суміші і їх солі, а також гідрати солей, перш за все їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами.

7. CGRP-антагоністи загальної формули I за п.1, в якій

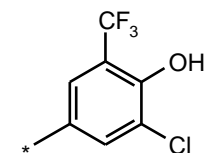
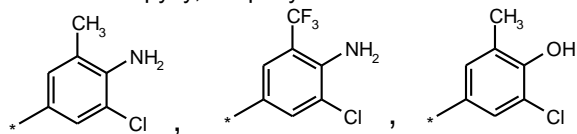
R¹ означає групу, вибрану з



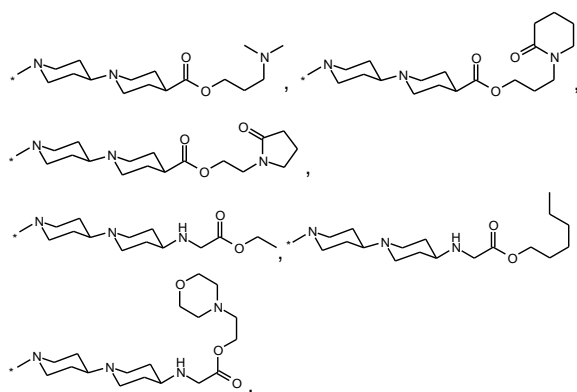
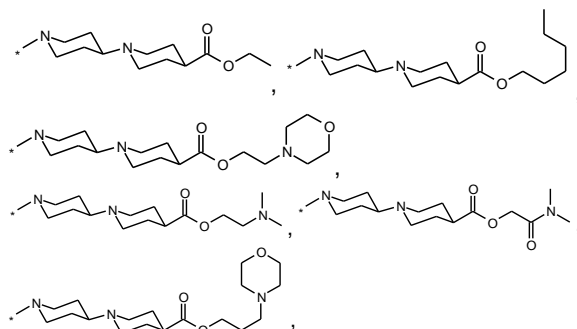
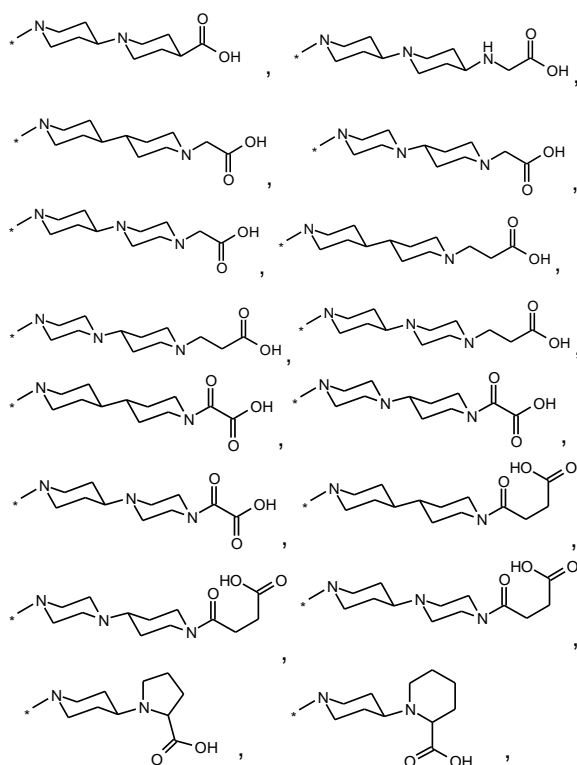
де

R^{1.1} означає H або H₃C-O-,

R² означає групу, вибрану з



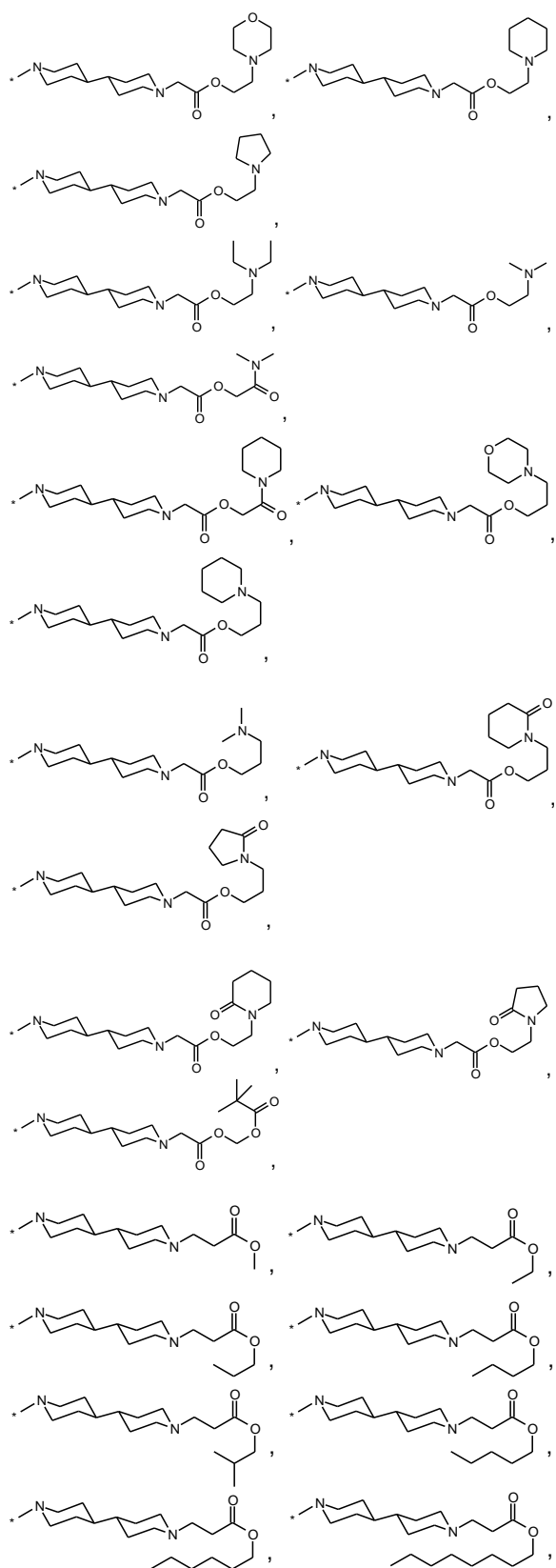
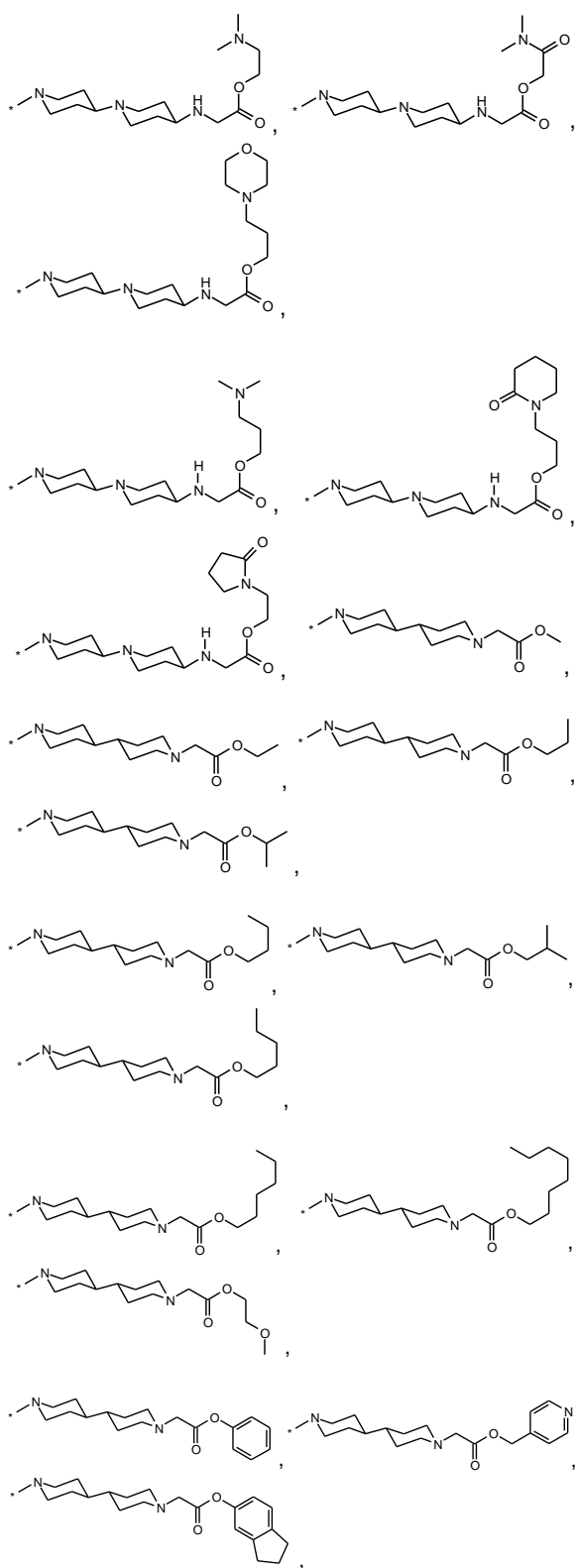
R³-R⁴ спільно утворюють одну з груп загальних формул IV



21

90912

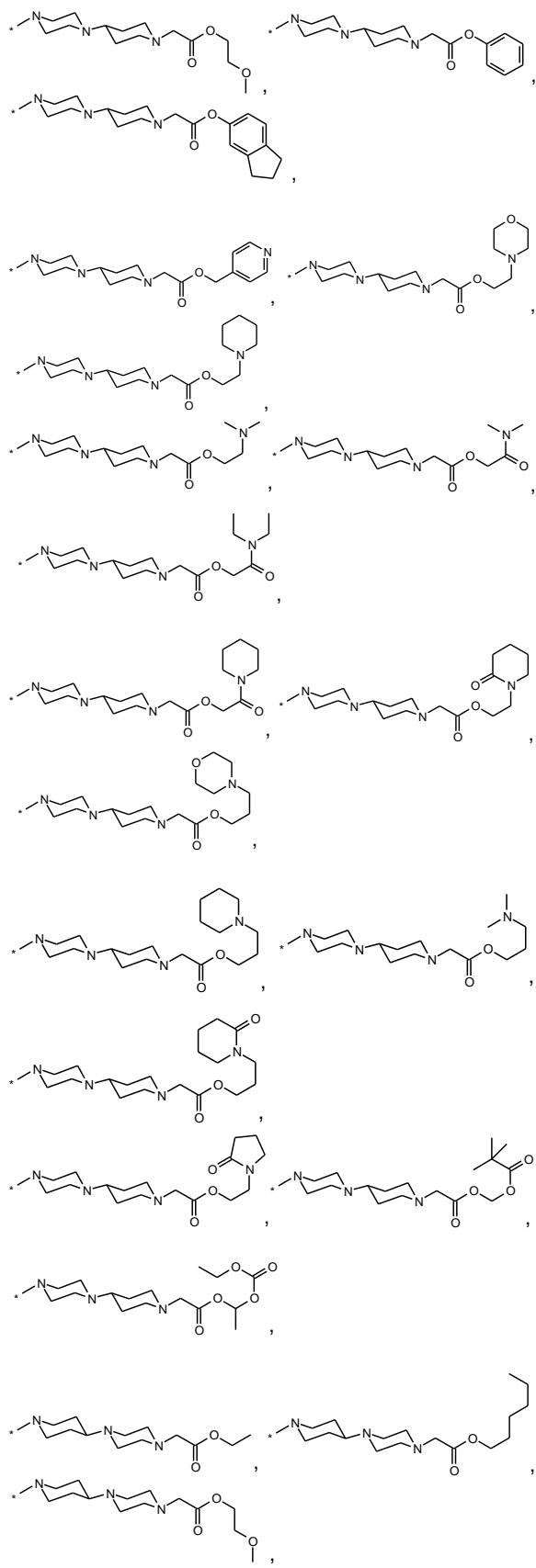
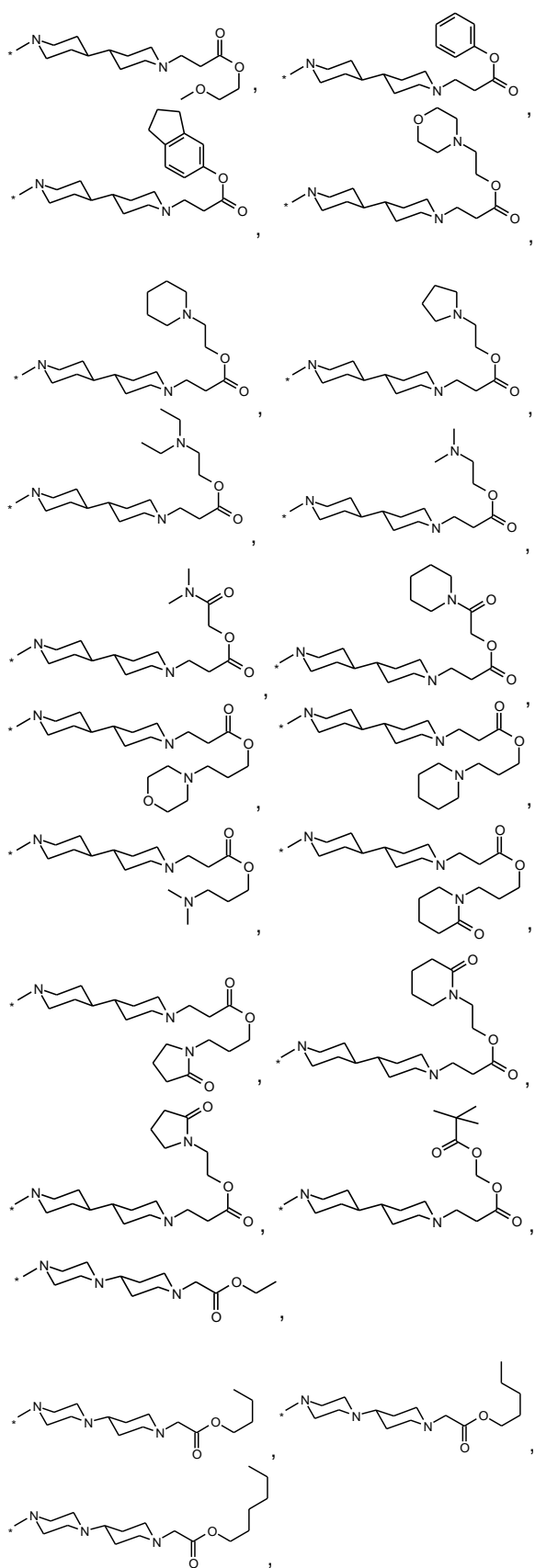
22

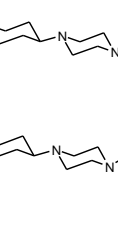

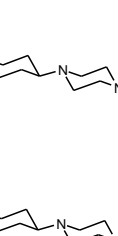
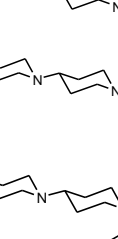
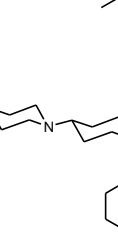





23

90912

24



[illegible][illegible]

Chemical structures of various 1,4-bis(methylamino)butane derivatives and their corresponding 1,4-bis(methylamino)butane derivatives, showing different functional groups and substituents.

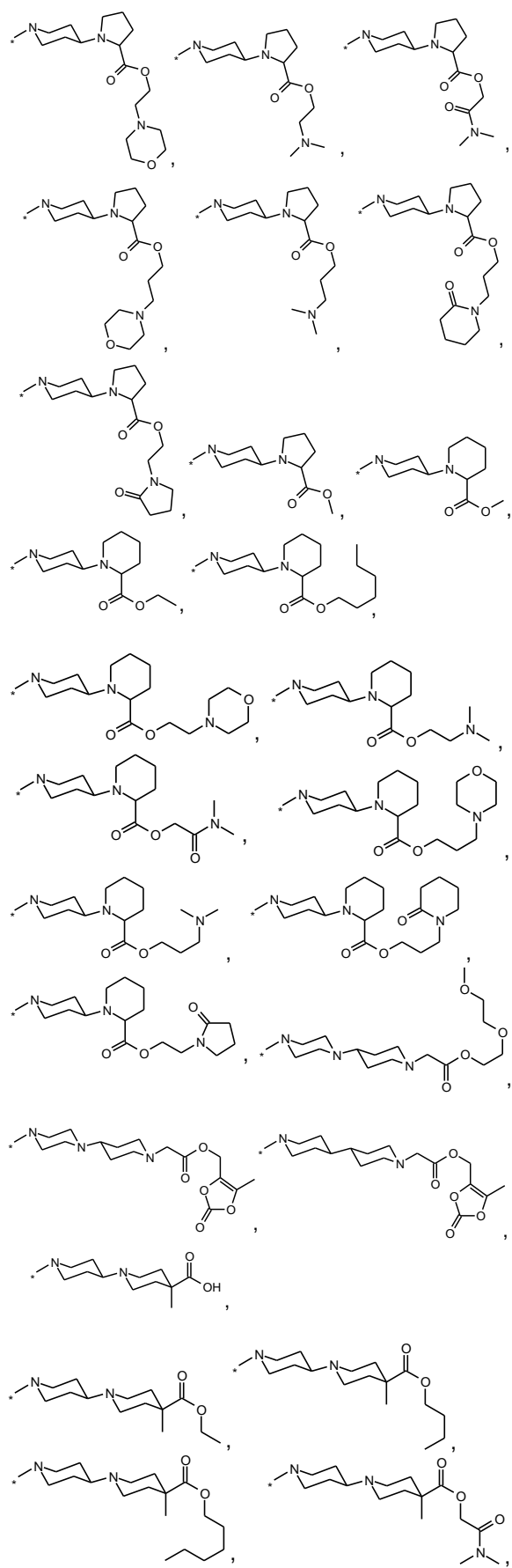
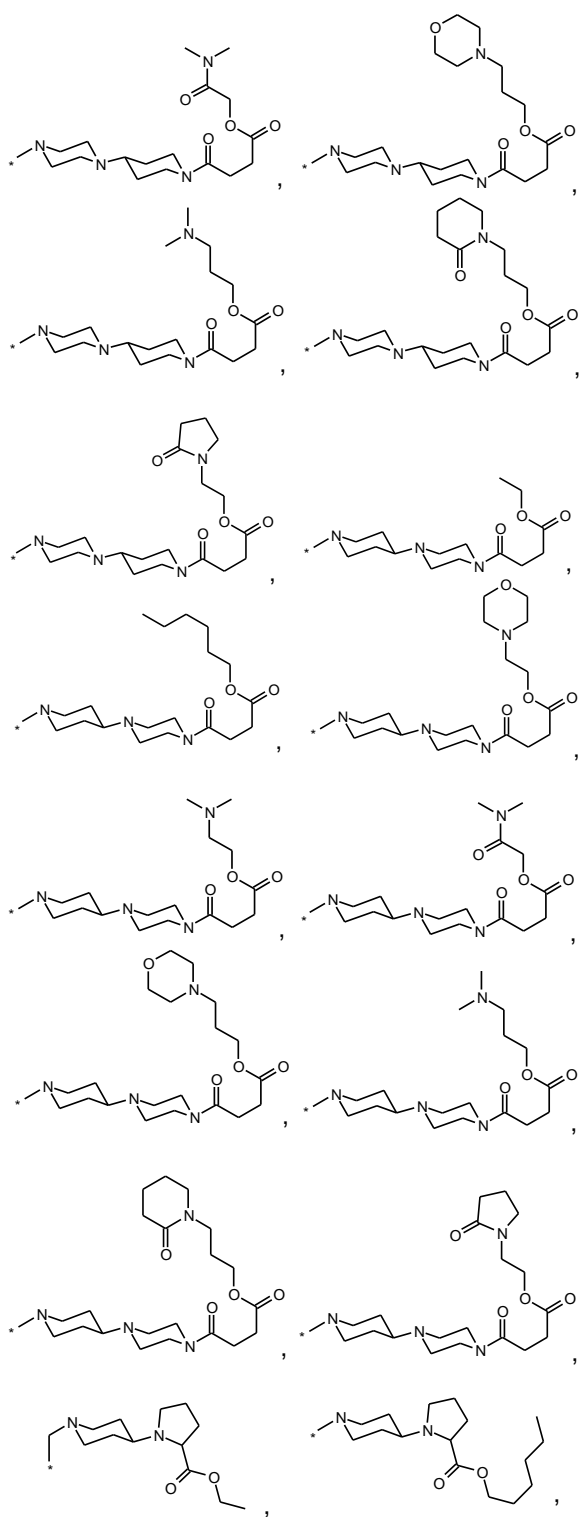
Figure 1 displays the chemical structures of 12 compounds, numbered 1 through 12, used in the study. The structures are arranged in a 4x3 grid. Each structure consists of a bicyclic amine core (either 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane or 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane derivative) linked via a carbonyl group to a side chain. The side chains vary in length and functional groups, including ether linkages, amide groups, and various cyclic amine derivatives (morpholine, piperidine, pyrrolidine, and N-methylpiperazine).

Figure 1 displays the chemical structures of 12 compounds, numbered 1 through 12, used in the study. The structures are arranged in a 4x3 grid. Each structure is a derivative of a bicyclic amine (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane or 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane) linked via a carbonyl group to a side chain. The side chains vary in length and functional groups, including amides, esters, and various cyclic and acyclic groups. The structures are labeled 1 through 12.

29

90912

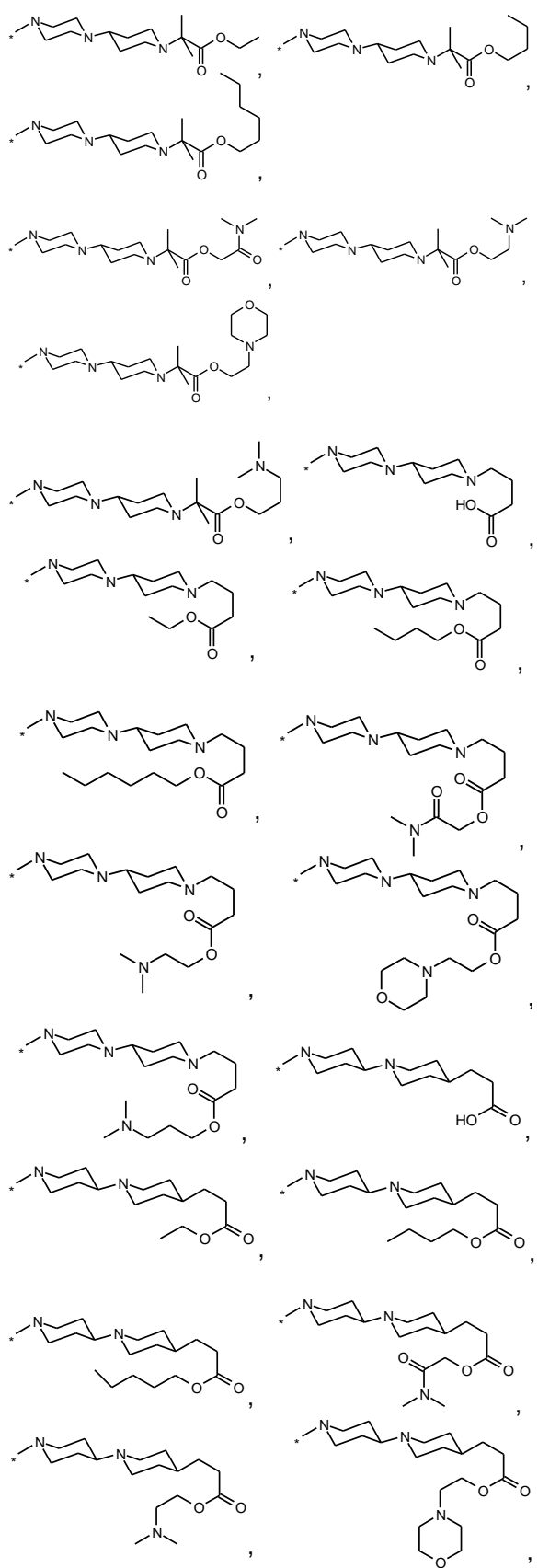
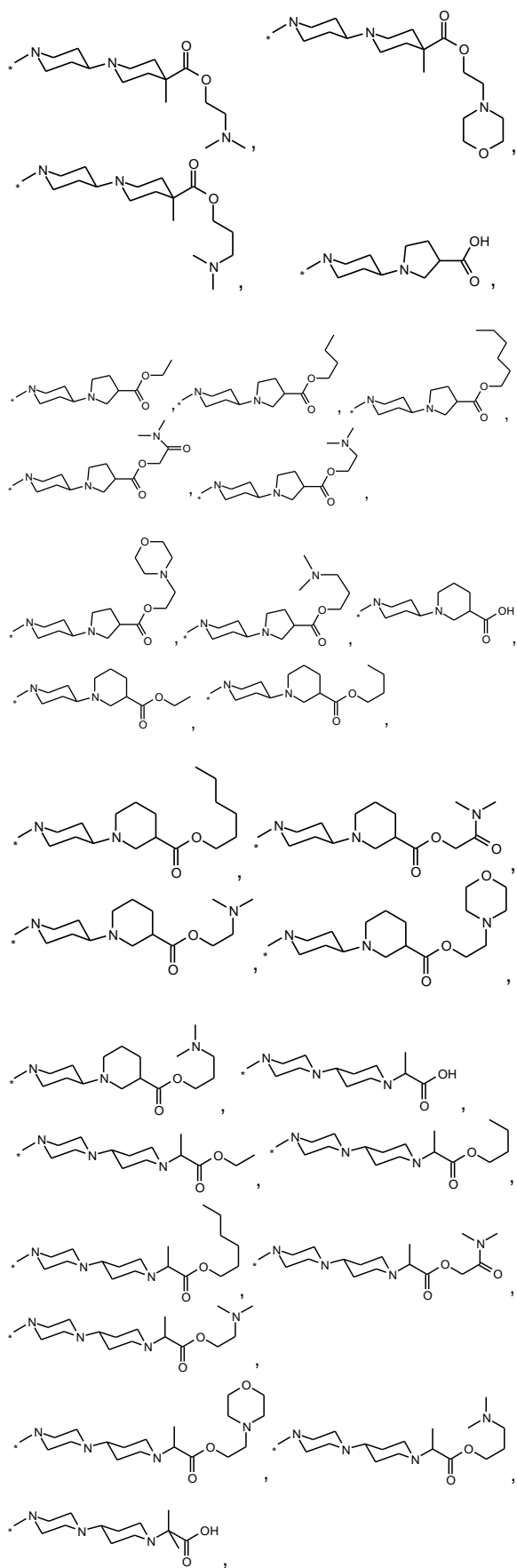
30



31

90912

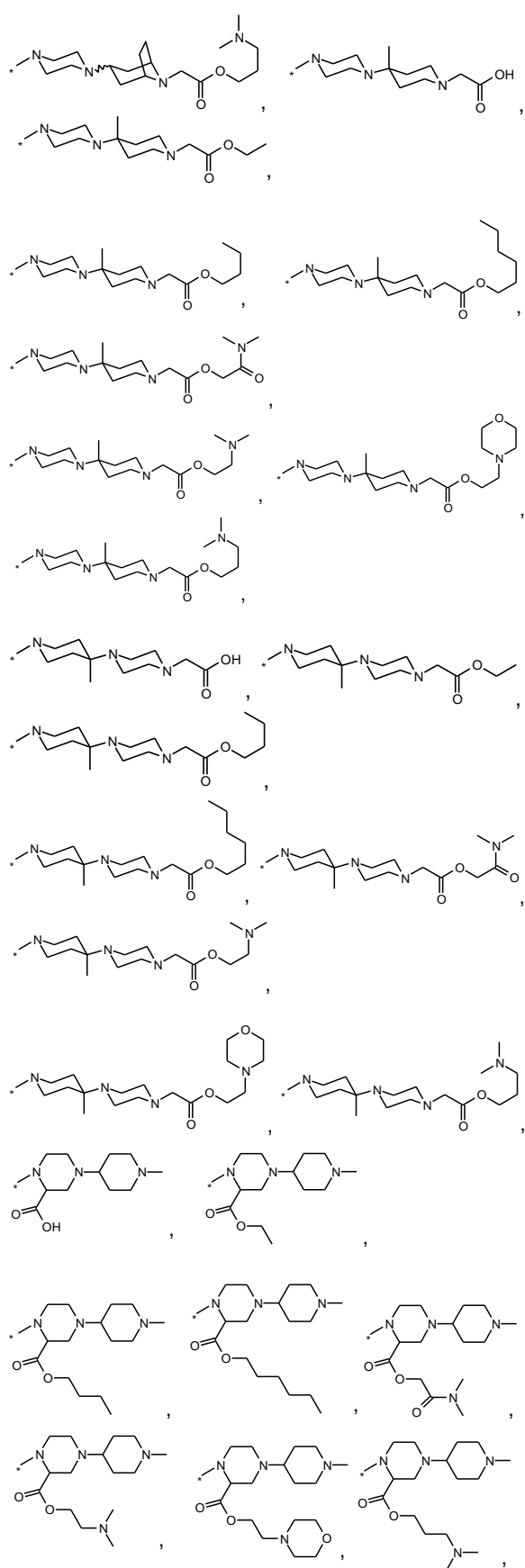
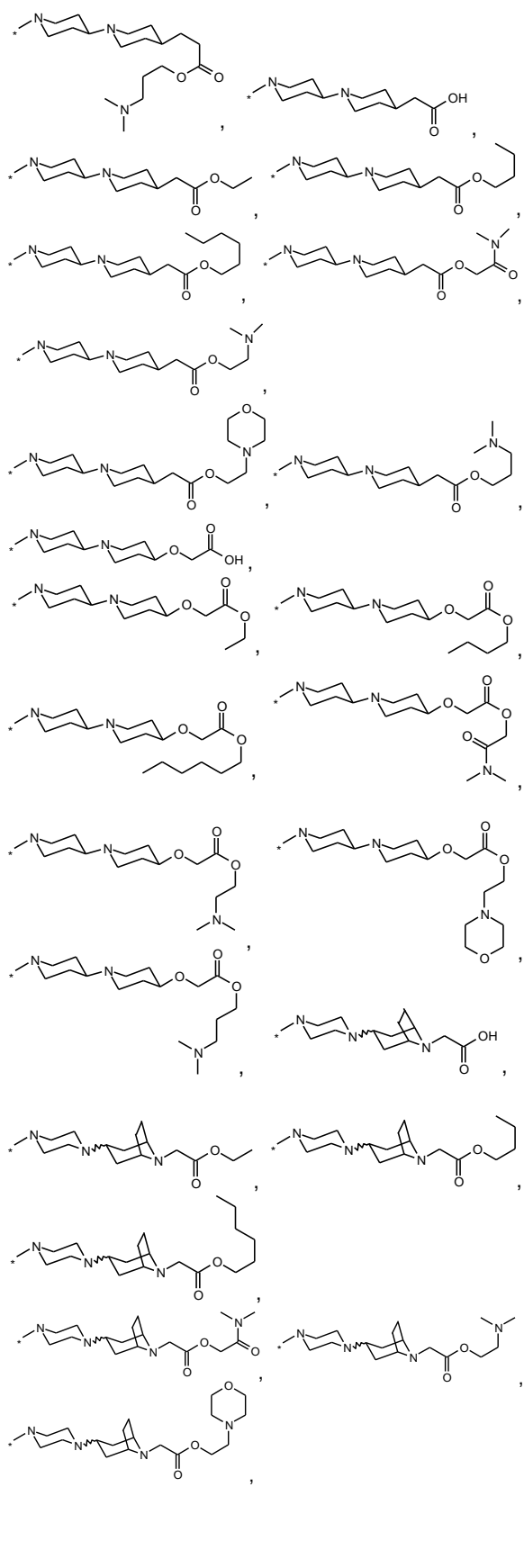
32



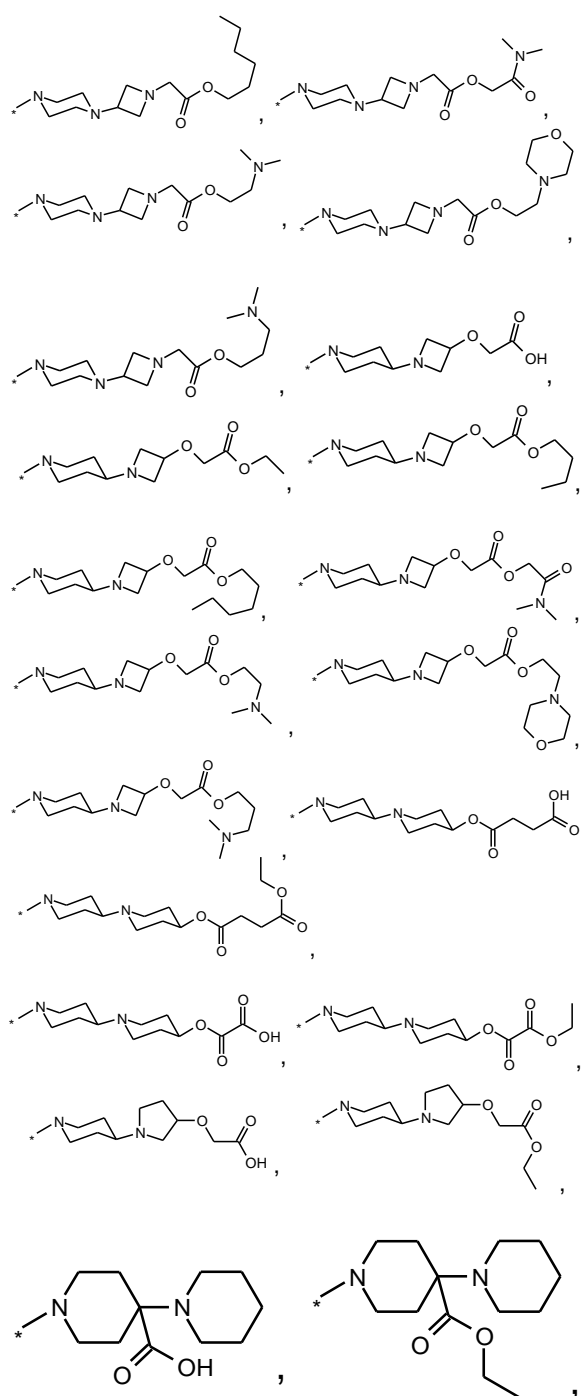
33

90912

34

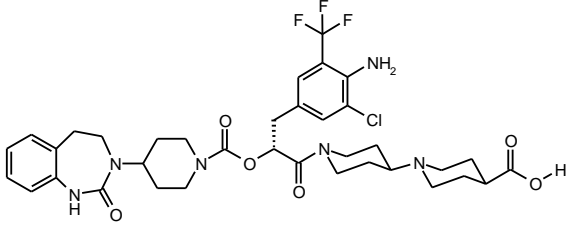
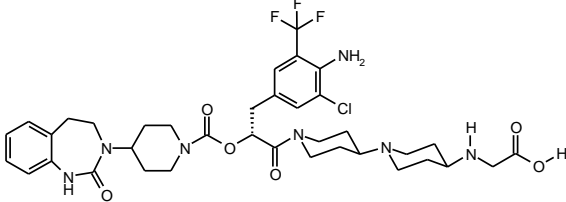
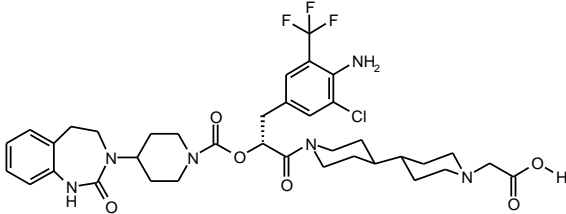
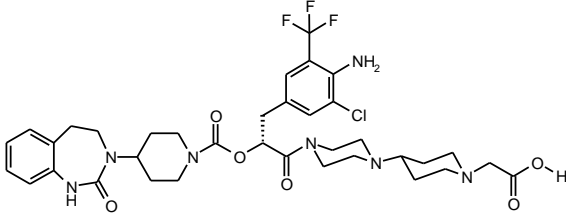
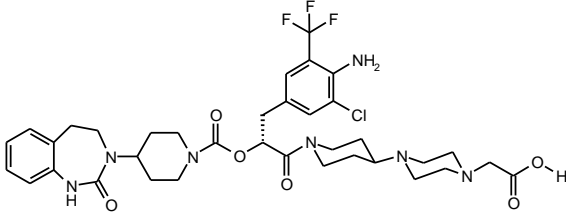
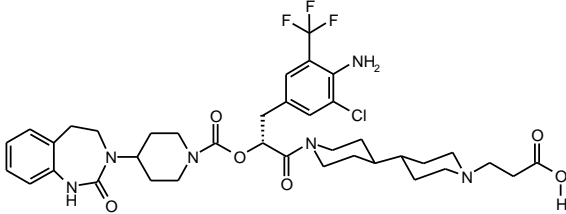
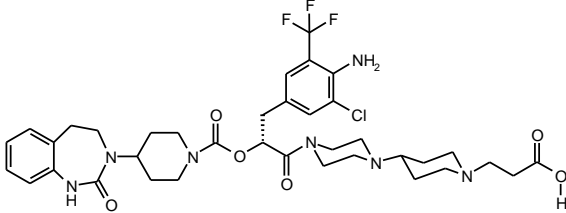


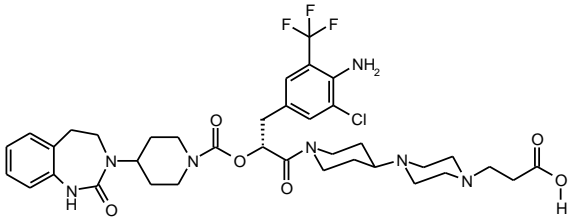
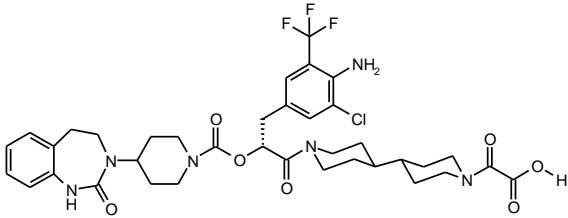
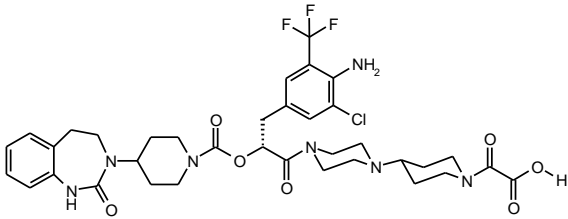
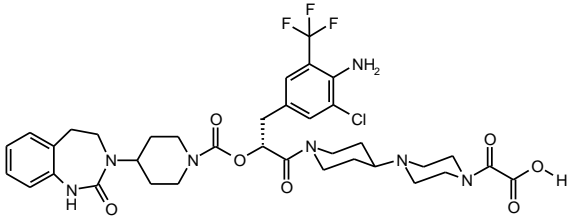
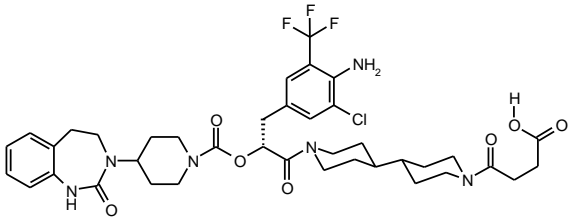
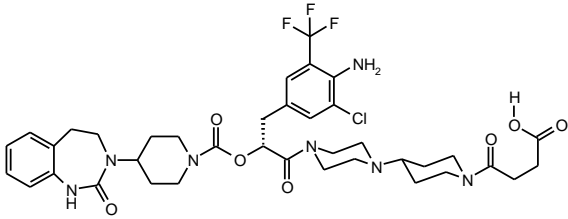
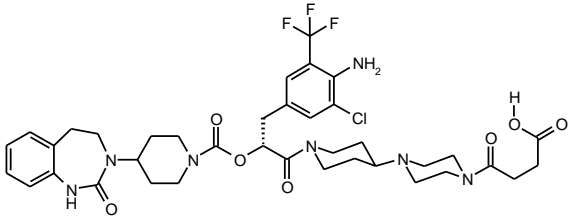
36

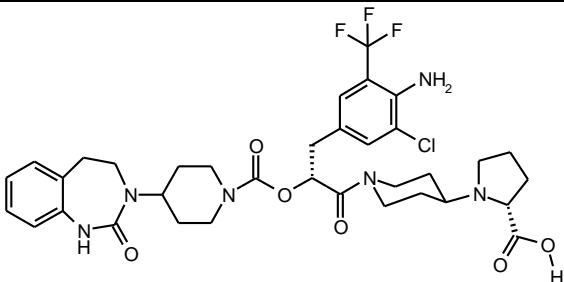
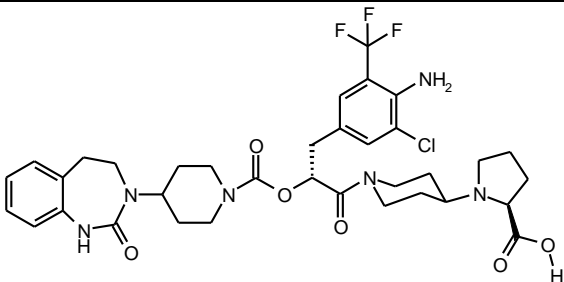
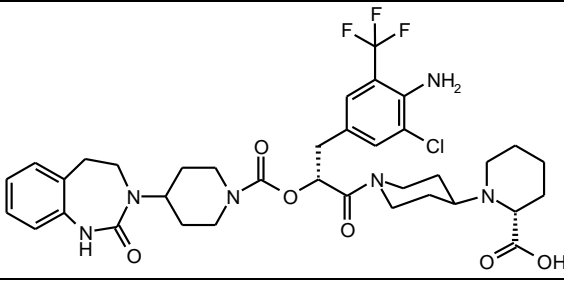
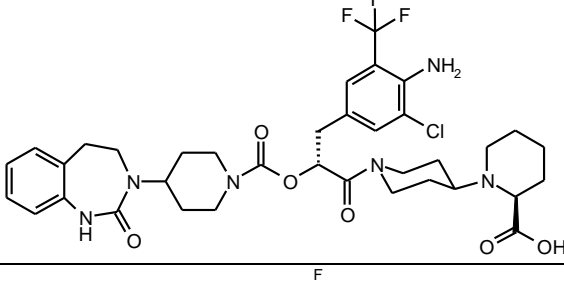
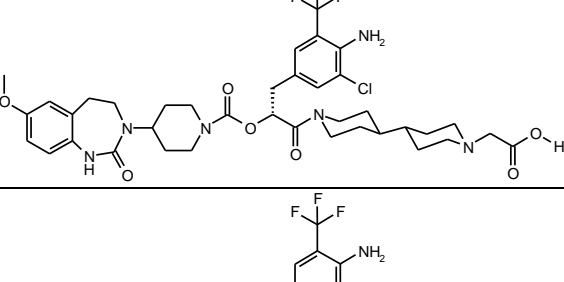
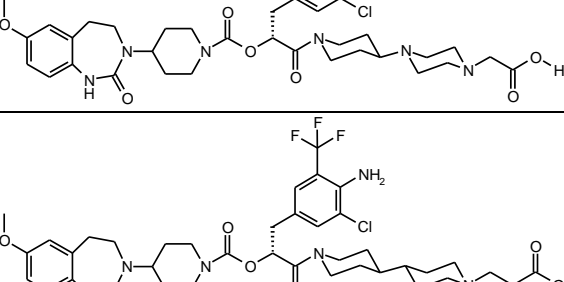
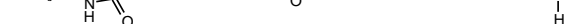


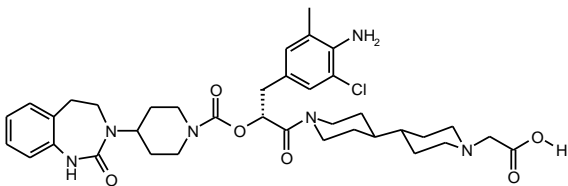
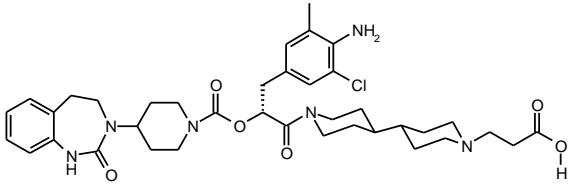
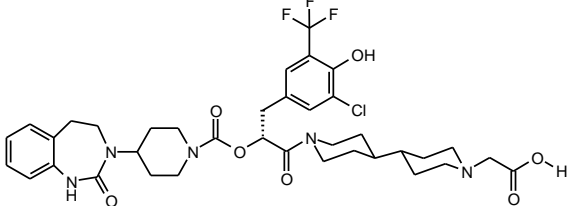
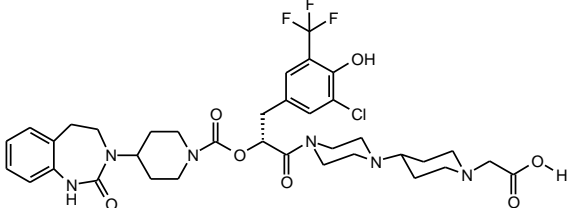
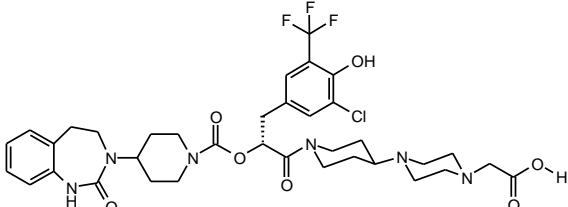
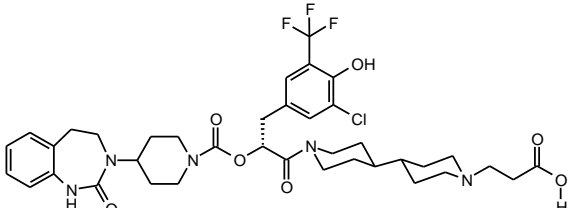
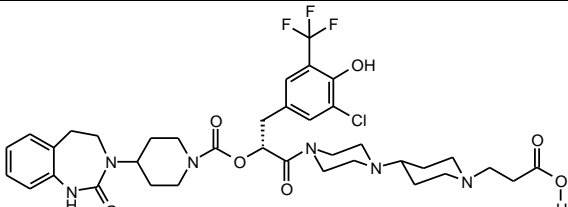
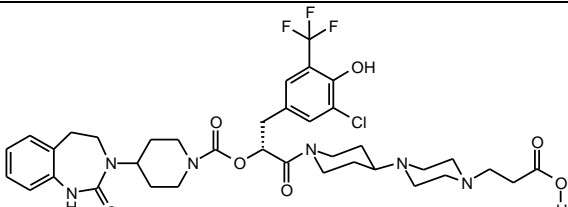
їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх гідрати, їх суміші і їх солі, а також гідрати солей, перш за все їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами.

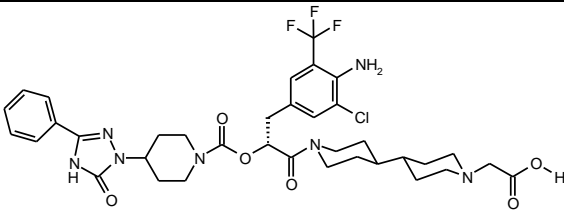
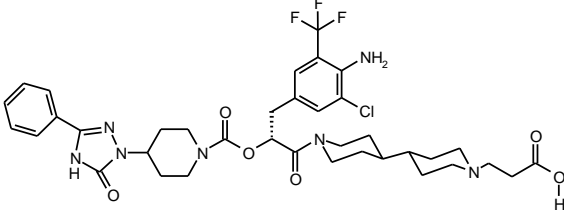
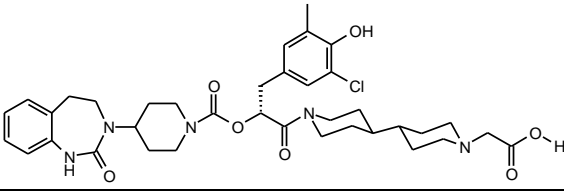
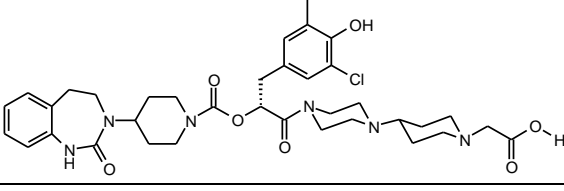
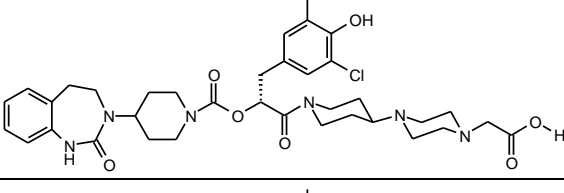
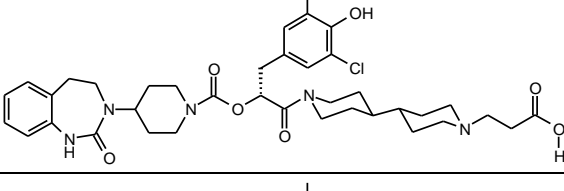
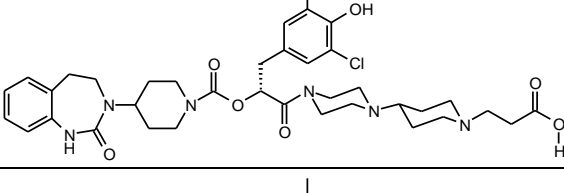
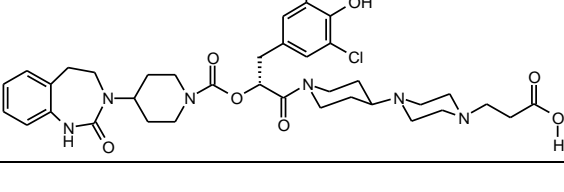
8. CGRP-антагоністи загальної формули I за п.1 з групи, що включає

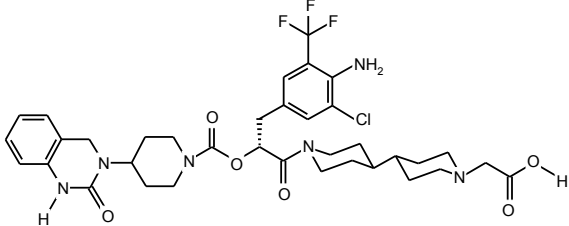
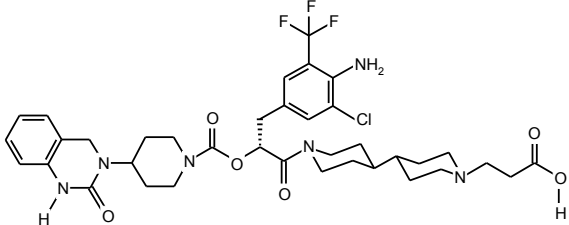
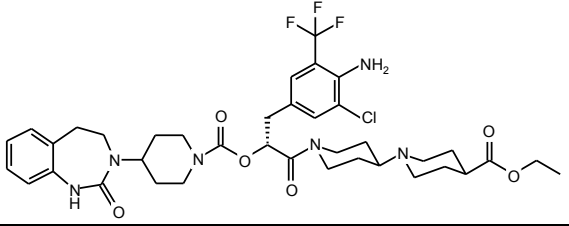
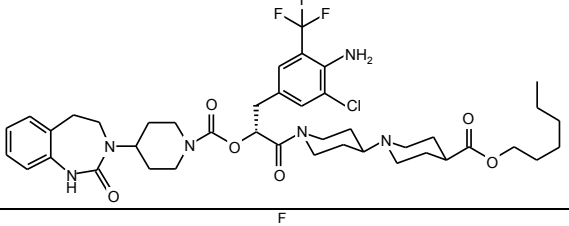
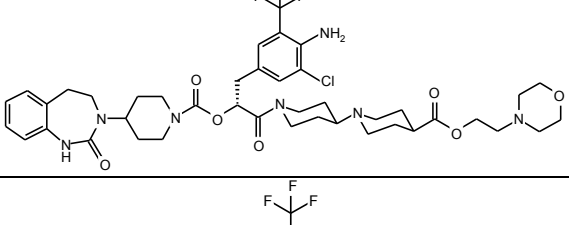
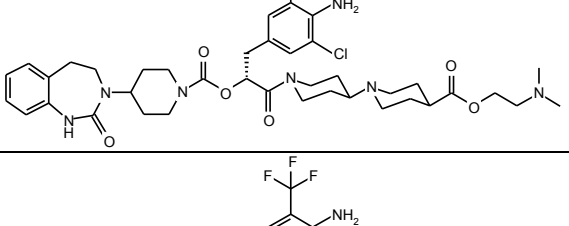
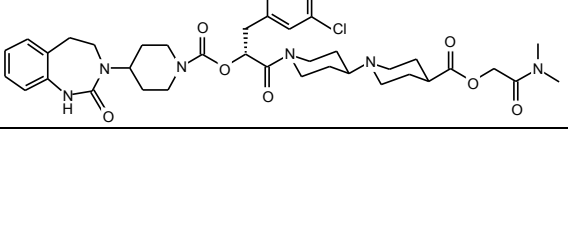
№	Структура
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	

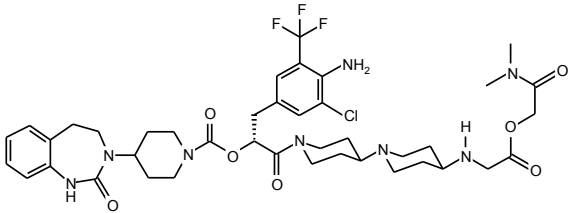
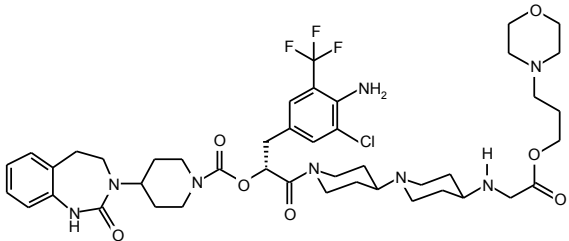
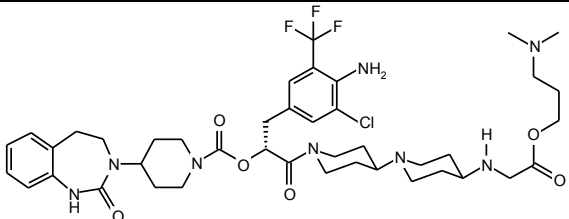
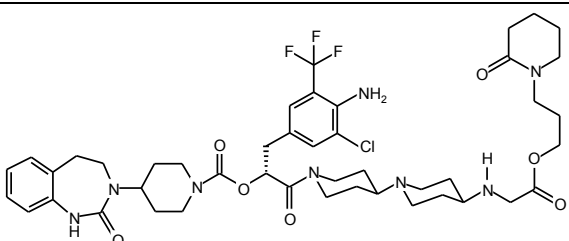
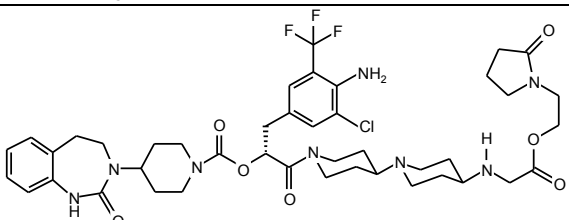
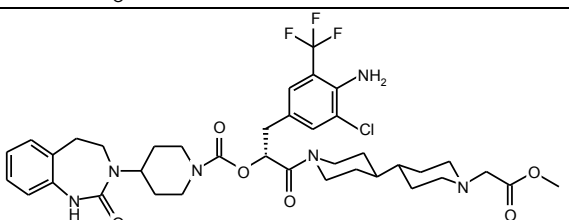
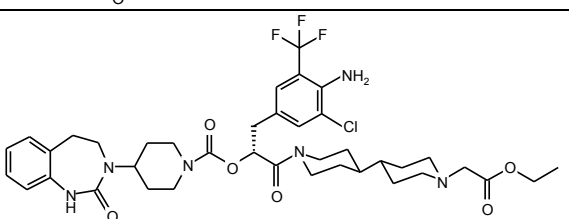
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	

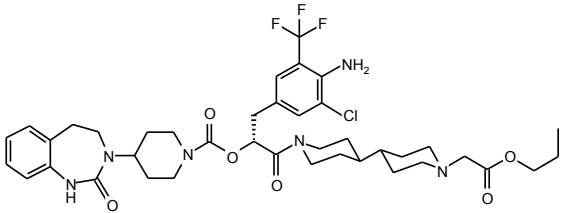
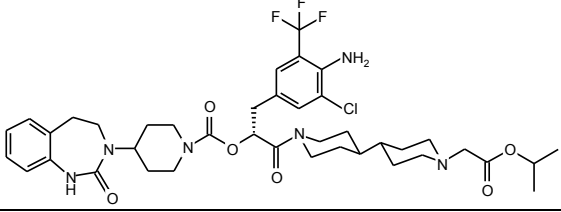
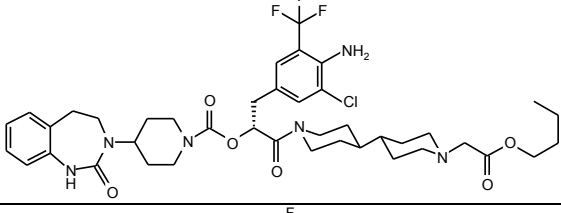
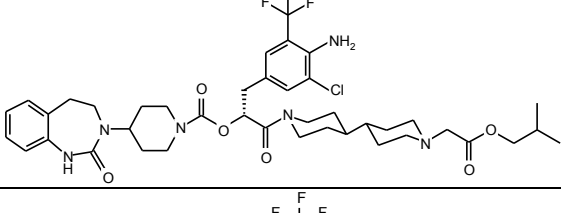
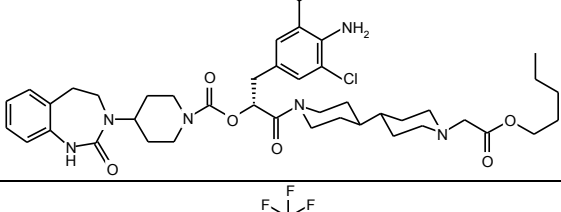
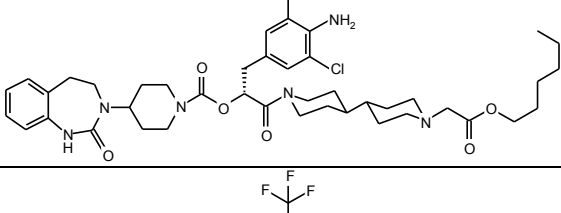
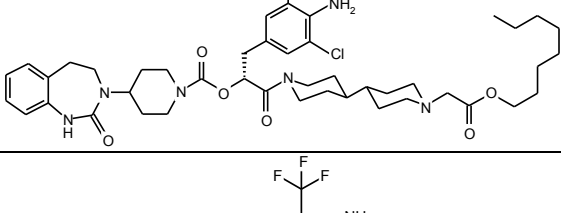
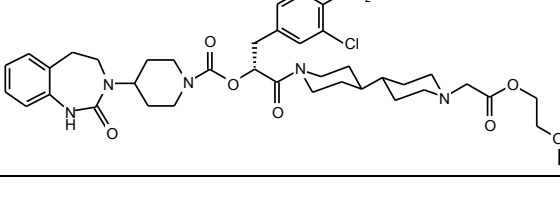
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	

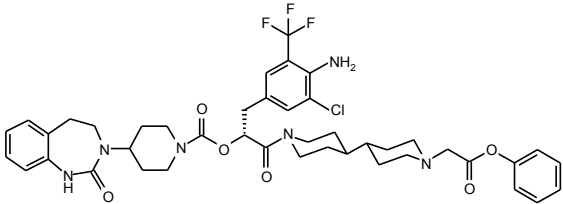
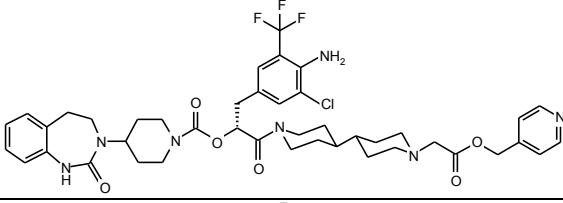
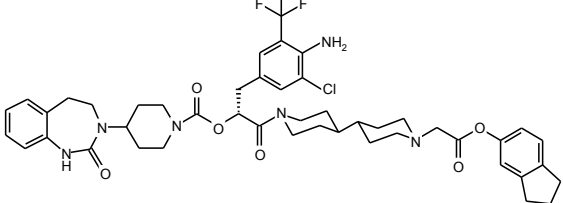
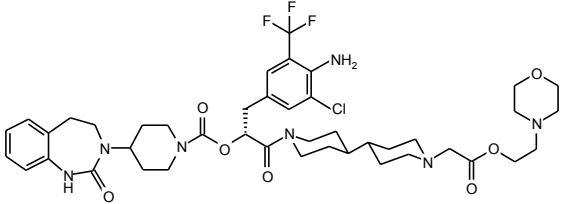
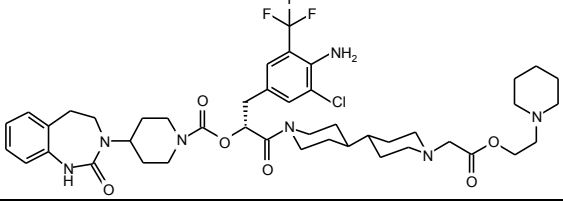
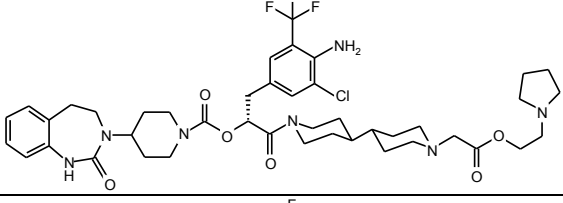
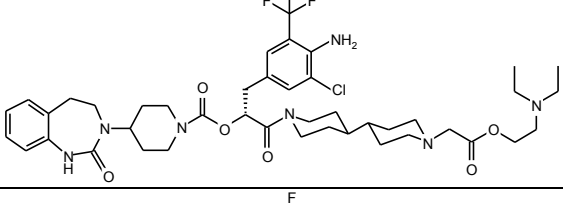
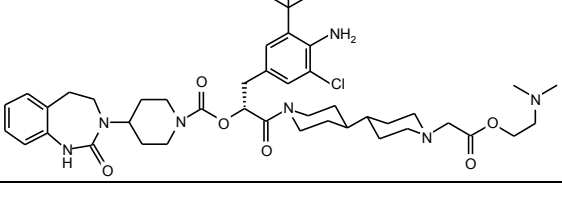
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	

(30)	
(31)	
(32)	
(33)	
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	

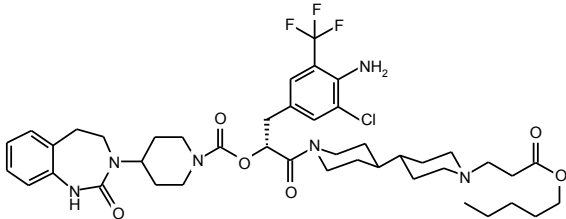
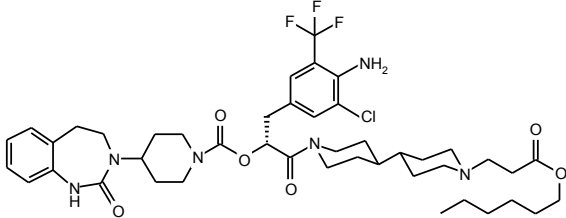
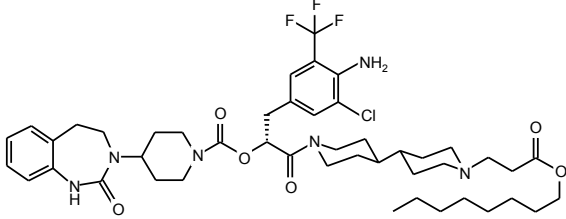
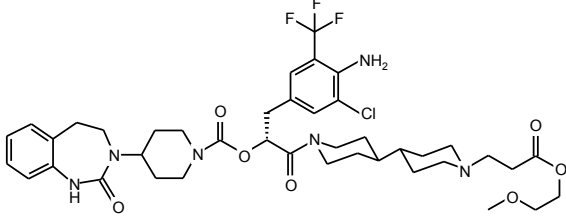
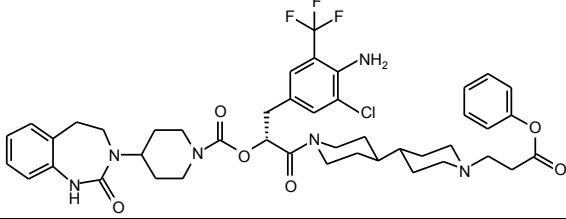
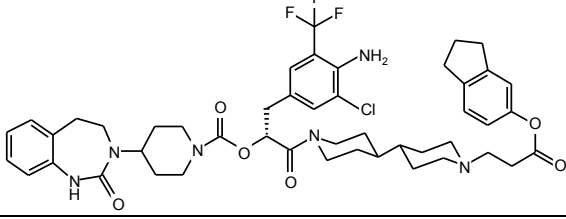
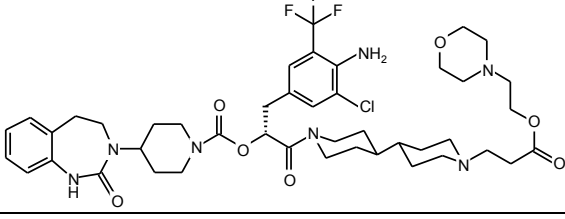
№	Структура
(38)	
(39)	
(40)	
(41)	
(42)	
(43)	
(44)	

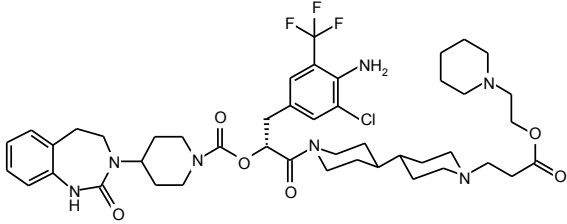
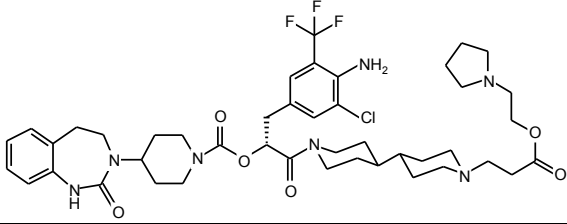
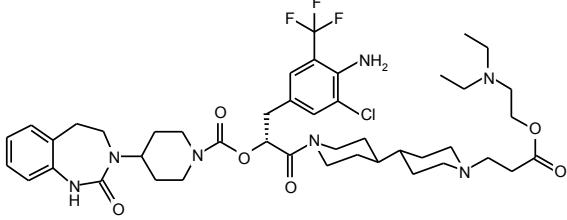
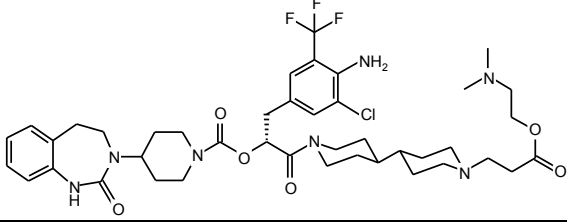
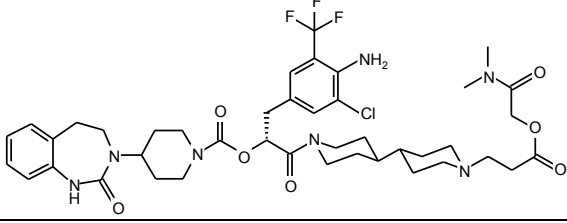
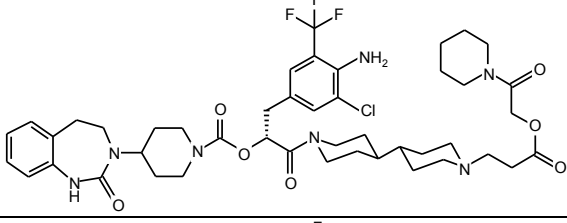
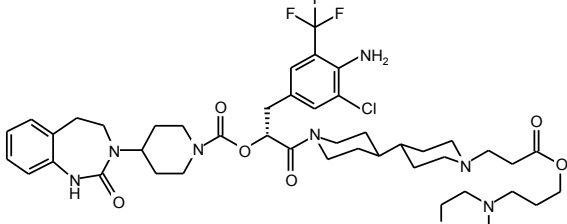
(53)	
(54)	
(55)	
(56)	
(57)	
(58)	
(59)	

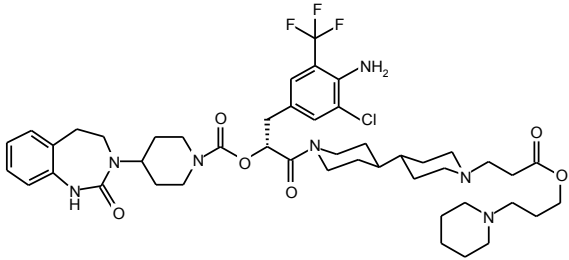
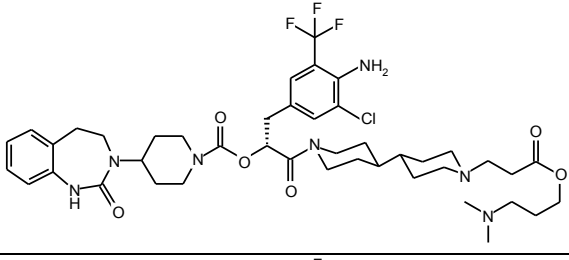
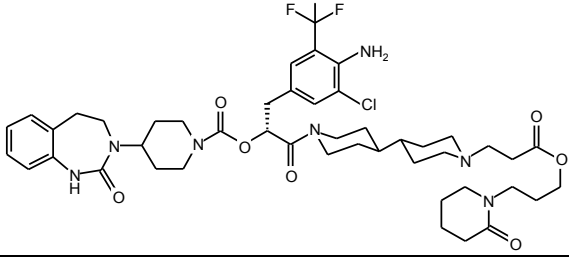
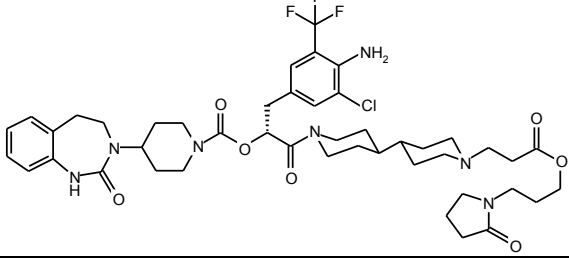
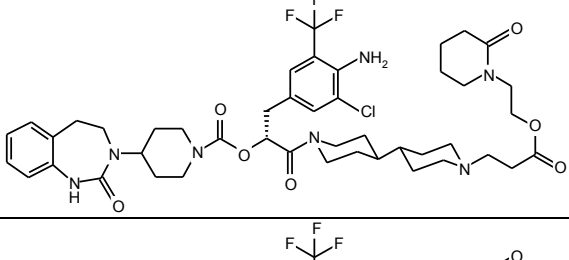
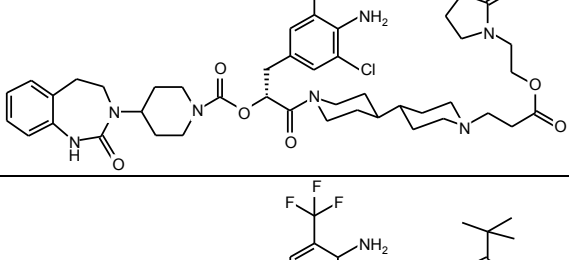
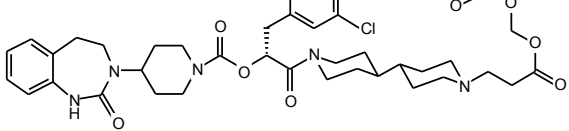
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	
(64)	
(65)	
(66)	
(67)	

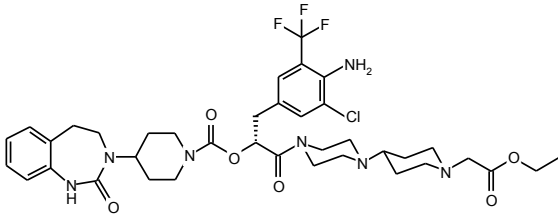
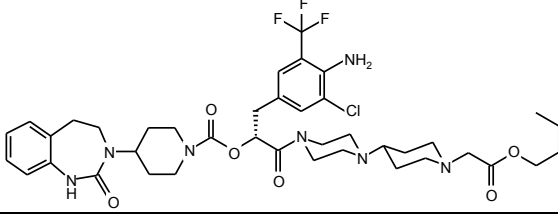
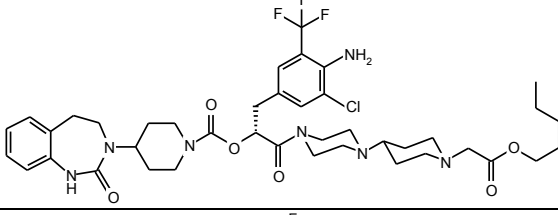
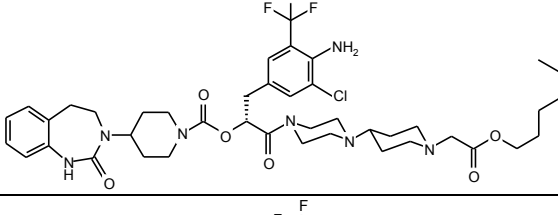
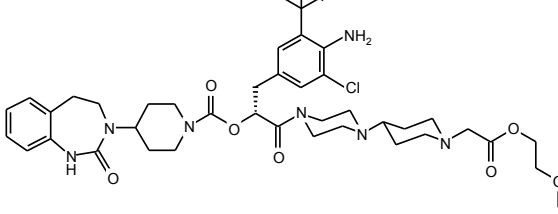
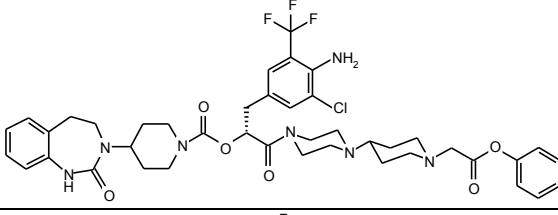
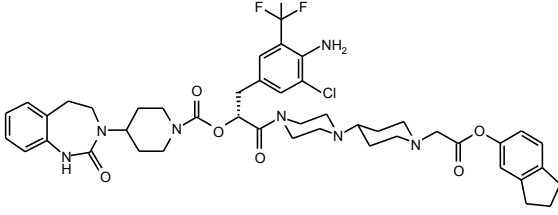
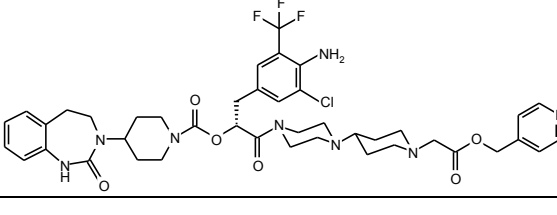
(68)	
(69)	
(70)	
(71)	
(72)	
(73)	
(74)	
(75)	

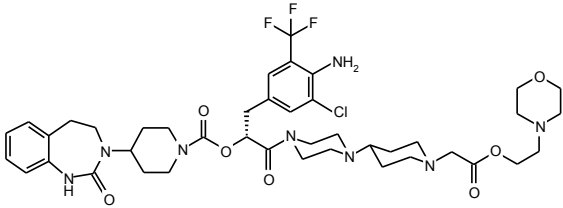
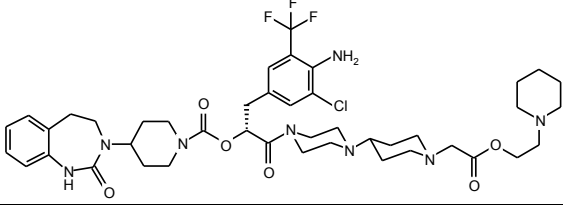
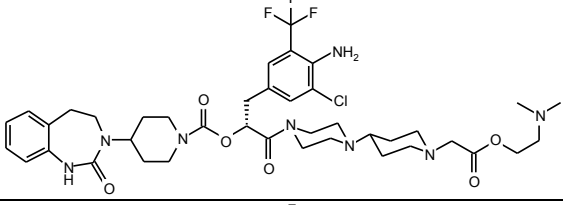
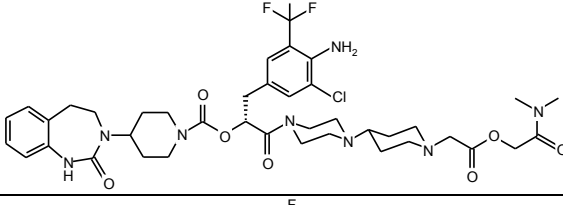
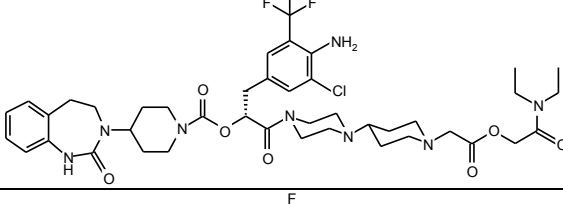
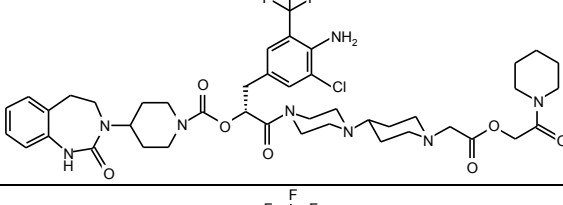
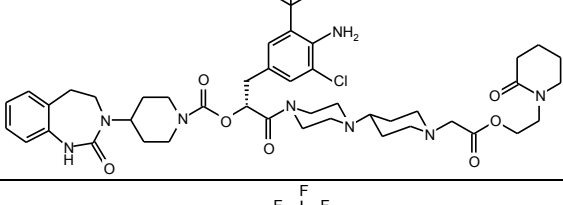
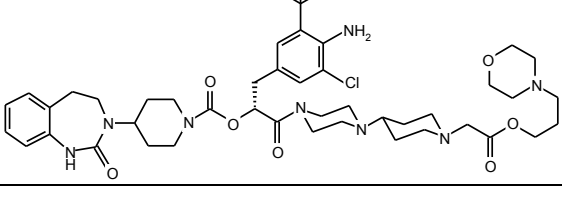
[illegible]

(91)	
(92)	
(93)	
(94)	
(95)	
(96)	
(97)	

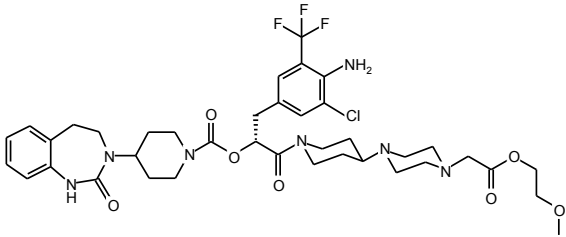
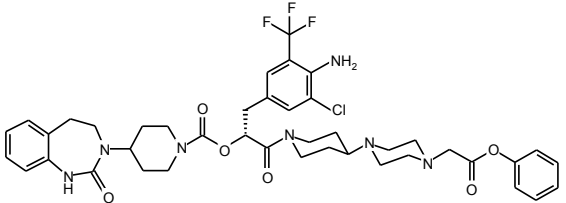
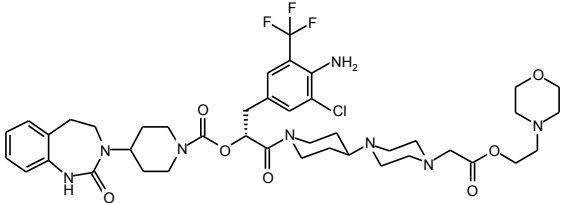
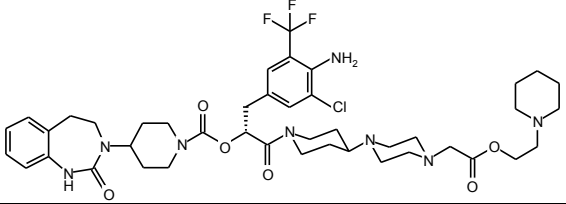
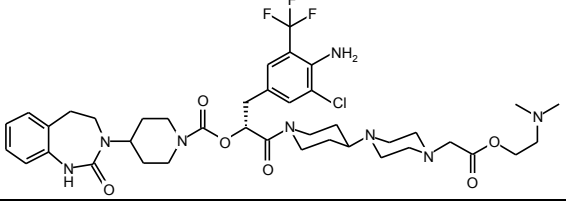
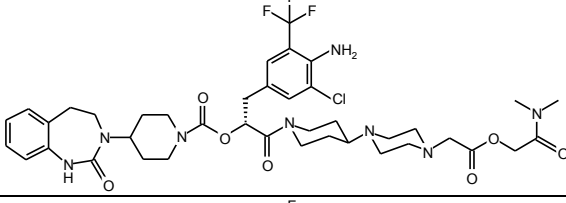
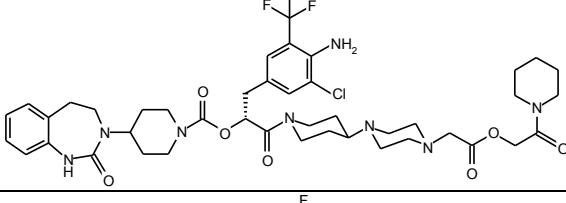
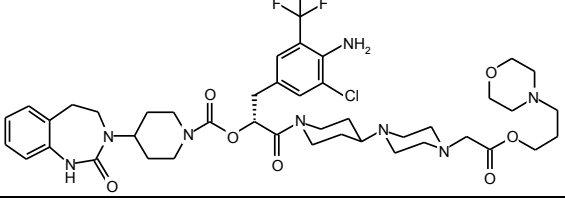
(98)	
(99)	
(100)	
(101)	
(102)	
(103)	
(104)	

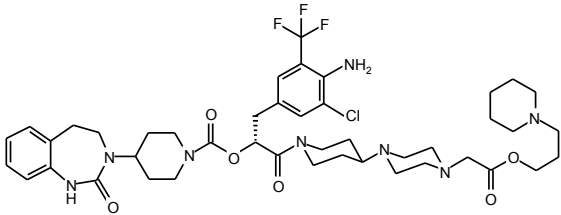
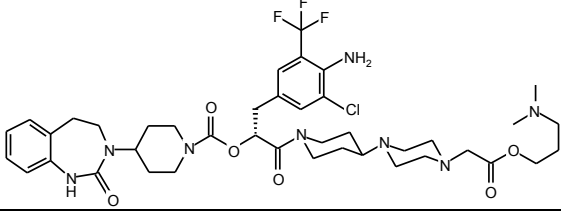
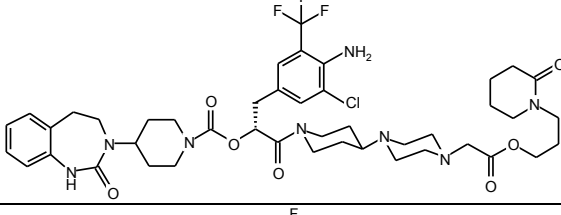
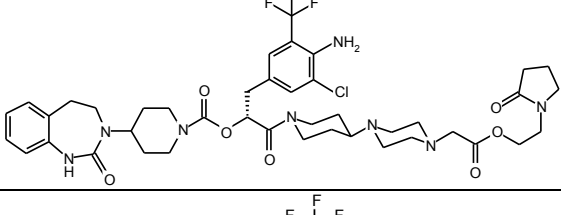
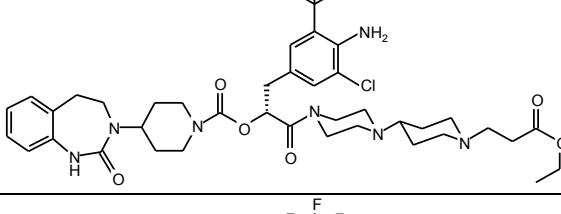
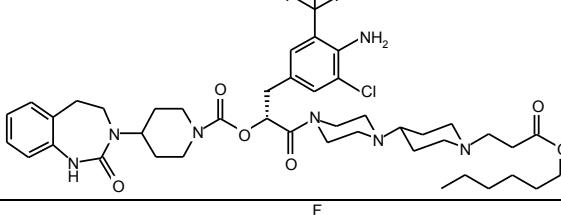
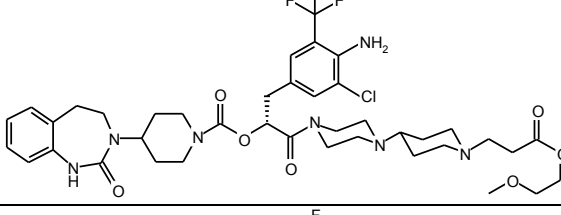
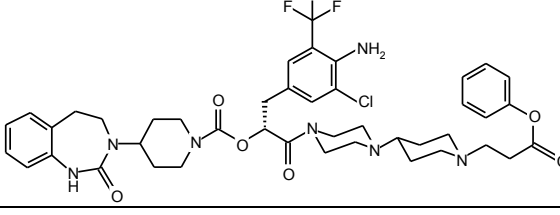
(105)	
(106)	
(107)	
(108)	
(109)	
(110)	
(111)	

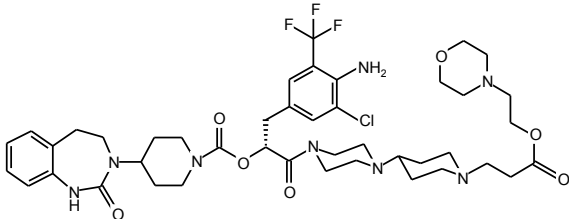
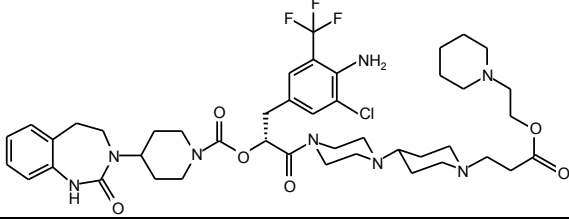
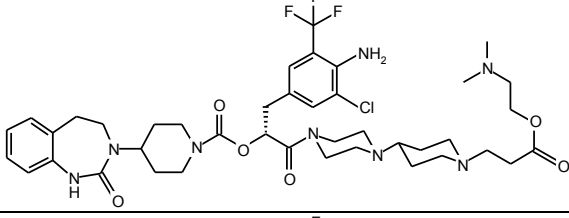
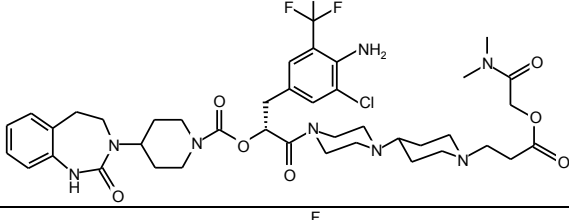
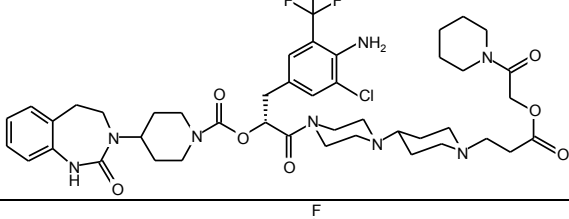
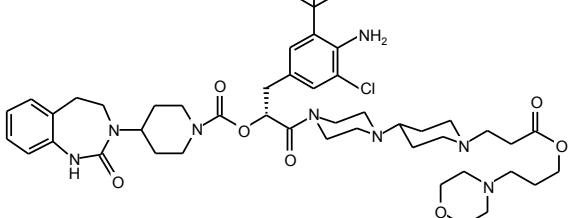
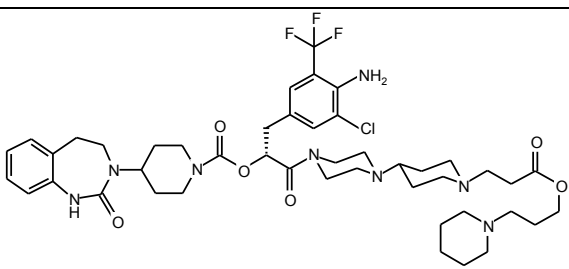
(112)	
(113)	
(114)	
(115)	
(116)	
(117)	
(118)	
(119)	

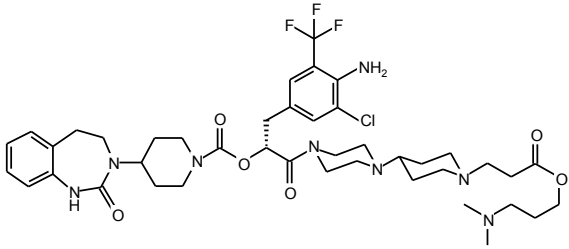
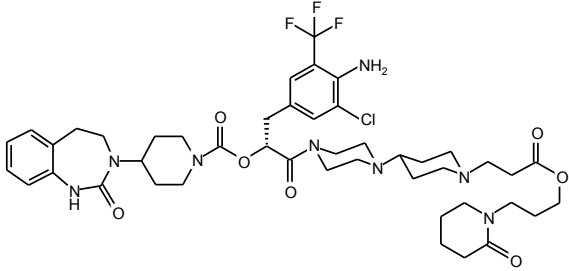
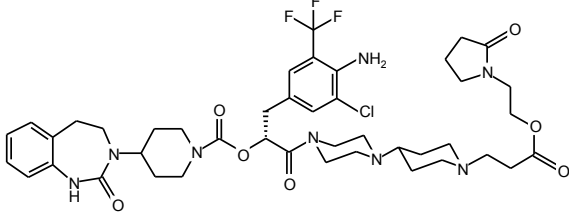
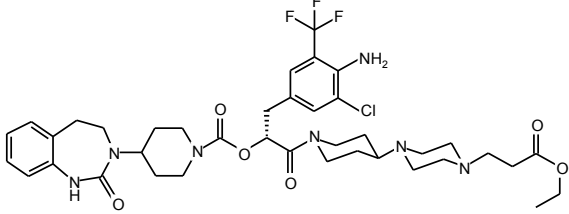
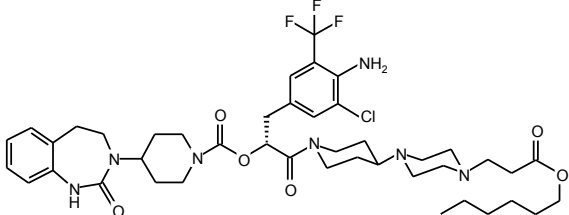
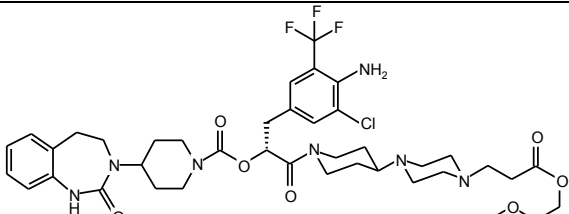
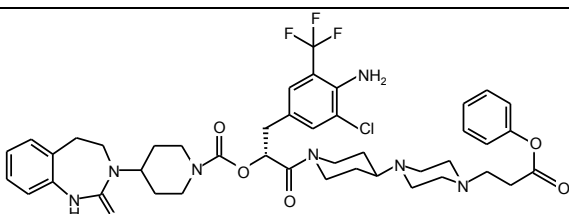
(120)	
(121)	
(122)	
(123)	
(124)	
(125)	
(126)	
(127)	

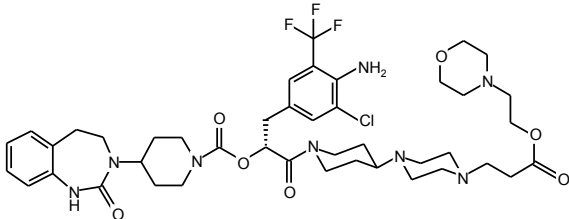
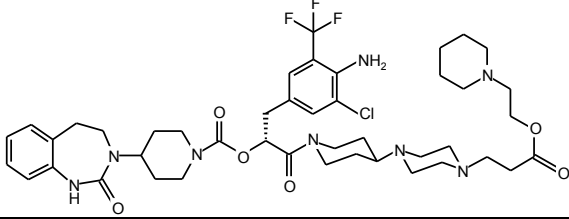
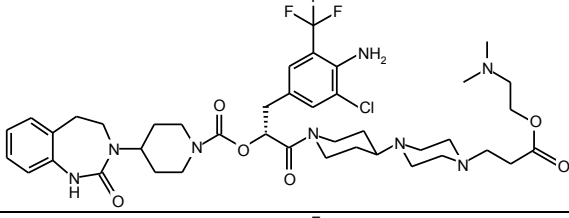
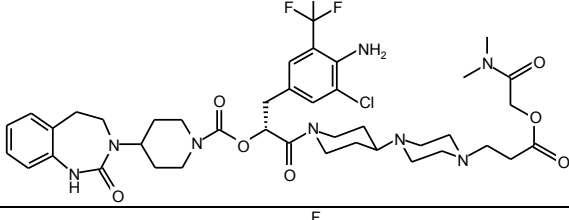
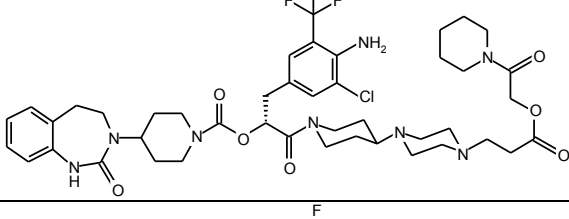
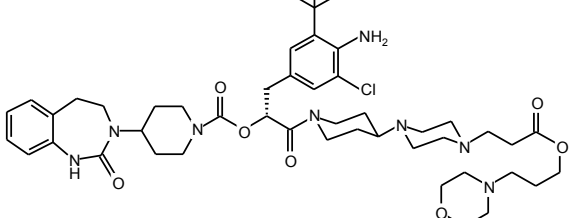
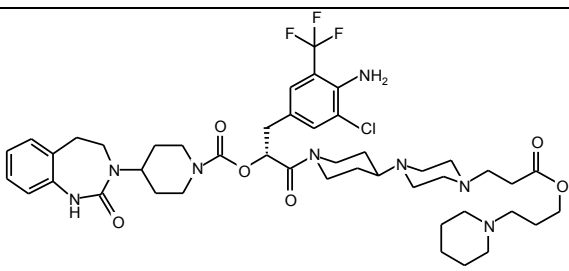
(128)	
(129)	
(130)	
(131)	
(132)	
(133)	
(134)	
(135)	

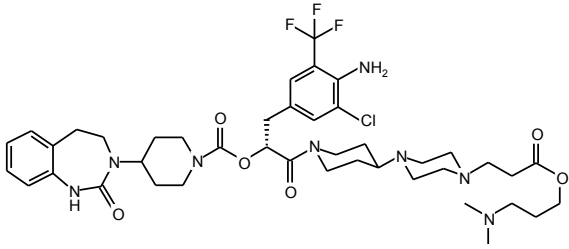
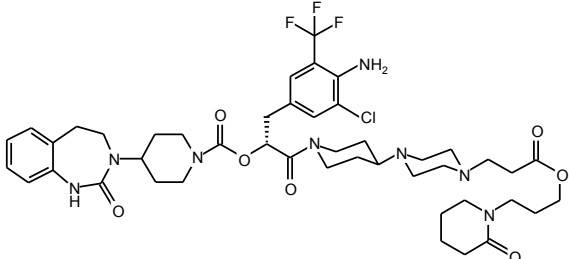
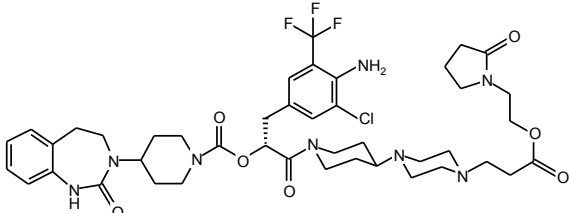
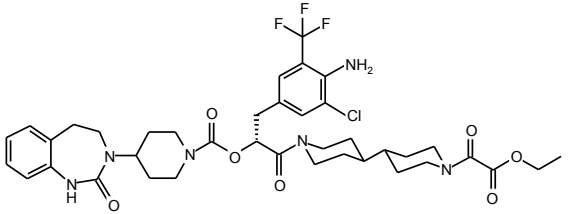
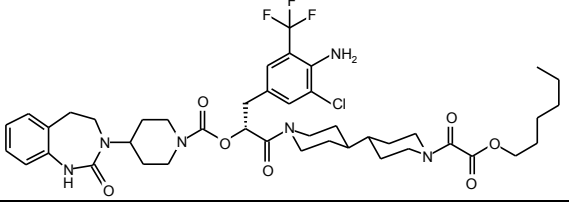
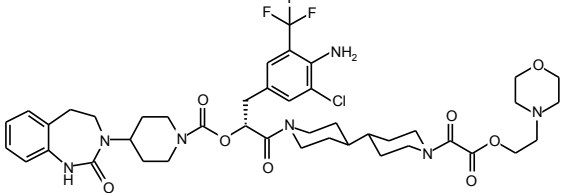
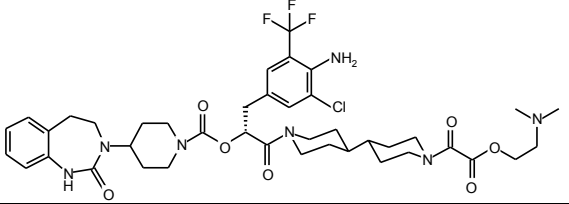
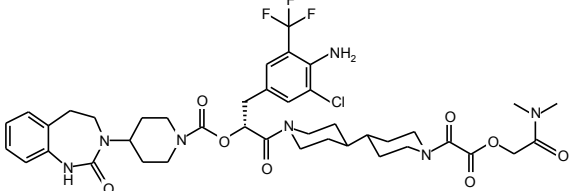
(136)	
(137)	
(138)	
(139)	
(140)	
(141)	
(142)	
(143)	

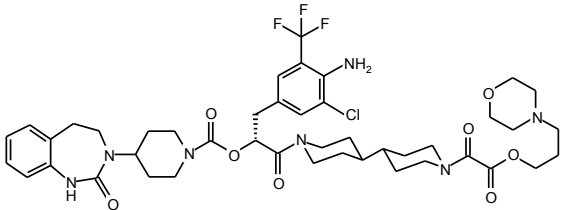
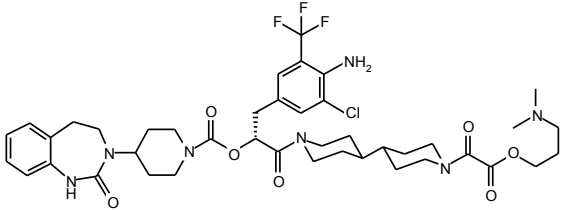
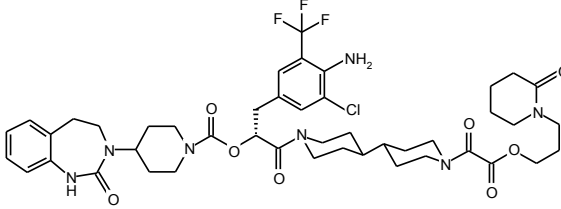
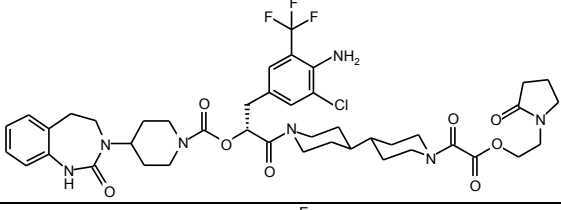
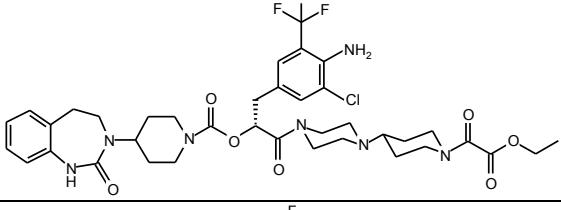
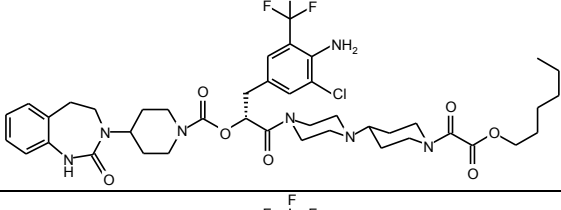
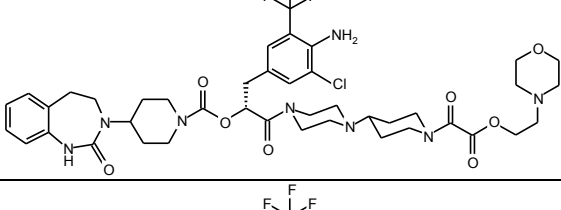
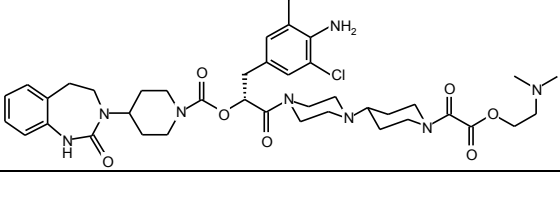
(144)	
(145)	
(146)	
(147)	
(148)	
(149)	
(150)	
(151)	

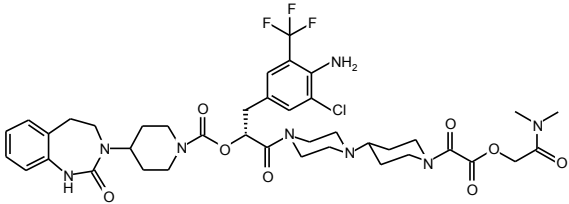
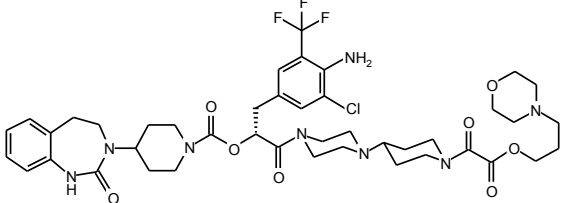
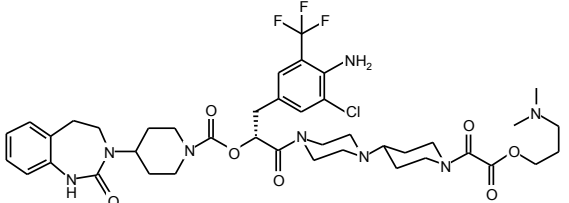
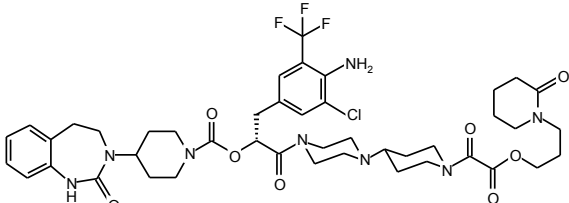
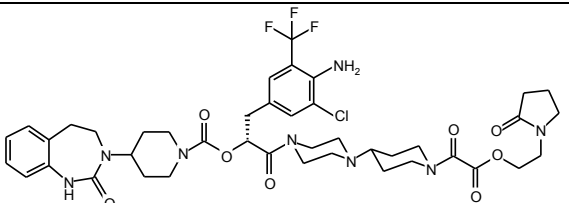
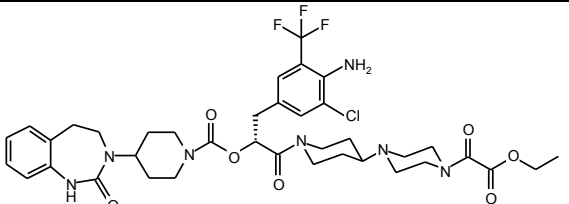
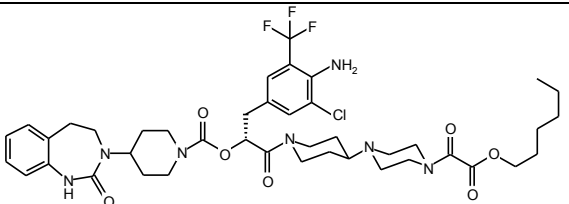
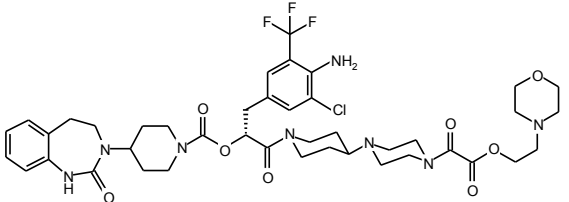
(152)	
(153)	
(154)	
(155)	
(156)	
(157)	
(158)	

(159)	
(160)	
(161)	
(162)	
(163)	
(164)	
(165)	

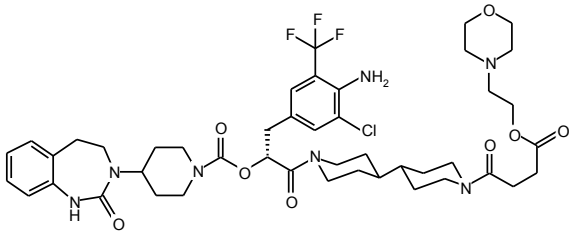
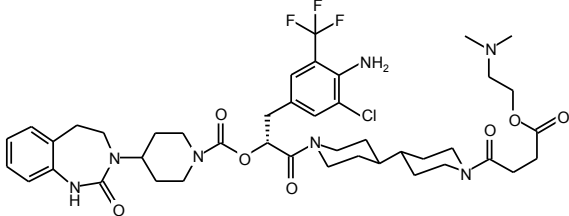
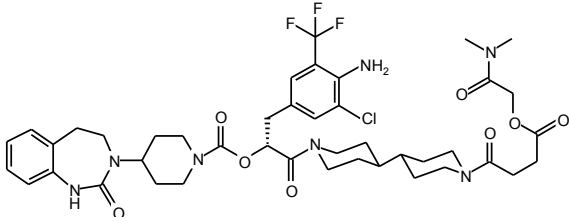
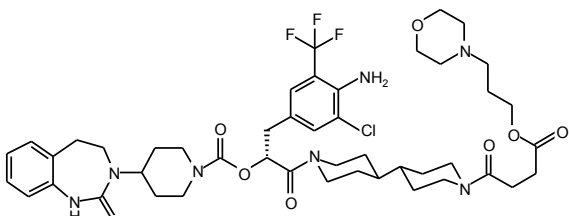
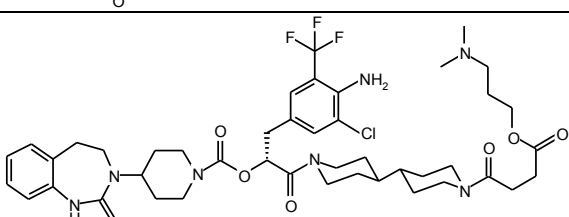
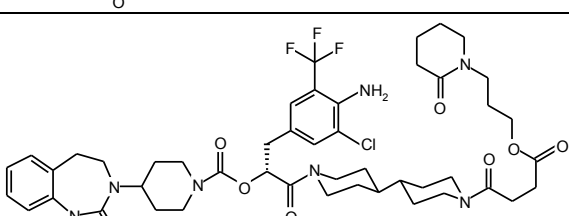
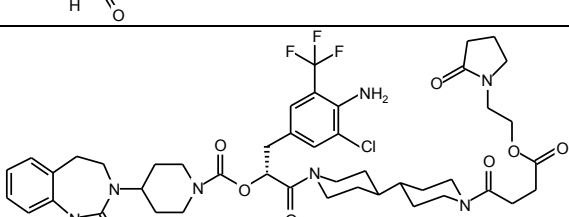
(166)	
(167)	
(168)	
(169)	
(170)	
(171)	
(172)	

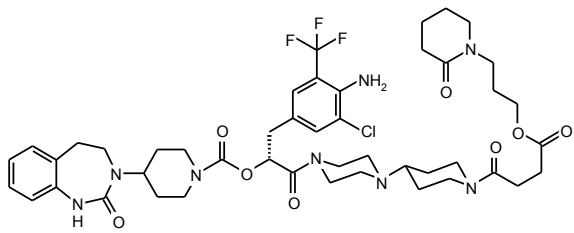
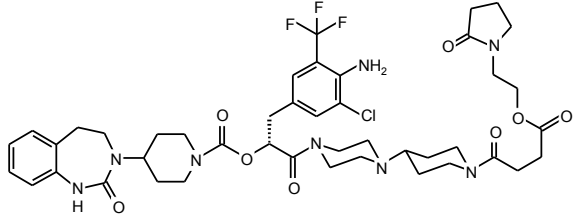
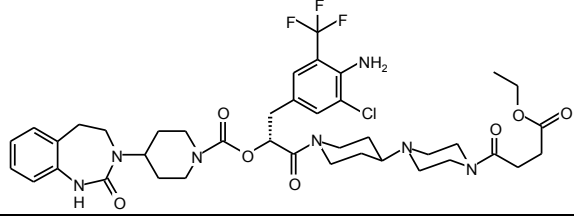
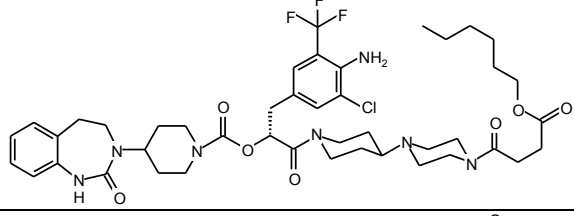
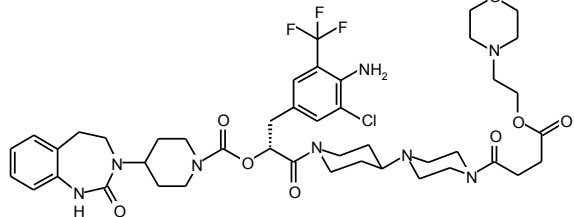
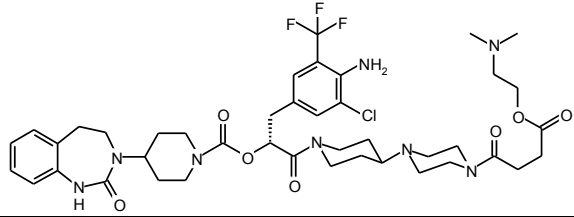
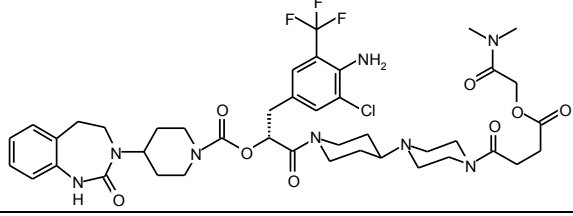
(173)	
(174)	
(175)	
(176)	
(177)	
(178)	
(179)	
(180)	

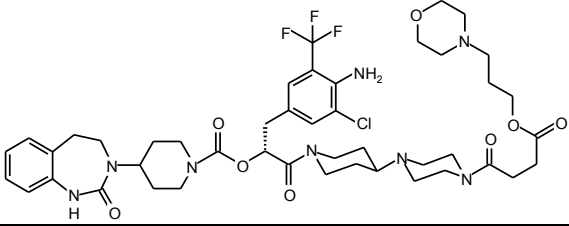
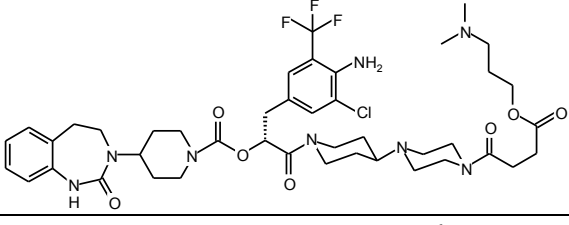
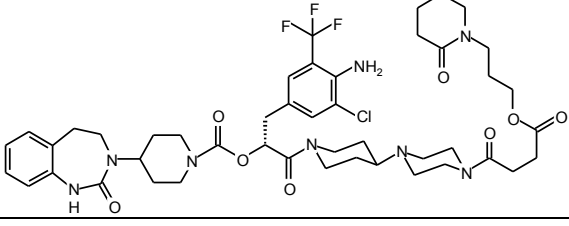
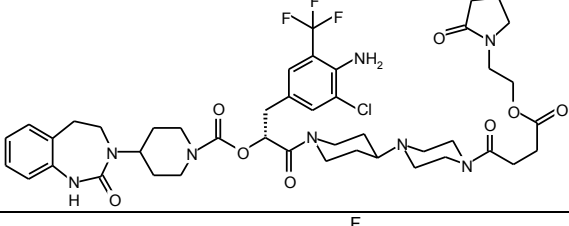
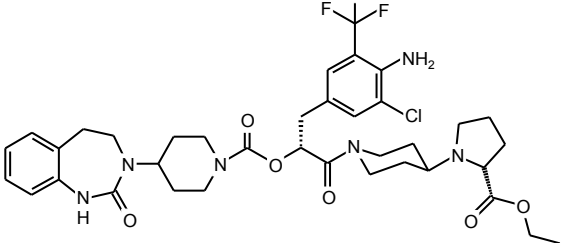
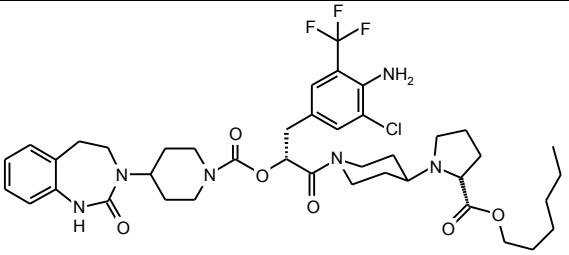
(181)	
(182)	
(183)	
(184)	
(185)	
(186)	
(187)	
(188)	

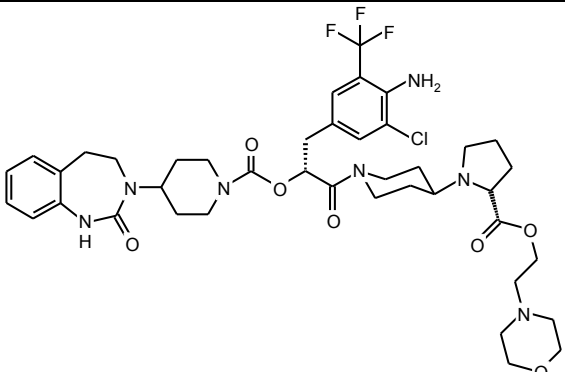
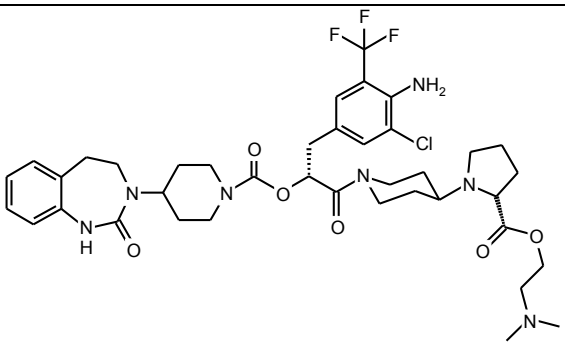
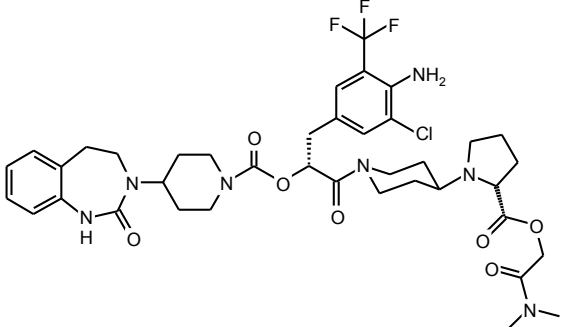
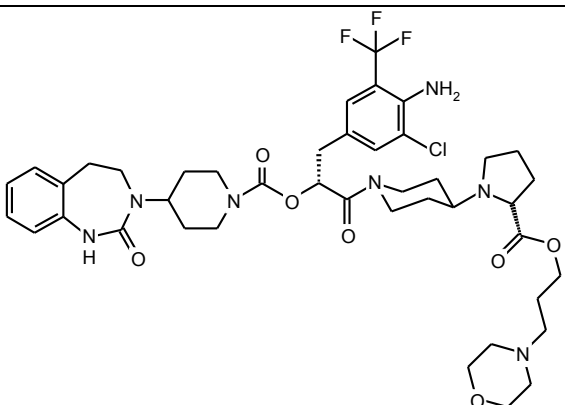
(189)	
(190)	
(191)	
(192)	
(193)	
(194)	
(195)	
(196)	

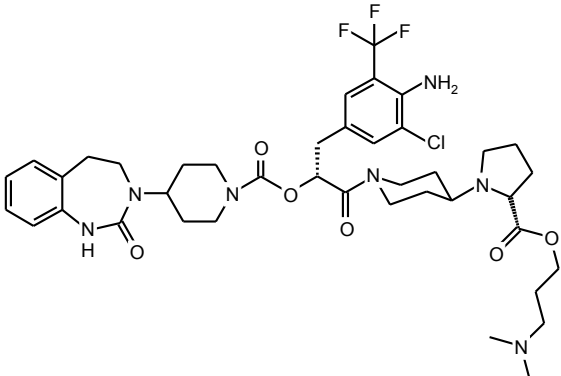
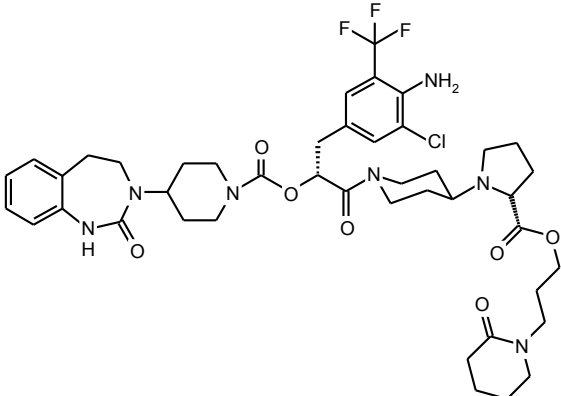
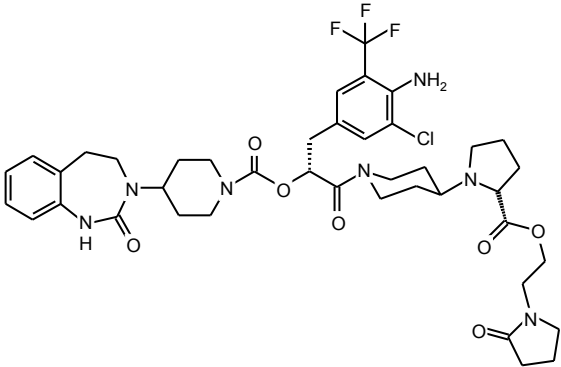
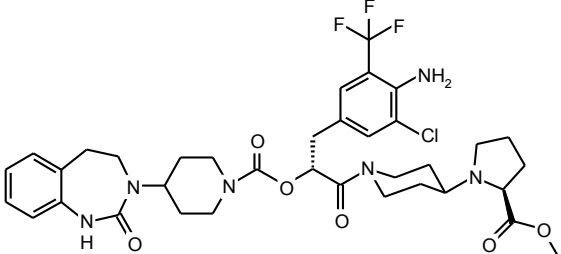
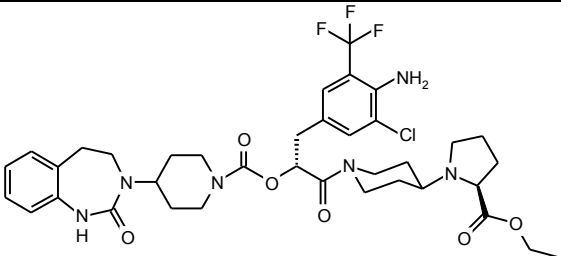
(197)	
(198)	
(199)	
(200)	
(201)	
(202)	
(203)	
(204)	

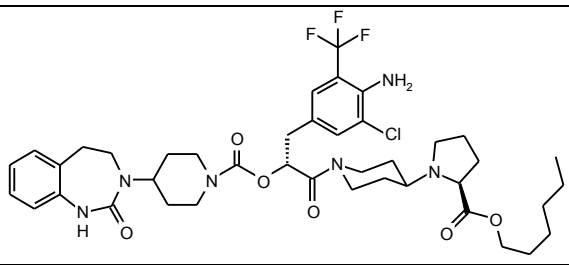
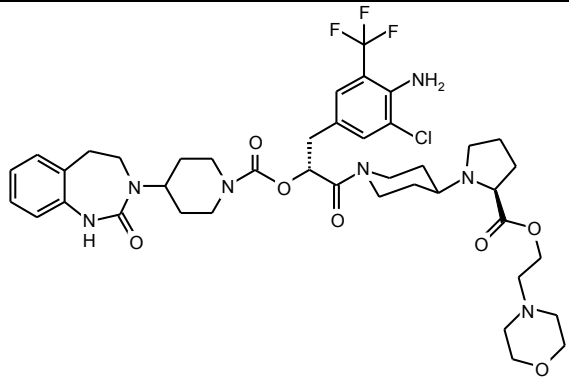
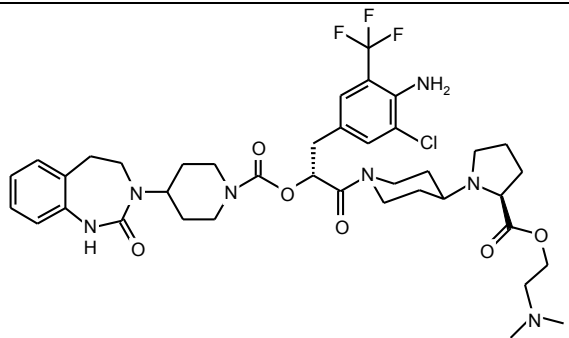
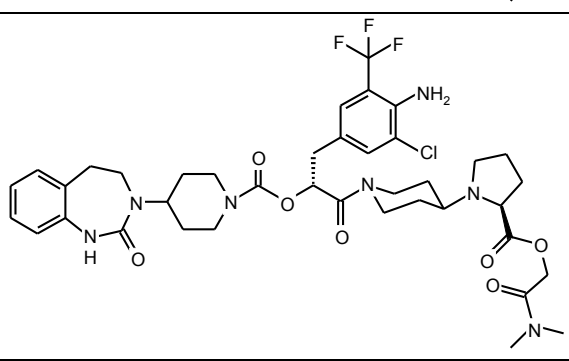
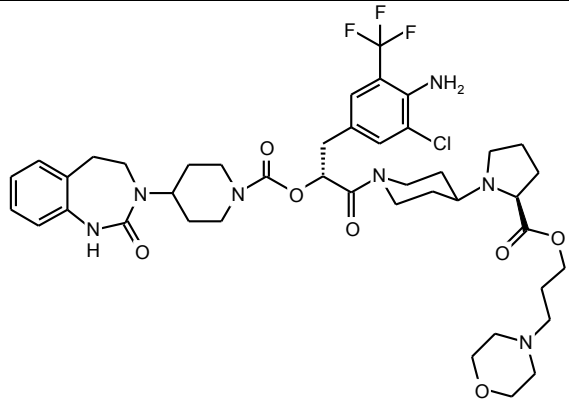
(205)	
(206)	
(207)	
(208)	
(209)	
(210)	
(211)	

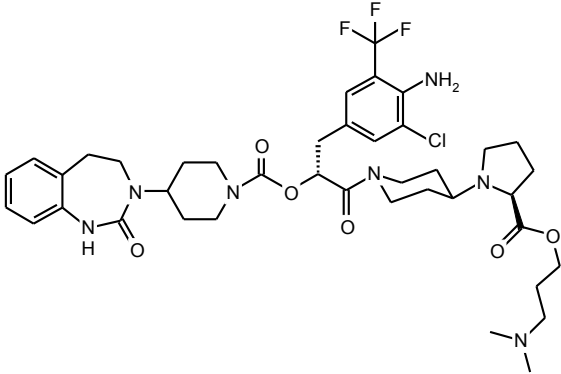
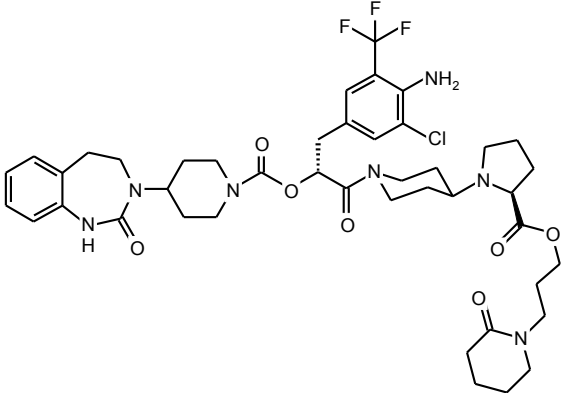
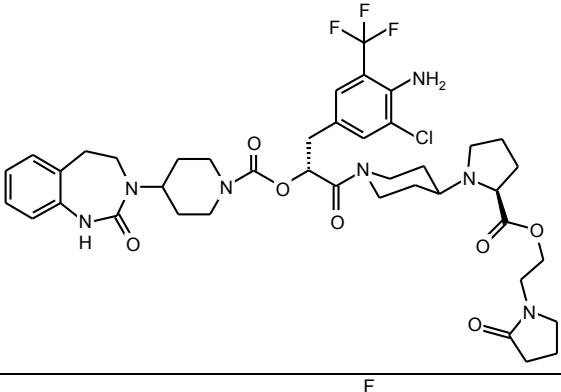
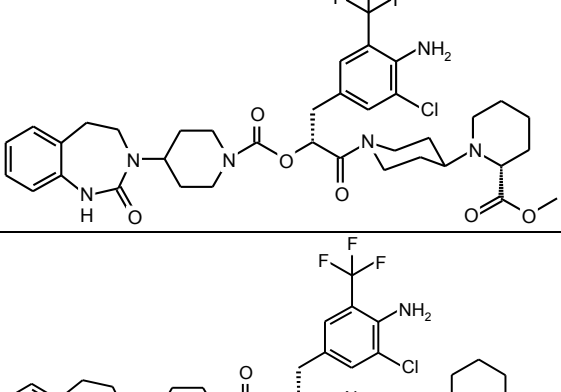
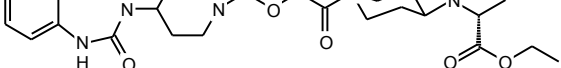
(219)	
(220)	
(221)	
(222)	
(223)	
(224)	
(225)	

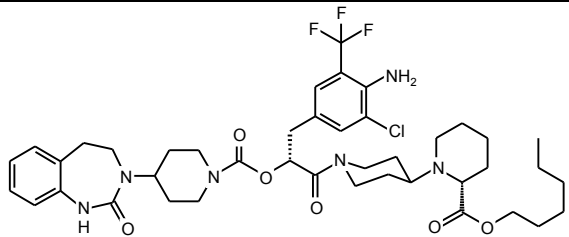
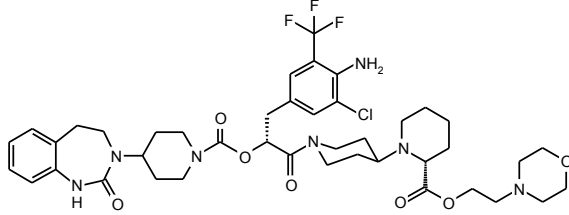
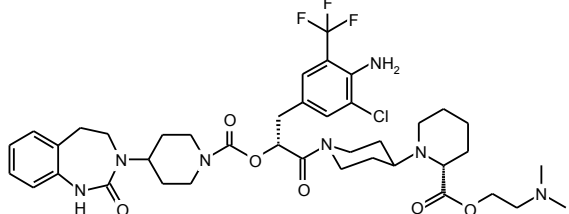
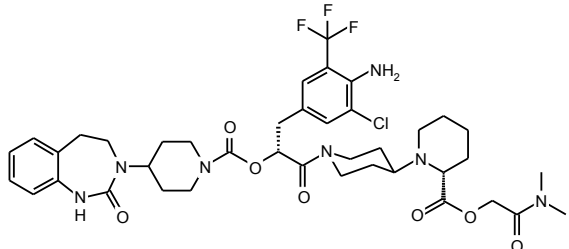
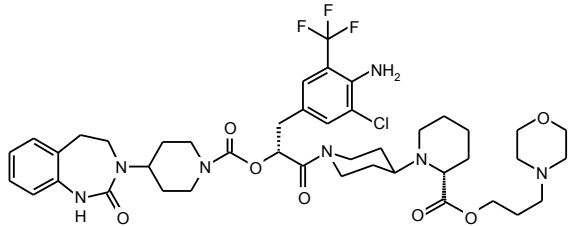
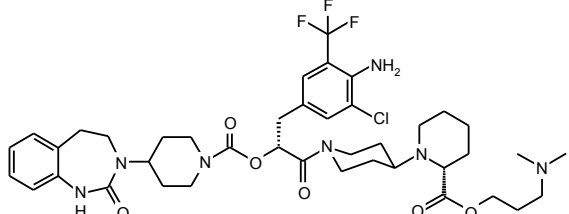
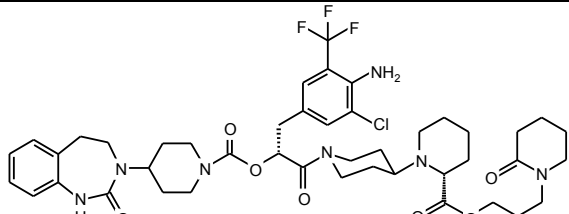
(226)	
(227)	
(228)	
(229)	
(230)	
(231)	

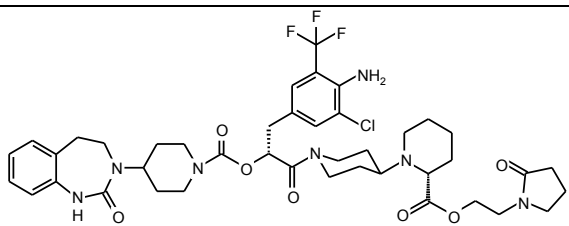
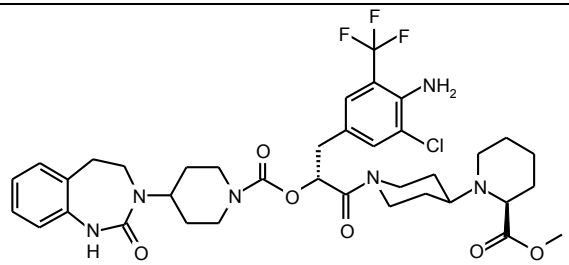
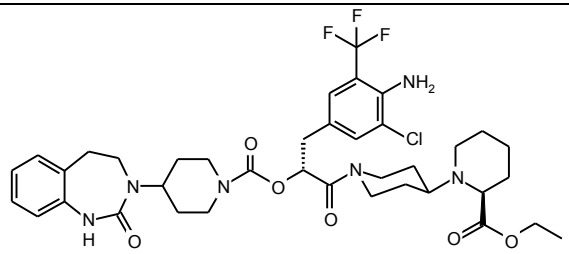
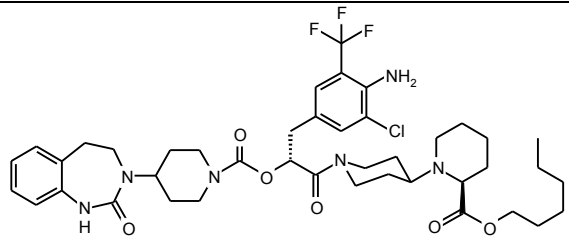
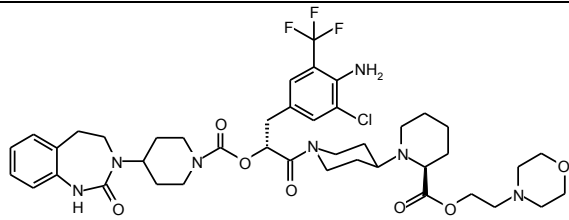
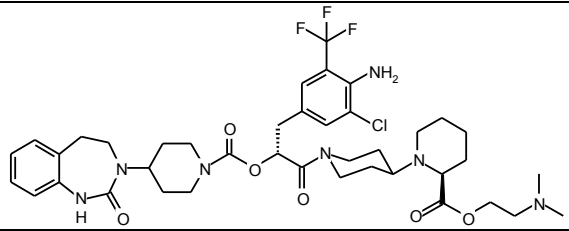
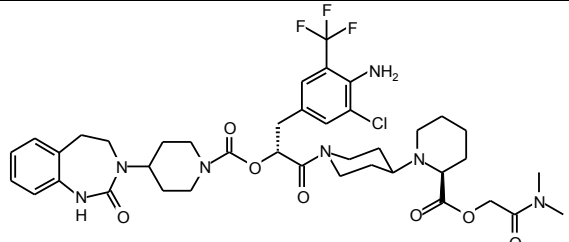
(232)	
(233)	
(234)	
(235)	

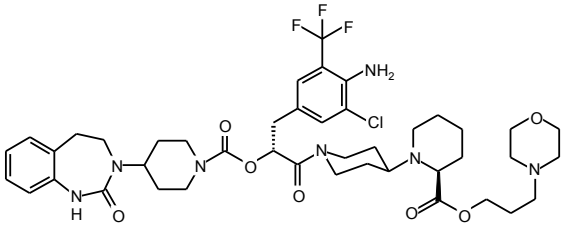
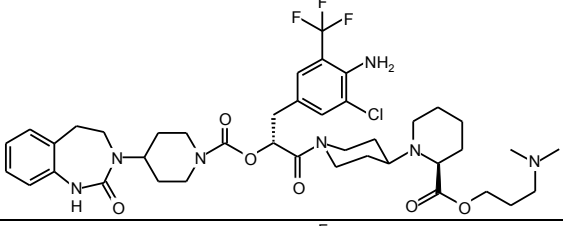
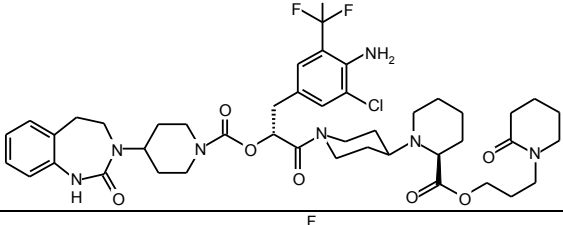
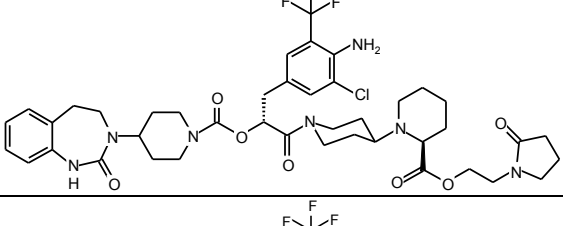
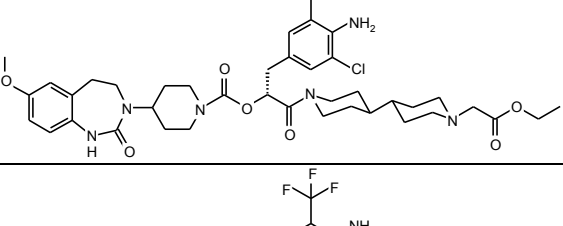
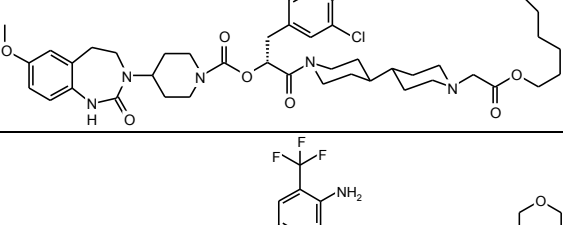
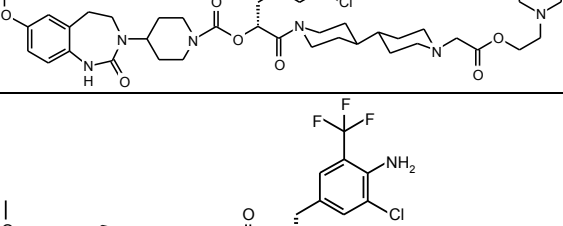
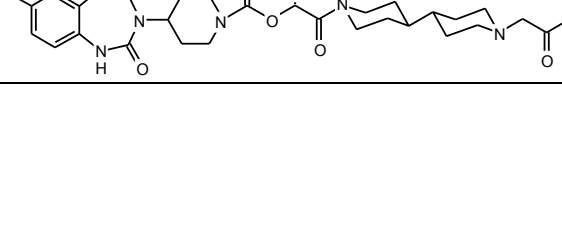
(236)	
(237)	
(238)	
(239)	
(240)	

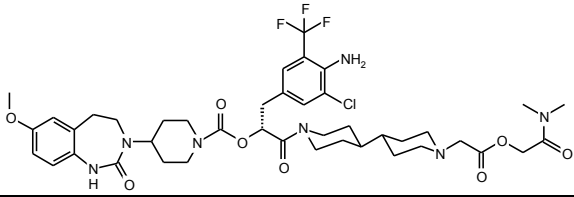
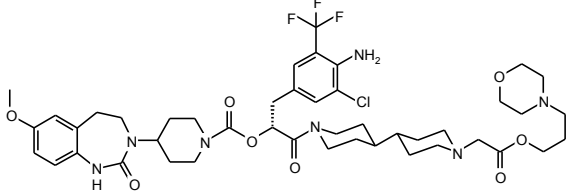
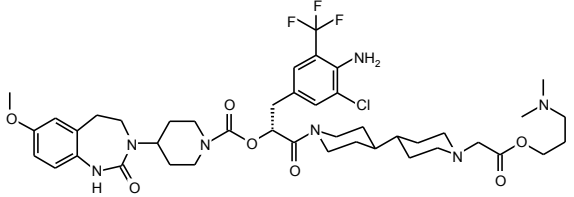
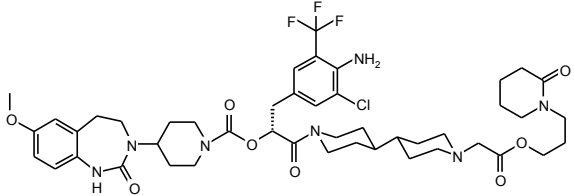
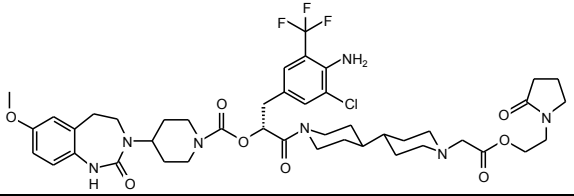
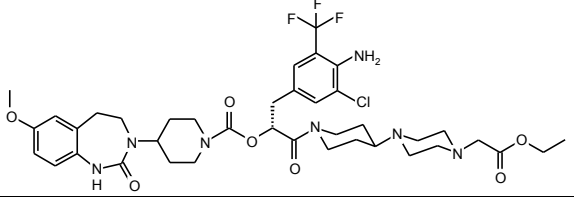
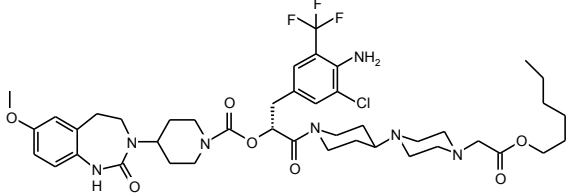
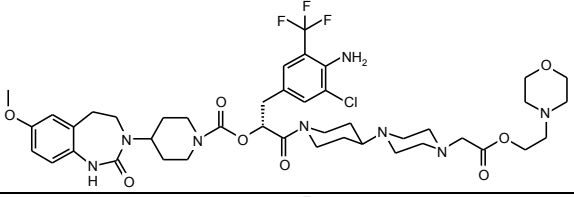
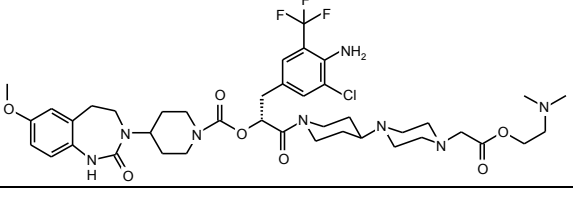
(241)	
(242)	
(243)	
(244)	
(245)	

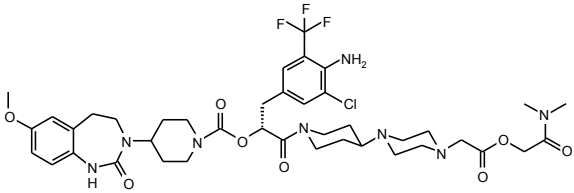
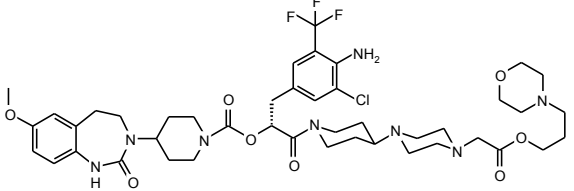
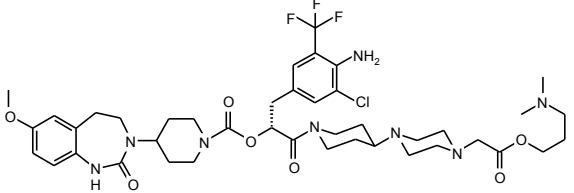
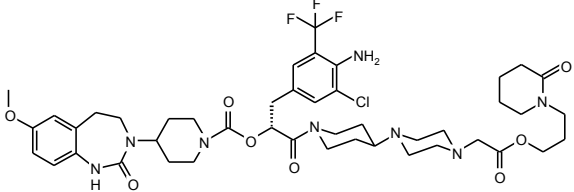
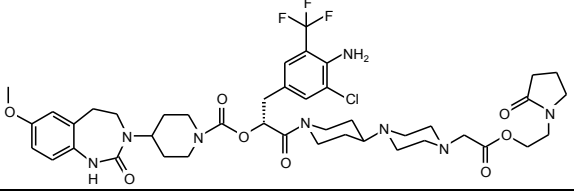
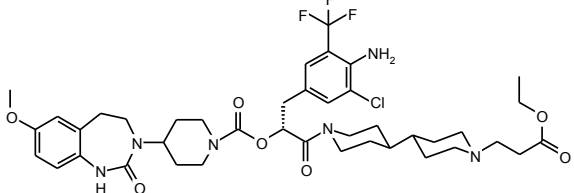
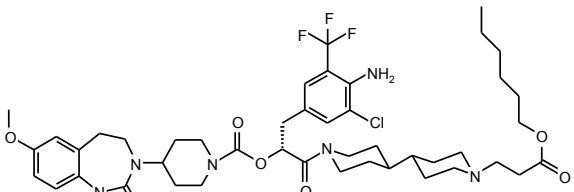
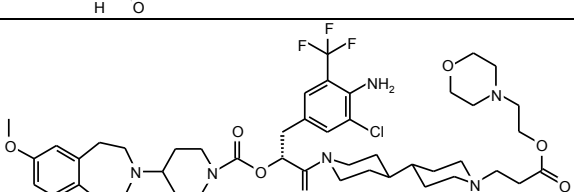
(246)	
(247)	
(248)	
(249)	
(250)	

(251)	
(252)	
(253)	
(254)	
(255)	
(256)	
(257)	

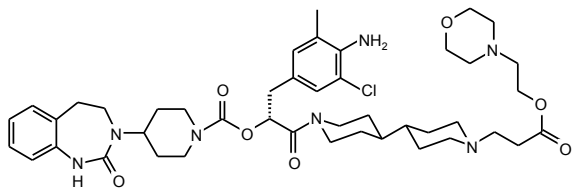
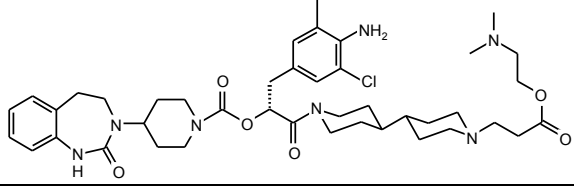
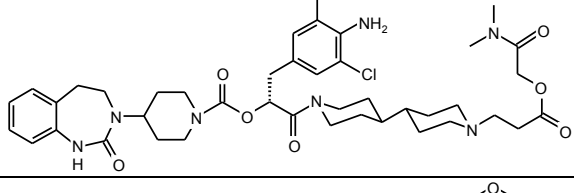
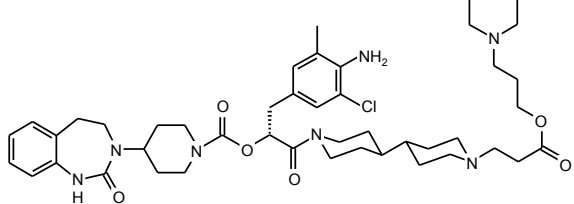
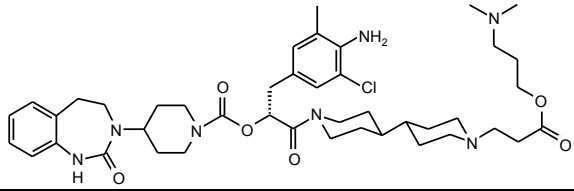
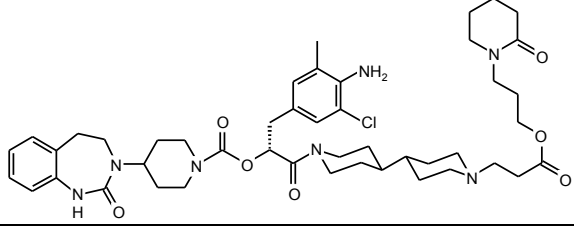
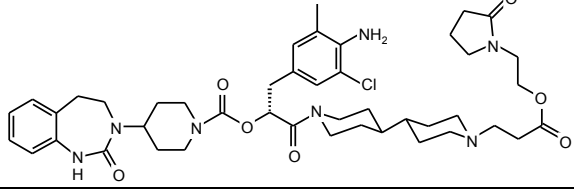
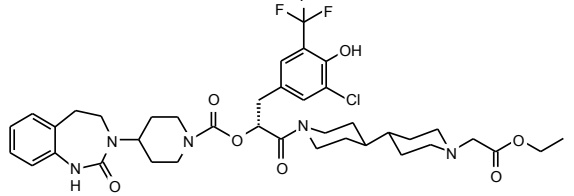
(258)	
(259)	
(260)	
(261)	
(262)	
(263)	
(264)	

(265)	
(266)	
(267)	
(268)	
(269)	
(270)	
(271)	
(272)	

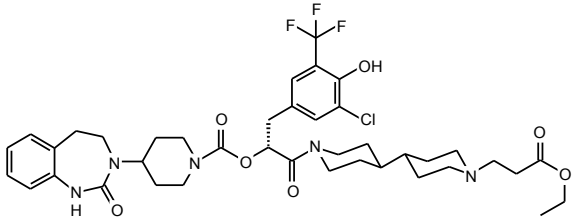
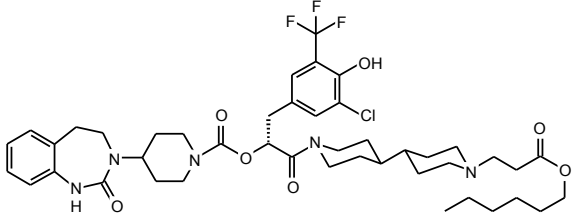
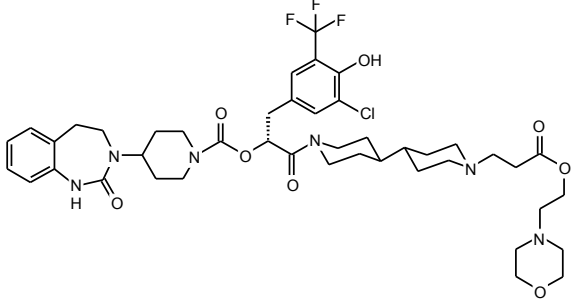
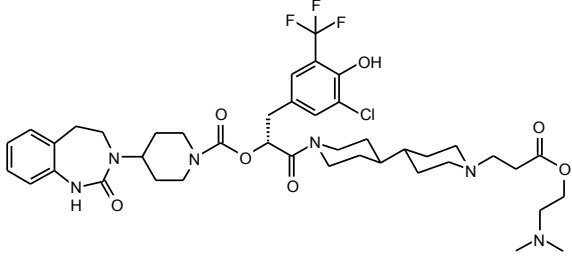
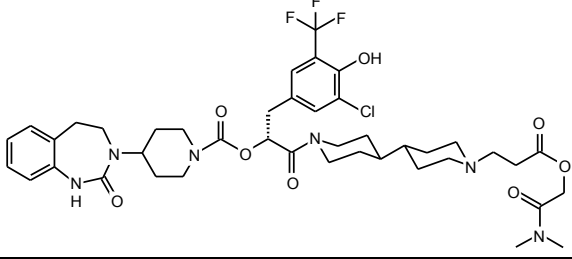
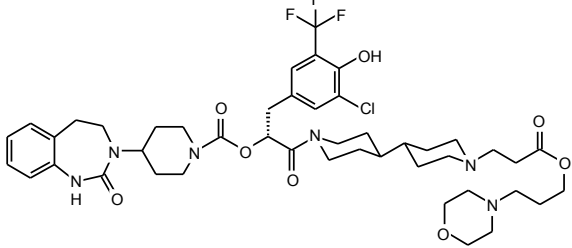
(273)	
(274)	
(275)	
(276)	
(277)	
(278)	
(279)	
(280)	
(281)	

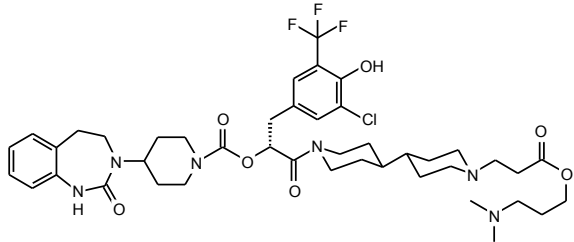
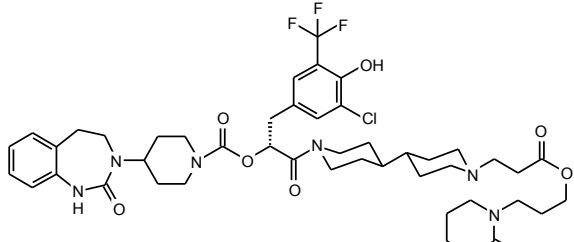
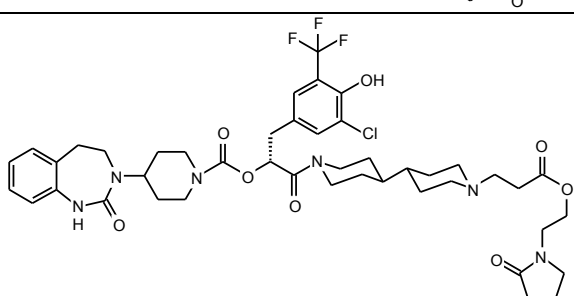
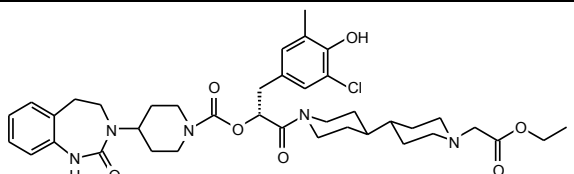
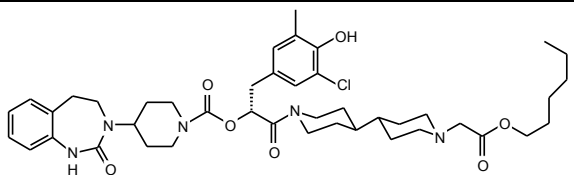
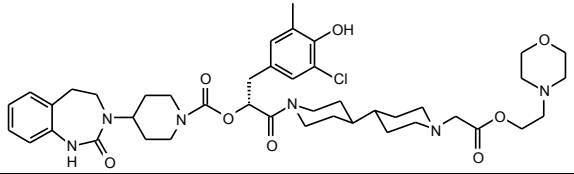
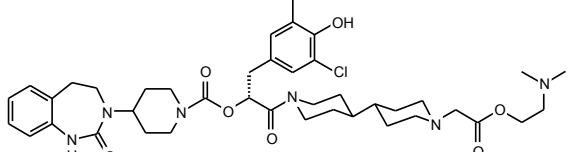
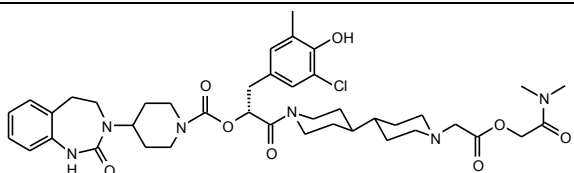
(282)	
(283)	
(284)	
(285)	
(286)	
(287)	
(288)	
(289)	

(298)	
(299)	
(300)	
(301)	
(302)	
(303)	
(304)	
(305)	
(306)	

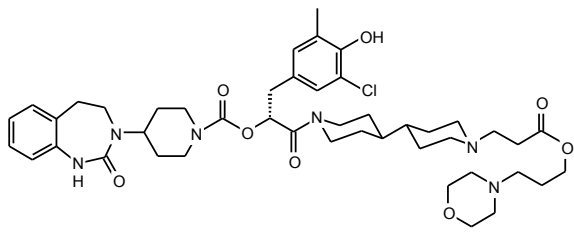
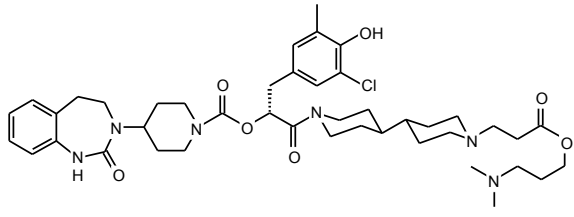
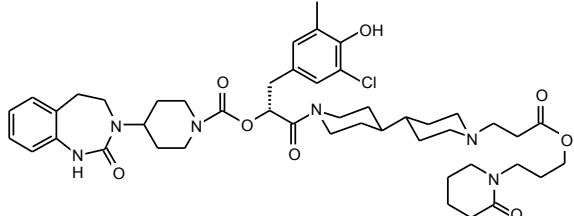
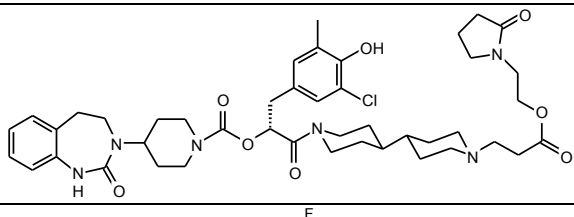
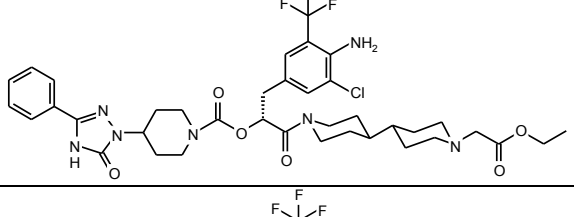
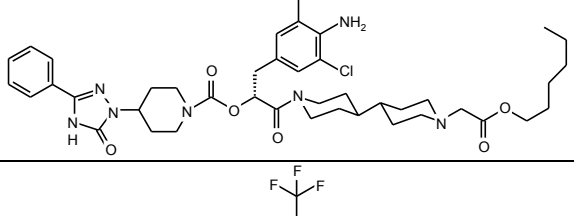
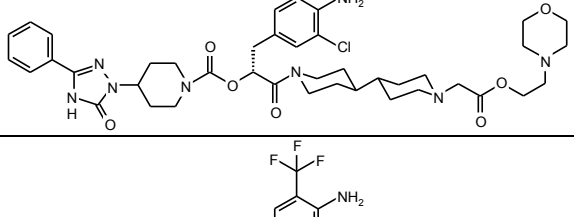
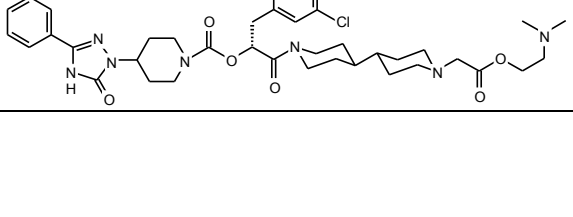
(307)	
(308)	
(309)	
(310)	
(311)	
(312)	
(313)	
(314)	

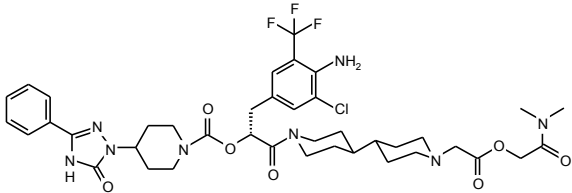
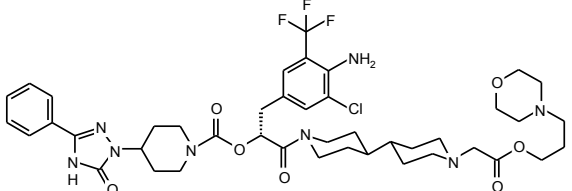
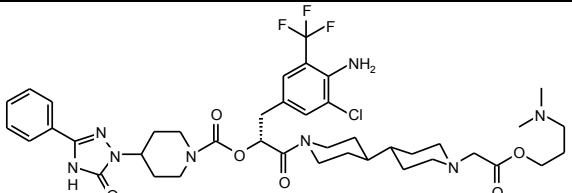
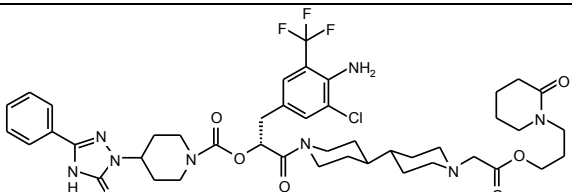
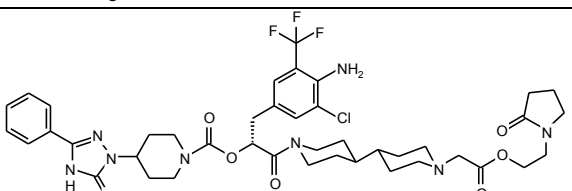
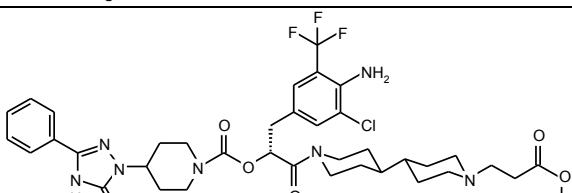
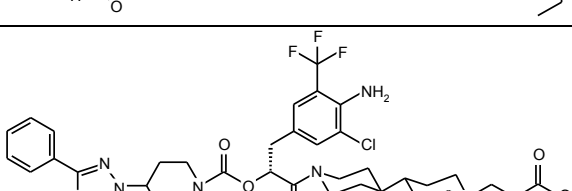
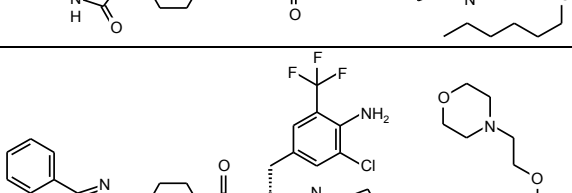
(315)	
316	
(317)	
(318)	
(319)	
(320)	
(321)	
(322)	

(323)	
(324)	
(325)	
(326)	
(327)	
(328)	

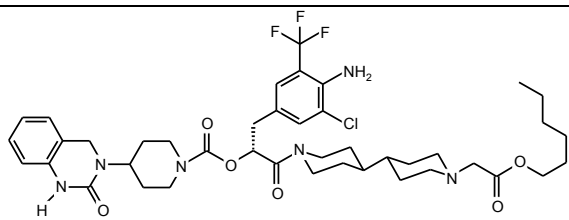
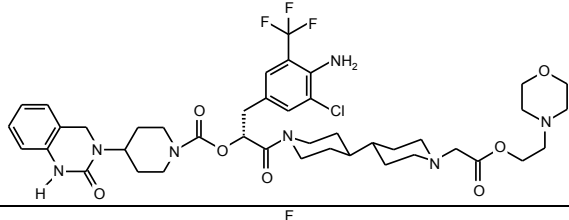
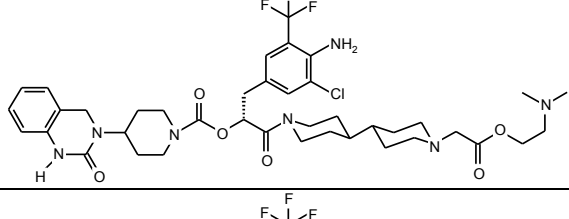
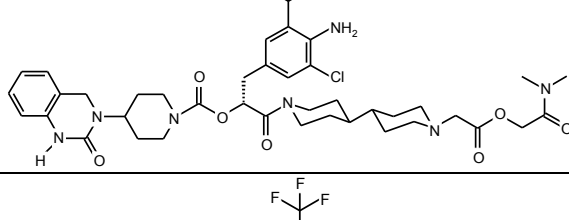
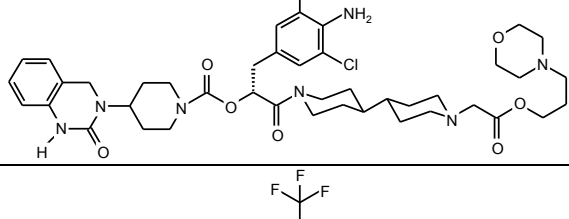
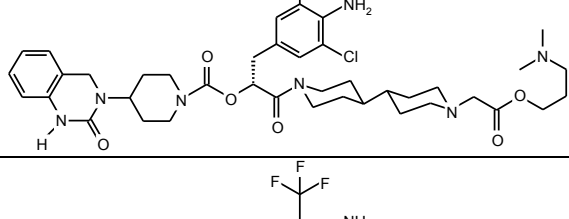
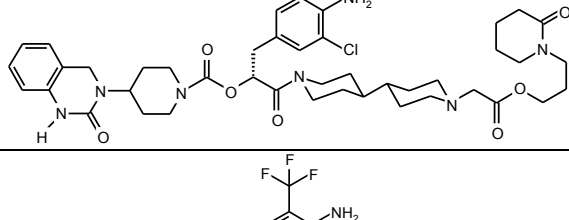
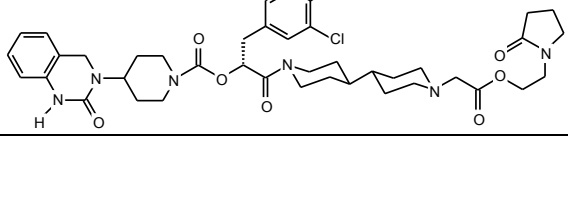
(329)	
(330)	
(331)	
(332)	
(333)	
(334)	
(335)	
(336)	

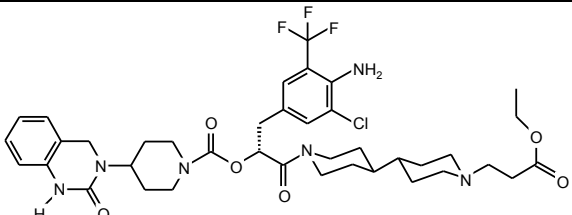
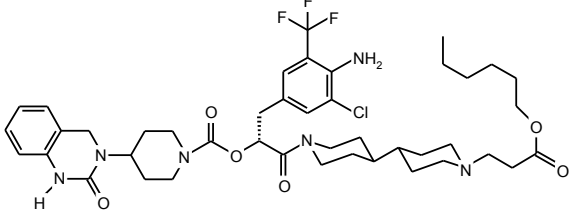
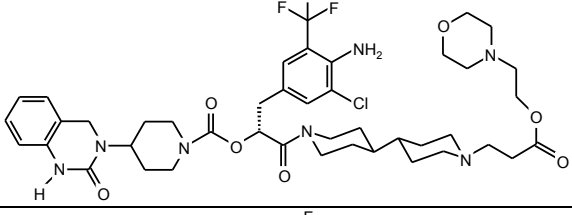
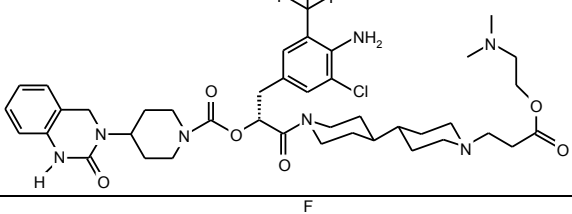
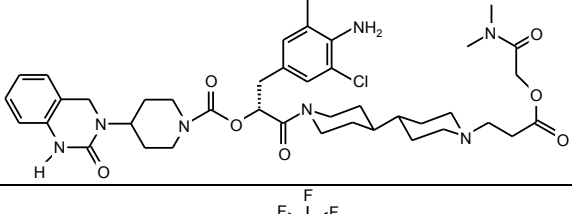
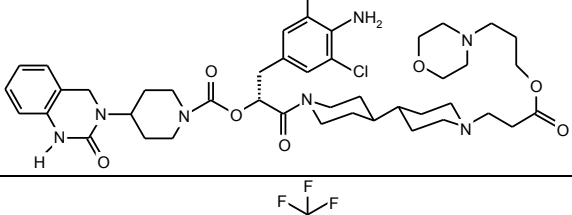
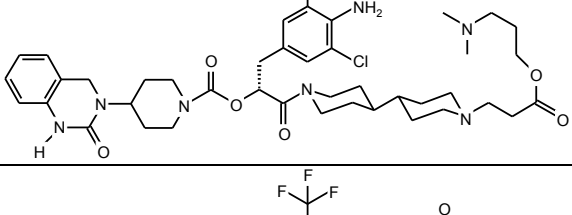
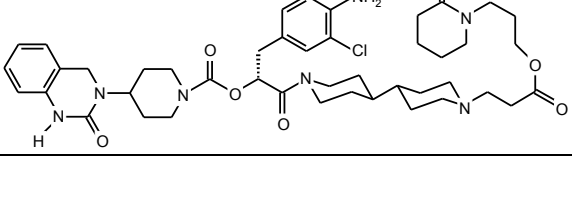
(337)	
(338)	
(339)	
(340)	
(341)	
(342)	
(343)	
(344)	
(345)	

(346)	
(347)	
(348)	
(349)	
(350)	
(351)	
(352)	
(353)	

(354)	
(355)	
(356)	
(357)	
(358)	
(359)	
(360)	
(361)	

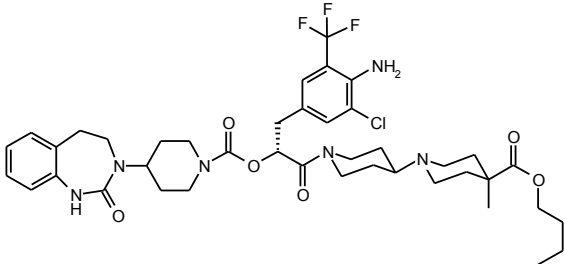
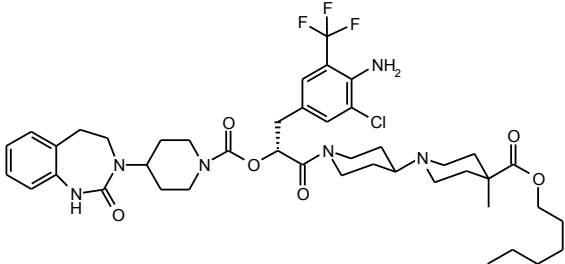
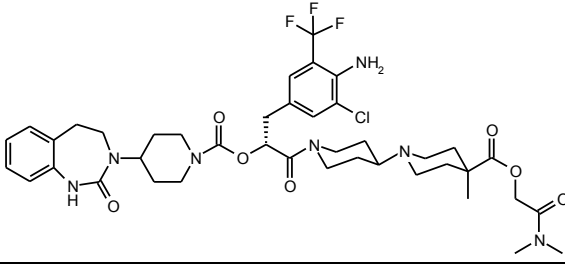
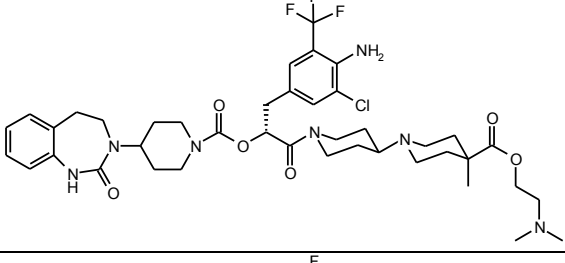
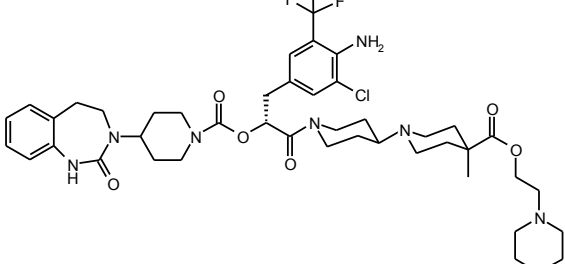
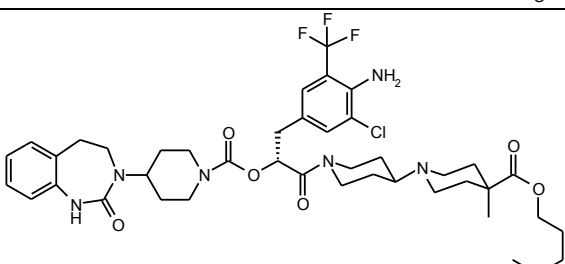
(362)	
(363)	
(364)	
(365)	
(366)	
(367)	
(368)	

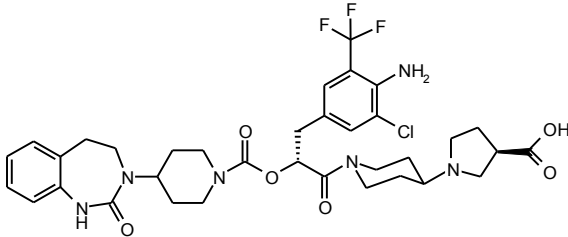
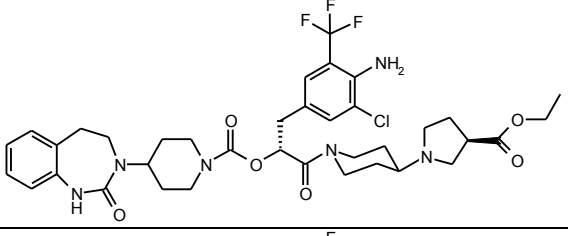
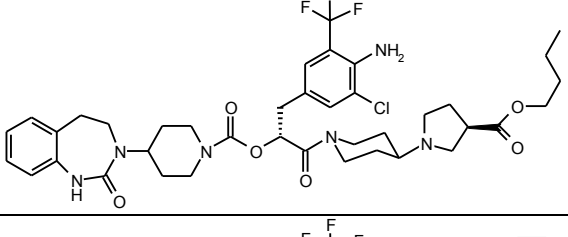
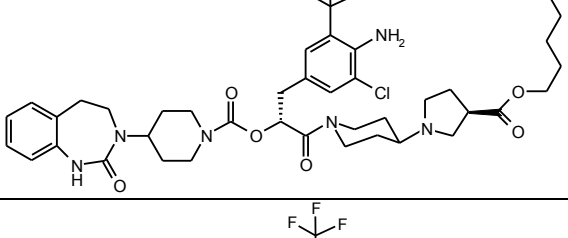
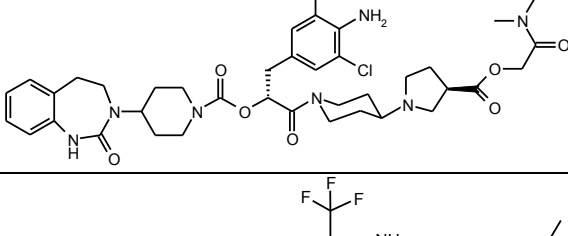
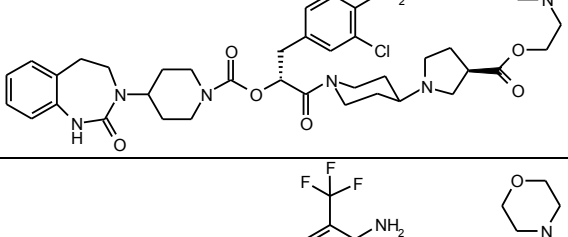
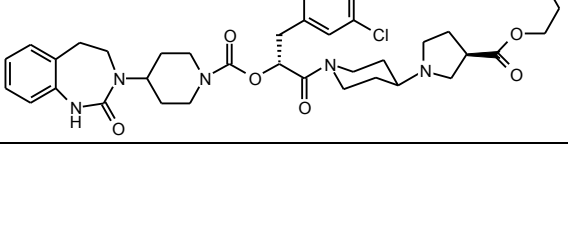
(369)	
(370)	
(371)	
(372)	
(373)	
(374)	
(375)	
(376)	

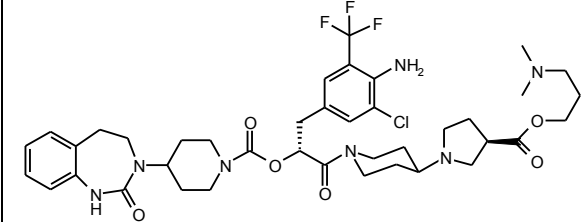
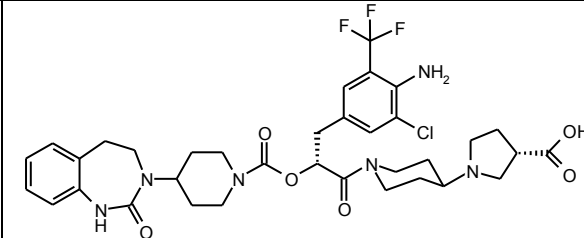
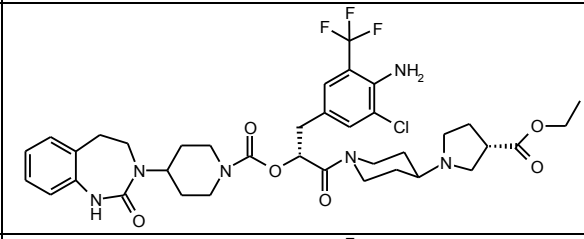
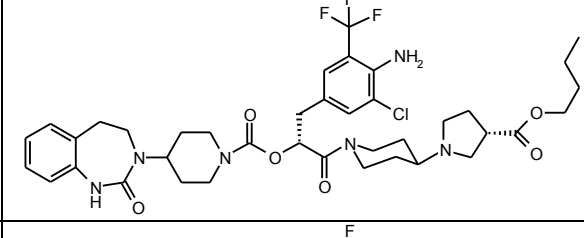
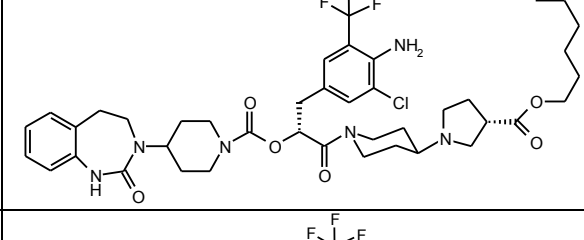
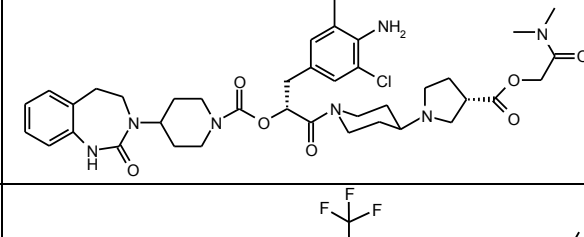
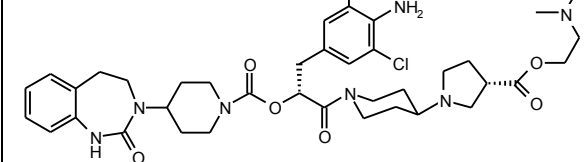
(377)	
(378)	
(379)	
(380)	
(381)	
(382)	
(383)	
(384)	

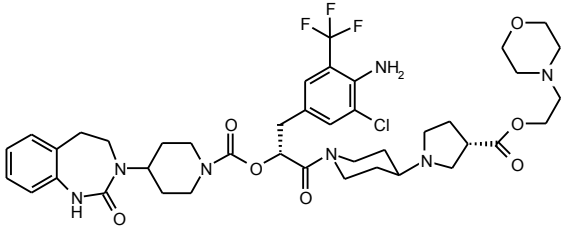
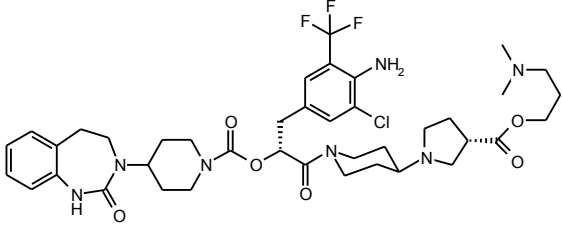
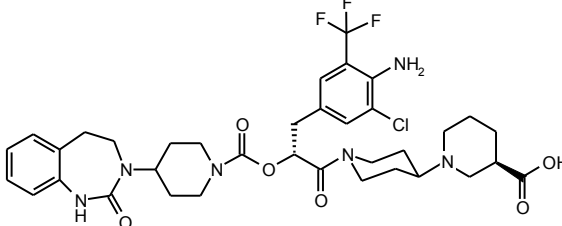
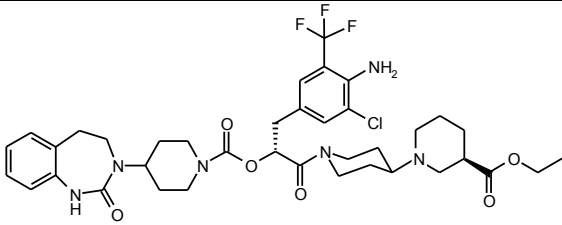
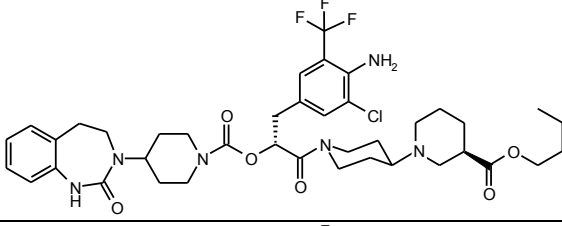
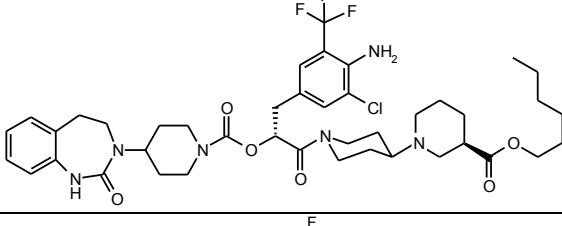
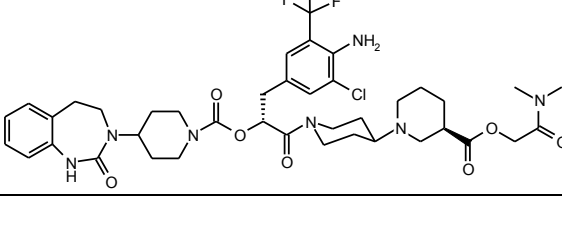
(385)	
(386)	
(387)	

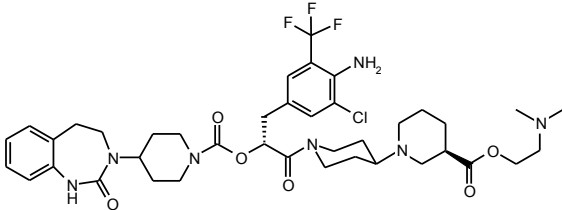
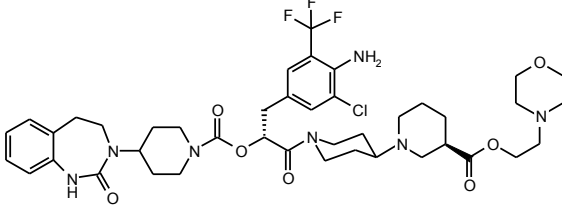
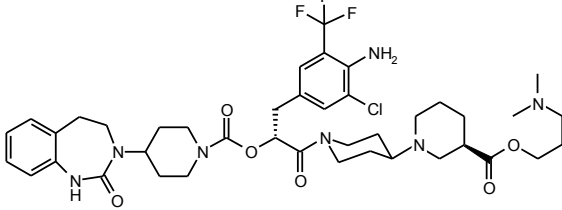
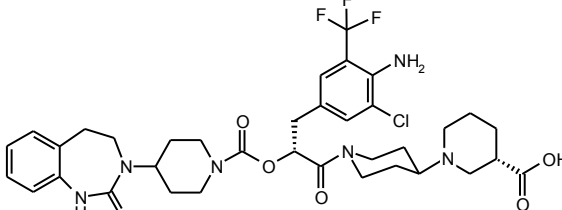
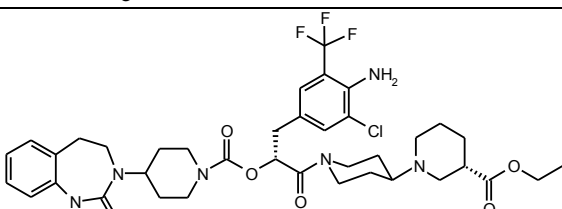
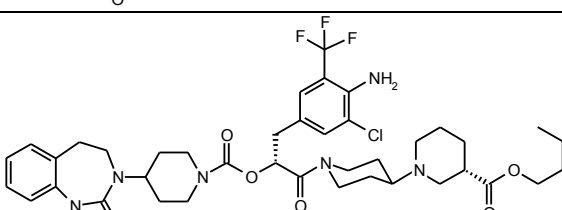
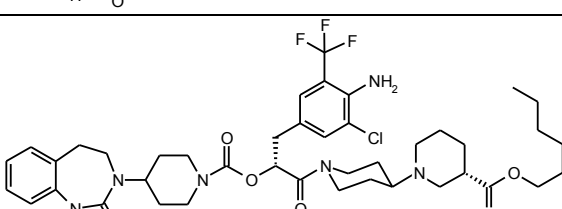
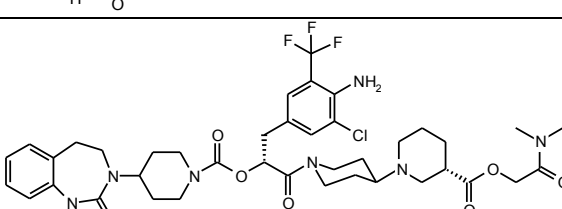
№	Структура
(388)	
(389)	
(390)	
(391)	

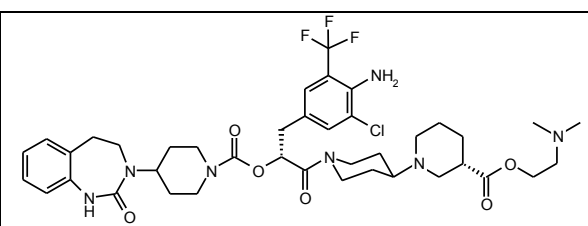
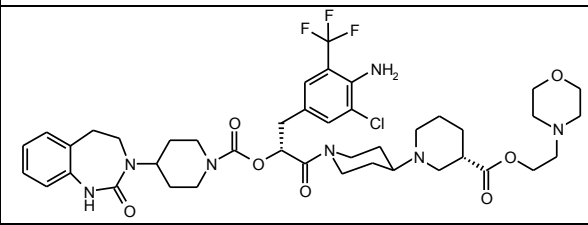
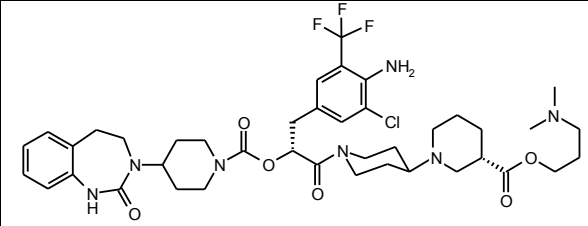
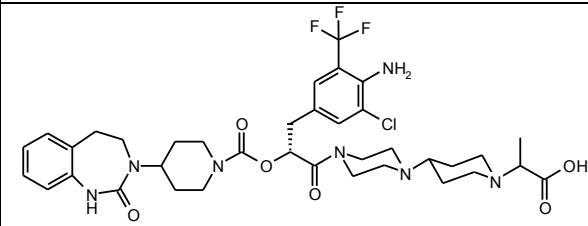
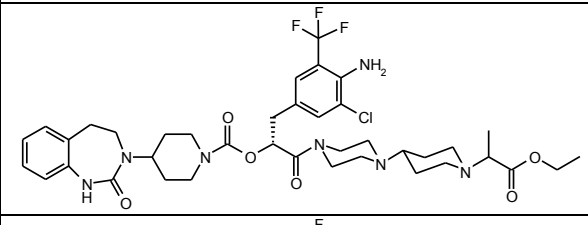
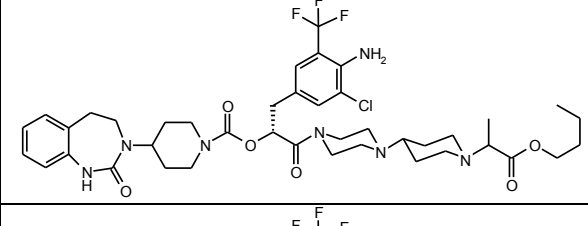
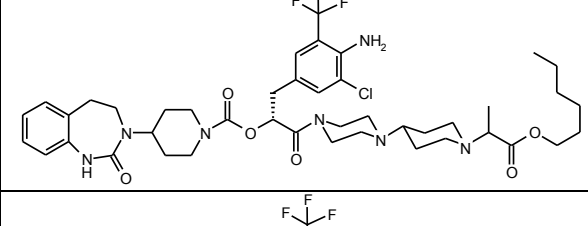
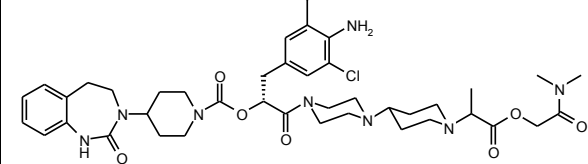
(392)	
(393)	
(394)	
(395)	
(396)	
(397)	

(398)	
(399)	
(400)	
(401)	
(402)	
(403)	
(404)	

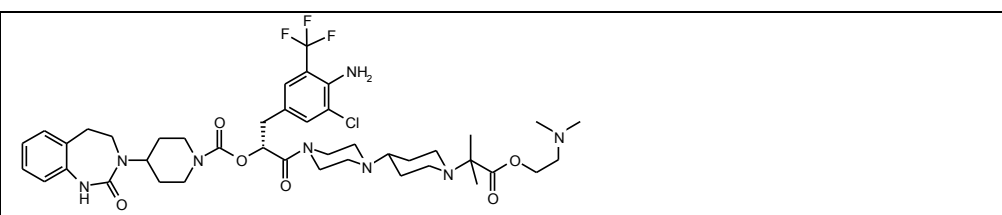
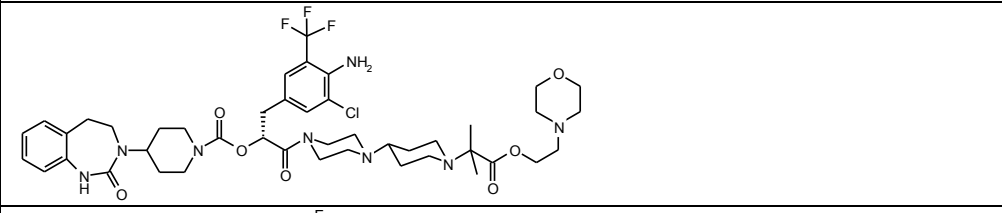
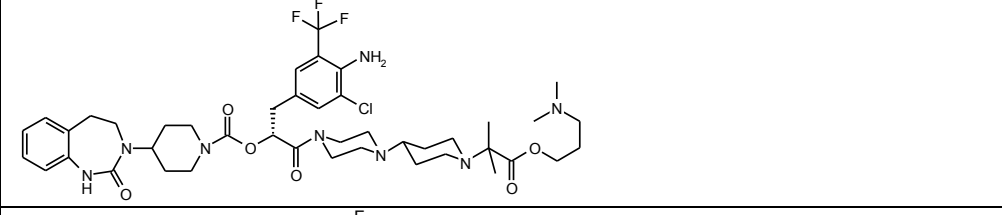
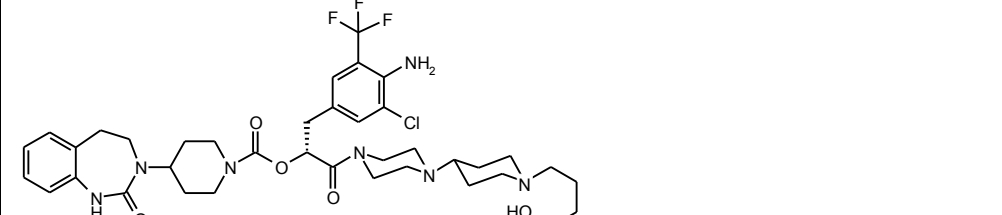
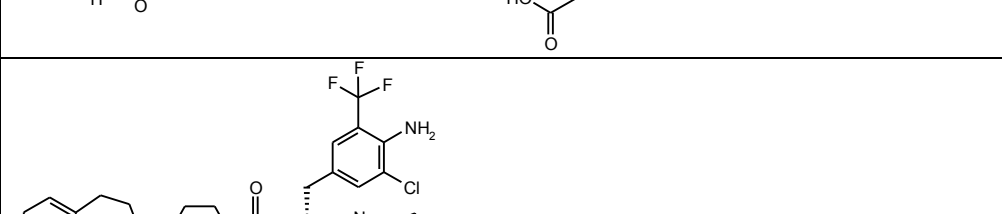
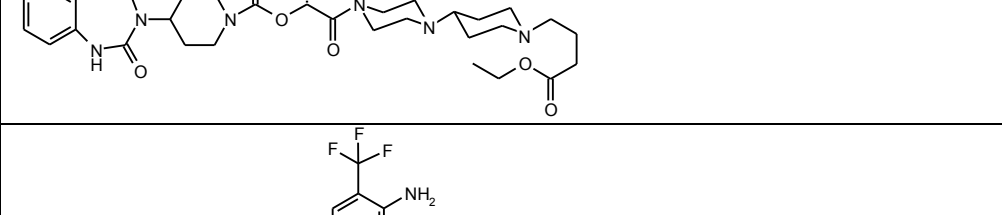
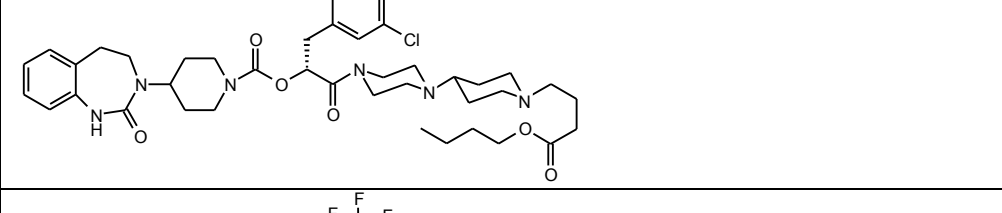
(405)	
(406)	
(407)	
(408)	
(409)	
(410)	
(411)	

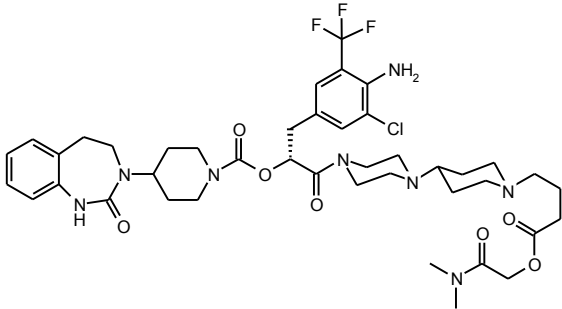
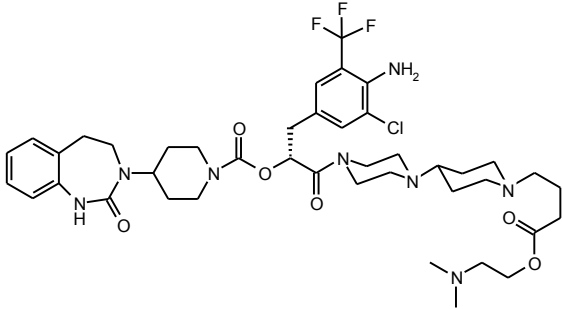
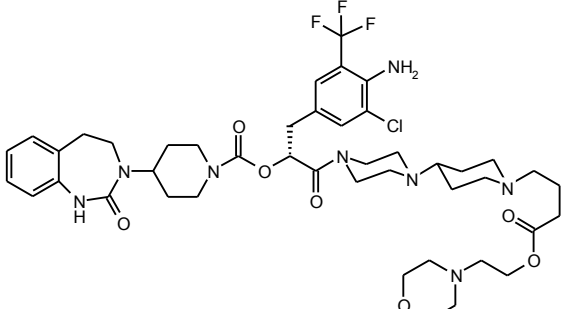
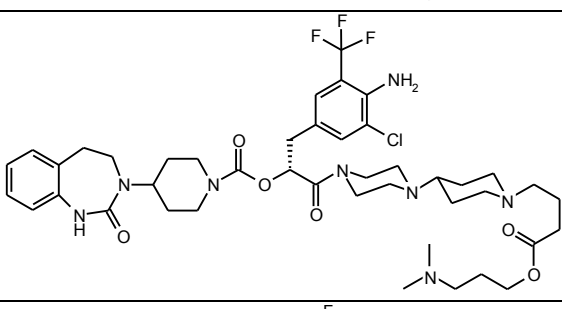
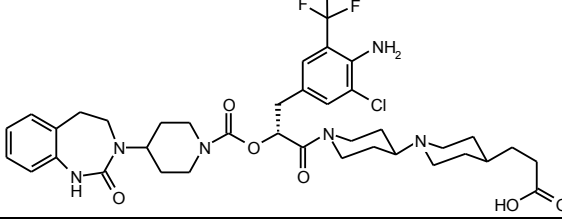
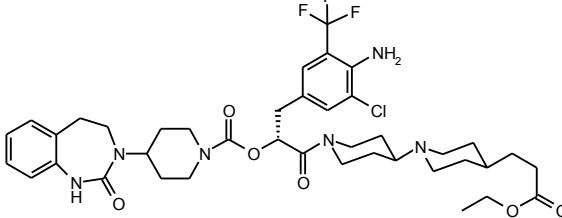
(412)	
(413)	
(414)	
(415)	
(416)	
(417)	
(418)	

(419)	
(420)	
(421)	
(422)	
(423)	
(424)	
(425)	
(426)	

(427)	
(428)	
(429)	
(430)	
(431)	
(432)	
(433)	
(434)	

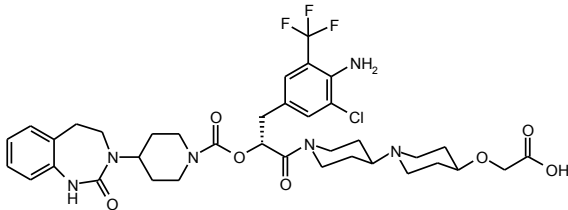
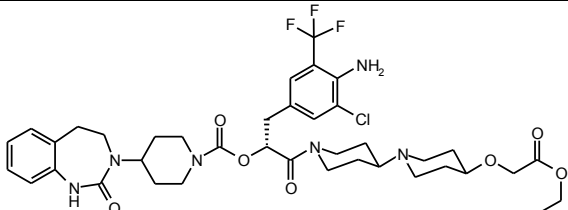
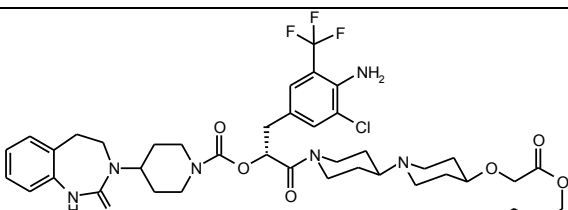
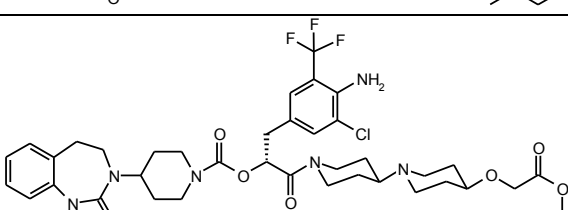
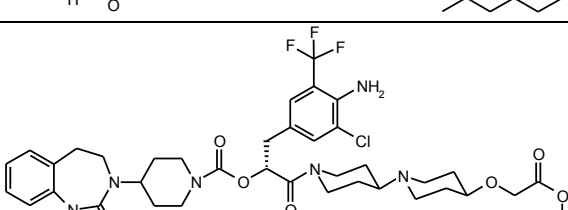
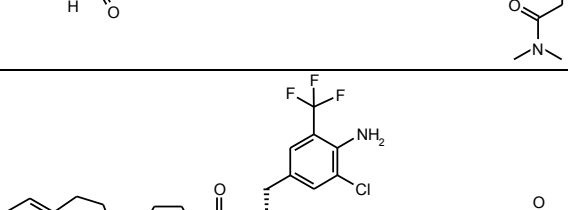
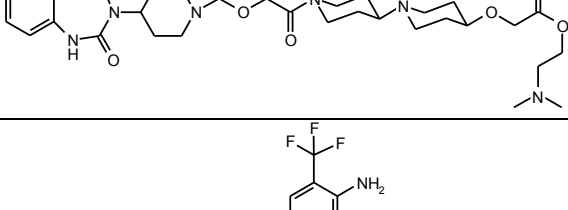
(435)	
(436)	
(437)	
(438)	
(439)	
(440)	
(441)	
(442)	

(443)	
(444)	
(445)	
(446)	
(447)	
(448)	
(449)	

(450)	
(451)	
(452)	
(453)	
(454)	
(455)	

(456)	
(457)	
(458)	
(459)	
(460)	
(461)	

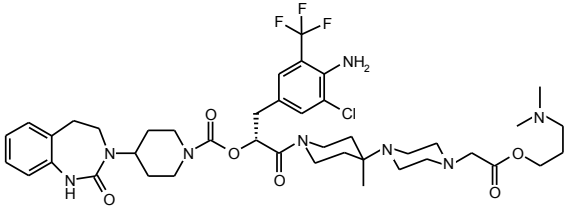
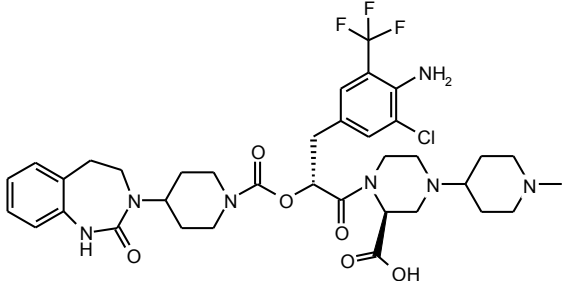
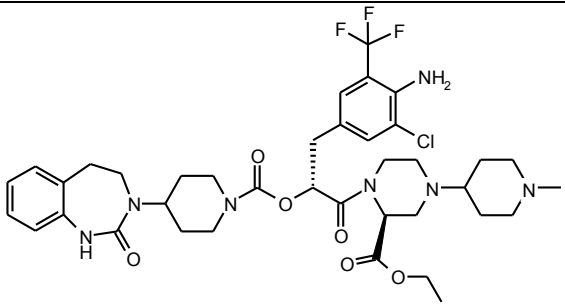
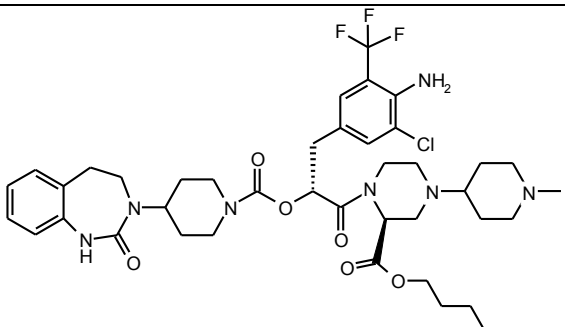
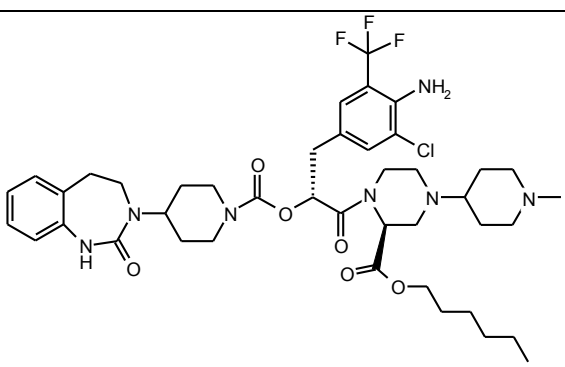
(462)	<p>The molecule consists of a benzimidazole ring system connected via its nitrogen atom to a piperidine ring. The piperidine ring is further linked through its nitrogen atom to a carbonyl group, which is part of an ester linkage (-O-C(=O)-). This ester is attached to a chiral center (indicated by a dashed bond) that is also bonded to a hydrogen atom and a phenyl ring substituted with an amino group (-NH₂) and a trifluoromethyl group (-CF₃). The chiral center is also bonded to another carbonyl group, which is part of a second ester linkage (-O-C(=O)-). This second ester is attached to a bicyclic amine system (two fused six-membered rings), which is further linked to a third ester linkage (-O-C(=O)-). This final ester is attached to a chain ending in a carboxylic acid group (-COOH).</p>
(463)	<p>This structure is identical to compound 462, except that the terminal carboxylic acid group (-COOH) has been converted to an ethyl ester group (-COOCH₂CH₃).</p>
(464)	<p>This structure is identical to compound 462, except that the terminal carboxylic acid group (-COOH) has been converted to an n-propyl ester group (-COOCH₂CH₂CH₃).</p>
(465)	<p>This structure is identical to compound 462, except that the terminal carboxylic acid group (-COOH) has been converted to an n-butyl ester group (-COOCH₂CH₂CH₂CH₃).</p>
(466)	<p>This structure is identical to compound 462, except that the terminal carboxylic acid group (-COOH) has been converted to a dimethylacetate ester group (-COOCH₂C(CH₃)₂).</p>
(467)	<p>This structure is identical to compound 462, except that the terminal carboxylic acid group (-COOH) has been converted to a dimethylethyl ester group (-COOCH₂CH₂N(CH₃)₂).</p>
(468)	<p>This structure is identical to compound 462, except that the terminal carboxylic acid group (-COOH) has been converted to a morpholine ester group (-COOCH₂N(CH₂)₂O).</p>
(469)	<p>This structure is identical to compound 462, except that the terminal carboxylic acid group (-COOH) has been converted to a trimethylpropyl ester group (-COOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₃).</p>

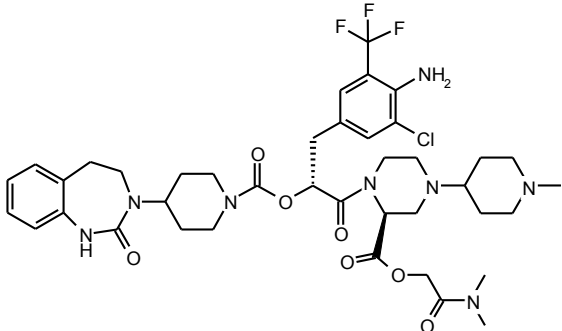
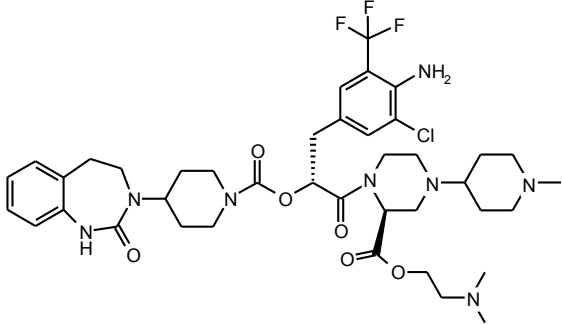
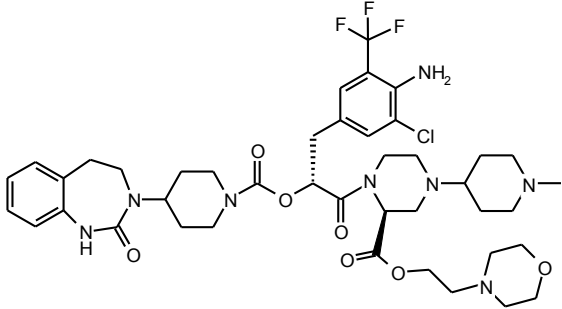
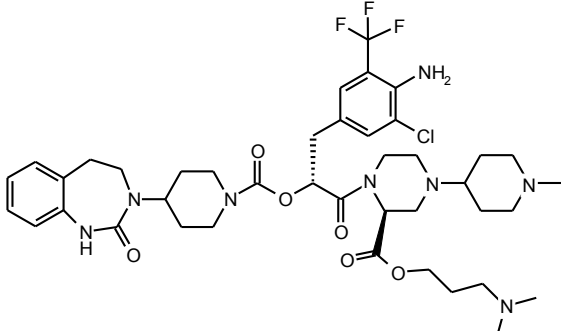
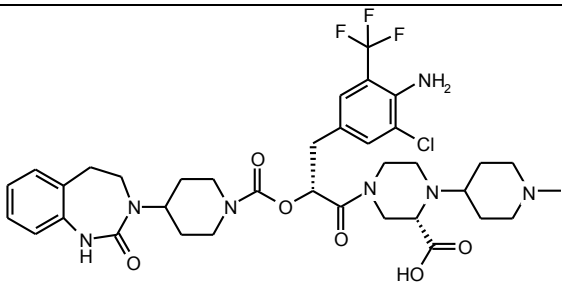
(470)	
(471)	
(472)	
(473)	
(474)	
(475)	
(476)	

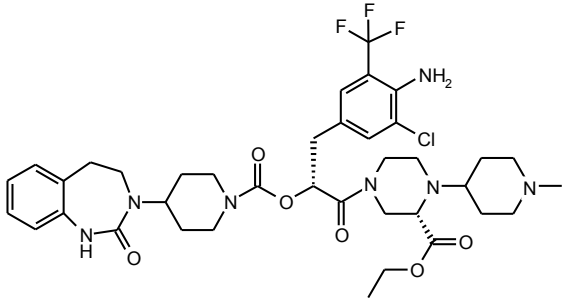
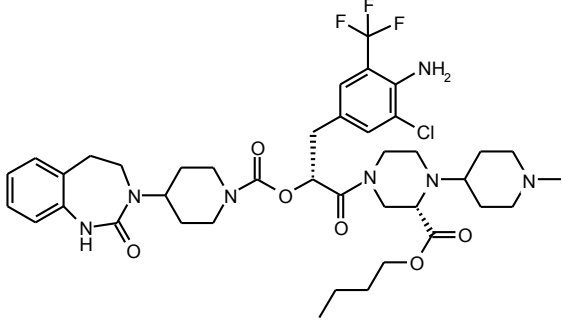
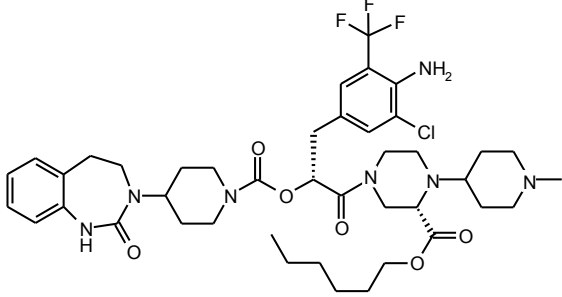
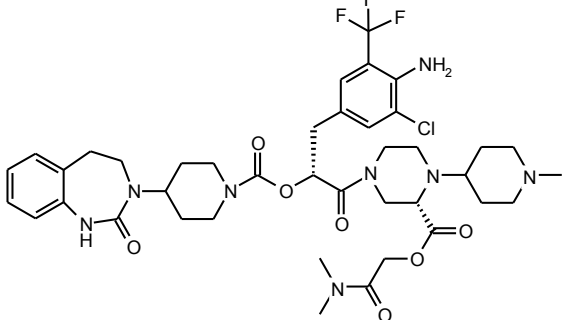
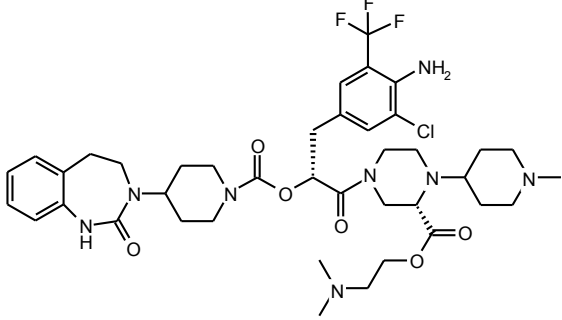
(477)	
(478)	
(479)	
(480)	
(481)	
(482)	
(483)	
(484)	

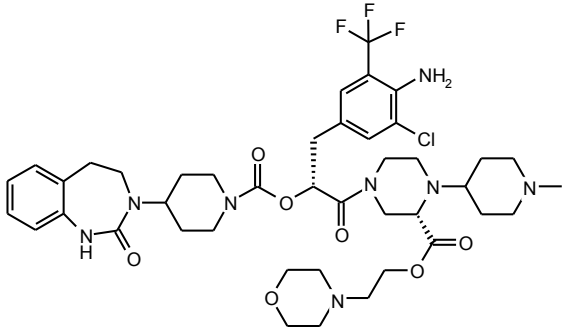
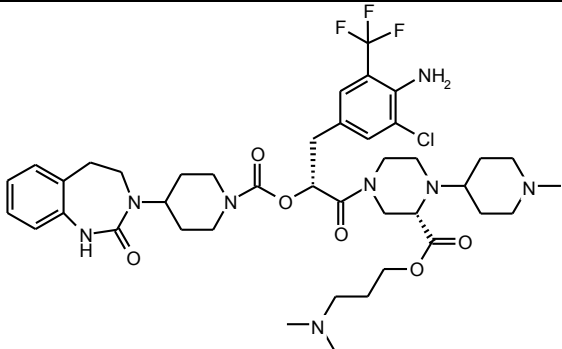
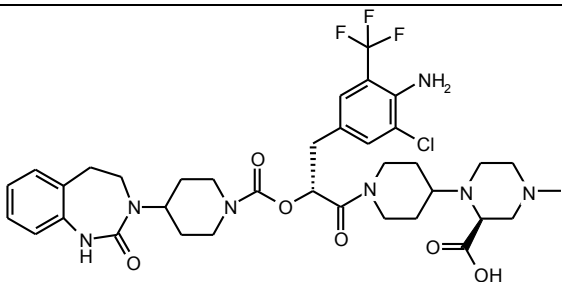
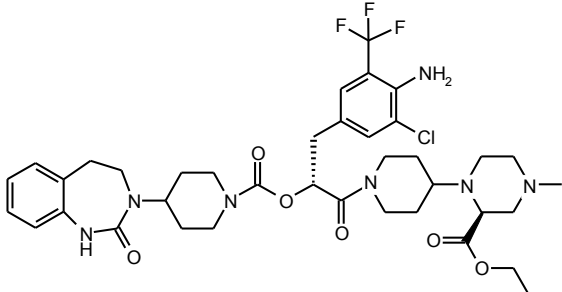
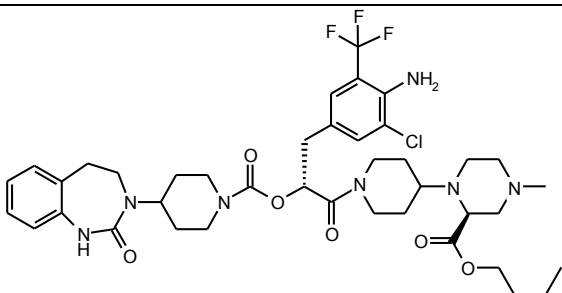
(485)	
(486)	
(487)	
(488)	
(489)	
(490)	
(491)	
(492)	

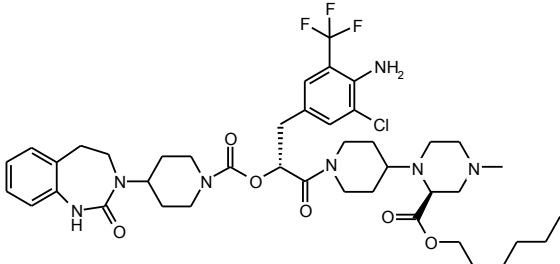
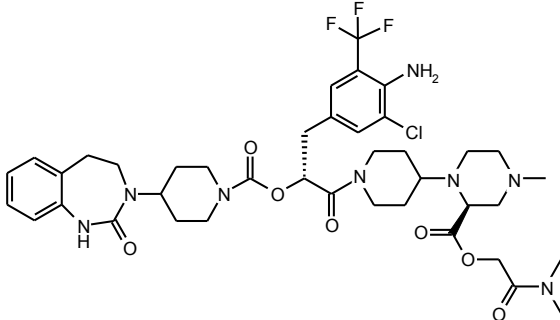
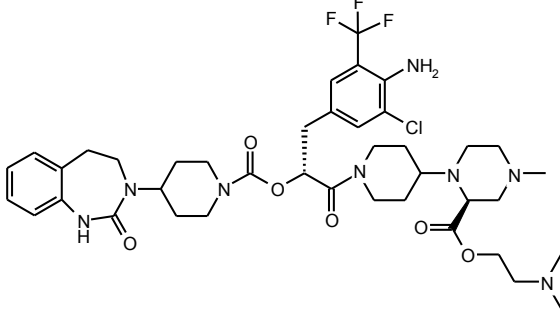
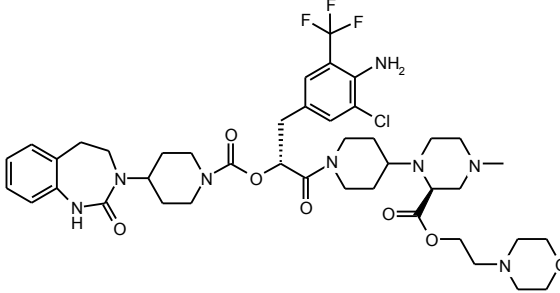
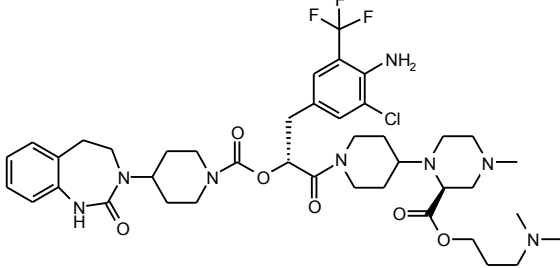
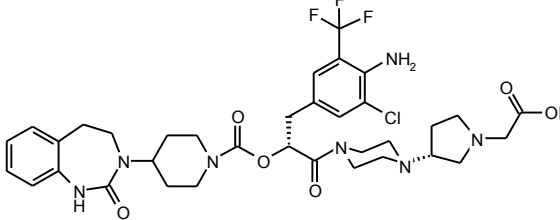
[illegible]

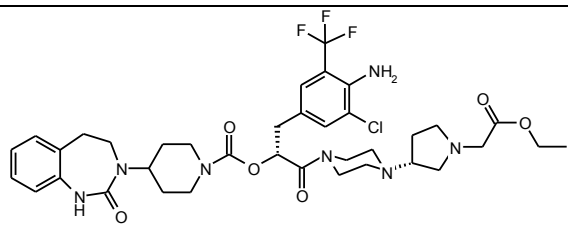
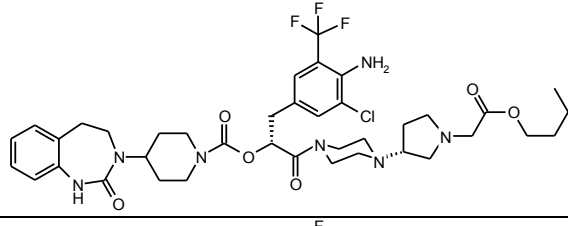
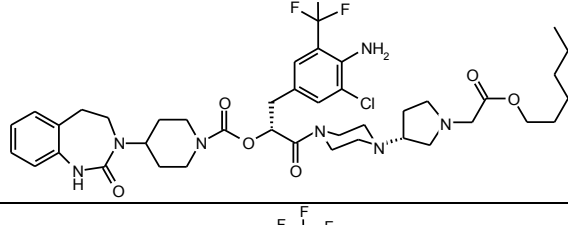
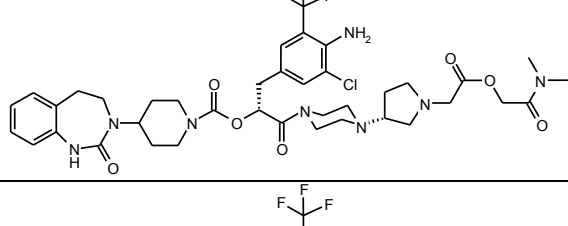
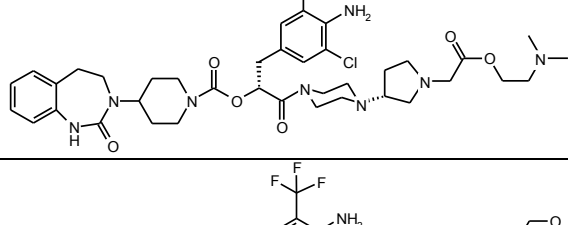
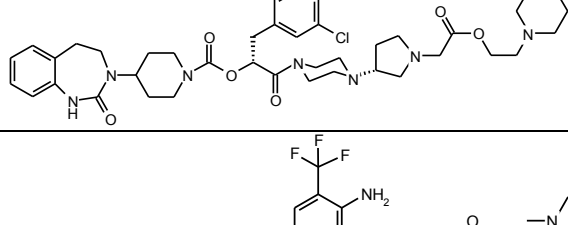
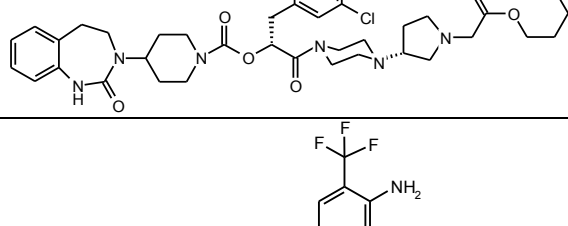
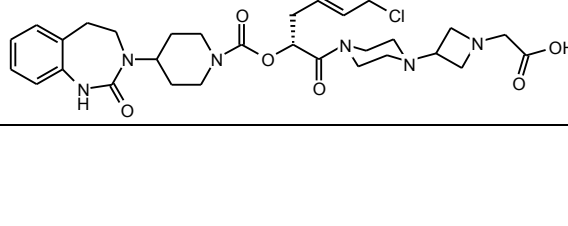
(501)	
(502)	
(503)	
(504)	
(505)	

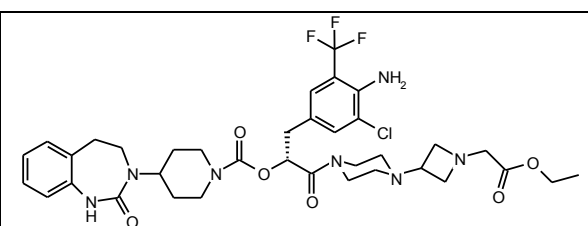
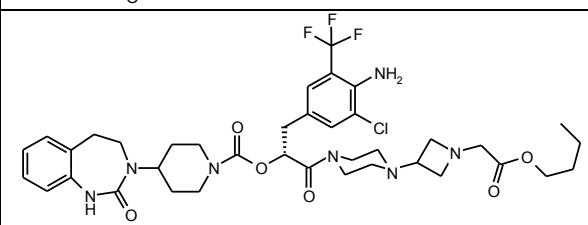
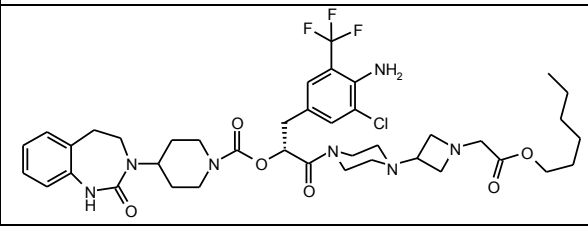
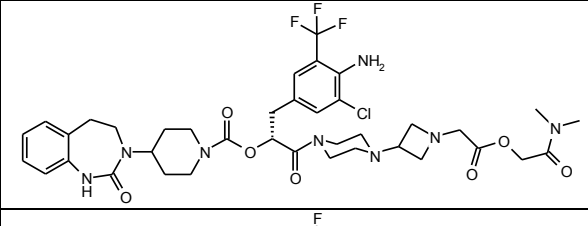
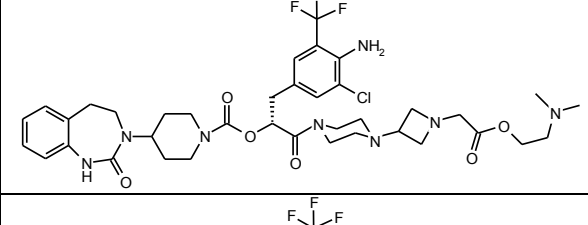
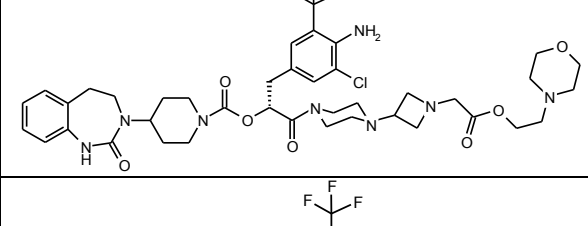
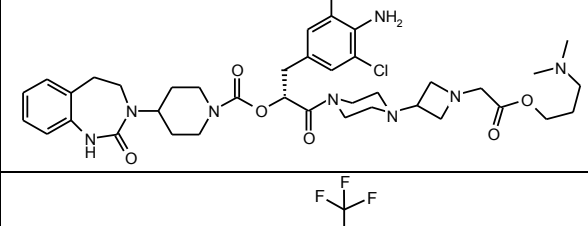
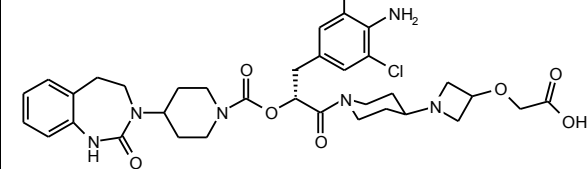
(506)	
(507)	
(508)	
(509)	
(510)	

(511)	
(512)	
(513)	
(514)	
(515)	

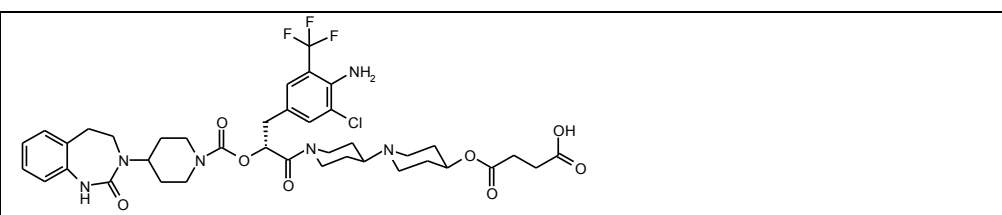
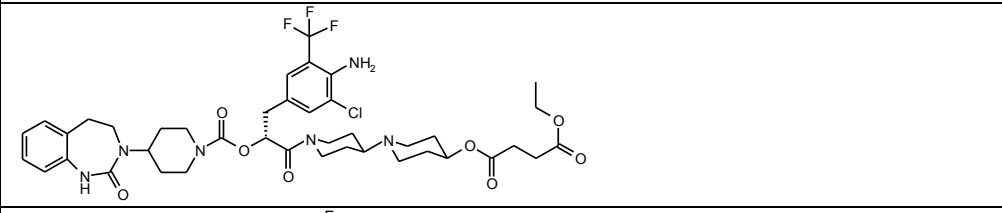
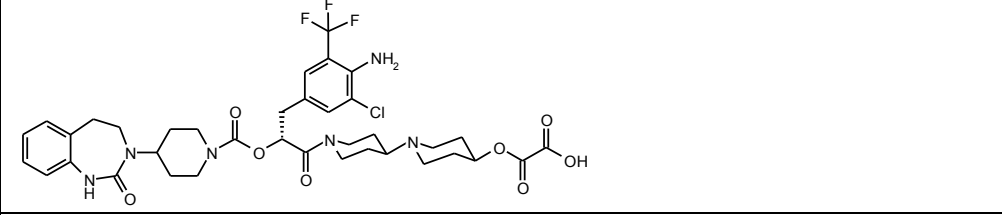
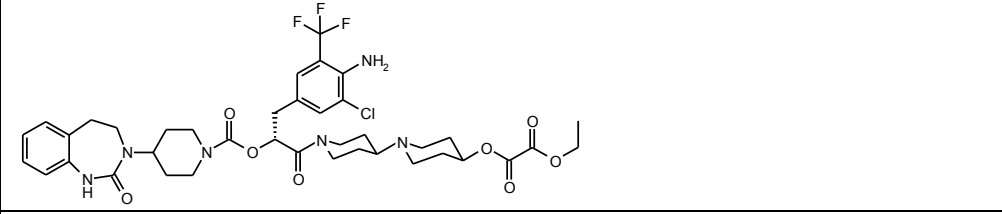
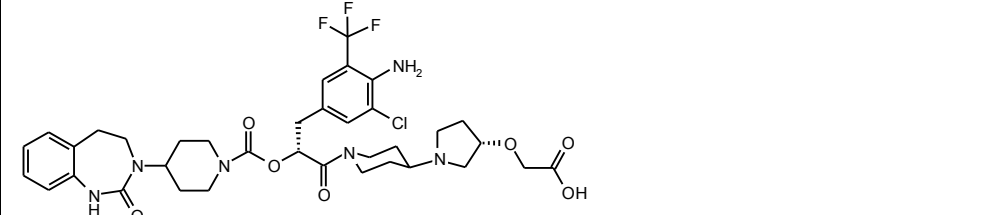
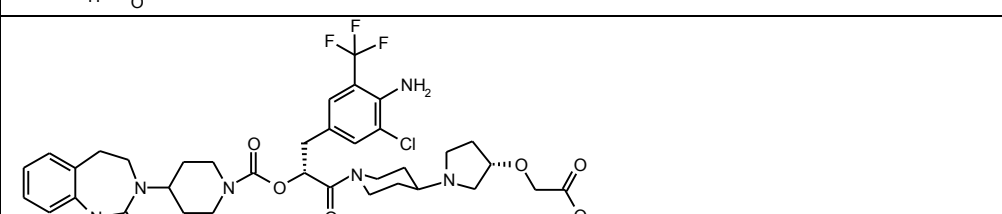
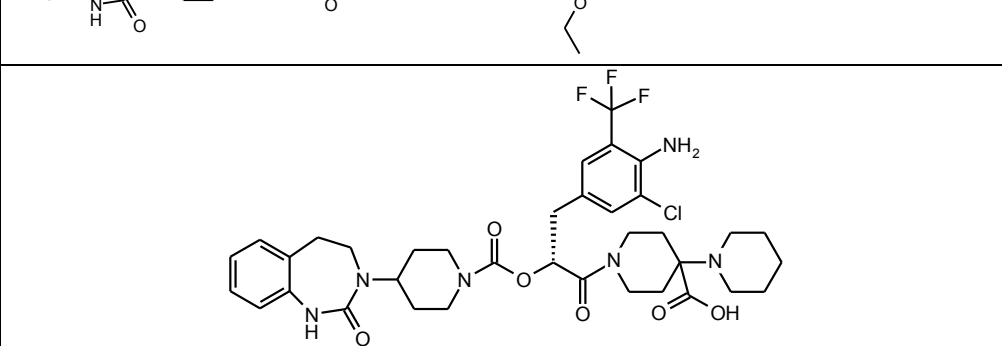
(516)	
(517)	
(518)	
(519)	
(520)	

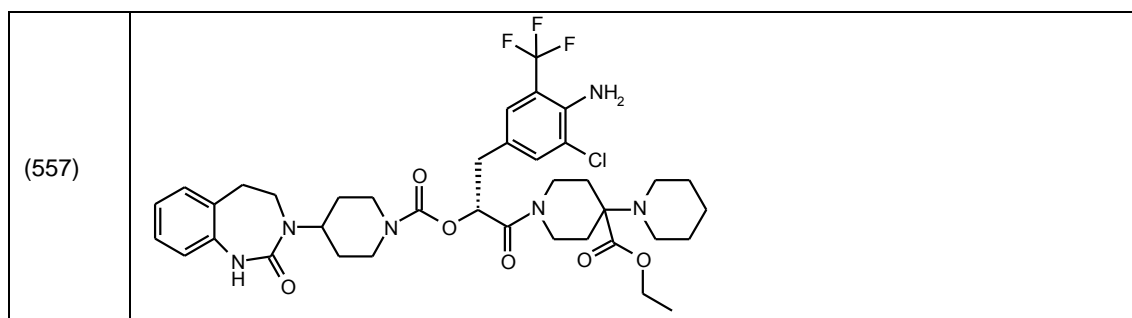
(521)	
(522)	
(523)	
(524)	
(525)	
(526)	

(527)	
(528)	
(529)	
(530)	
(531)	
(532)	
(533)	
(534)	

(535)	
(536)	
(537)	
(538)	
(539)	
(540)	
(541)	
(542)	

(543)	
(544)	
(545)	
(546)	
(547)	
(548)	
(549)	

(550)	
(551)	
(552)	
(553)	
(554)	
(555)	
(556)	



їх таутмери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх гідрати, їх суміші і їх солі, а також гідрати солей, перш за все їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами.

9. CGRP-антагоністи загальної формули I за одним з пп.1-8 у вигляді їх фізіологічно сумісних солей з неорганічними або органічними кислотами або основами.

10. Лікарський засіб, що містить сполуку за одним з пп.1-8 або фізіологічно сумісну сіль за п.9, а також необов'язково один або декілька інертних носіїв і/або розчинників.

11. Застосування сполуки за одним з пп.1-9 для приготування лікарського засобу, призначеного для екстреного і профілактичного лікування головних болів, перш за все мігрені, кластерного головного болю, а також головних болів вазомоторного характеру.

12. Застосування сполуки за одним з пп.1-9 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування інсулінонезалежного діабету.

13. Застосування сполуки за одним з пп.1-9 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування серцево-судинних захворювань, толерантності до морфіну, обумовлених токсином клостридій захворювань, що протікають з проносом, шкірних хвороб, перш за все термічних і радіаційних пошкоджень шкіри, включаючи сонячну еритему, ліхен, свербіж, прurigінозні токсидермії, а також сильне свербіння, запальних захворювань, наприклад, запальних захворювань суглобів, таких як остеоартрит, ревматоїдний артрит або нейрогенний артрит, генералізованого ревматичного ураження м'яких тканин (фіброміалгії), нейрогенних запалень слизової оболонки порожнини рота, запальних захворювань легень, алергічного риніту, астми і хронічного обструктивного захворювання легень, захворювань, обумовлених надлишковим розширенням судин і пов'язаним з цим зниженим кровопостачанням тканин, таких як перш за все шок або сепсис, хронічних больових синдромів, таких, наприклад, як діабетична невропатія, індукована хіміотерапією невропатія, індукована ВІЛ невропатія, післягерпетична невропатія, невропатія, що індукується пошкодженням тканин, тригемінальна невралгія, дисфункції скроневонижньощелепного суглоба, комплексного регіонарного больового синдрому (КРБС), болів у спині, вісцелярних захворювань, таких, наприклад, як синдром подразненого кишечника або синдром запаленого кишечника, або для надання утамовуючої дії при больових станах в цілому або для профілактичної або екстреної терапевтичної дії на

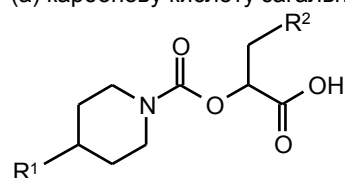
симптоматичний прояв обумовлених розширенням судин і підвищеним кровотоком припливів в період менопаузи у жінок з дефіцитом естрогену, а також припливів у страждаючих раком простати пацієнтів і кастратів після гормонотерапії.

14. Застосування сполуки за одним з пп.1-9 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування синдрому подразненого кишечника.

15. Застосування сполуки за одним з пп.1-9 для приготування лікарського засобу, призначеного для профілактичного і екстреного терапевтичного усунення припливів у жінок з дефіцитом естрогену.

16. Спосіб приготування лікарського засобу за п.10, що **відрізняється** тим, що сполуку за одним з пп.1-9 не хімічним шляхом об'єднують з одним або декількома інертними носіями і/або розчинниками.

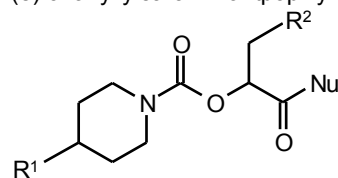
17. Спосіб одержання сполук загальної формули I за одним з пп.1-9, що **відрізняється** тим, що (а) карбонову кислоту загальної формули V



у якій R^1 і R^2 мають вказані в п.1 значення, піддають приєднанню з аміном загальної формули VI $H-R^3-R^4$

у якій R^3 і R^4 мають вказані в п.1 значення, з приєднанням через атом азоту залишку R^3 , при цьому перед проведенням цієї реакції можливо присутні в залишках в аміні загальної формули VI функціональні карбоксигрупи, функціональні первинні або вторинні аміногрупи або функціональні гідроксигрупи захищають захисними групами, які при їх використанні після закінчення реакції знову відщеплюють, або

(б) сполуку загальної формули VII



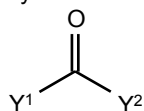
у якій R^1 і R^2 мають вказані в п.1 значення, а Nu означає відхідну групу, піддають приєднанню з аміном загальної формули VI $H-R^3-R^4$,

у якій всі залишки мають вказані в п.1 значення, з приєднанням через атом азоту залишку R^3 в аміні, при цьому перед проведенням цієї реакції можли-

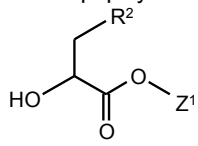
во присутні в залишках в аміні загальної формули VI функціональні карбоксигрупи, функціональні первинні або вторинні аміногрупи або функціональні гідроксигрупи захищають захисними групами, які при їх використанні після закінчення реакції знову відщеплюють, причому необхідні як вихідні сполуки гідроксикарбонові кислоти загальної формули V одержують взаємодією піперидинів загальної формули VIII



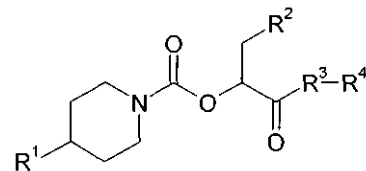
у якій R^1 має вказані в п.1 значення, з похідними вугільної кислоти загальної формули IX



у якій Y^1 і Y^2 є нуклеофільними групами, які можуть бути ідентичними або різними, і зі сполуками загальної формули X



Дійсний винахід відноситься до CGRP-антагоністів загальної формули I

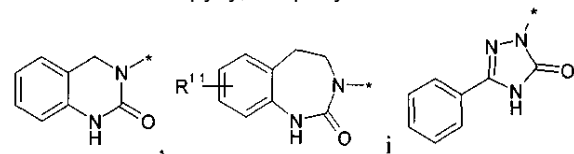


у якій R^1 , R^2 , R^3 і R^4 мають вказані нижче значення, їх таутомерів, їх ізомерів, їх діастереомерів, їх енантіомерів, їх гідратів, їх сумішей і їх солей, а також гідратів солей, перш за все їх фізіологічно сумісних солей з неорганічними або органічними кислотами або основами, а також до тих сполук загальної формули I, в яких один або декілька атомів водню заміщено на дейтерій, до лікарських засобів, що містять ці сполуки, до їх застосування і до способу їх одержання.

У заявках PCT/EP97/04862 і PCT/EP03/11762 вже описані CGRP-антагоністи, вживані для лікування мігрені.

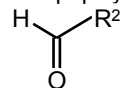
У приведеній вище загальній формулі I замісники відповідно до першого варіанту здійснення винаходу мають наступні значення:

R^1 означає групу, вибрану з

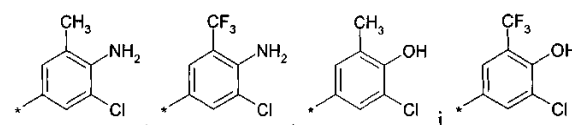


де $R^{1.1}$ означає Н або H_3C-O- ,
 R^2 означає групу, вибрану з

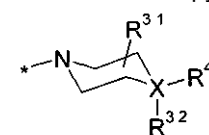
у якій R^2 має вказані в п.1 значення, а Z^1 означає захисну групу для карбоксигрупи, при цьому перед проведенням цієї реакції можливо присутню в залишку R^2 в сполуці формули VI функціональну гідроксигрупу захищають захисною групою, яку при її використанні після закінчення реакції знову відщеплюють, а вказані вище сполуки загальної формули X одержують взаємодією альдегідів загальної формули XI



у якій R^2 має вказані в п.1 значення, з N-ацетилгліцином в оцтовому ангідриді як розчинником у присутності ацетату лужного металу, і/або при необхідності одержану таким шляхом сполуку загальної формули I розділяють на її стереоізомери, і/або одержану таким шляхом сполуку загальної формули I переводять в її солі, перш за все для фармацевтичного застосування переводять в її фізіологічно сумісні солі.



R^3 означає групу загальної формули II



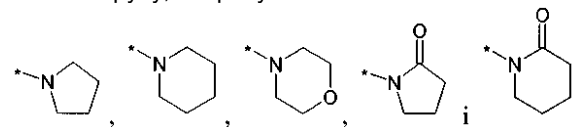
у якій

X означає N або C,

$R^{3.1}$ означає H, C_1 - C_3 алкіл- або $R^{3.1.1}$ -O-C(O)-,

де

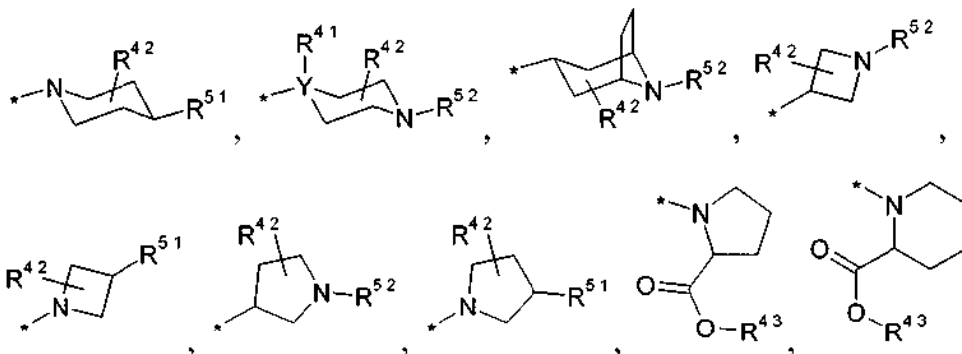
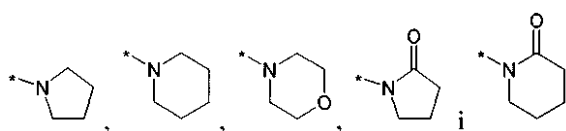
$R^{3.1.1}$ означає H, C_1 - C_6 алкіл-, H_2N - C_2 - C_4 алкілен- (C_1 - C_3 алкіл)- NH - C_2 - C_4 алкілен-, (C_1 - C_3 алкіл) $_2$ N- C_2 - C_4 алкілен-, H_2N -C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, (C_1 - C_3 алкіл)- NH -C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, (C_1 - C_3 алкіл) $_2$ N-C(O)- C_1 - C_3 алкілен- або $R^{3.1.1.1}$ - C_2 - C_4 алкілен-, де $R^{3.1.1.1}$ означає групу, вибрану з



$R^{3.2}$ означає вільну пару електронів, коли X є N, або

$R^{3.2}$ означає H, C_1 - C_3 алкіл- або $R^{3.2.1}$ -O-C(O)-, коли X є C, де

$R^{3.2.1}$ означає H, C_1 - C_6 алкіл-, H_2N - C_2 - C_4 алкілен- (C_1 - C_3 алкіл)- NH - C_2 - C_4 алкілен-, (C_1 - C_3 алкіл) $_2$ N- C_2 - C_4 алкілен-, H_2N -C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, (C_1 - C_3 алкіл)- NH -C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, (C_1 - C_3 алкіл) $_2$ N-C(O)- C_1 - C_3 алкілен- або $R^{3.2.1.1}$ - C_2 - C_4 алкілен-, де $R^{3.2.1.1}$ означає групу, вибрану з



у яких

Y означає C, а

R^{4.1} означає H або C₁-C₃алкіл- або

Y означає N, а

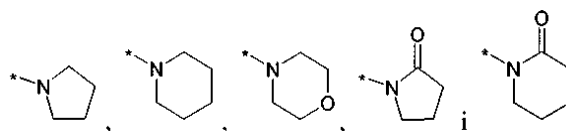
R^{4.1} означає вільну пару електронів,

за умови, що X і Y не означають одночасно N,

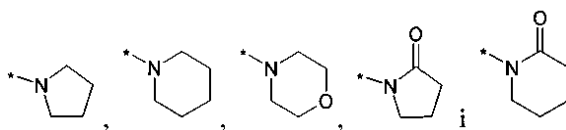
R^{4.2} означає H, C₁-C₃алкіл- або R^{4.2.1}-O-C(O)-,

де

R^{4.2.1} означає H, C₁-C₆алкіл-, H₂N-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₃алкіл)-NH-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₃алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₃алкіл)-NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₃алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен- або R^{4.2.1.1}-C₂-C₄алкілен-, де R^{4.2.1.1} означає групу, вибрану з

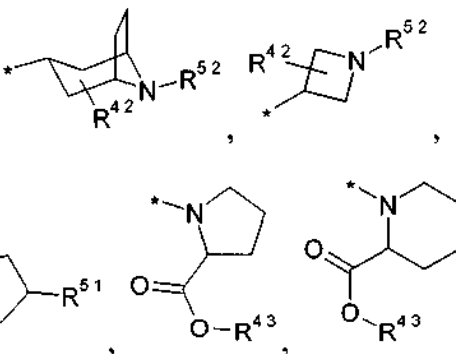


R^{4.3} означає H, C₁-C₆алкіл-, H₂N-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₃алкіл)-NH-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₃алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₃алкіл)-NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₃алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен- або R^{4.3.1}-C₂-C₄алкілен-, де R^{4.3.1} означає групу, вибрану з

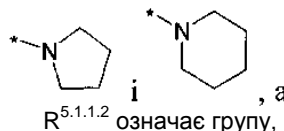


R^{5.1} означає H, C₁-C₃алкіл-, R^{5.1.1}-O-C(O)-, R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-NH-, R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-N(C₁-C₃алкіл)-, R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-O-, R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-, R^{5.1.1}-O-C(O)-C(O)-, R^{5.1.1}-O-C(O)-C(O)-O-, R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)- або R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-O-, де R^{5.1.1} означає H, C₁-C₆алкіл-, феніл-, інданіл-, піридил-C₁-C₃алкілен-, HO-C₂-C₄алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, R^{5.2.1.1}-C(O)-C₁-C₃алкілен- або R^{5.2.1.2}-C₂-C₄алкілен-, де R^{5.2.1.1} означає групу, вибрану з

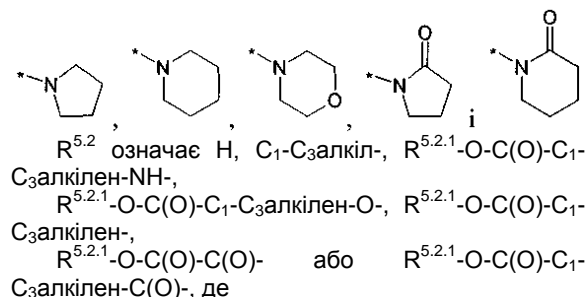
R⁴ означає одну з груп загальних формул III



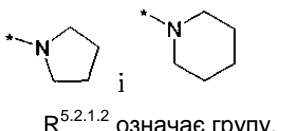
C₆алкіл-O-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, R^{5.1.1.1}-C(O)-C₁-C₃алкілен- або R^{5.1.1.2}-C₂-C₄алкілен-, де R^{5.1.1.1} означає групу, вибрану з



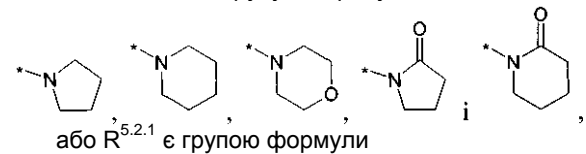
R^{5.1.1.2} означає групу, вибрану з



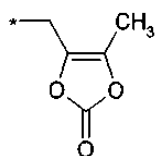
R^{5.2} означає H, C₁-C₃алкіл-, R^{5.2.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-NH-, R^{5.2.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-O-, R^{5.2.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-, R^{5.2.1}-O-C(O)-C(O)- або R^{5.2.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-, де R^{5.2.1} означає H, C₁-C₆алкіл-, феніл-, інданіл-, піридил-C₁-C₃алкілен-, HO-C₂-C₄алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, R^{5.2.1.1}-C(O)-C₁-C₃алкілен- або R^{5.2.1.2}-C₂-C₄алкілен-, де R^{5.2.1.1} означає групу, вибрану з



R^{5.2.1.2} означає групу, вибрану з



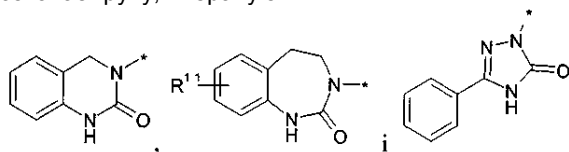
або R^{5.2.1} є групою формули



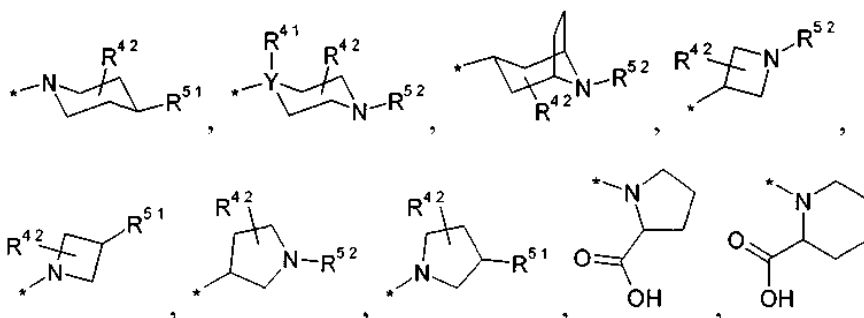
за умови, що щонайменше один із залишків з числа $R^{3.1}$, $R^{3.2}$, $R^{4.2}$, $R^{5.1}$ і

$R^{5.2}$ є залишком, відмінним від Н або C_1 - C_3 алкілу-.

У першому переважному варіанті здійснення дійсного винаходу в ньому пропонуються сполуки, в яких R^1 означає групу, вибрану з



де $R^{1.1}$ означає Н або H_3C-O- ,



де

Y означає С, а

$R^{4.1}$ означає Н або C_1 - C_3 алкіл- або Y означає N, а

$R^{4.1}$ означає вільну пару електронів, за умови, що X і Y не означають одночасно N,

$R^{4.2}$ означає Н, C_1 - C_3 алкіл- або $HO-C(O)-$,

$R^{5.1}$ означає Н, C_1 - C_3 алкіл-, $HO-C(O)-$, $HO-C(O)-C_1$ - C_3 алкілен- $NH-$, $HO-C(O)-C_1$ - C_3 алкілен- $N(C_1$ - C_3 алкіл)-, $HO-C(O)-C_1$ - C_3 алкілен- $O-$, $HO-C(O)-C_1$ - C_3 алкілен-, $HO-C(O)-C(O)-$, $HO-C(O)-C(O)-O-$, $HO-C(O)-C_1$ - C_3 алкілен- $C(O)-$ або $HO-C(O)-C_1$ - C_3 алкілен- $C(O)-O-$,

$R^{5.2}$ означає Н, C_1 - C_3 алкіл-, $HO-C(O)-C_1$ - C_3 алкілен- $NH-$, $HO-C(O)-C_1$ - C_3 алкілен- $O-$, $HO-C(O)-C_1$ - C_3 алкілен-, $HO-C(O)-C(O)-$ або $HO-C(O)-C_1$ - C_3 алкілен- $C(O)-$,

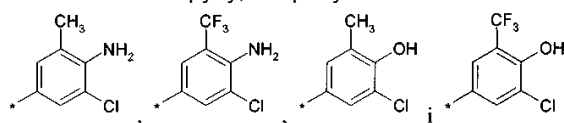
за умови, що щонайменше один із залишків з числа $R^{3.1}$, $R^{3.2}$, $R^{4.2}$, $R^{5.1}$ і $R^{5.2}$ є залишком, відмінним від Н або C_1 - C_3 алкілу-,

їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх гідрати, їх суміші і їх солі, а також гідрати солей, перш за все їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами.

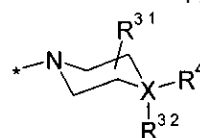
У другому варіанті здійснення дійсного винаходу в ньому пропонуються сполуки, в яких

R^1 означає групу, вибрану з

R^2 означає групу, вибрану з



R^3 означає групу загальної формули II



у якій

X означає N або C,

$R^{3.1}$ означає Н, C_1 - C_3 алкіл- або $HO-C(O)-$,

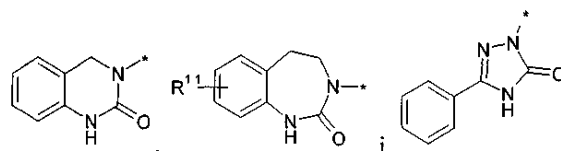
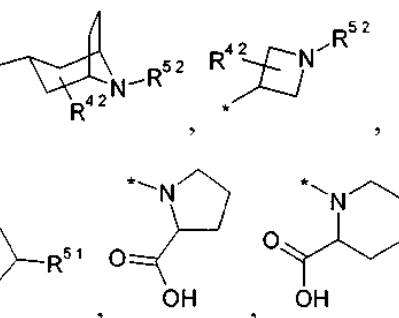
$R^{3.2}$ означає вільну пару електронів, коли X є

N, або

$R^{3.2}$ означає Н, C_1 - C_3 алкіл- або $HO-C(O)-$, коли

X є C,

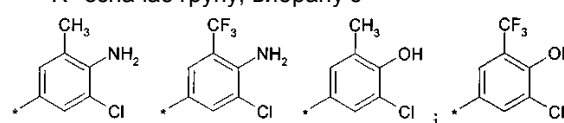
R^4 означає одну з груп загальних формул III



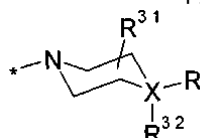
де

$R^{1.1}$ означає Н або H_3C-O- ,

R^2 означає групу, вибрану з



R^3 означає групу загальної формули II



у якій

X означає N або C,

$R^{3.1}$ означає Н, C_1 - C_3 алкіл- або $R^{3.1.1}-(O)C-$, де

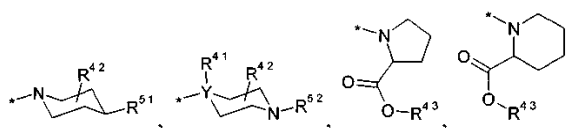
$R^{3.1.1}$ означає HO або C_1 - C_6 алкіл- $O-$,

$R^{3.2}$ означає вільну пару електронів, коли X є

N, або

$R^{3.2}$ означає Н або C_1 - C_3 алкіл-, коли X є C,

R^4 означає одну з груп загальних формул III



де

Y означає C, а

R^{4.1} означає H або C₁-C₃алкіл- або

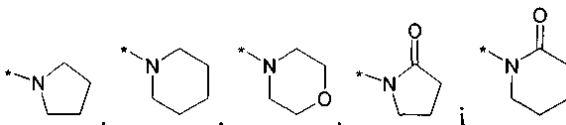
Y означає N, а

R^{4.1} означає вільну пару електронів,

за умови, що X і Y не означають одночасно N,

R^{4.2} означає H, C₁-C₃алкіл- або R^{4.2.1}-(O)C-, деR^{4.2.1} означає HO або C₁-C₆алкіл-O-,

R^{4.3} означає H, C₁-C₆алкіл-, H₂N-C₂-C₄алкілен- (C₁-C₃алкіл)-NH-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₃алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₃алкіл)-NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₃алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен- або R^{4.3.1}-C₂-C₄алкілен-, де

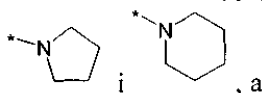
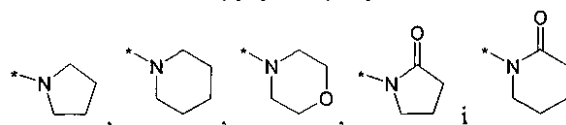
R^{4.3.1} означає групу, вибрану з

R^{5.1} означає R^{5.1.1}-O-C(O)-, R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-NH-,

R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-O-, R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-,

R^{5.1.1}-O-C(O)-C(O)- або R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-, де

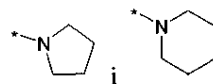
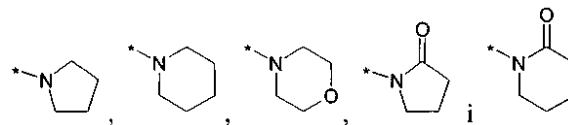
R^{5.1.1} означає H, C₁-C₈алкіл-, феніл-, інданіл-, піридил-C₁-C₃алкілен-, HO-C₂-C₄алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, R^{5.1.1.1}-C(O)-C₁-C₃алкілен- або R^{5.1.1.2}-C₂-C₄алкілен-, де

R^{5.1.1.1} означає групу, вибрану зR^{5.1.1.2} означає групу, вибрану з

R^{5.2} означає R^{5.2.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-NH-, R^{5.2.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-O-, R^{5.2.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-,

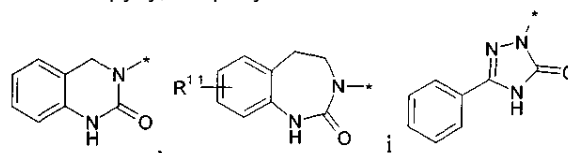
R^{5.2.1}-O-C(O)-C(O)- або R^{5.2.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-, де

R^{5.2.1} означає H, C₁-C₈алкіл-, феніл-, інданіл-, піридил-C₁-C₃алкілен-, HO-C₂-C₄алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, R^{5.2.1.1}-C(O)-C₁-C₃алкілен- або R^{5.2.1.2}-C₂-C₄алкілен-, де

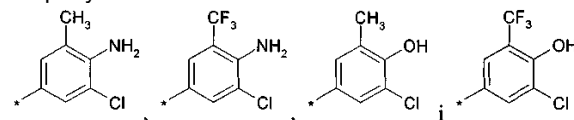
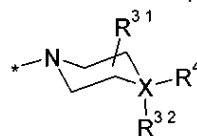
R^{5.2.1.1} означає групу, вибрану зR^{5.2.1.2} означає групу, вибрану з

їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх гідрати, їх суміші і їх солі, а також гідрати солей, перш за все їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами.

У другому переважному варіанті здійснення дійсного винаходу в ньому пропонуються сполуки приведеної вище загальної формули I, в яких R¹ означає групу, вибрану з

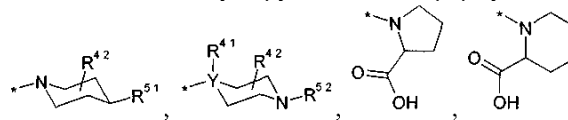


де R^{1.1} означає H або H₃C-O-, R² означає групу, вибрану з

R³ означає групу загальної формули II

у якій

X означає N або C,

R^{3.1} означає H, C₁-C₃алкіл- або HO-C(O)-,R^{3.2} означає вільну пару електронів, коли X є N, абоR^{3.2} означає H або C₁-C₃алкіл-, коли X є C,R⁴ означає одну з груп загальних формул III

де

Y означає C, а

R^{4.1} означає H або C₁-C₃алкіл- або

Y означає N, а

R^{4.1} означає вільну пару електронів,

за умови, що X і Y не означають одночасно N,

R^{4.2} означає H, C₁-C₃алкіл- або HO-C(O)-,

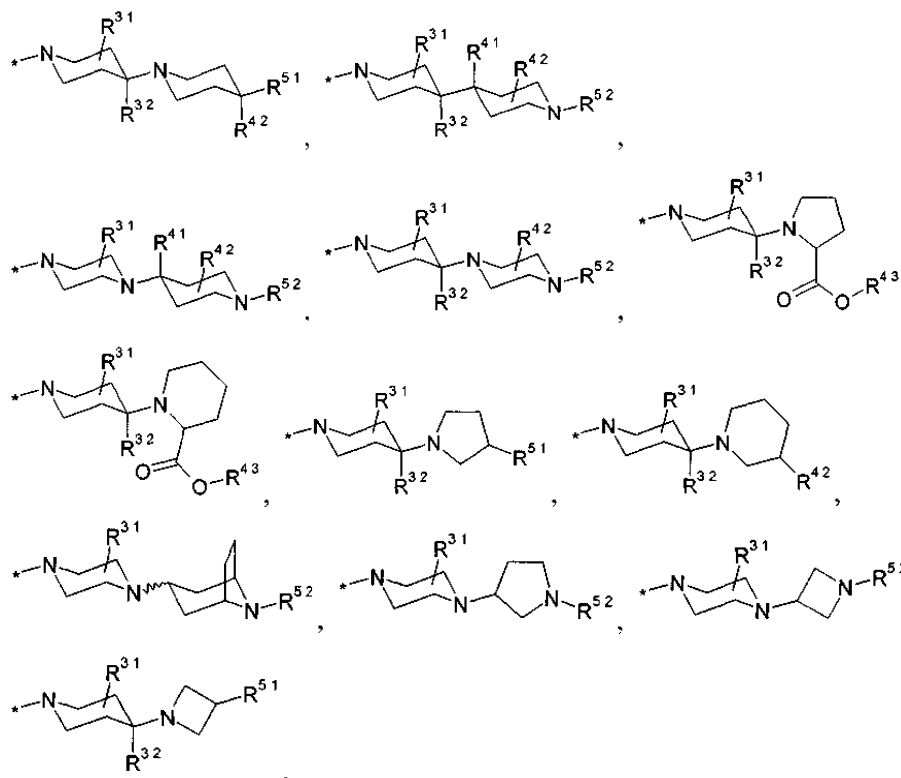
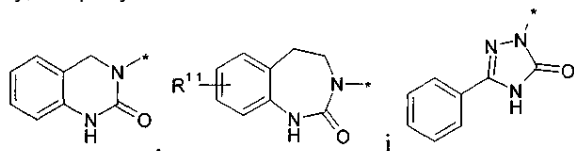
R^{5.1} означає HO-C(O)-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-NH-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-O-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-, HO-C(O)-C(O)- або HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-,

R^{5.2} означає HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-NH-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-O-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-, HO-C(O)-C(O)- або

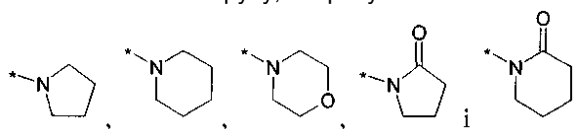
HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-,

їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх гідрати, їх суміші і їх солі, а також гідрати солей, перш за все їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами.

У третьому варіанті здійснення дійсного винаходу в ньому пропонуються сполуки приведеної вище загальної формули I, в яких R^1 означає групу, вибрану з

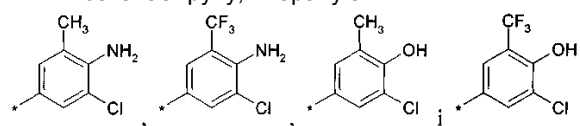


де $R^{3.1}$ означає H, H_3C- або $R^{3.1.1}-O-C(O)-$, де $R^{3.1.1}$ означає H, C_1-C_6 алкіл-, $(C_1-C_3$ алкіл) $_2N-C_2-C_4$ алкілен-, $(C_1-C_3$ алкіл) $_2N-C(O)-C_1-C_3$ алкілен- або $R^{3.1.1.1}-C_2-C_4$ алкілен-, де $R^{3.1.1.1}$ означає групу, вибрану з

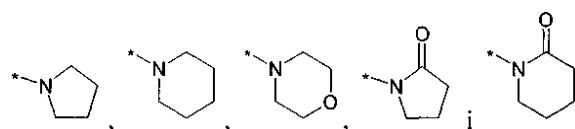


де $R^{3.2.1}$ означає H, C_1-C_6 алкіл-, $(C_1-C_3$ алкіл) $_2N-C_2-C_4$ алкілен-, $(C_1-C_3$ алкіл) $_2N-C(O)-C_1-C_3$ алкілен- або $R^{3.2.1.1}-C_2-C_4$ алкілен-, де $R^{3.2.1.1}$ означає групу, вибрану з

де $R^{1.1}$ означає H або H_3C-O- , R^2 означає групу, вибрану з

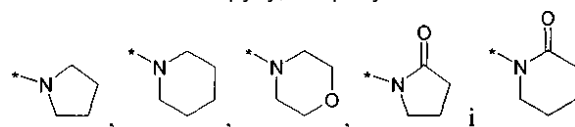


R^3-R^4 спільно утворюють одну з груп загальних формул IV



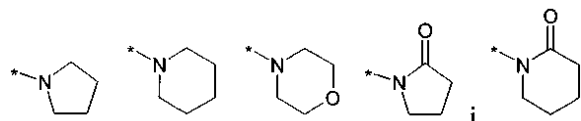
$R^{4.1}$ означає H або C_1-C_3 алкіл-, $R^{4.2}$ означає H, C_1-C_3 алкіл- або $R^{4.2.1}-O-C(O)-$,

де $R^{4.2.1}$ означає H, C_1-C_6 алкіл-, $(C_1-C_3$ алкіл) $_2N-C_2-C_4$ алкілен-, $(C_1-C_3$ алкіл) $_2N-C(O)-C_1-C_3$ алкілен- або $R^{4.2.1.1}-C_2-C_4$ алкілен-, де $R^{4.2.1.1}$ означає групу, вибрану з

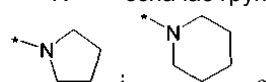


$R^{4.3}$ означає H, C_1-C_6 алкіл-, $H_2N-C_2-C_4$ алкілен-, $(C_1-C_3$ алкіл)- $NH-C_2-C_4$ алкілен-, $(C_1-C_3$ алкіл) $_2N-C_2-C_4$ алкілен-, $H_2N-C(O)-C_1-C_3$ алкілен-, $(C_1-C_3$ алкіл)-

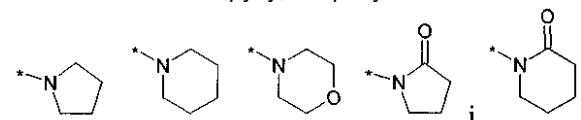
NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₃алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен- або R^{4.3.1}-C₂-C₄алкілен-, де R^{4.3.1} означає групу, вибрану з



R^{5.1} означає H, H₃C-, R^{5.1.1}-O-C(O)-, R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-NH-, R^{5.1.1}-O-CCO-C₁-C₃алкілен-N(C₁-C₃алкіл)-, R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-O-, R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-, R^{5.1.1}-O-C(O)-C(O)-, R^{5.1.1}-O-C(O)-C(O)-O-, R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)- або R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-O-, де R^{5.1.1} означає H, C₁-C₈алкіл-, феніл-, інданіл-, піридил-C₁-C₃алкілен-, HO-C₂-C₄алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, R^{5.1.1.1}-C(O)-C₁-C₃алкілен- або R^{5.1.1.2}-C₂-C₄алкілен-, де R^{5.1.1.1} означає групу, вибрану з

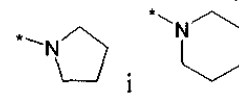


R^{5.1.1.2} означає групу, вибрану з

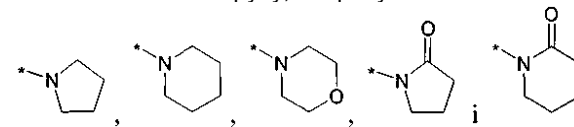


R^{5.2} означає H, H₃C-, R^{5.2.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-NH-, R^{5.2.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-O-, R^{5.2.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-, R^{5.2.1}-O-C(O)-C(O)- або R^{5.2.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-, де R^{5.2.1} означає H, C₁-C₈алкіл-, феніл-, інданіл-, піридил-C₁-C₃алкілен-, HO-C₂-C₄алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C₂-C₄алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C₂-C₄алкілен-O-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C₂-C₄алкілен-(C₁-C₆алкіл)-NH-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-,

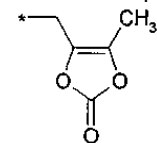
C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, R^{5.2.1.1}-C(O)-C₁-C₃алкілен- або R^{5.2.1.2}-C₂-C₄алкілен-, де R^{5.2.1.1} означає групу, вибрану з



R^{5.2.1.2} означає групу, вибрану з



R^{5.2.1} є групою формули



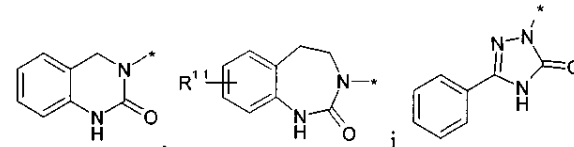
за умови, що щонайменше один із залишків з числа R^{3.1}, R^{3.2}, R^{4.2}, R^{5.1} і

R^{5.2} є залишком, відмінним від H або C₁-C₃алкілу-,

їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх гідрати, їх суміші і їх солі, а також гідрати солей, перш за все їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами.

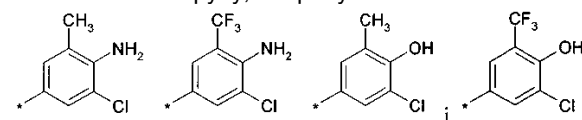
У третьому переважному варіанті здійснення дійсного винаходу в ньому пропонуються сполуки приведеної вище загальної формули I, в яких

R¹ означає групу, вибрану з

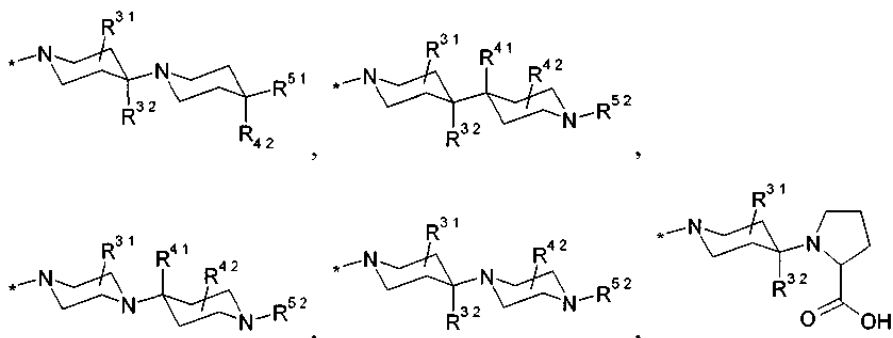


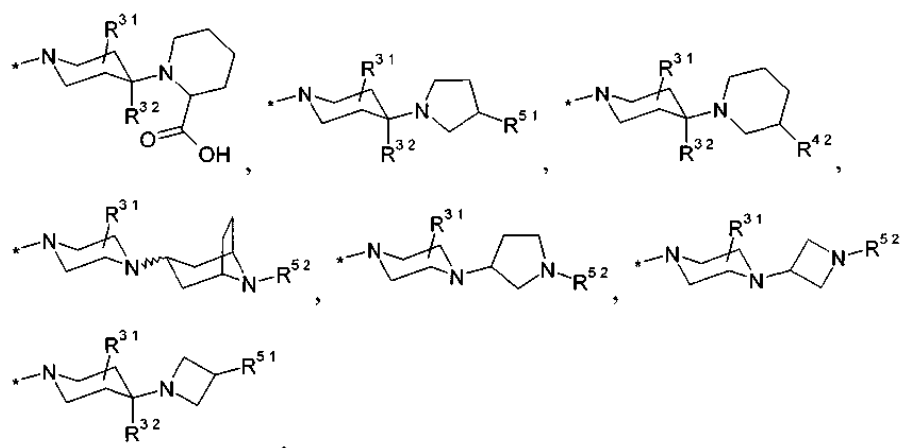
R^{1.1} означає H або H₃C-O-,

R² означає групу, вибрану з



R³-R⁴ спільно утворюють одну з груп загальних формул IV





де
 R^{3,1} означає H, H₃C- або HO-C(O)-,
 R^{3,2} означає H, C₁-C₃алкіл- або HO-C(O)-,
 R^{4,1} означає H або C₁-C₃алкіл-,
 R^{4,2} означає H, C₁-C₃алкіл- або HO-C(O)-,
 R^{5,1} означає H, H₃C-, HO-C(O)-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-NH-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-N(C₁-C₃алкіл)-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-O-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-, HO-C(O)-C(O)-, HO-C(O)-C(O)-O-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)- або HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-O-,

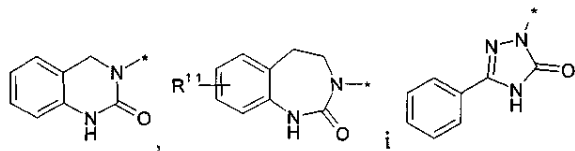
R^{5,2} означає H, H₃C-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-NH-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-O-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-, HO-C(O)-C(O)- або HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-,

за умови, що щонайменше один із залишків з числа R^{3,1}, R^{3,2}, R^{4,2}, R^{5,1} і R^{5,2} є залишком, відмінним від H, H₃C- або C₁-C₃алкілу-,

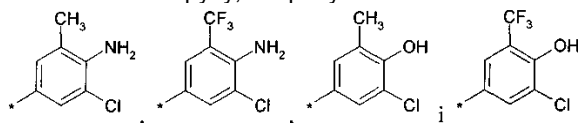
їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх гідрати, їх суміші і їх солі, а також гідрати солей, перш за все їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами.

У четвертому варіанті здійснення дійсного винаходу в ньому пропонуються сполуки приведеної вище загальної формули I, в яких

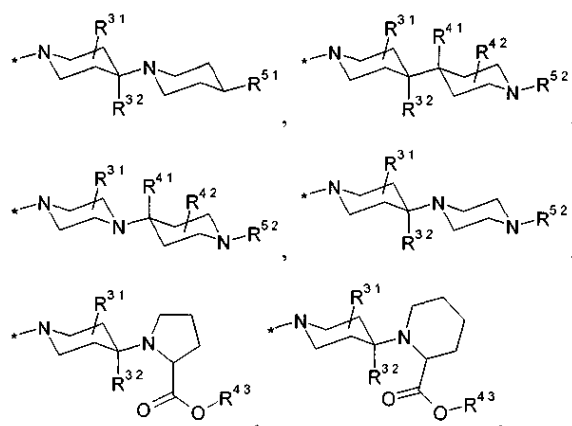
R¹ означає групу, вибрану з



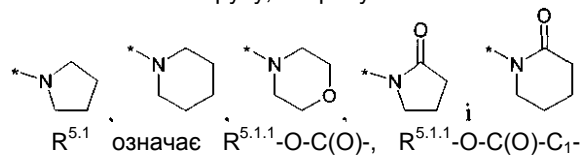
де
 R^{1,1} означає H або H₃C-O-,
 R² означає групу, вибрану з



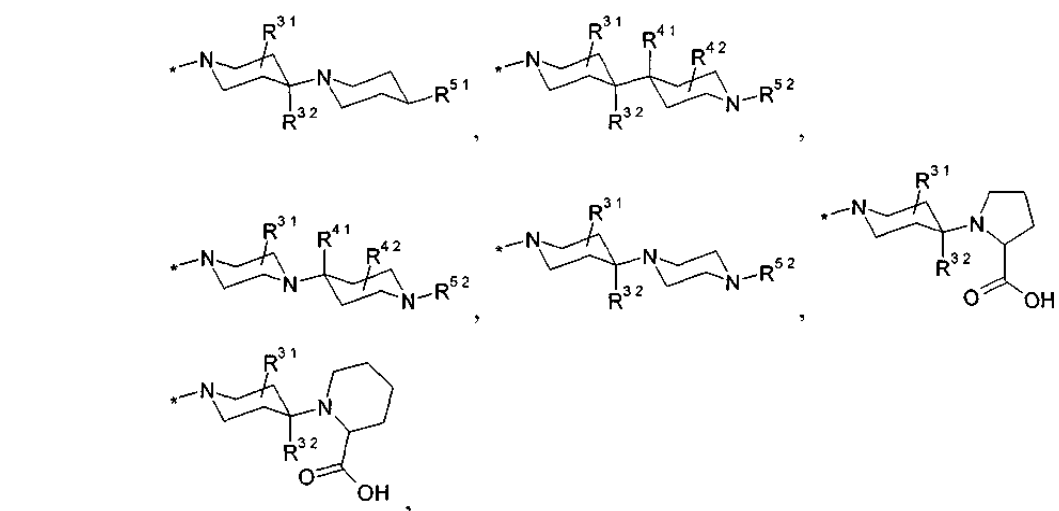
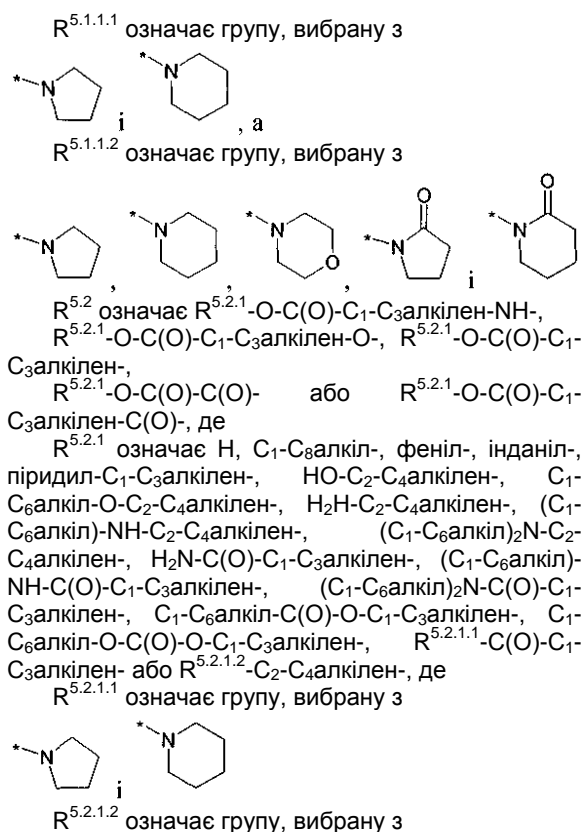
R³-R⁴ спільно утворюють одну з груп загальних формул IV



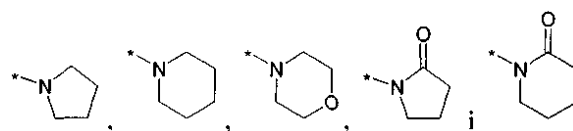
де
 R^{3,1} означає H,
 R^{3,2} означає H або C₁-C₃алкіл-,
 R^{4,1} означає H або C₁-C₃алкіл-,
 R^{4,2} означає H,
 R^{4,3} означає H, C₁-C₆алкіл-, H₂N-C₂-C₄алкілен-(C₁-C₃алкіл)-NH-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₃алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₃алкіл)-NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₃алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен- або R^{4,3,1}-C₂-C₄алкілен-, де
 R^{4,3,1} означає групу, вибрану з



R^{5,1} означає R^{5,1,1}-O-C(O)-, R^{5,1,1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-NH-, R^{5,1,1}-O-C[^]-C₁-C₃алкілен-O-, R^{5,1,1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-, R^{5,1,1}-O-C(O)-C(O)- або R^{5,1,1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-, де
 R^{5,1,1} означає H, C₁-C₆алкіл-, феніл-, інданіл-, піридил-C₁-C₃алкілен-, HO-C₂-C₄алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, R^{5,1,1,1}-C(O)-C₁-C₃алкілен- або R^{5,1,1,2}-C₂-C₄алкілен-, де

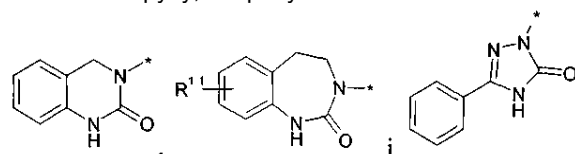


де $R^{3.1}$ означає H, $R^{3.2}$ означає H або C₁-C₃алкіл-, $R^{4.1}$ означає H або C₁-C₃алкіл-, $R^{4.2}$ означає H, $R^{5.1}$ означає HO-C(O)-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-NH-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-O-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-, HO-C(O)-C(O)- або HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-, $R^{5.2}$ означає HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-NH-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-O-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-, HO-C(O)-C(O)- або HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-, їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх гідрати, їх суміші і їх солі, а також гідрати солей, перш за все їх фізіологічно сумісні солі з

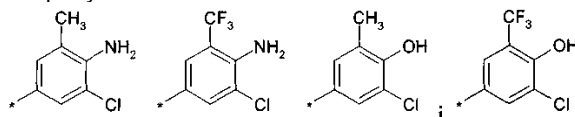


їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх гідрати, їх суміші і їх солі, а також гідрати солей, перш за все їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами.

У четвертому переважному варіанті здійснення дійсного винаходу в ньому пропонуються сполуки приведеної вище загальної формули I, в яких R^1 означає групу, вибрану з



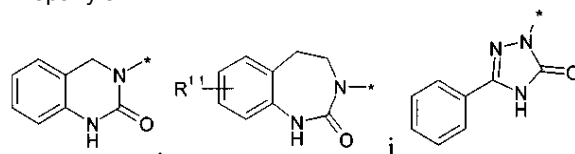
$R^{1.1}$ означає H або H₃C-O-, R^2 означає групу, вибрану з



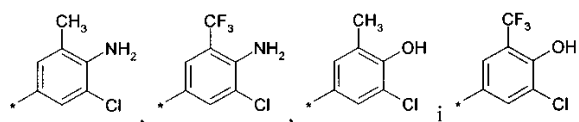
R^3 - R^4 спільно утворюють одну з груп загальних формул IV

неорганічними або органічними кислотами або основами.

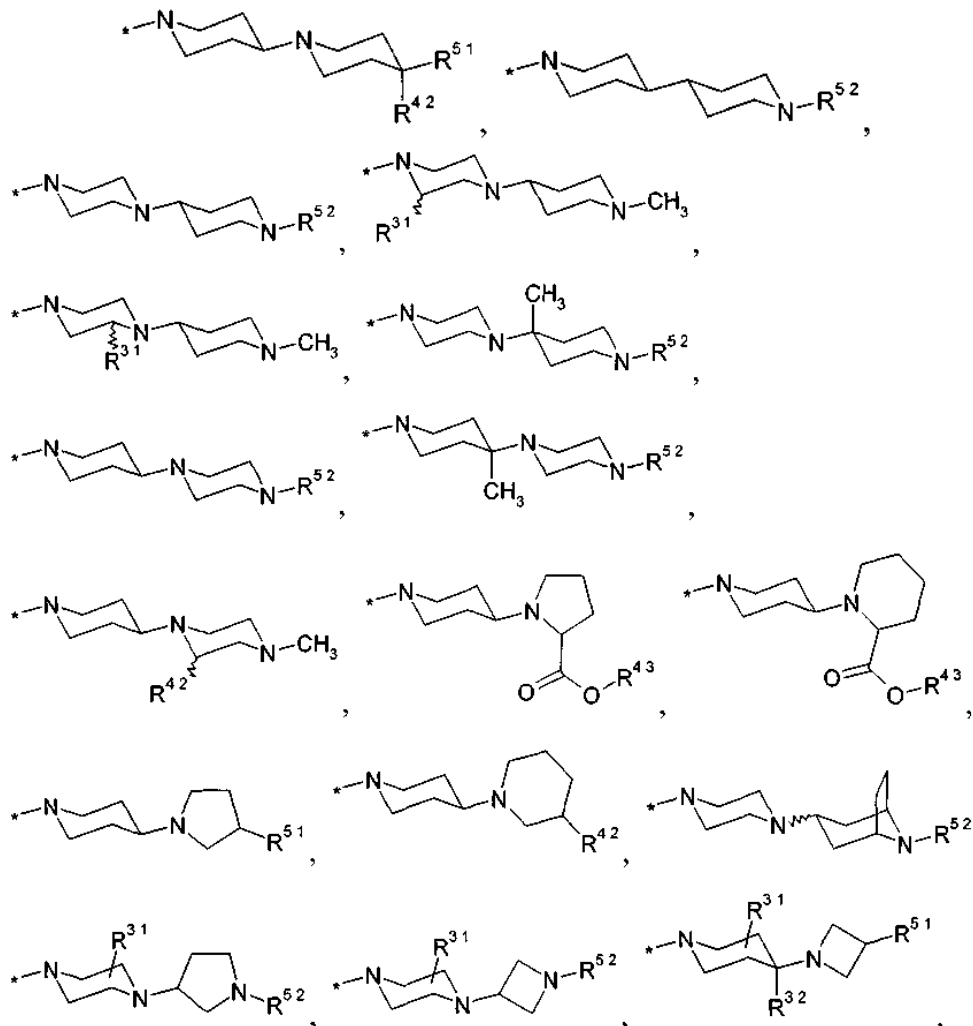
У п'ятому варіанті здійснення дійсного винаходу в ньому пропонуються сполуки приведеної вище загальної формули I, в яких R^1 означає групу, вибрану з



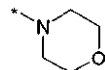
де $R^{1.1}$ означає H або H₃C-O-, R^2 означає групу, вибрану з



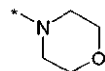
R^3 - R^4 спільно утворюють одну з груп загальних формул IV



де
 $R^{3.1}$ означає H або $R^{3.1.1}$ -O-C(O)-, де
 $R^{3.1.1}$ означає H, C_1 - C_6 алкіл-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$ N- C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$ N-C(O)- C_1 - C_3 алкілен- або $R^{3.1.1.1}$ - C_2 - C_4 алкілен-, де
 $R^{3.1.1.1}$ означає групу

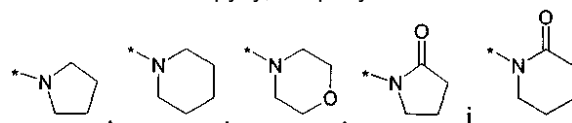


$R^{3.2}$ означає H, H_3C - або $R^{3.2.1}$ -O-C(O)-, де
 $R^{3.2.1}$ означає H, C_1 - C_6 алкіл-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$ N- C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$ N-C(O)- C_1 - C_3 алкілен- або $R^{3.2.1.1}$ - C_2 - C_4 алкілен-, де
 $R^{3.2.1.1}$ означає групу



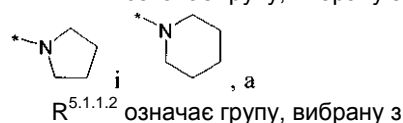
$R^{4.2}$ означає H або H_3C -,
 $R^{4.3}$ означає H, C_1 - C_6 алкіл-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$ N- C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_3 алкіл) $_2$ N-C(O)- C_1 - C_3 алкілен- або $R^{4.3.1}$ - C_2 - C_4 алкілен-, де

$R^{4.3.1}$ означає групу, вибрану з



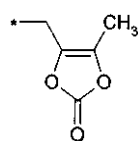
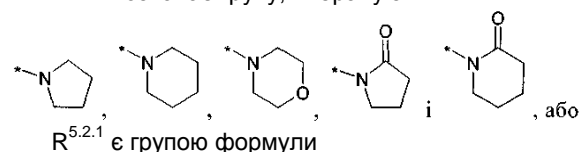
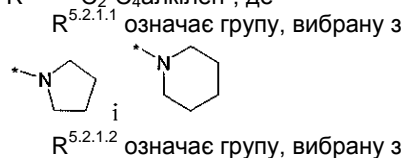
$R^{5.1}$ означає H, H_3C -, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-NH-,
 $R^{5.1.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-N(C_1 - C_3 алкіл)-,
 $R^{5.1.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-O-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-,
 $R^{5.1.1}$ -O-C(O)-C(O)-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)-C(O)-O-,
 $R^{5.1.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-C(O)- або
 $R^{5.1.1}$ -O-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-C(O)-O-, де
 $R^{5.1.1}$ означає H, C_1 - C_6 алкіл-, феніл-, інданіл-,
 піридил- CH_2 -, HO- C_2 - C_4 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл-O- C_2 - C_4 алкілен-, H_2 N- C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл)-NH- C_2 - C_4 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл) $_2$ N- C_2 - C_4 алкілен-, H_2 N-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл)-NH-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, $(C_1$ - C_6 алкіл) $_2$ N-C(O)- C_1 - C_3 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл-C(O)-O- C_1 - C_3 алкілен-, C_1 - C_6 алкіл-O-C(O)-

O-C₁-C₃алкілен-, R^{5.1.1.1}-C(O)-C₁-C₃алкілен- або
R^{5.1.1.2}-C₂-C₄алкілен-, де
R^{5.1.1.1} означає групу, вибрану з



R^{5.2} означає H, H₃C-, R^{5.2.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-, R^{5.2.1}-O-C(O)-C(O)- або R^{5.2.1}-O-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-, де

R^{5.2.1} означає H, C₁-C₈алкіл-, феніл-, інданіл-, піридил-CH₂-, HO-C₂-C₄алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C₂-C₄алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C₂-C₄алкілен-(C₁-C₆алкіл)-NH-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, R^{5.2.1.1}-C(O)-C₁-C₃алкілен- або R^{5.2.1.2}-C₂-C₄алкілен-, де

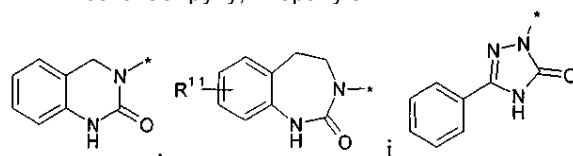


за умови, що щонайменше один із залишків з числа R^{3.1}, R^{3.2}, R^{4.2}, R^{5.1} і R^{5.2} є залишком, відмінним від H, H₃C- або C₁-C₃алкілу-,

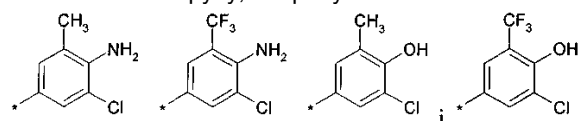
їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх гідрати, їх суміші і їх солі, а також гідрати солей, перш за все їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами.

У п'ятому переважному варіанті здійснення дійсного винаходу в ньому пропонуються сполуки, приведені вище загальної формули I, в яких

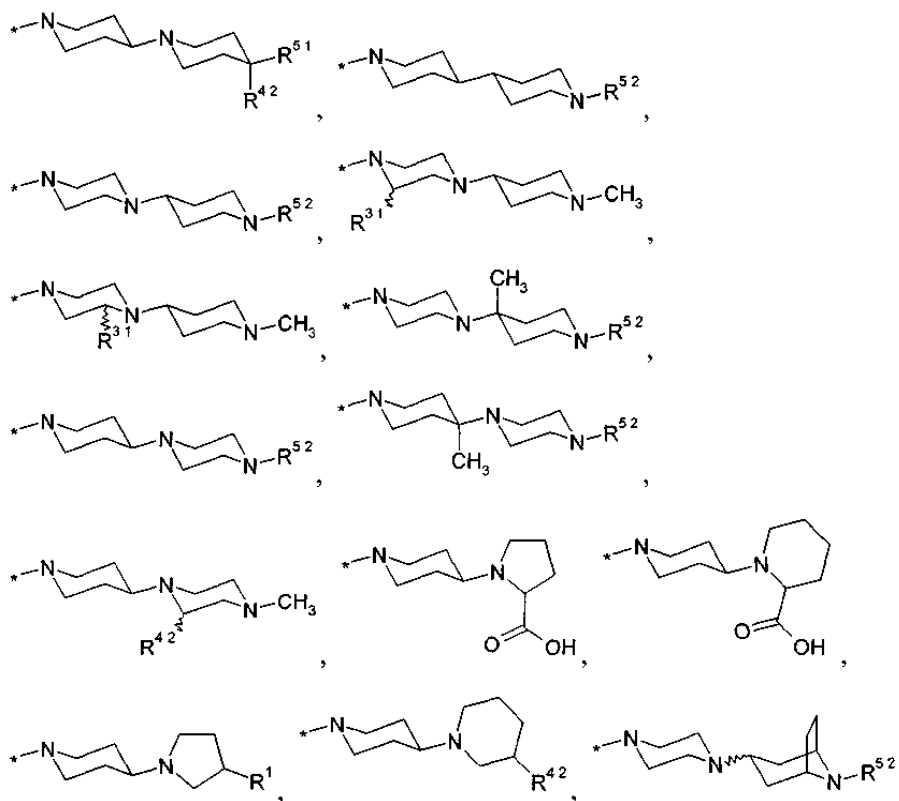
R¹ означає групу, вибрану з

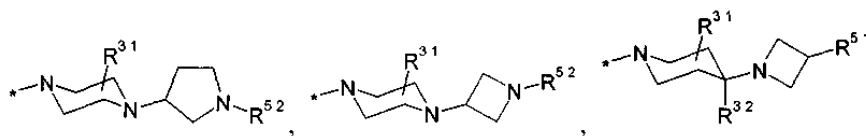


де R^{1.1} означає H або H₃C-O-,
R² означає групу, вибрану з



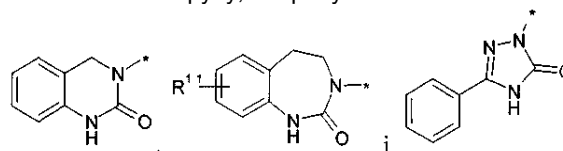
R³-R⁴ спільно утворюють одну з груп загальних формул IV



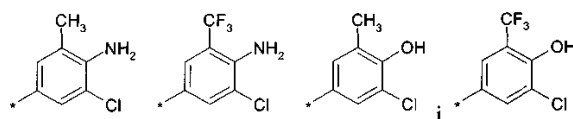


де
 $R^{3.1}$ означає H або HO-C(O)-,
 $R^{3.2}$ означає H, H₃C- або HO-C(O)-,
 $R^{4.2}$ означає H або H₃C-,
 $R^{5.1}$ означає HO-C(O)-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-NH-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-N(C₁-C₃алкіл)-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-O-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-, HO-C(O)-C(O)-, HO-C(O)-C(O)-O-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)- або HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-O-,
 $R^{5.2}$ означає HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-, HO-C(O)-C(O)- або HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-,
 за умови, що щонайменше один із залишків з числа $R^{3.1}$, $R^{3.2}$, $R^{4.2}$, $R^{5.1}$ і $R^{5.2}$ є залишком, відмінним від H, H₃C- або C₁-C₃алкілу,
 їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх гідрати, їх суміші і їх солі, а також гідрати солей, перш за все їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами.

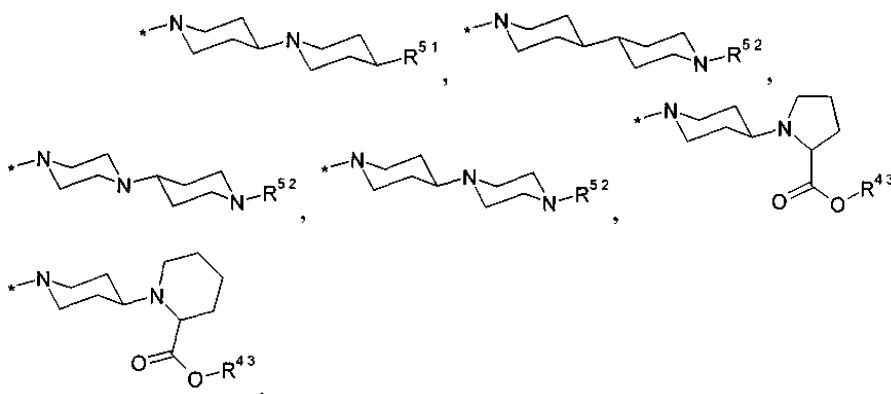
У шостому варіанті здійснення дійсного винаходу в ньому пропонуються сполуки приведеної вище загальної формули I, в яких R^1 означає групу, вибрану з



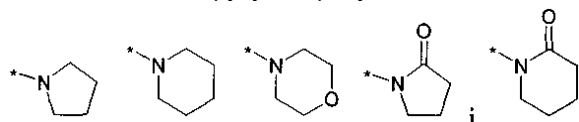
де
 $R^{1.1}$ означає H або H₃C-O-,
 R^2 означає групу, вибрану з



R^3 - R^4 спільно утворюють одну з груп загальних формул IV

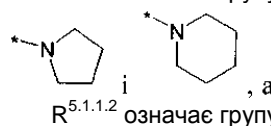


де
 $R^{4.3}$ означає H, C₁-C₆алкіл-, (C₁-C₃алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₃алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен- або $R^{4.3.1}$ -C₂-C₄алкілен-, де
 $R^{4.3.1}$ означає групу, вибрану з

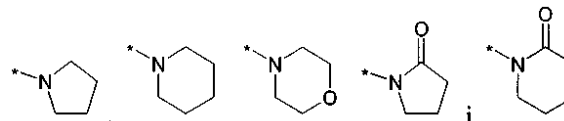


$R^{5.1}$ означає $R^{5.1.1}$ -O-C(O)-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)-C₁-C₃алкілен-NH-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)-C₁-C₃алкілен-O-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)-C₁-C₃алкілен-, $R^{5.1.1}$ -O-C(O)-C(O)- або $R^{5.1.1}$ -O-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-, де
 $R^{5.1.1}$ означає H, C₁-C₈алкіл-, фенол-, інданіл-, піридил-CH₂-, HO-C₂-C₄алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, C₁-

C₆алкіл-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, $R^{5.1.1.1}$ -C(O)-C₁-C₃алкілен- або $R^{5.1.1.2}$ -C₂-C₄алкілен-, де
 $R^{5.1.1.1}$ означає групу, вибрану з

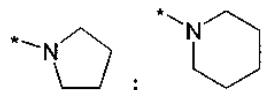


$R^{5.1.1.2}$ означає групу, вибрану з

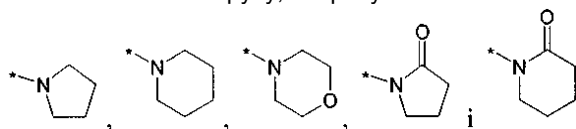


$R^{5.2}$ означає $R^{5.2.1}$ -O-C(O)-C₁-C₃алкілен-, $R^{5.2.1}$ -O-C(O)-C(O)- або $R^{5.2.1}$ -O-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-, де
 $R^{5.2.1}$ означає H, C₁-C₈алкіл-, фенол-, інданіл-, піридил-CH₂-, HO-C₂-C₄алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C₂-C₄алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C₂-C₄алкілен-, H₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)-NH-C(O)-C₁-

C₃алкілен-, (C₁-C₆алкіл)₂N-C(O)-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, C₁-C₆алкіл-O-C(O)-O-C₁-C₃алкілен-, R^{5.2.1.1}-C(O)-C₁-C₃алкілен- або R^{5.2.1.2}-C₂-C₄алкілен-, де R^{5.2.1.1} означає групу, вибрану з

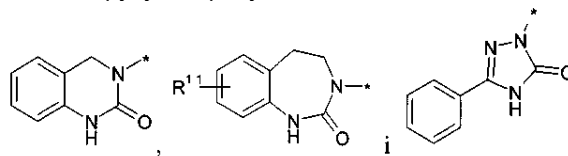


R^{5.2.1.2} означає групу, вибрану з

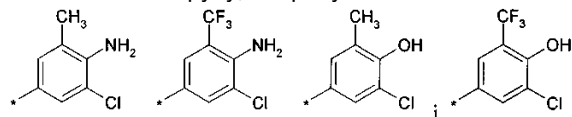


їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх гідрати, їх суміші і їх солі, а також гідрати солей, перш за все їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами.

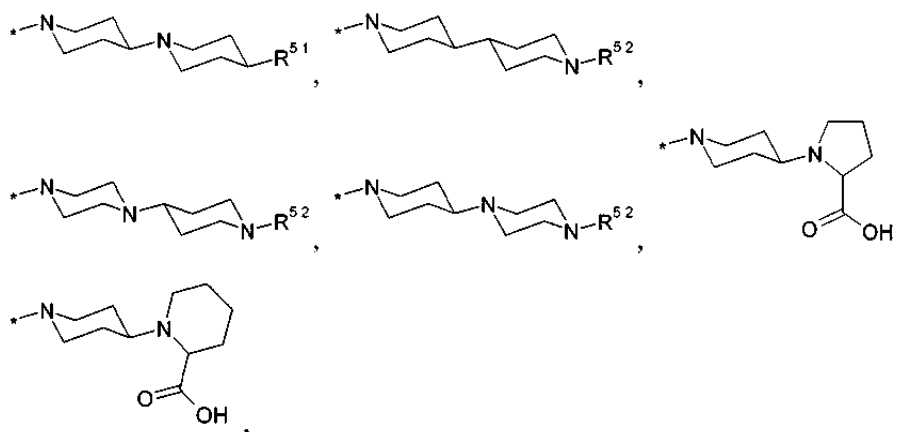
У шостому переважному варіанті здійснення дійсного винаходу в ньому пропонуються сполуки приведеної вище загальної формули I, в яких R¹ означає групу, вибрану з



де R^{1.1} означає H або H₃C-O-, R² означає групу, вибрану з



R³-R⁴ спільно утворюють одну з груп загальних формул IV



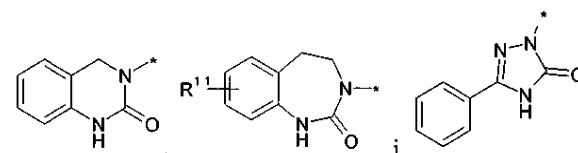
де R^{5.1} означає HO-C(O)-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-NH-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-O-, HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-, HO-C(O)-C(O)- або HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-,

R^{5.2} означає HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-, HO-C(O)-C(O)- або HO-C(O)-C₁-C₃алкілен-C(O)-,

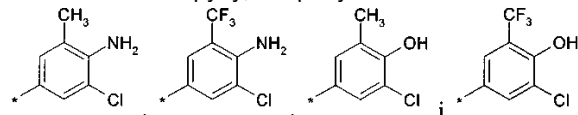
їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх гідрати, їх суміші і їх солі, а також гідрати солей, перш за все їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами.

У сьомому варіанті здійснення дійсного винаходу в ньому пропонуються сполуки приведеної вище загальної формули I, в яких

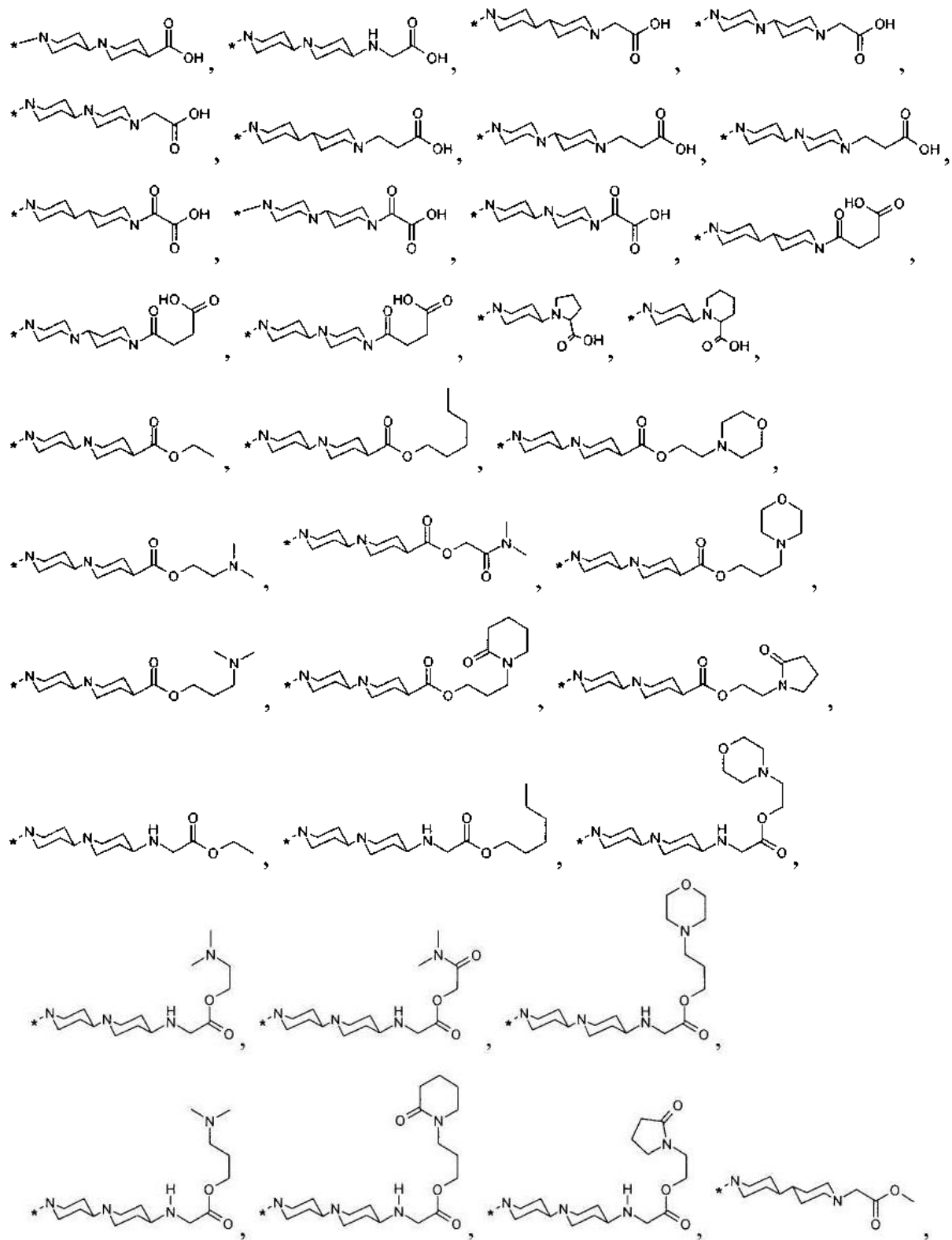
R¹ означає групу, вибрану з

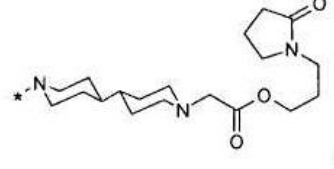
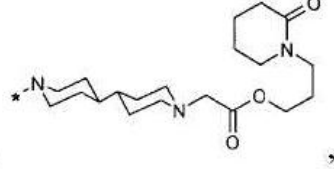
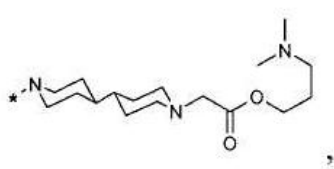
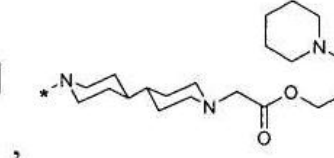
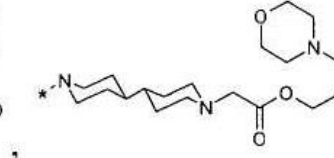
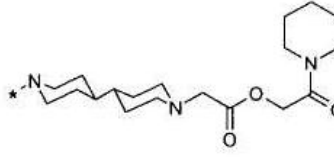
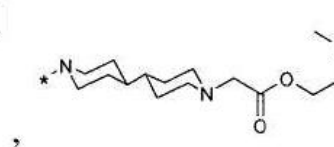
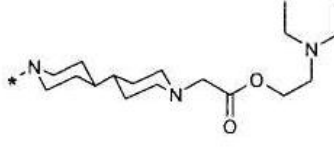
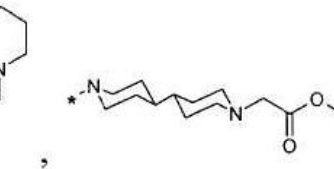
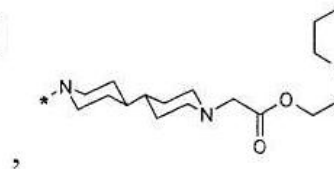
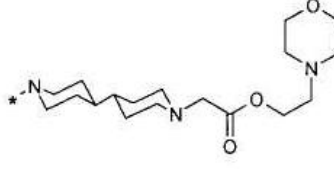
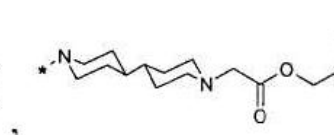
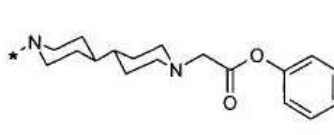
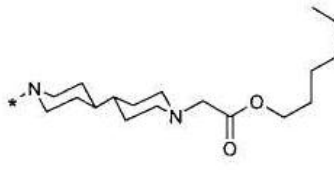
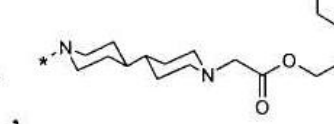
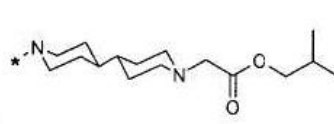
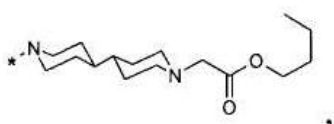


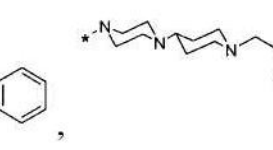
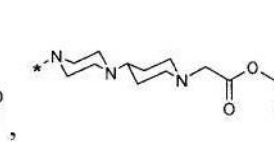
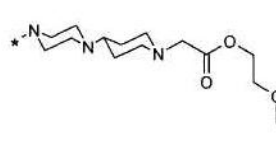
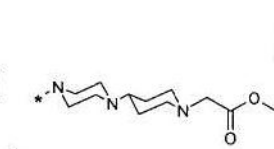
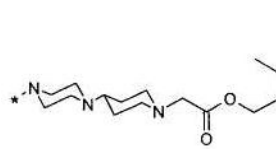
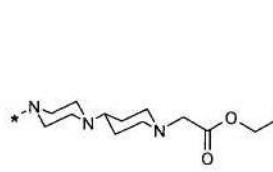
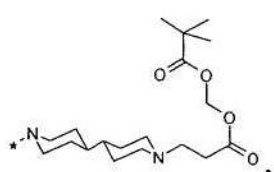
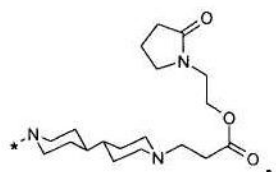
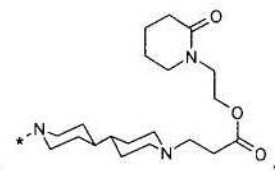
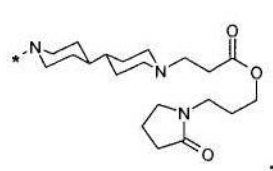
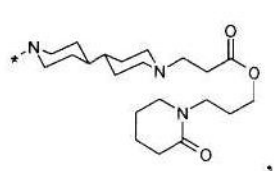
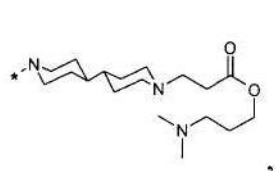
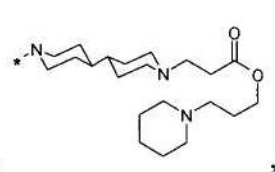
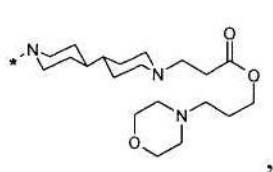
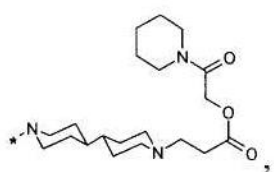
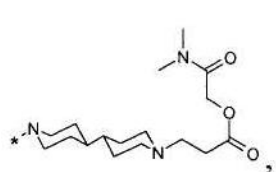
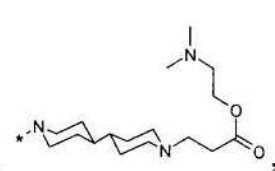
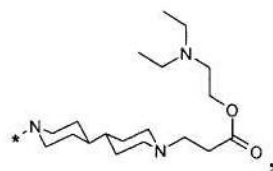
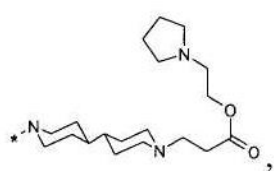
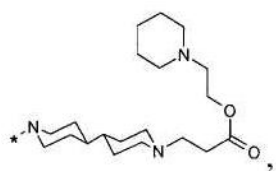
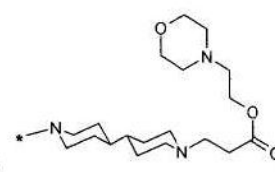
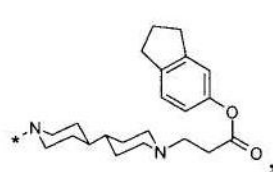
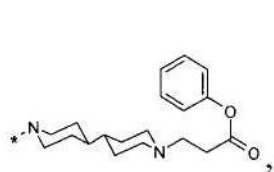
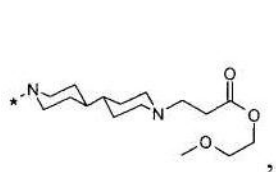
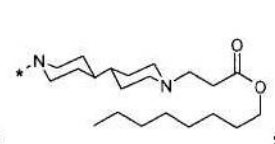
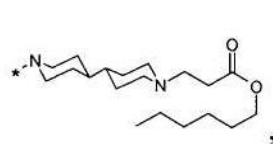
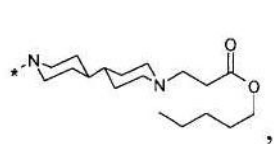
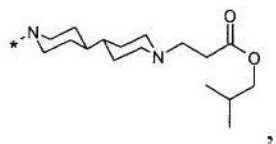
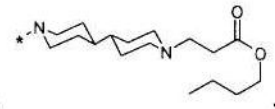
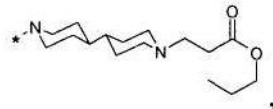
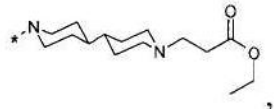
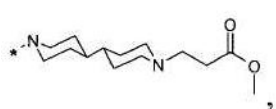
де R^{1.1} означає H або H₃C-O-, R² означає групу, вибрану з



R³-R⁴ спільно утворюють одну з груп загальних формул IV



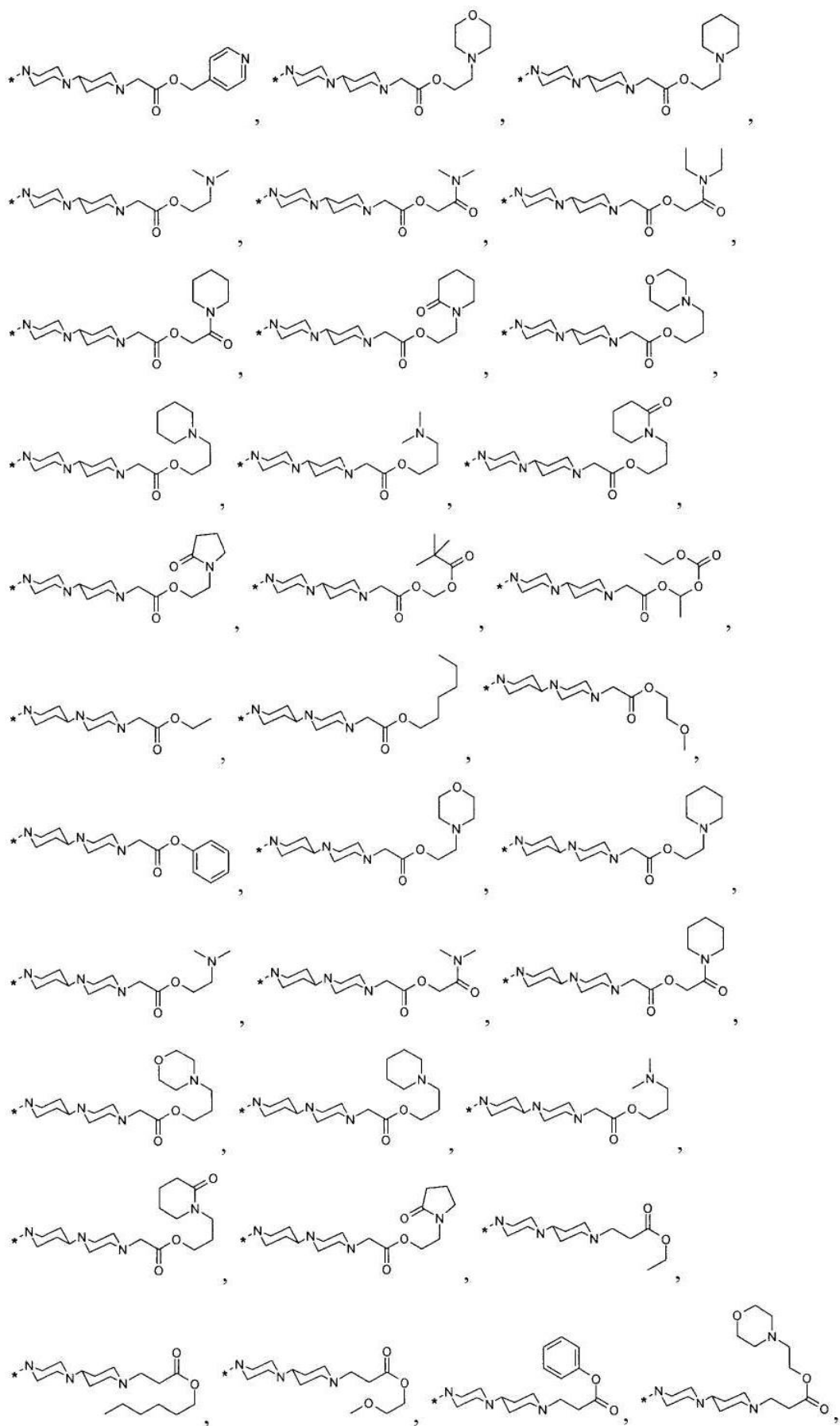
CCOC(=O)CN1CCCC2CCCCC2N1*CCOC(=O)CN1CCCC2CCCCC2N1*CC(C)OC(=O)CN1CCCC2CCCCC2N1*

*N1CCCCC1CC(=O)OCC2CCCCC2=O*N1CCCCN1CC(=O)O[C@@H]2CC[C@H](C2)C(=O)N3CCCC3CC(C)C(=O)OCCOC(=O)CN1CCCC[C@H]1[N+]([O-])=O

223

90912

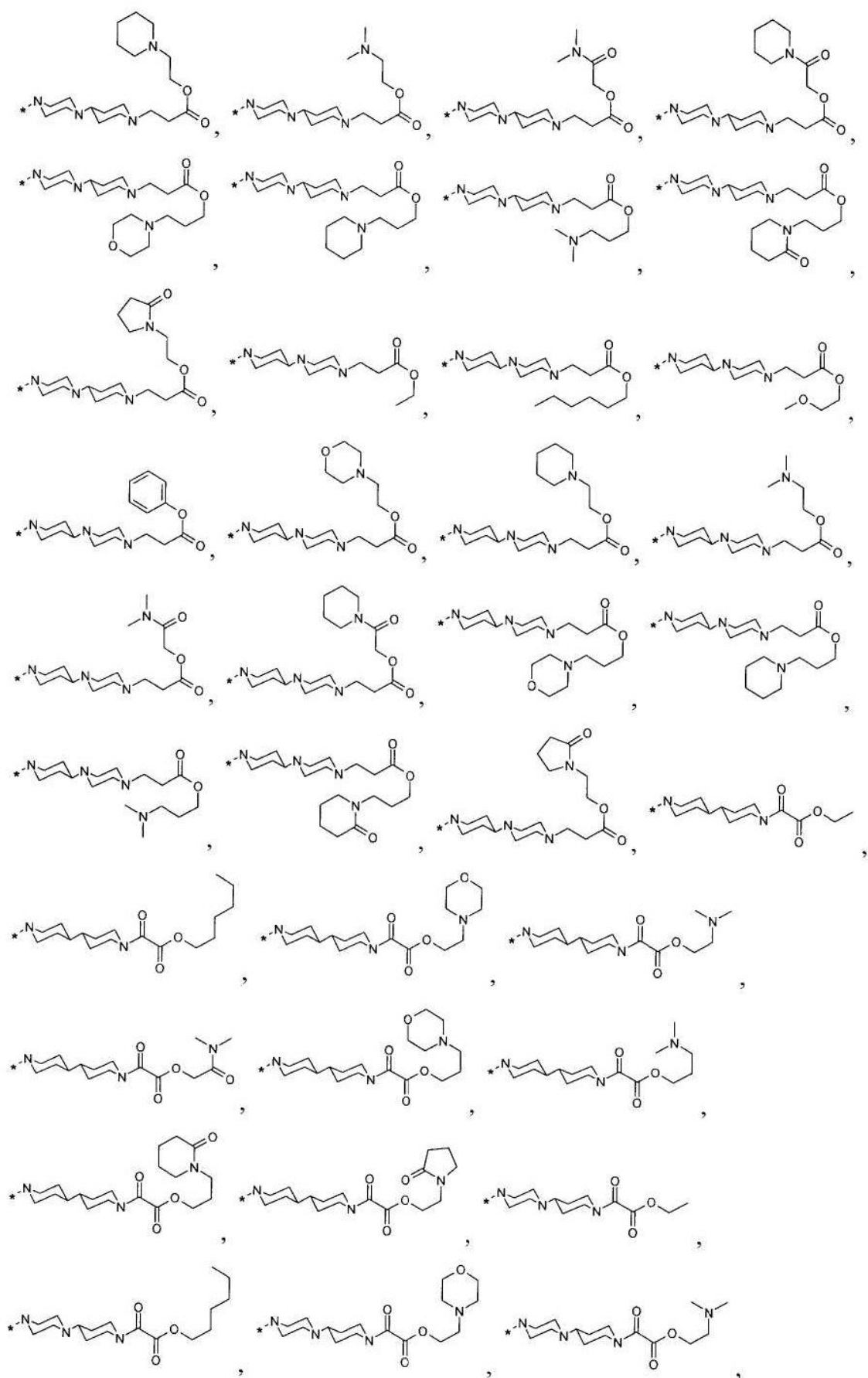
224

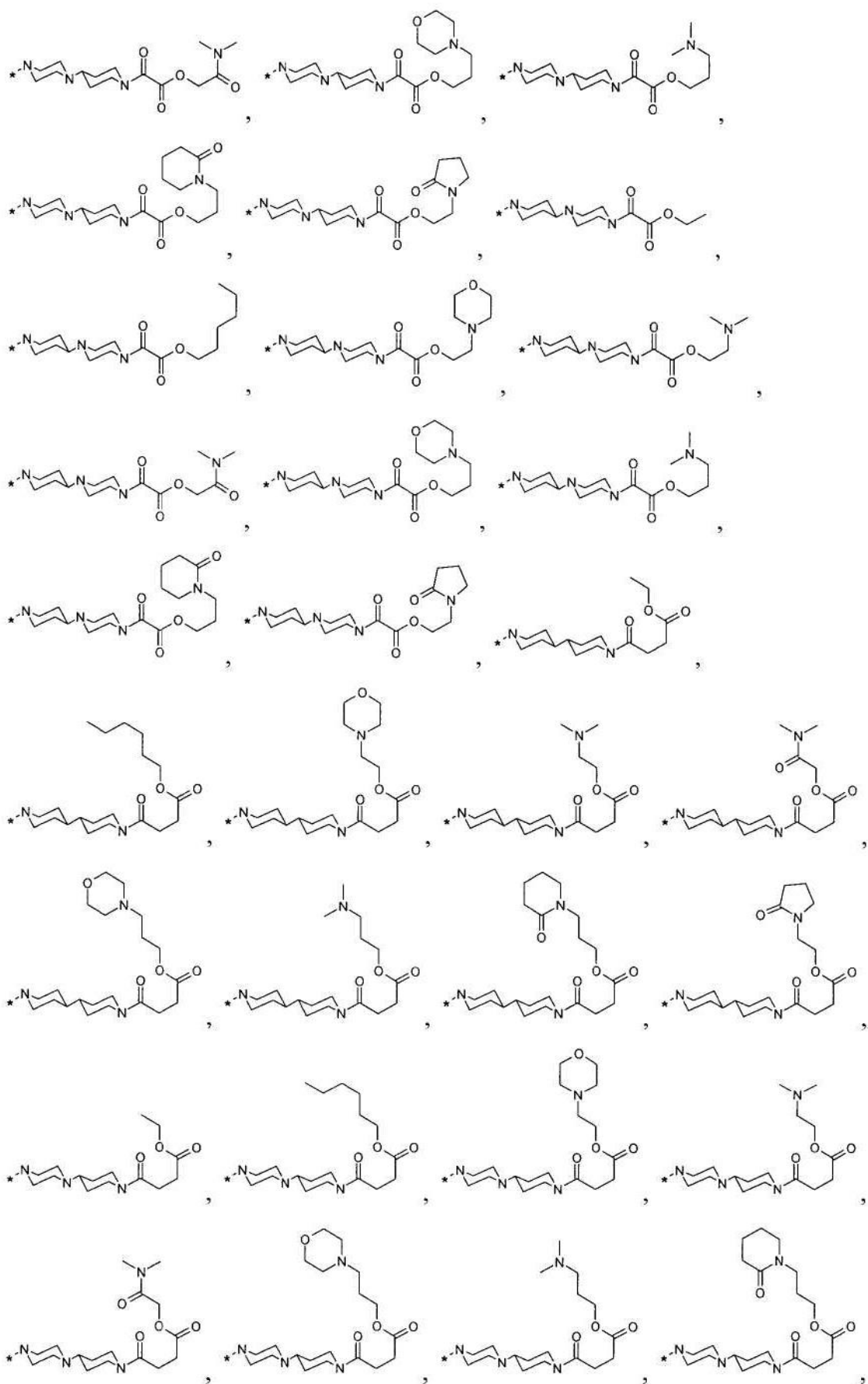


225

90912

226

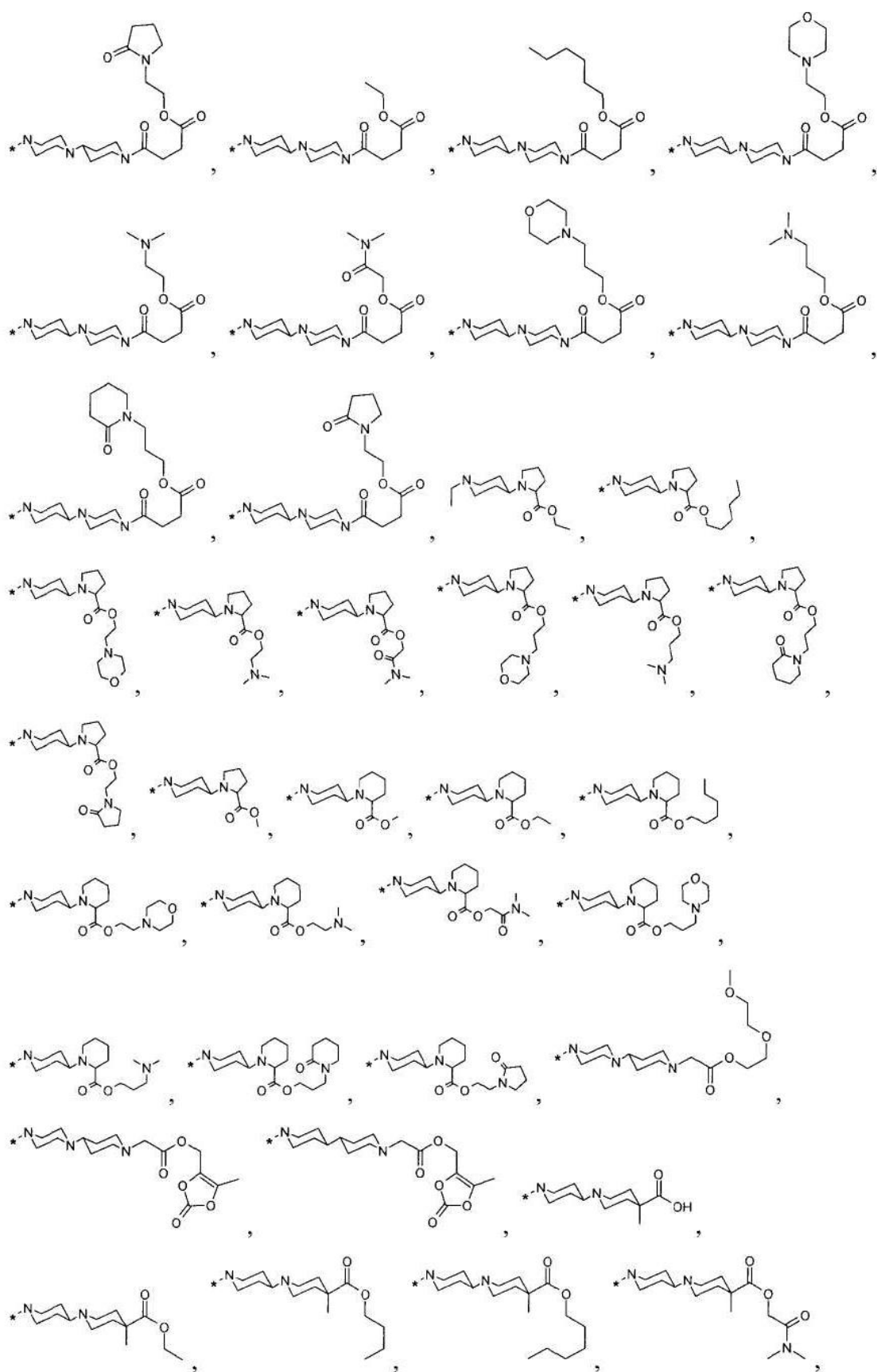





229

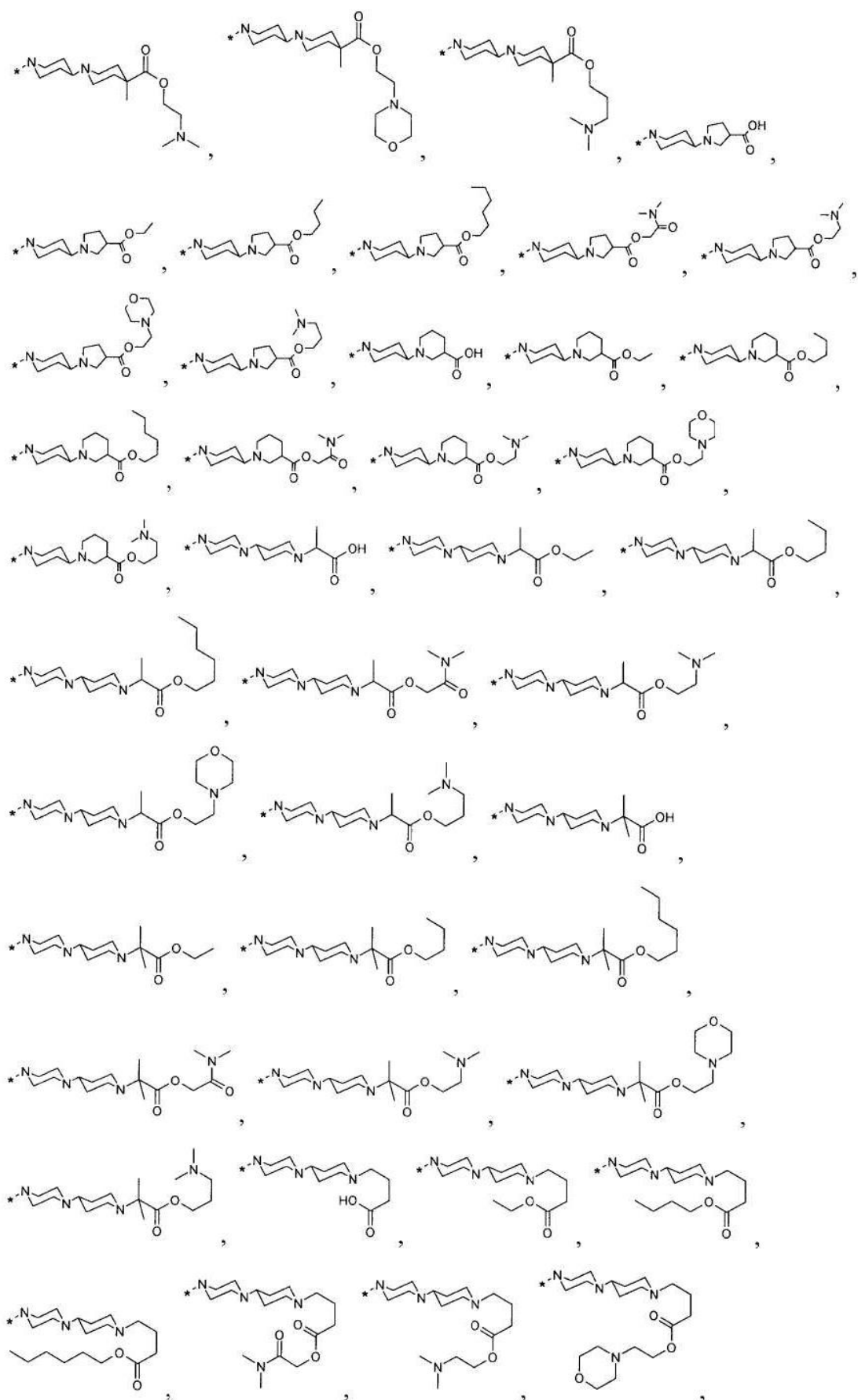
90912

230



CC(C)C(=O)OCCN(C)C

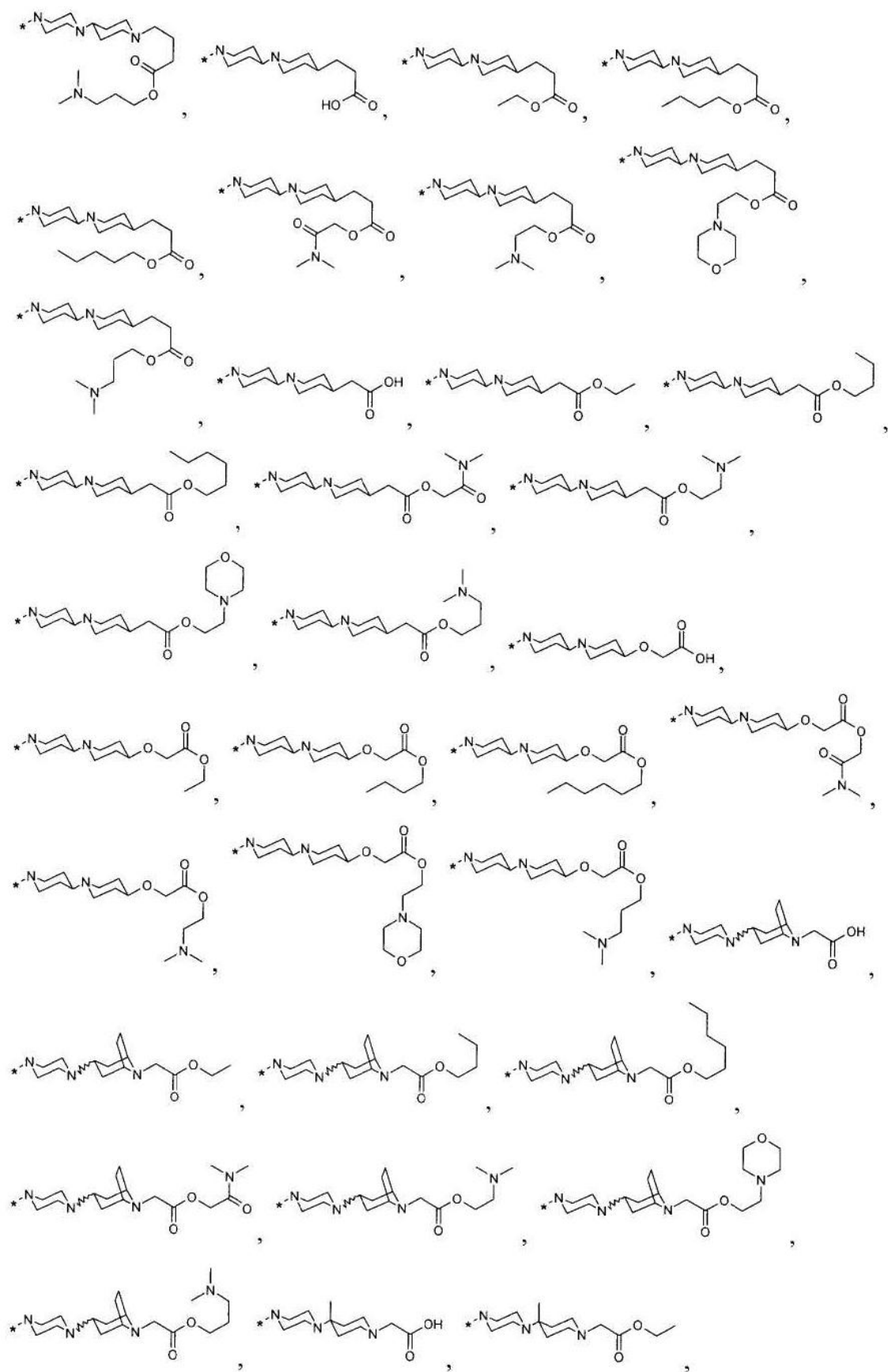
3

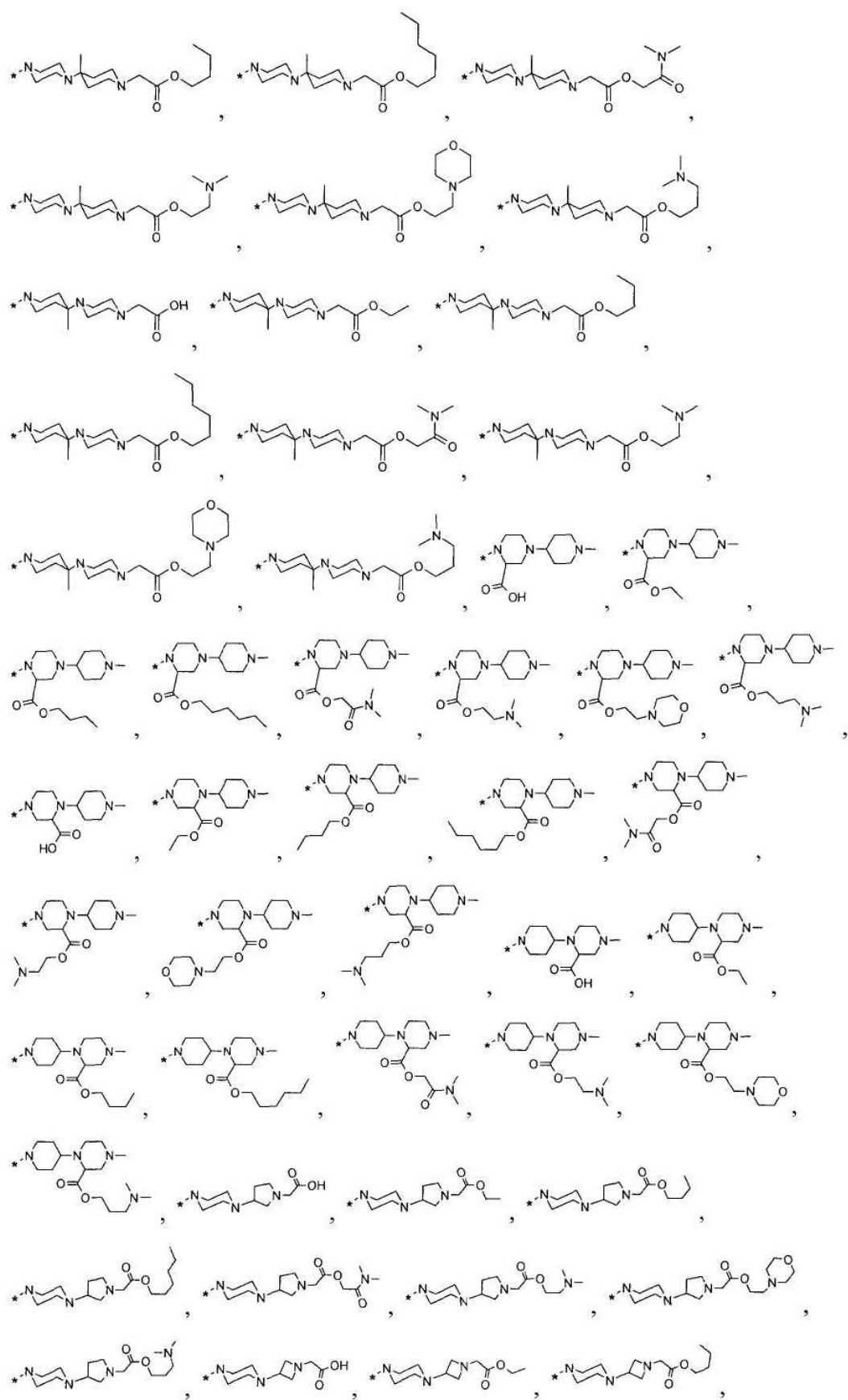
O=C(O)C1CCN(C1)C2CC3CCCCC3CC2

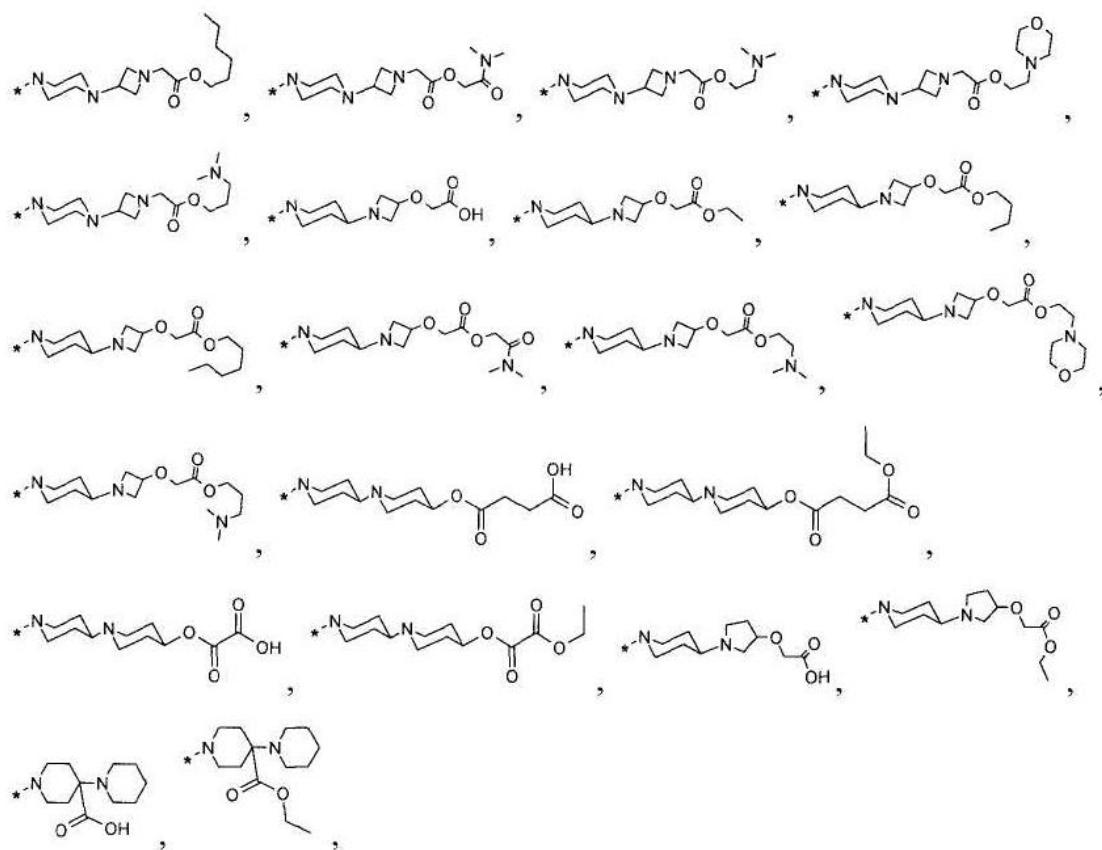
233

90912

234



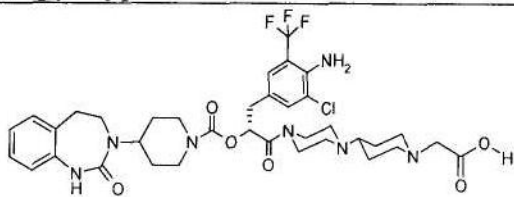
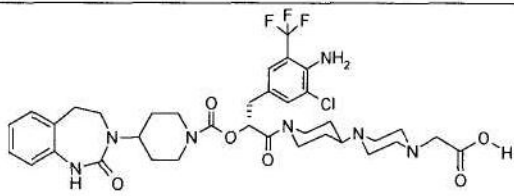
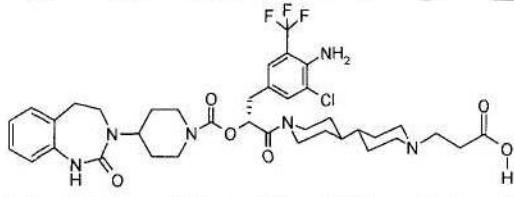
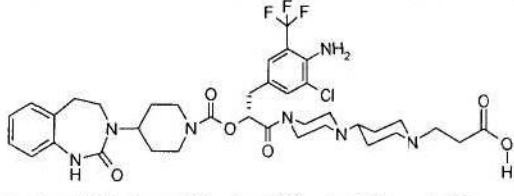
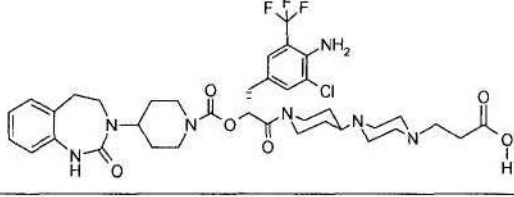
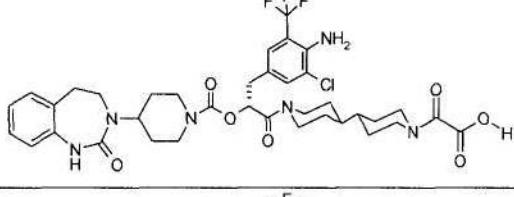
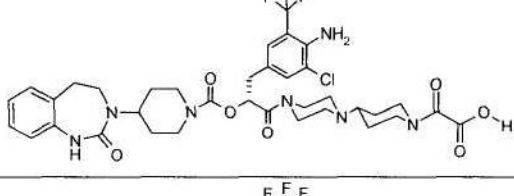
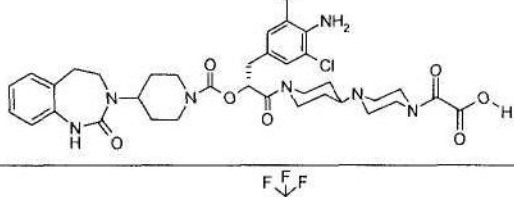
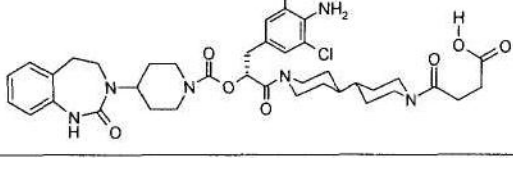




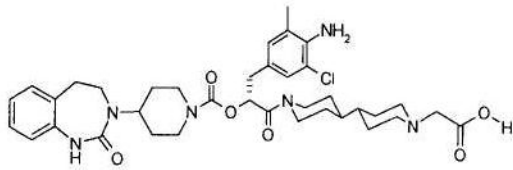
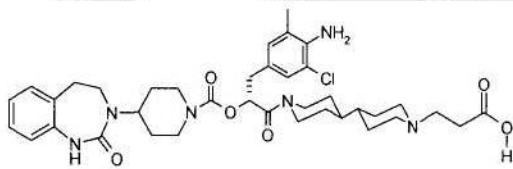
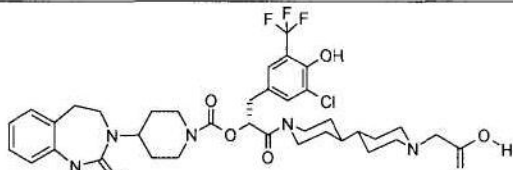
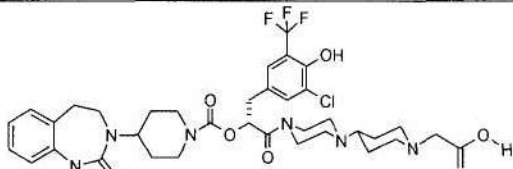
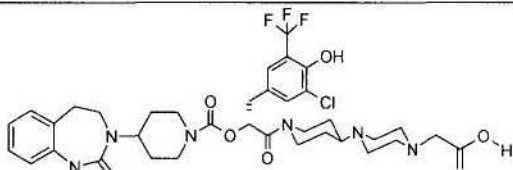
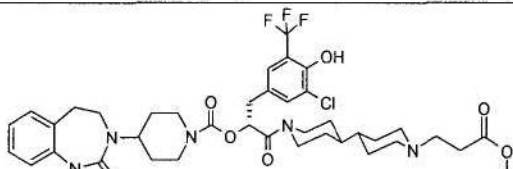
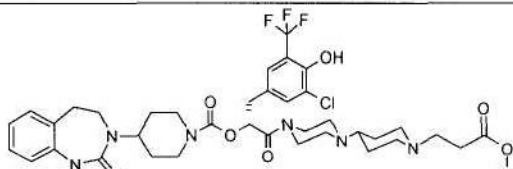
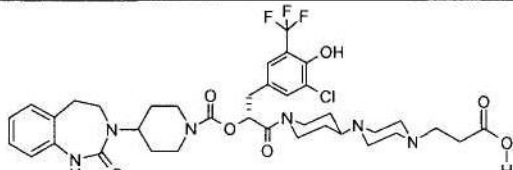
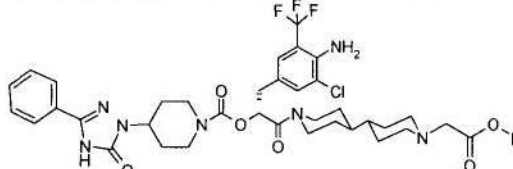
їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх гідрати, їх суміші і їх солі, а також гідрати солей, перш за все їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами.

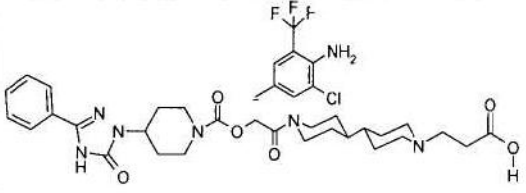
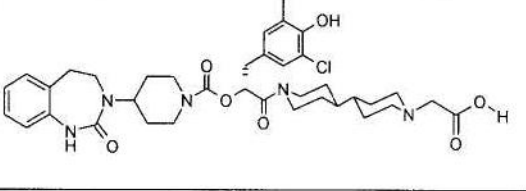
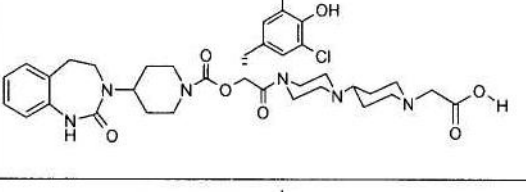
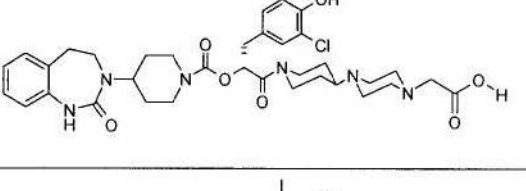
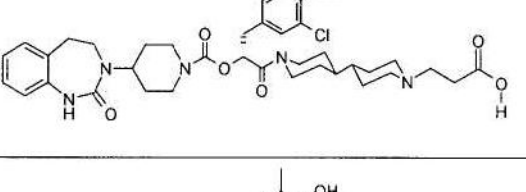
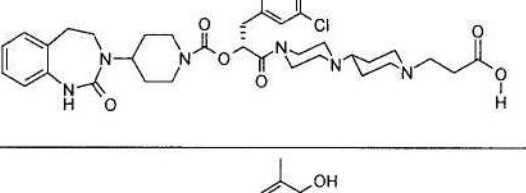
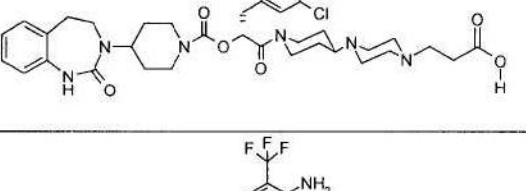
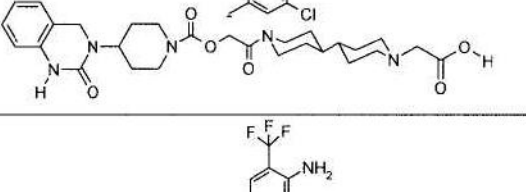
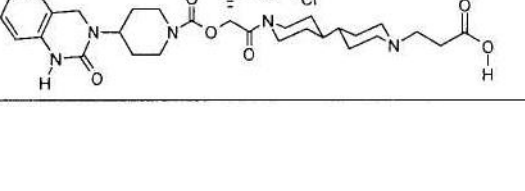
Як приклад найбільш переважних сполук приведеної вище загальної формули І можна назвати наступні сполуки:

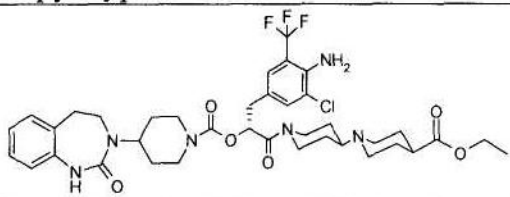
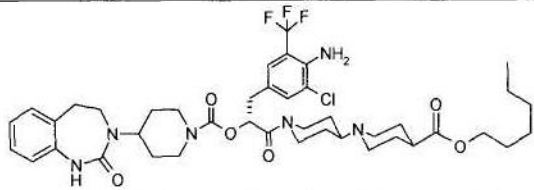
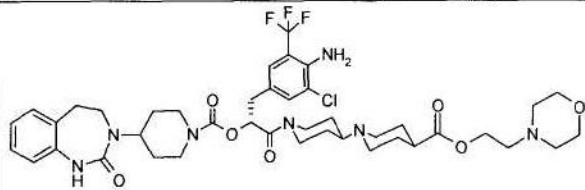
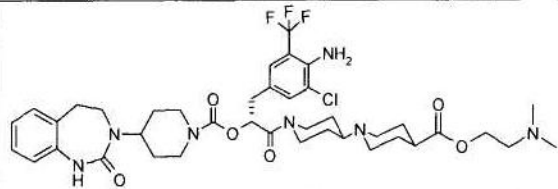
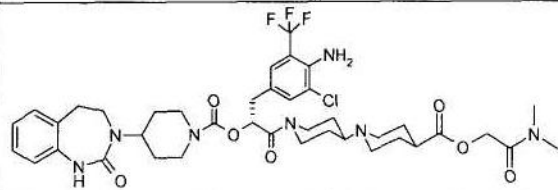
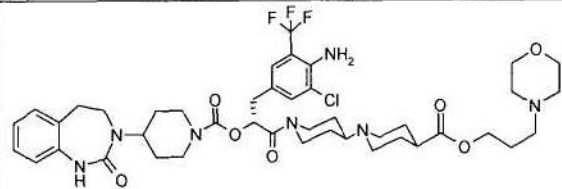
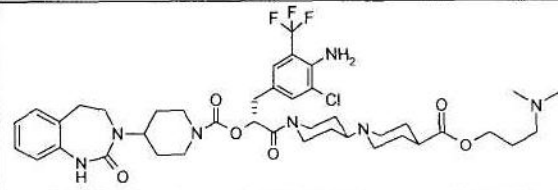
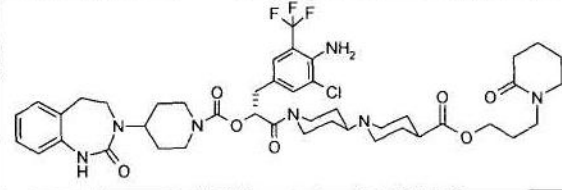
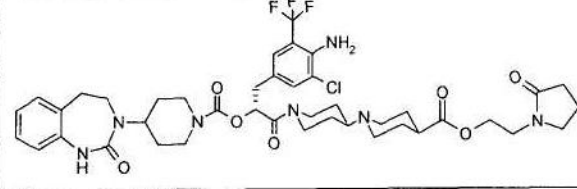
№	Структура
(1)	
(2)	
(3)	

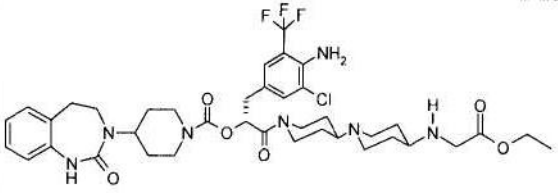
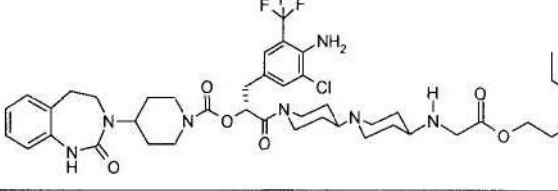
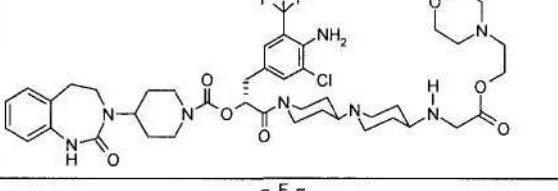
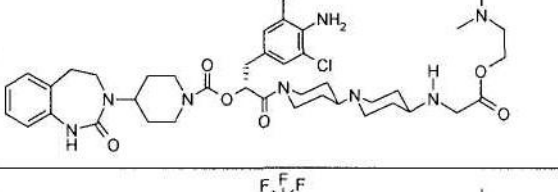
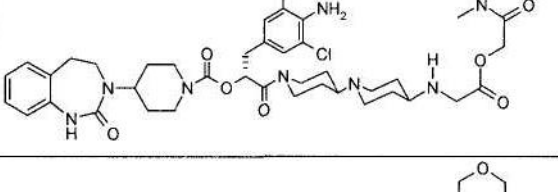
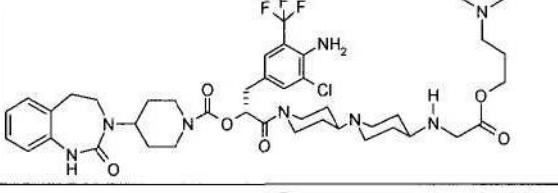
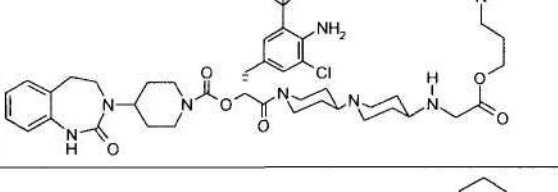
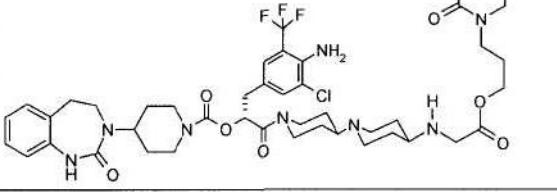
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	

(13)	
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	

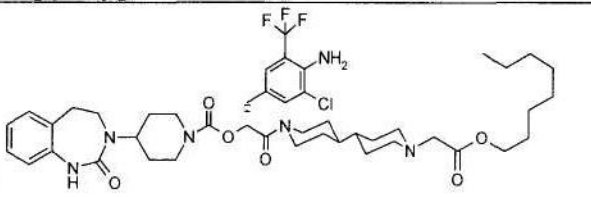
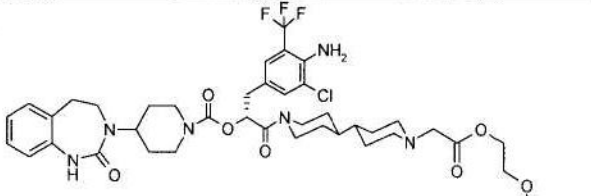
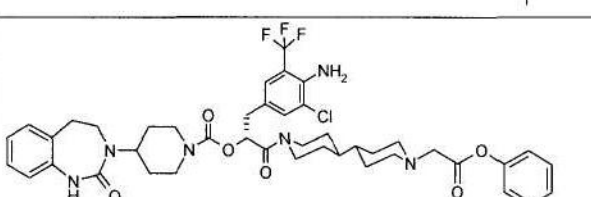
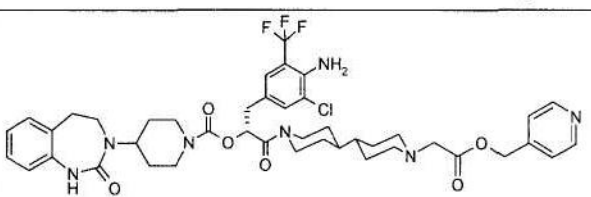
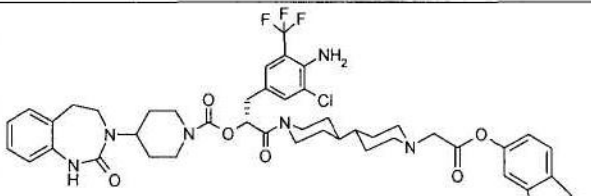
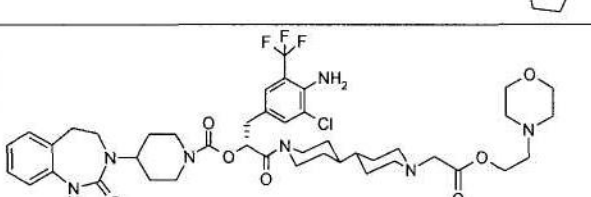
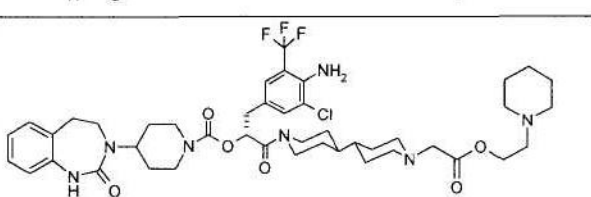
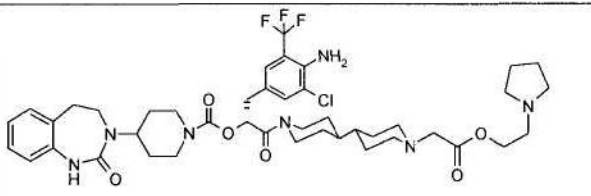
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	

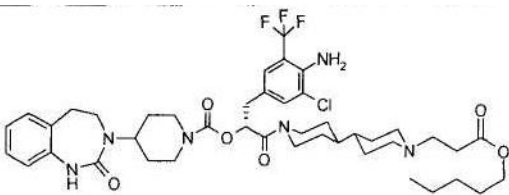
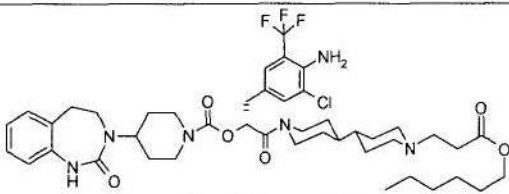
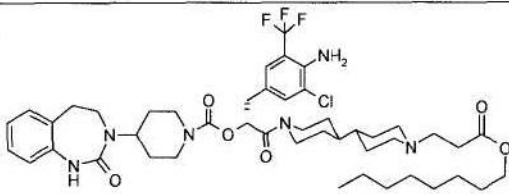
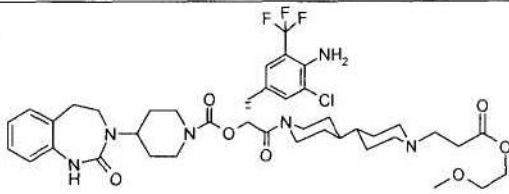
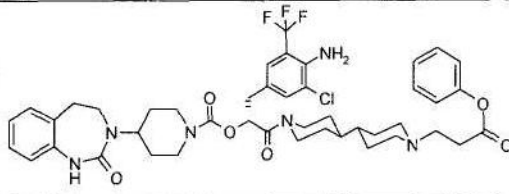
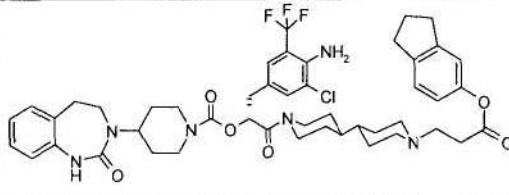
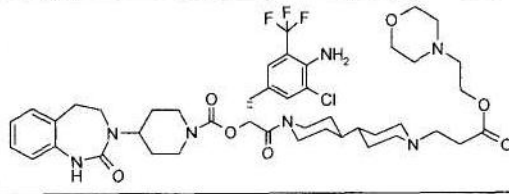
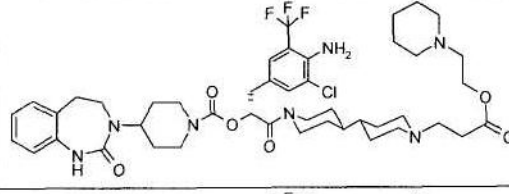
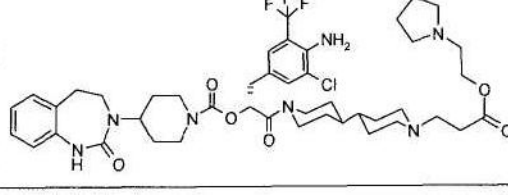
(31)	
(32)	
(33)	
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	
(38)	
(39)	

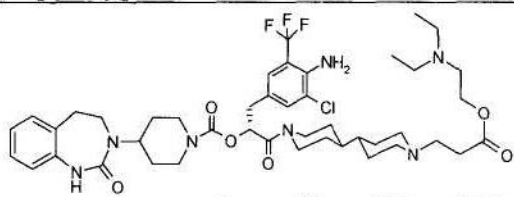
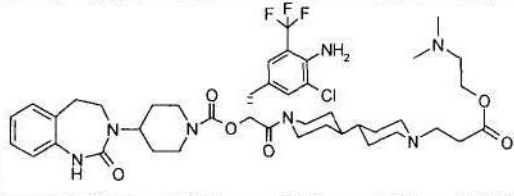
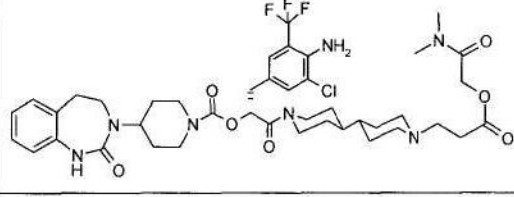
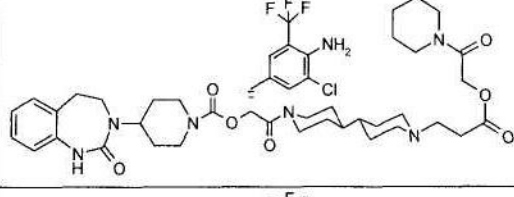
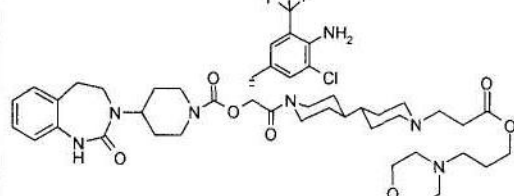
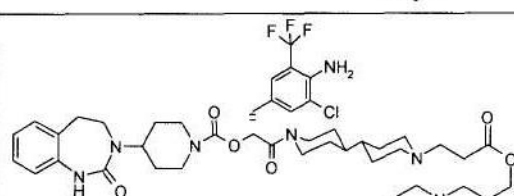
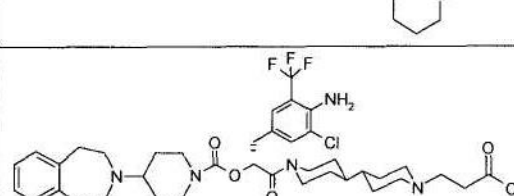
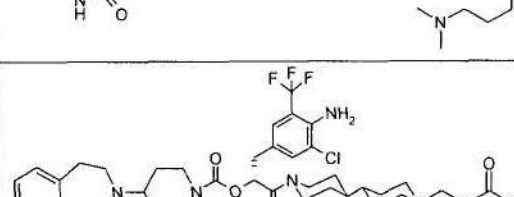
(40)	
(41)	
(42)	
(43)	
(44)	
(45)	
(46)	
(47)	
(48)	

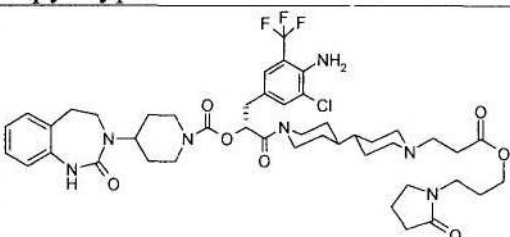
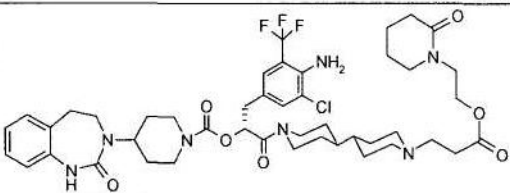
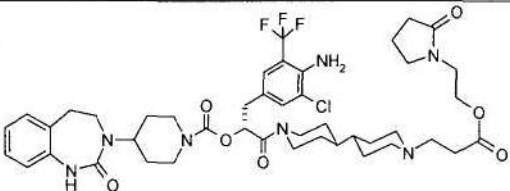
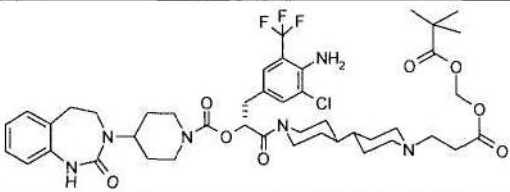
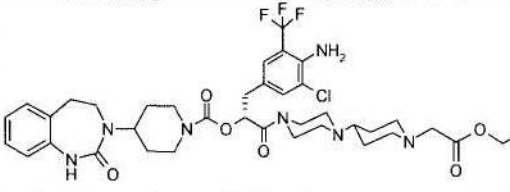
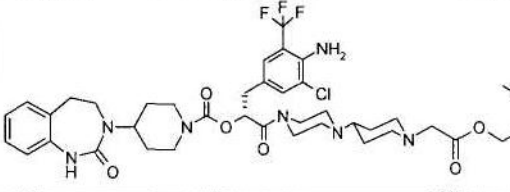
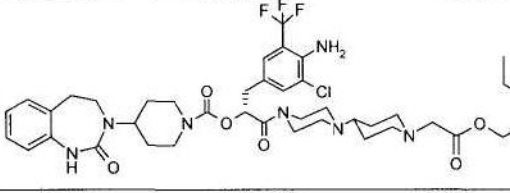
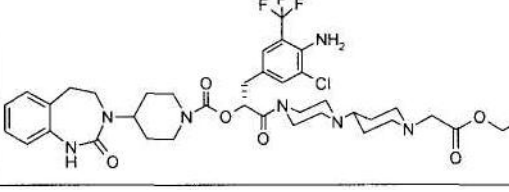
(49)	
(50)	
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	
(56)	

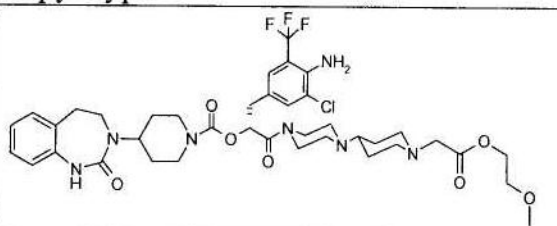
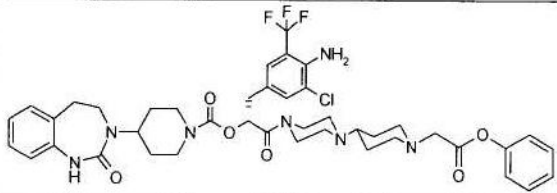
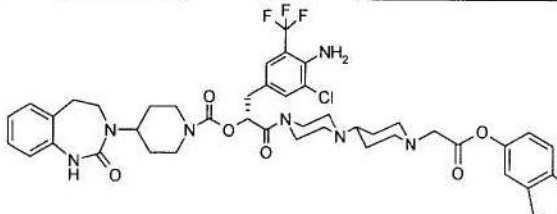
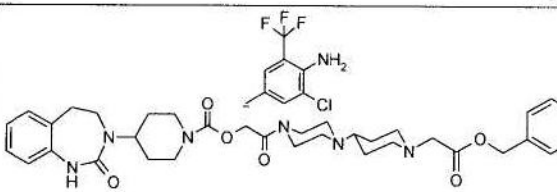
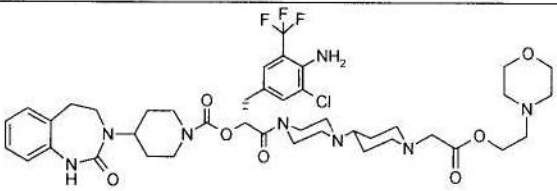
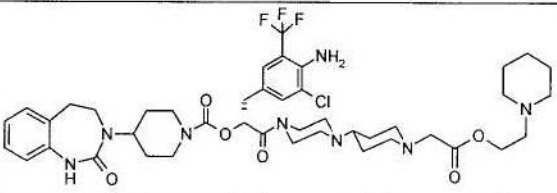
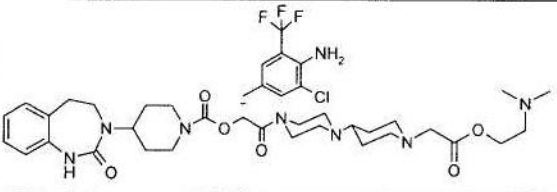
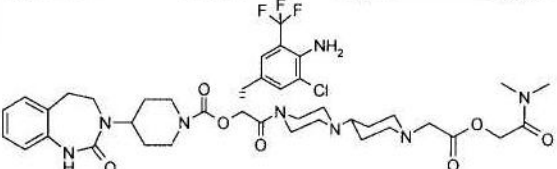
(57)	
(58)	
(59)	
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	
(64)	
(65)	

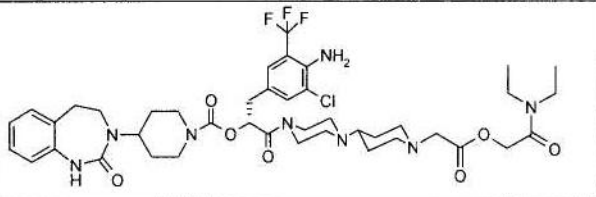
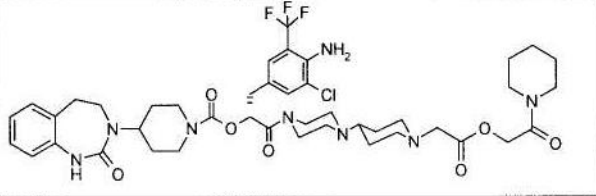
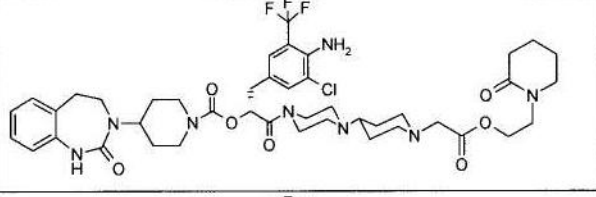
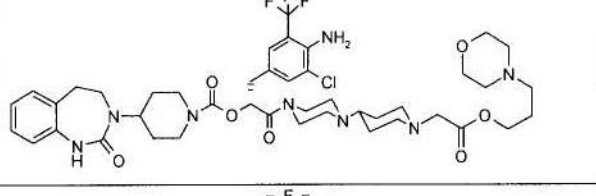
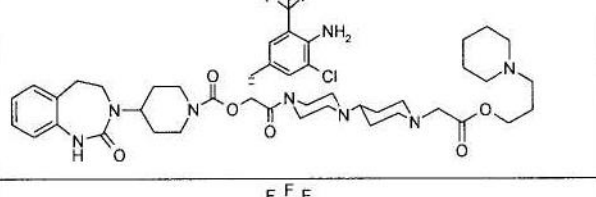
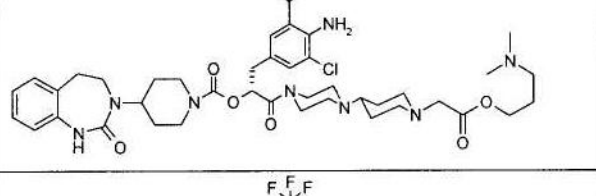
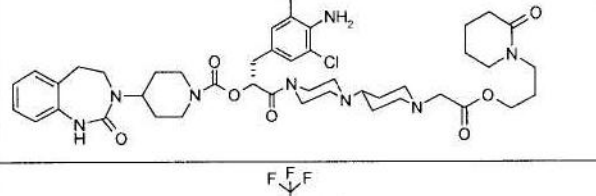
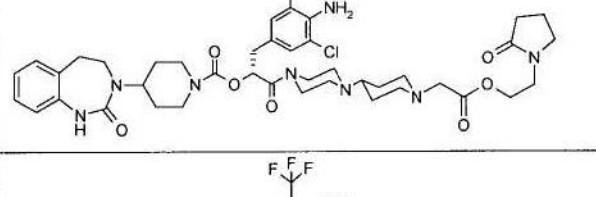
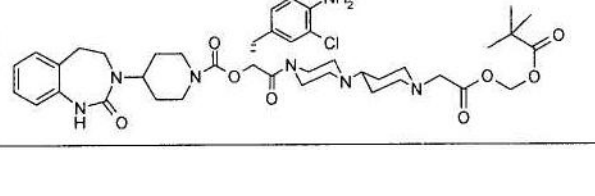
(66)	
(67)	
(68)	
(69)	
(70)	
(71)	
(72)	
(73)	

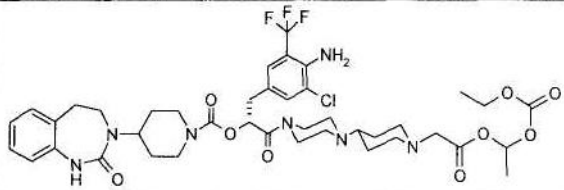
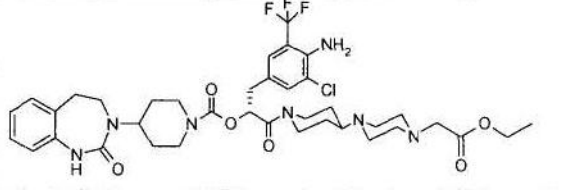
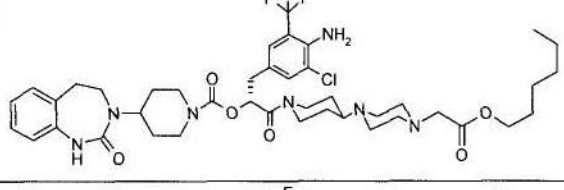
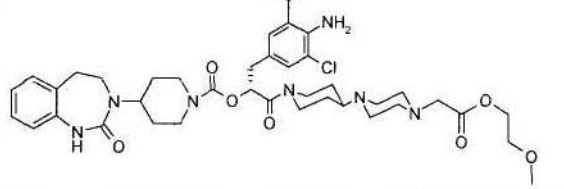
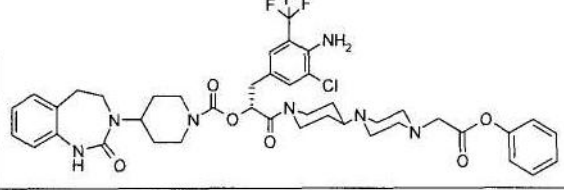
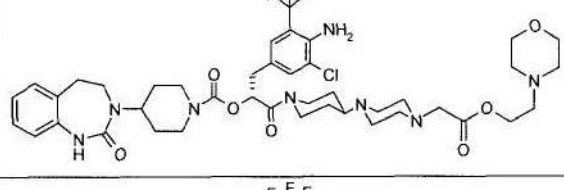
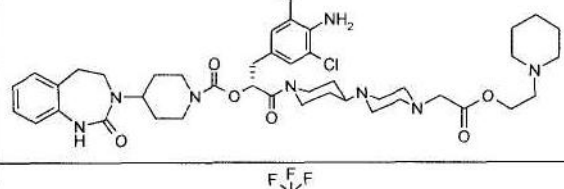
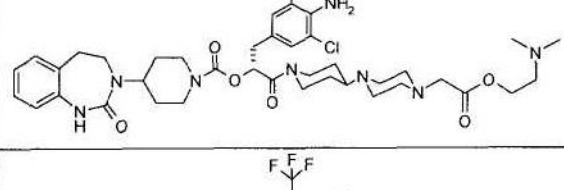
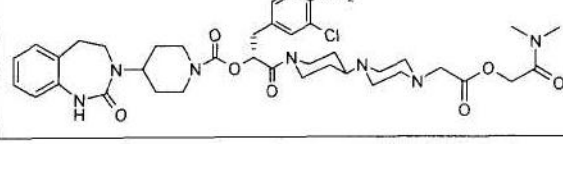
(91)	
(92)	
(93)	
(94)	
(95)	
(96)	
(97)	
(98)	
(99)	

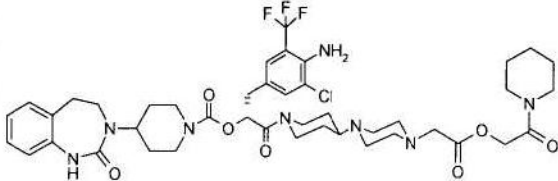
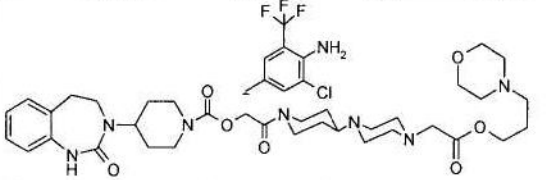
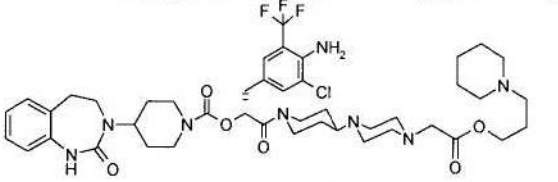
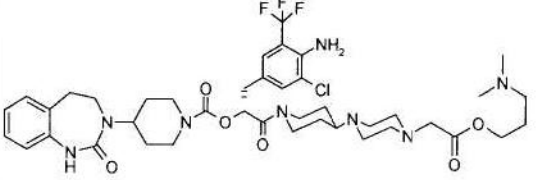
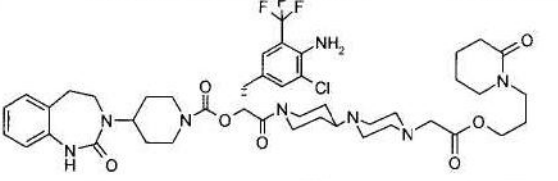
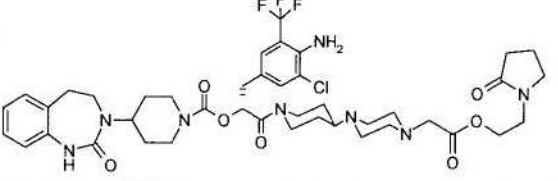
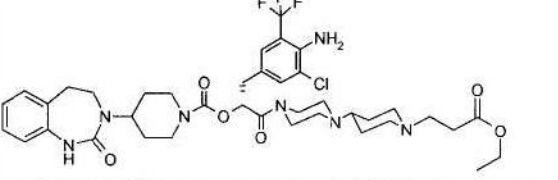
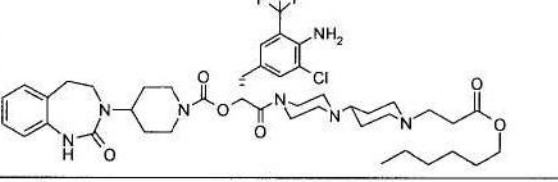
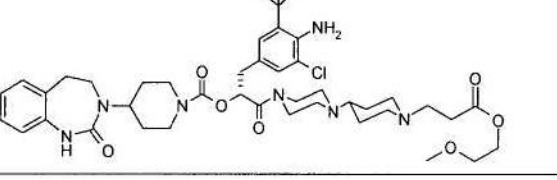
(100)	
(101)	
(102)	
(103)	
(104)	
(105)	
(106)	
(107)	

(108)	
(109)	
(110)	
(111)	
(112)	
(113)	
(114)	
(115)	

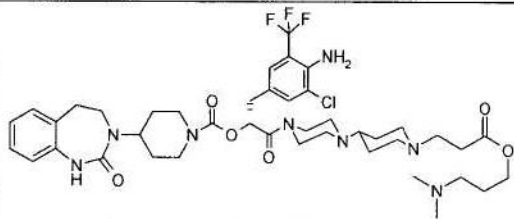
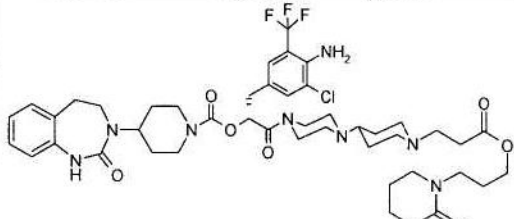
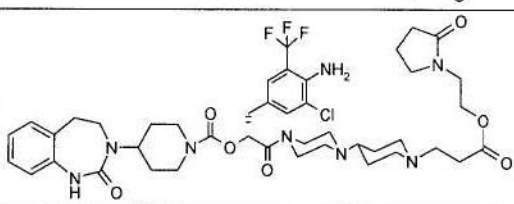
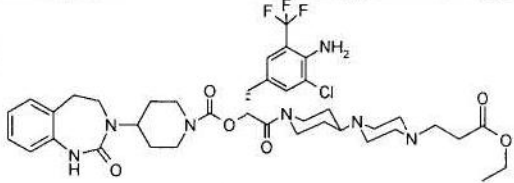
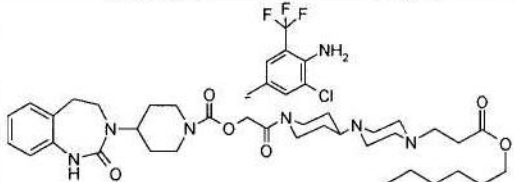
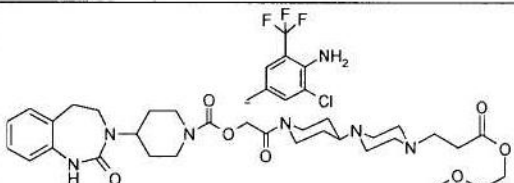
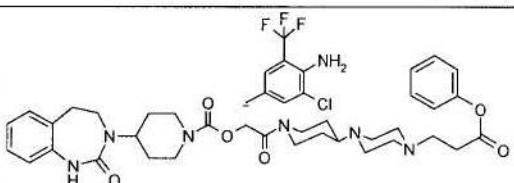
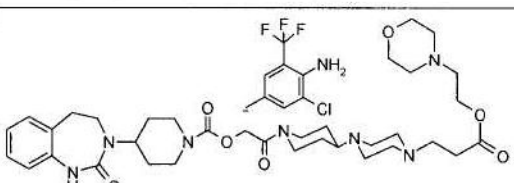
(116)	
(117)	
(118)	
(119)	
(120)	
(121)	
(122)	
(123)	

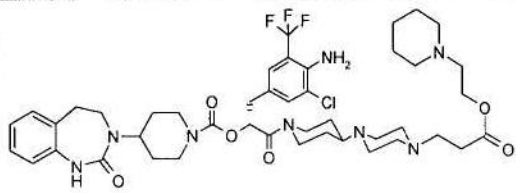
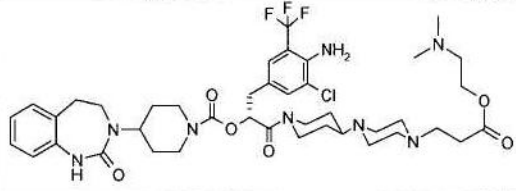
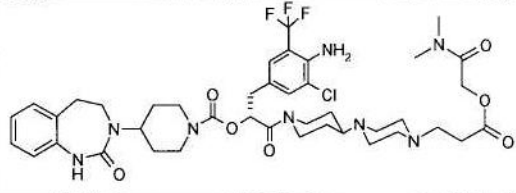
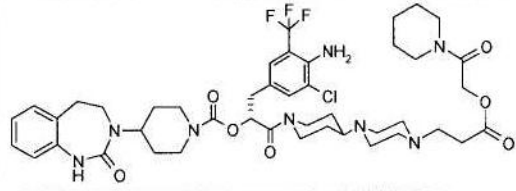
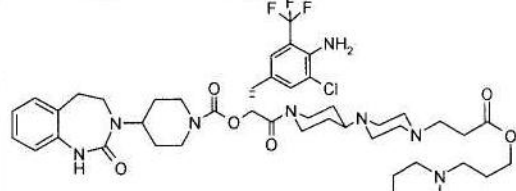
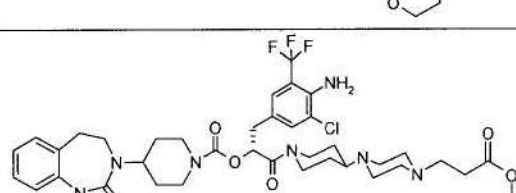
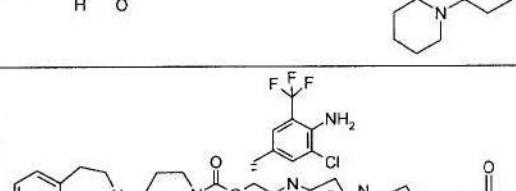
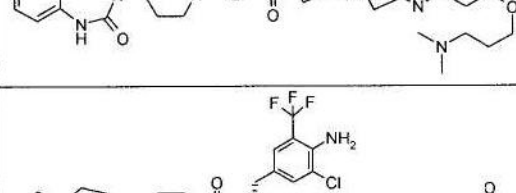
(124)	
(125)	
(126)	
(127)	
(128)	
(129)	
(130)	
(131)	
(132)	

(133)	
(134)	
(135)	
(136)	
(137)	
(138)	
(139)	
(140)	
(141)	

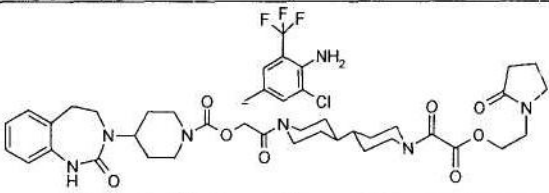
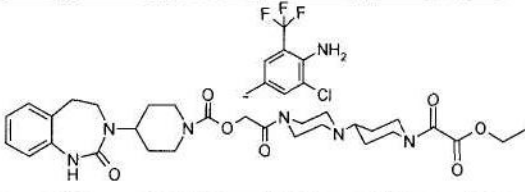
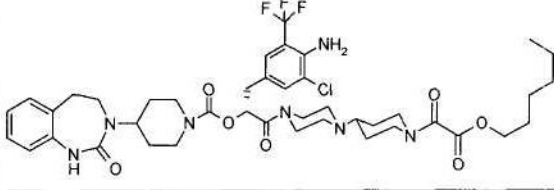
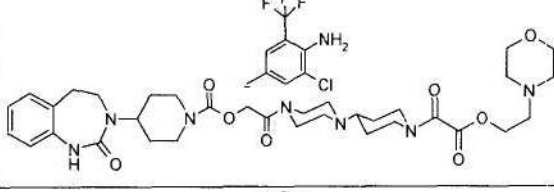
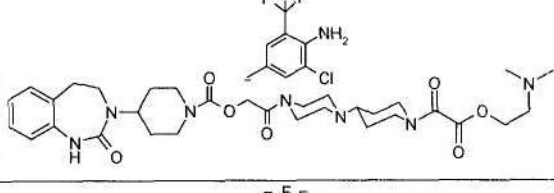
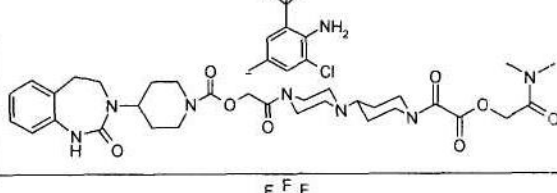
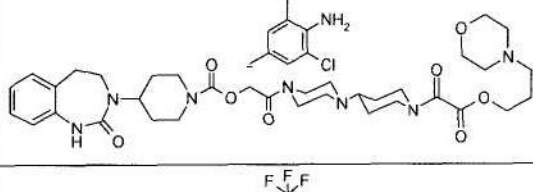
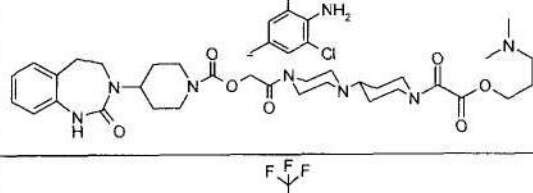
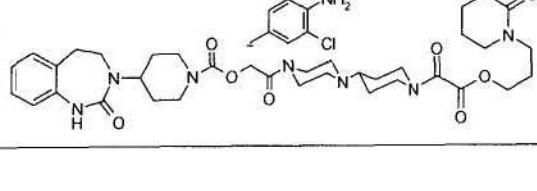
(142)	
(143)	
(144)	
(145)	
(146)	
(147)	
(148)	
(149)	
(150)	

(151)	
(152)	
(153)	
(154)	
(155)	
(156)	
(157)	
(158)	

(159)	
(160)	
(161)	
(162)	
(163)	
(164)	
(165)	
(166)	

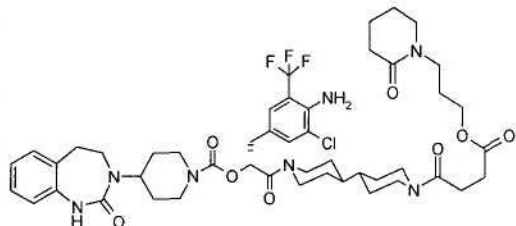
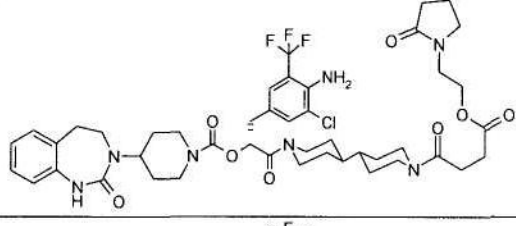
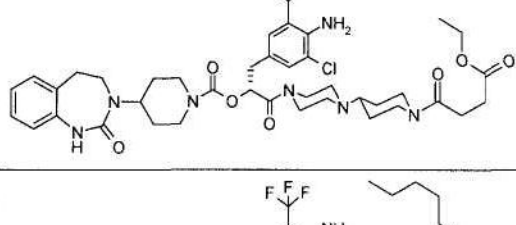
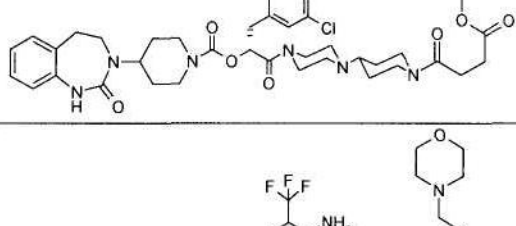
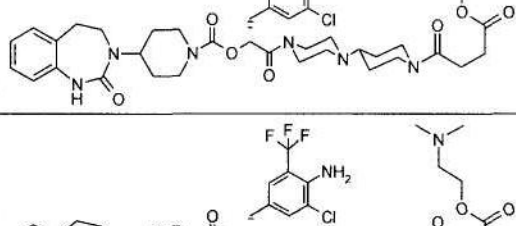
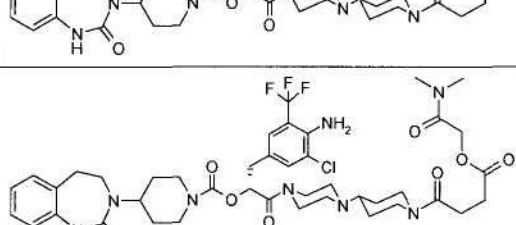
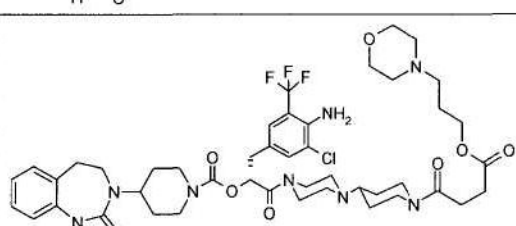
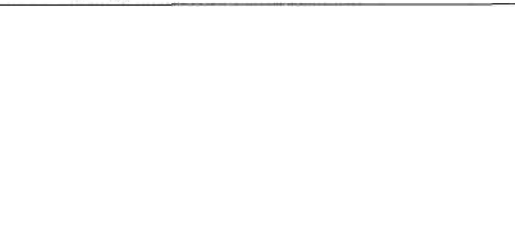
(167)	
(168)	
(169)	
(170)	
(171)	
(172)	
(173)	
(174)	

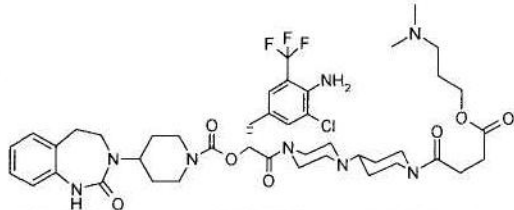
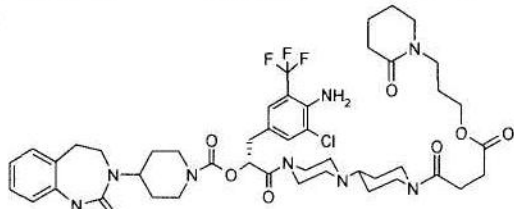
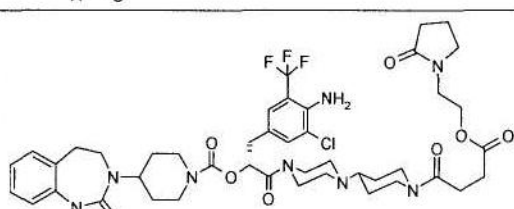
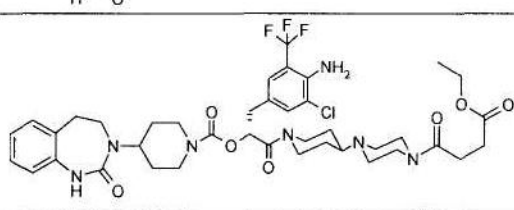
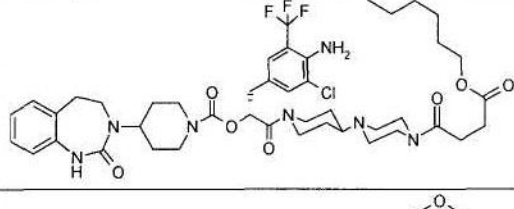
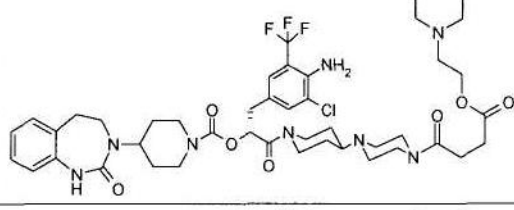
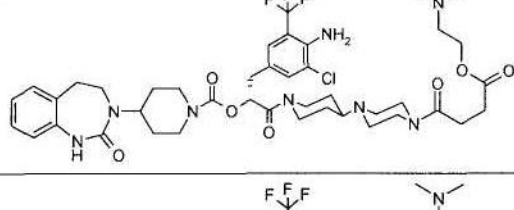
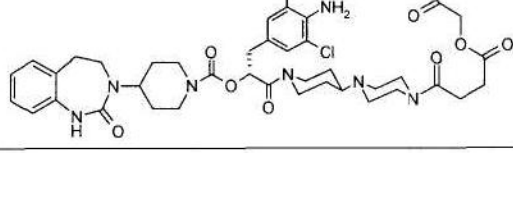
(175)	
(176)	
(177)	
(178)	
(179)	
(180)	
(181)	
(182)	
(183)	

(184)	
(185)	
(186)	
(187)	
(188)	
(189)	
(190)	
(191)	
(192)	

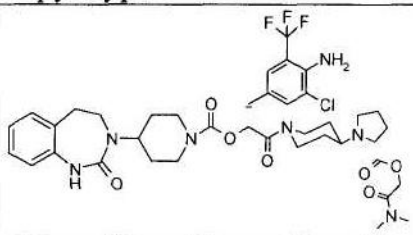
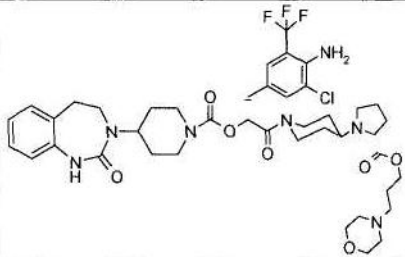
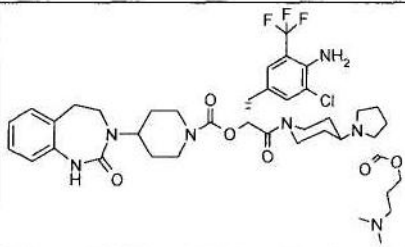
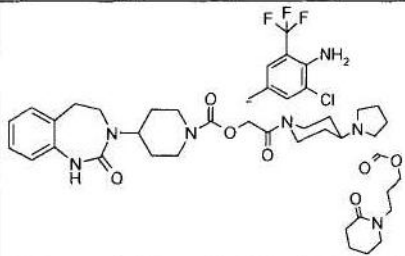
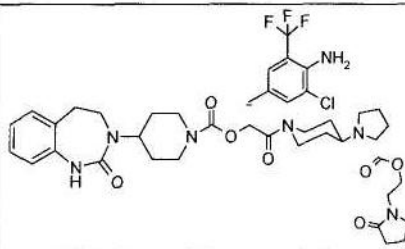
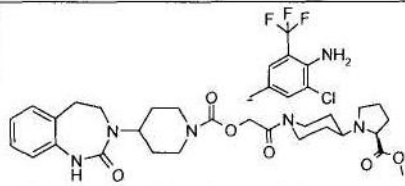
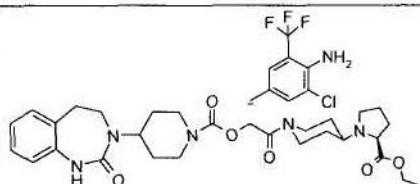
(193)	
(194)	
(195)	
(196)	
(197)	
(198)	
(199)	
(200)	
(201)	

(202)	
(203)	
(204)	
(205)	
(206)	
(207)	
(208)	
(209)	

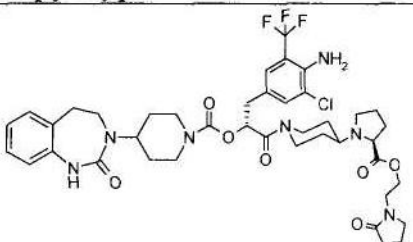
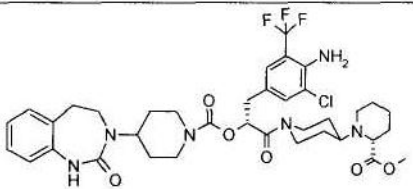
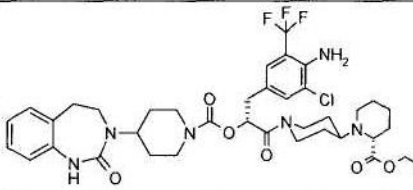
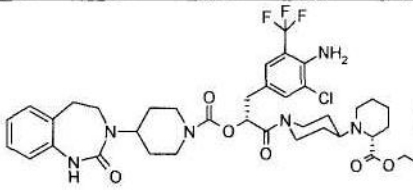
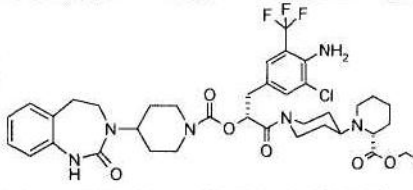
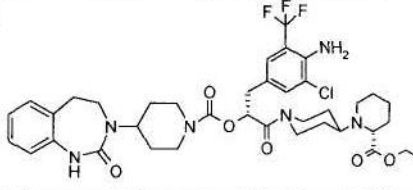
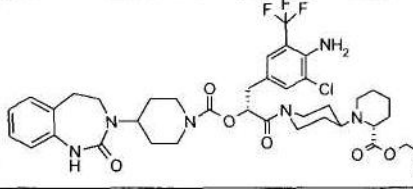
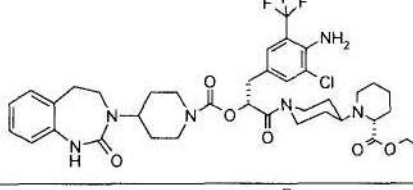
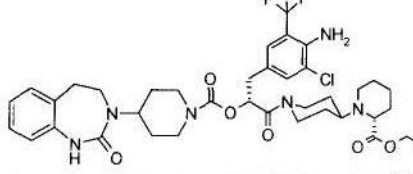
(210)	
(211)	
(212)	
(213)	
(214)	
(215)	
(216)	
(217)	

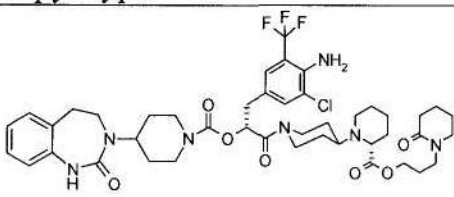
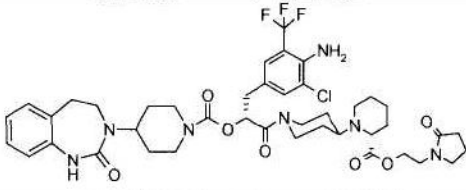
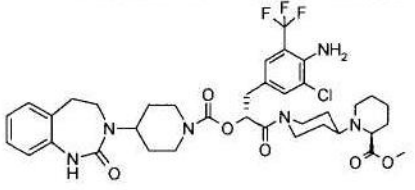
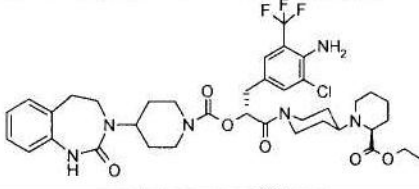
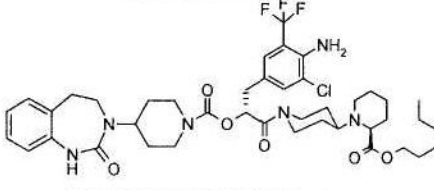
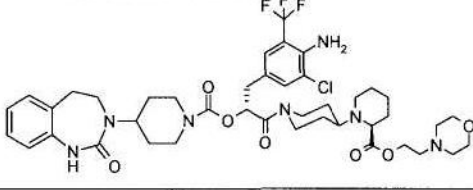
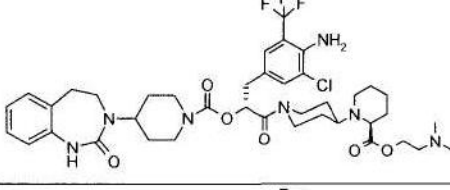
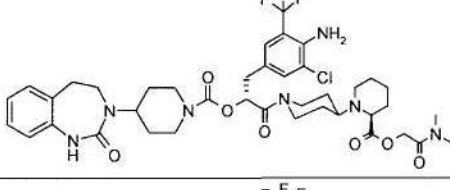
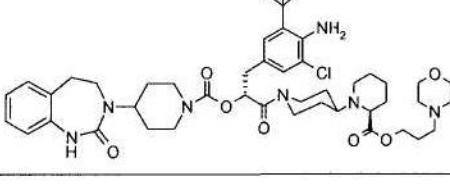
(218)	
(219)	
(220)	
(221)	
(222)	
(223)	
(224)	
(225)	

(226)	
(227)	
(228)	
(229)	
(230)	
(231)	
(232)	
(233)	

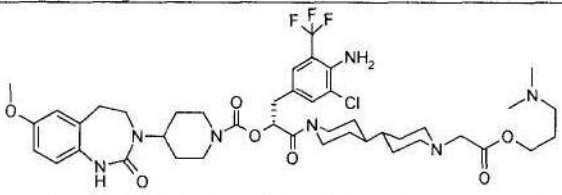

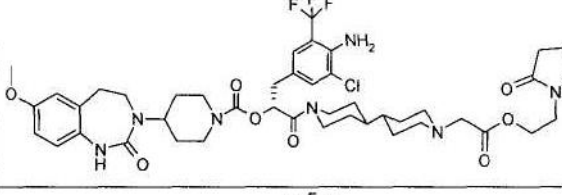
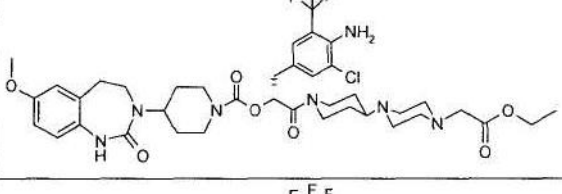
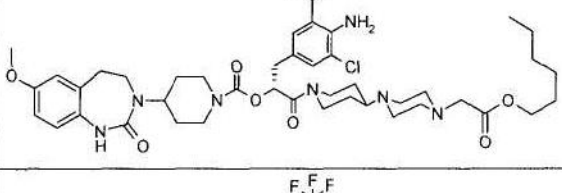
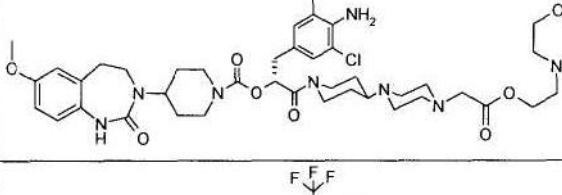
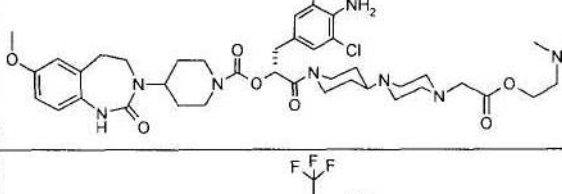
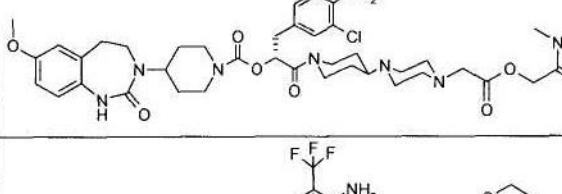
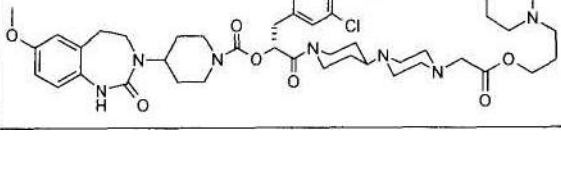
(234)	
(235)	
(236)	
(237)	
(238)	
(239)	
(240)	

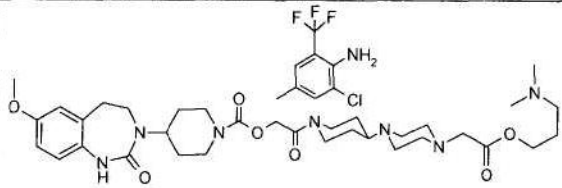
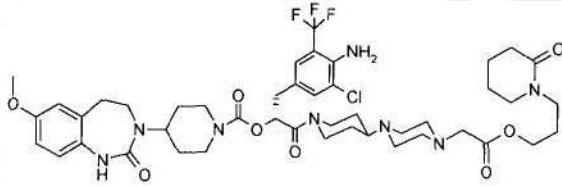
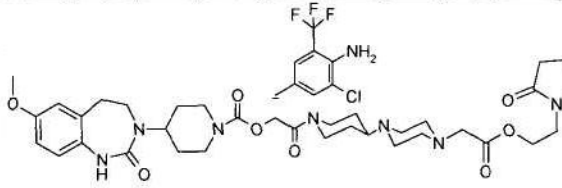
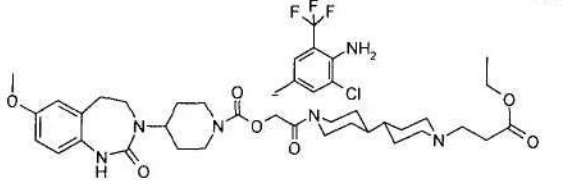
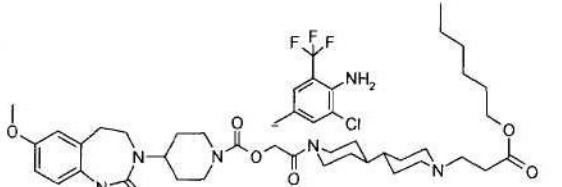
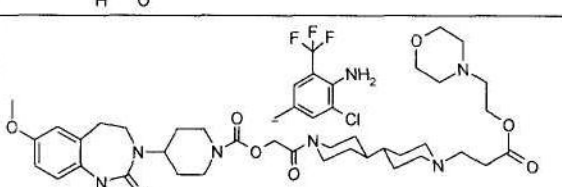
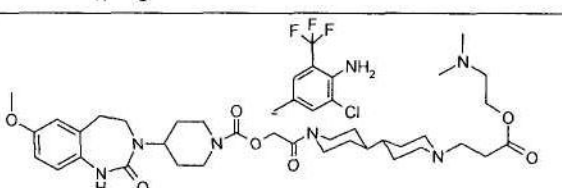
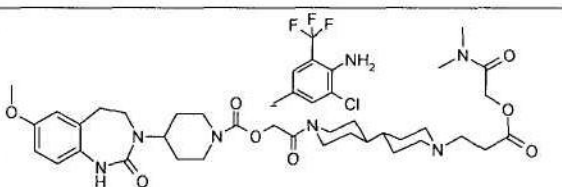
(241)	
(242)	
(243)	
(244)	
(245)	
(246)	
(247)	

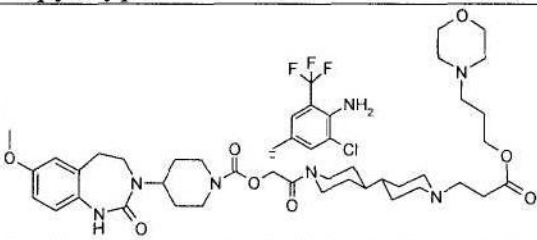
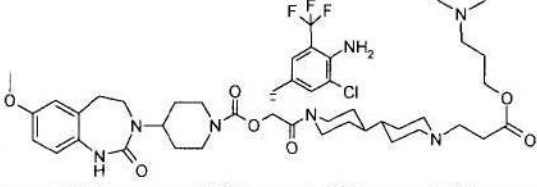
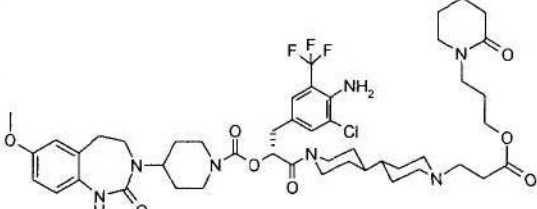
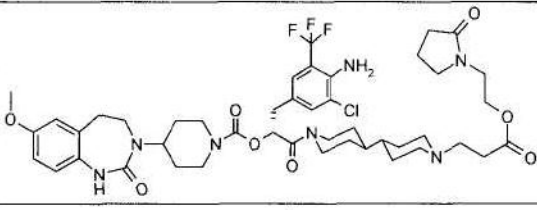
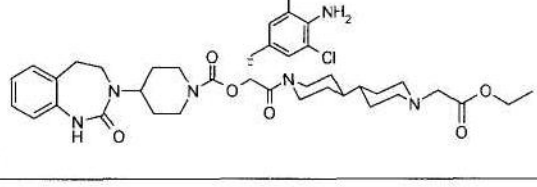
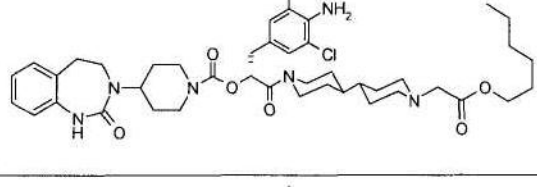
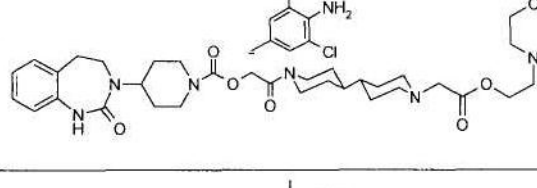
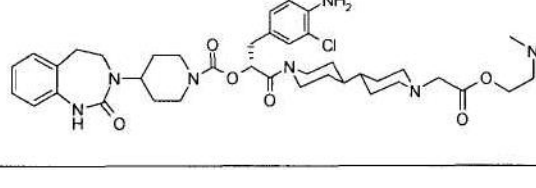
(248)	
(249)	
(250)	
(251)	
(252)	
(253)	
(254)	
(255)	
(256)	

(257)	
(258)	
(259)	
(260)	
(261)	
(262)	
(263)	
(264)	
(265)	

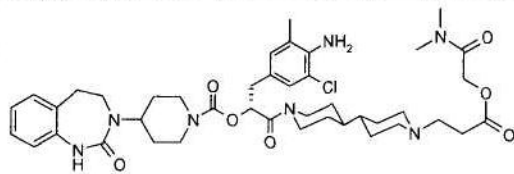
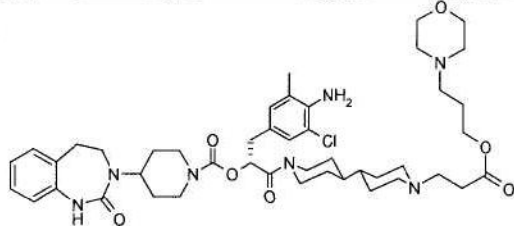
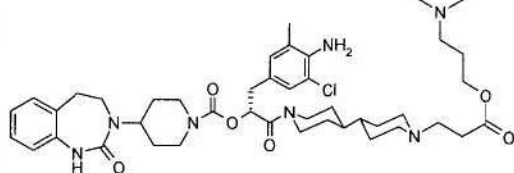
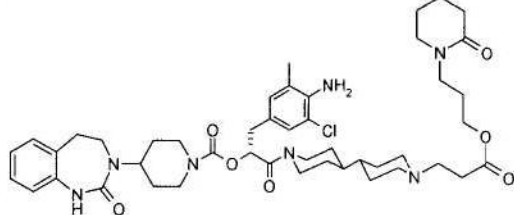
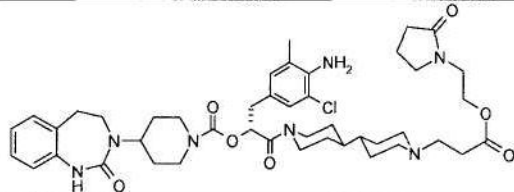
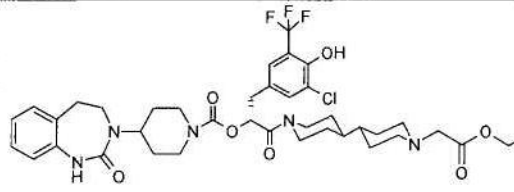
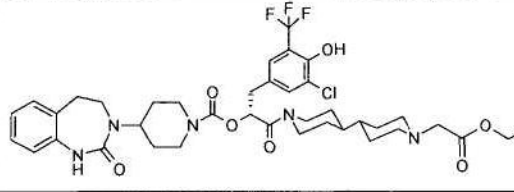
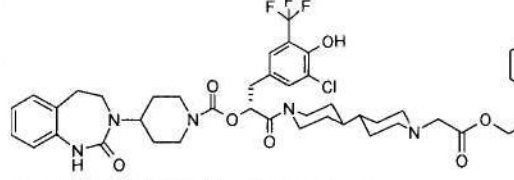
(266)	
(267)	
(268)	
(269)	
(270)	
(271)	
(272)	
(273)	
(274)	

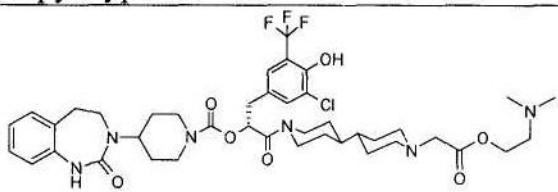
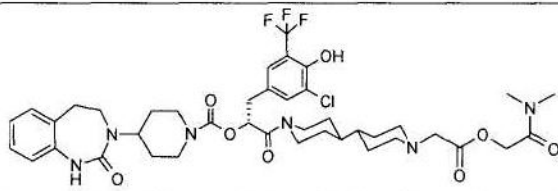
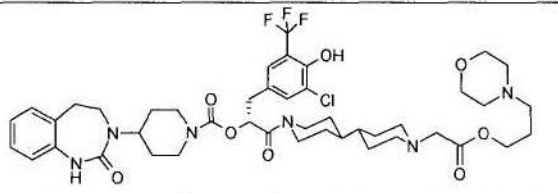
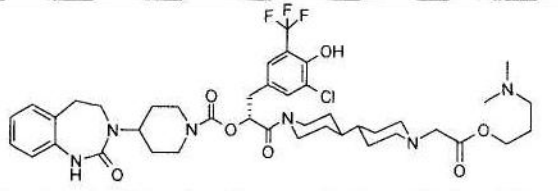
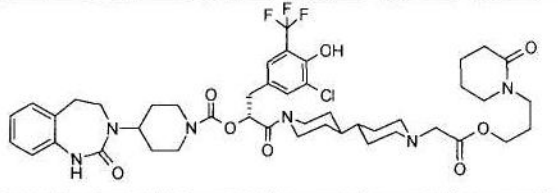
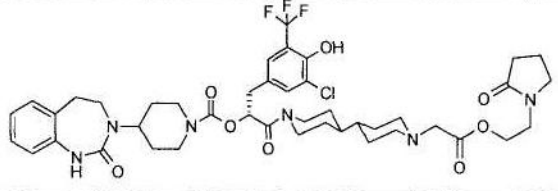
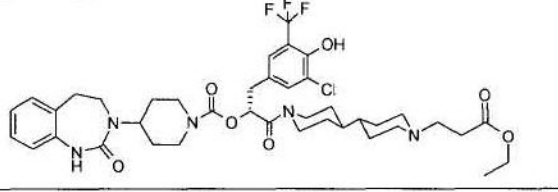
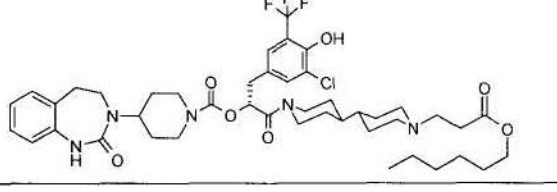
(275)	
(276)	
(277)	
(278)	
(279)	
(280)	
(281)	
(282)	
(283)	

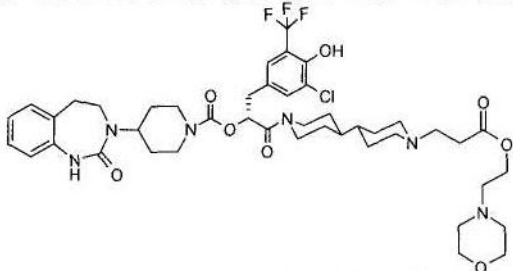
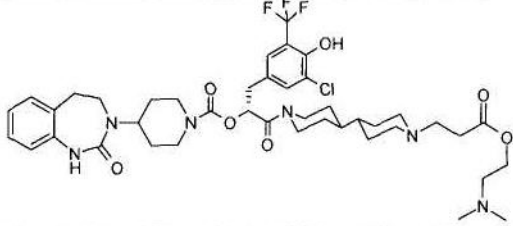
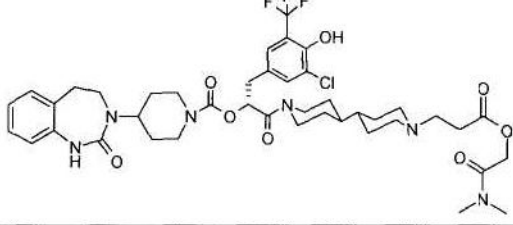
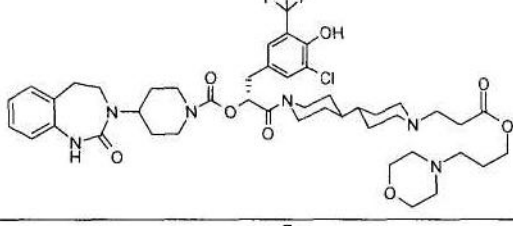
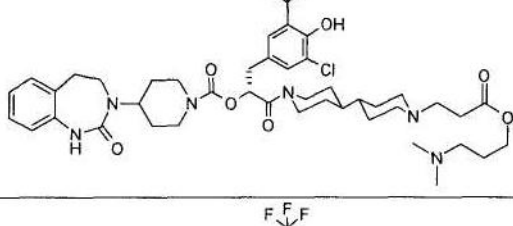
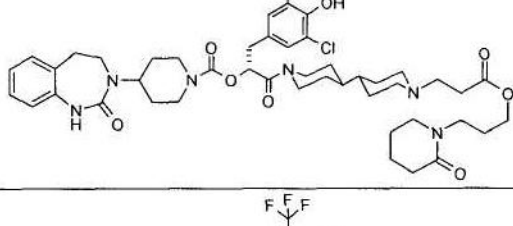
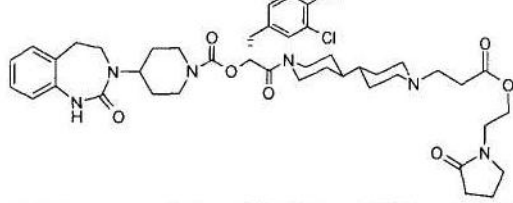
(284)	
(285)	
(286)	
(287)	
(288)	
(289)	
(290)	
(291)	

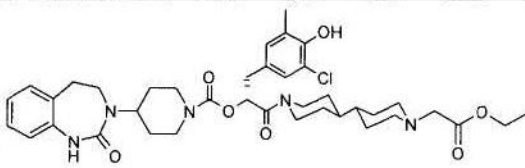
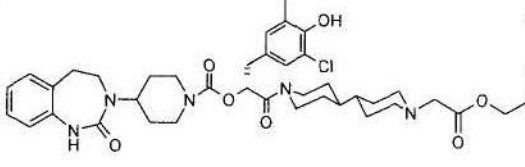
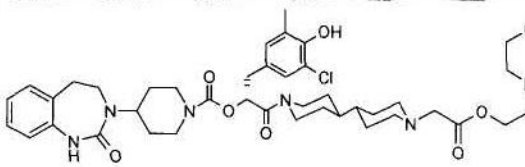
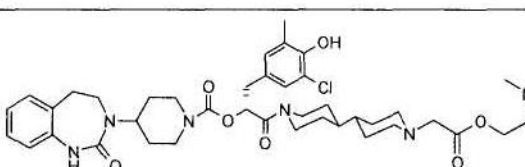
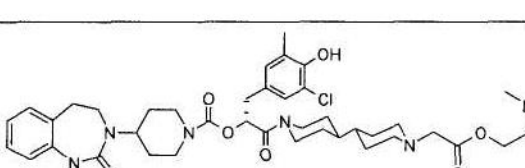
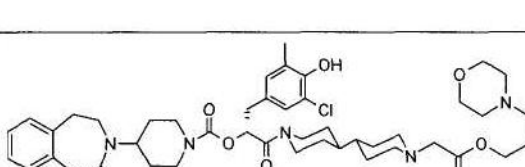
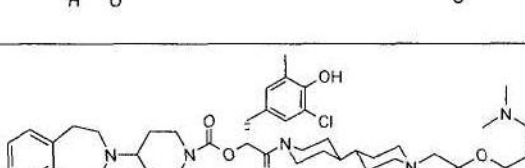
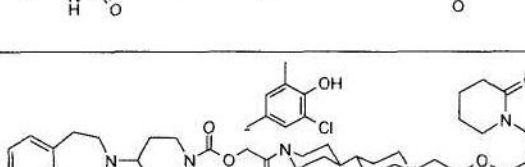
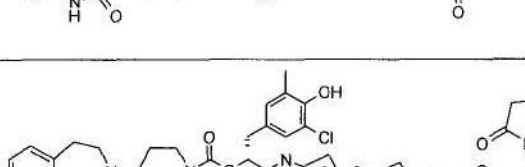
(292)	
(293)	
(294)	
(295)	
(296)	
(297)	
(298)	
(299)	

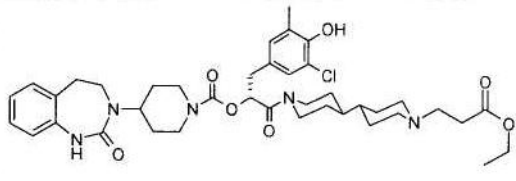
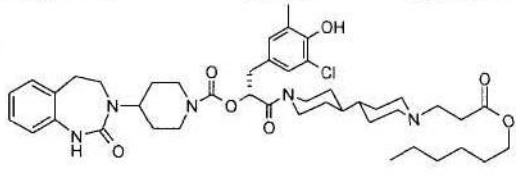
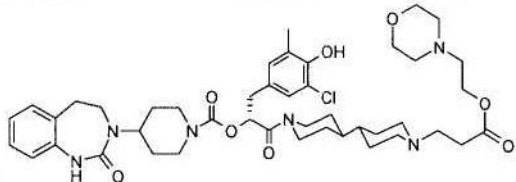
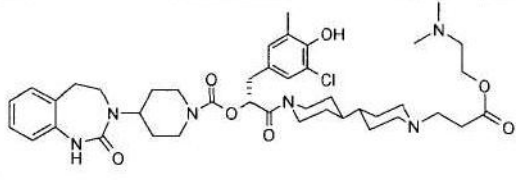
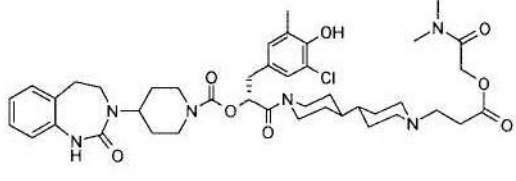
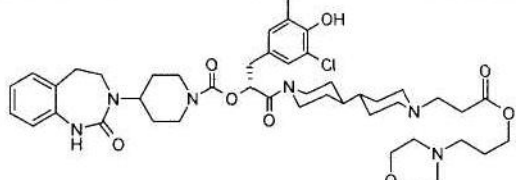
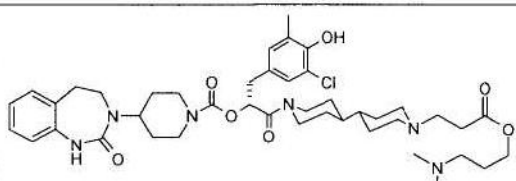
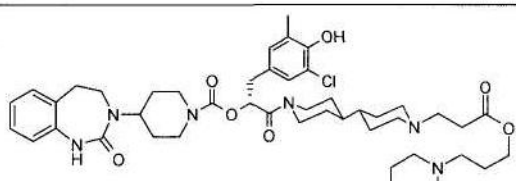
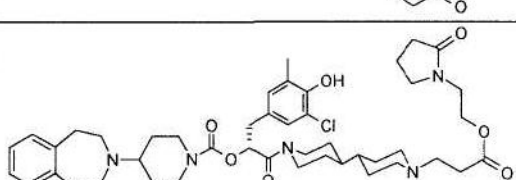
(300)	
(301)	
(302)	
(303)	
(304)	
(305)	
(306)	
(307)	
(308)	

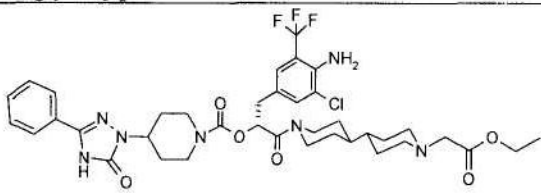
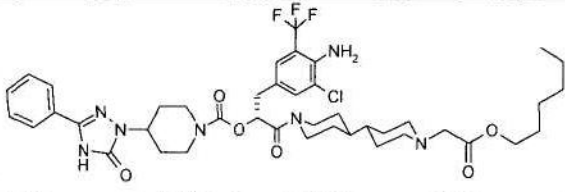
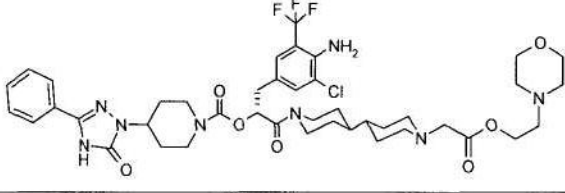
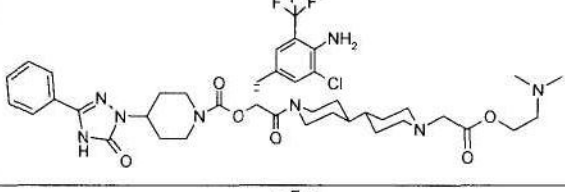
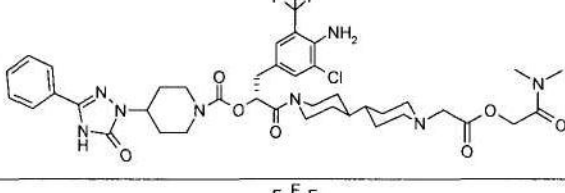
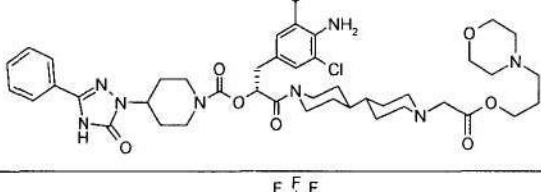
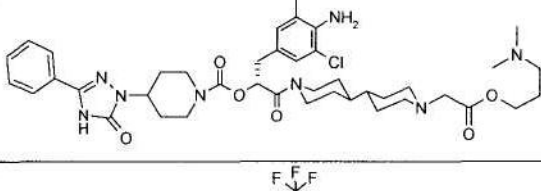
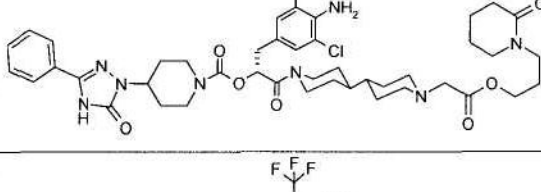
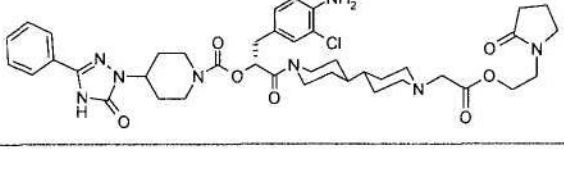
(309)	
(310)	
(311)	
(312)	
(313)	
(314)	
(315)	
(316)	

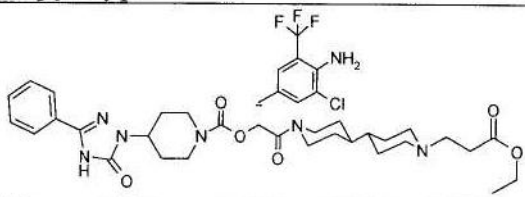
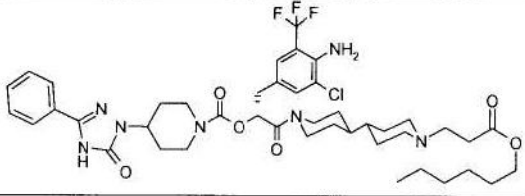
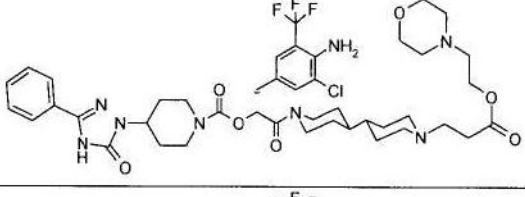
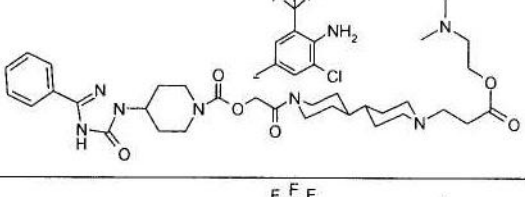
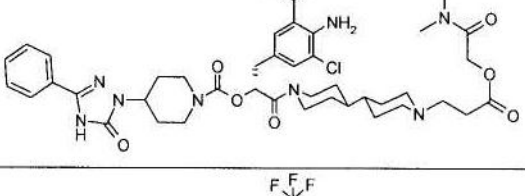
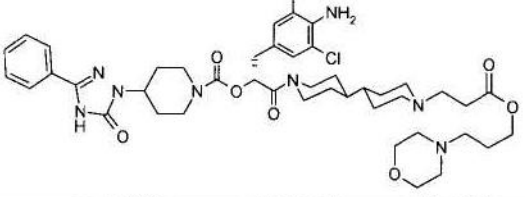
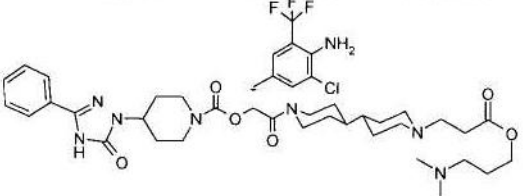
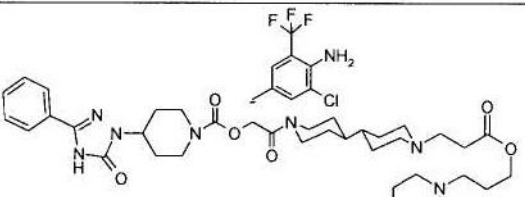
(317)	
(318)	
(319)	
(320)	
(321)	
(322)	
(323)	
(324)	

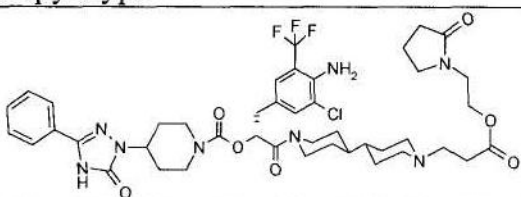
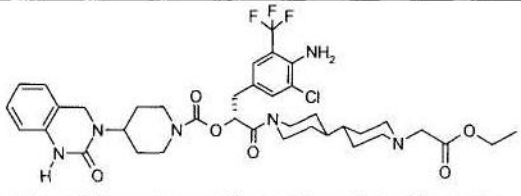
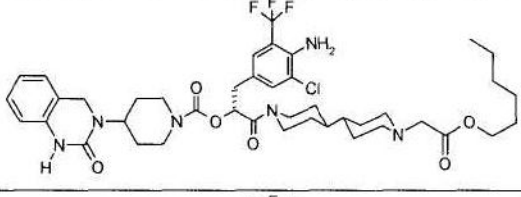
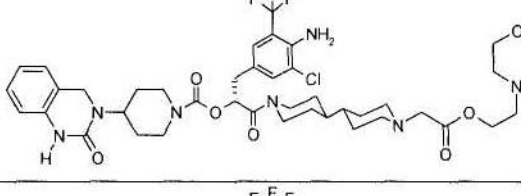
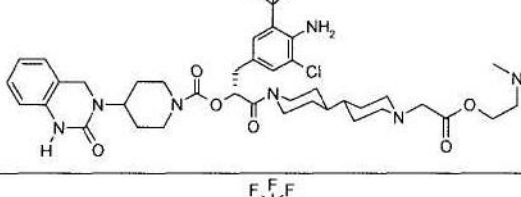
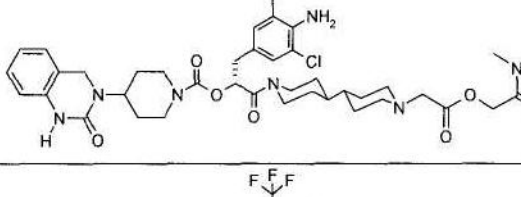
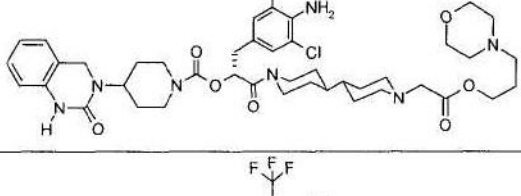
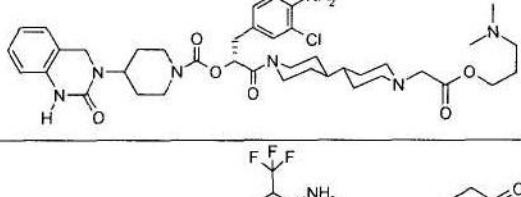
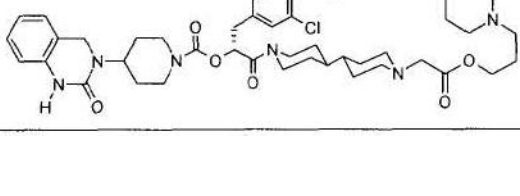
(325)	
(326)	
(327)	
(328)	
(329)	
(330)	
(331)	

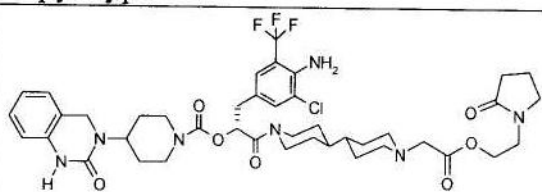


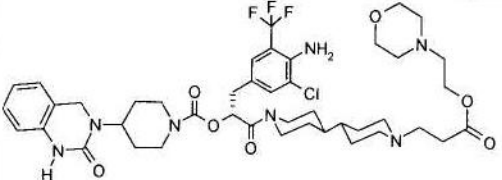
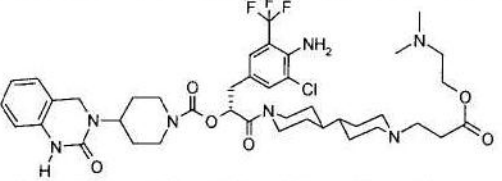
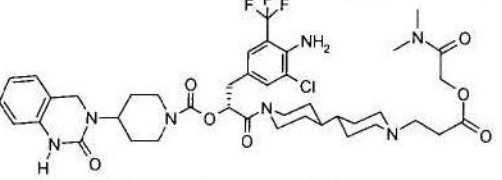
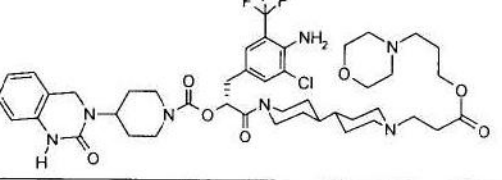
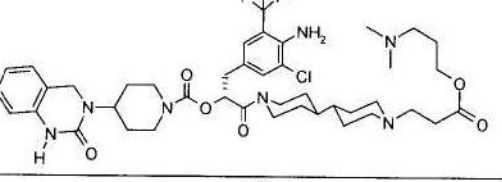
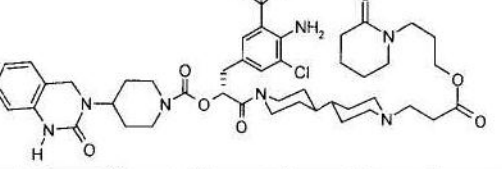
(332)	
(333)	
(334)	
(335)	
(336)	
(337)	
(338)	
(339)	
(340)	

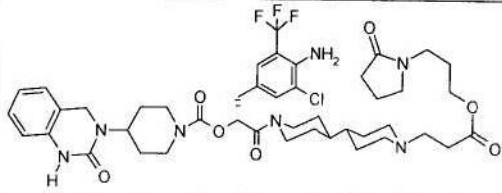
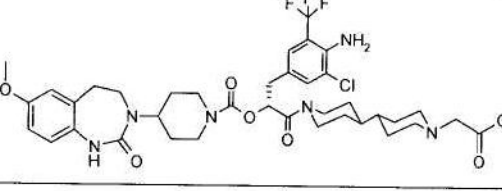
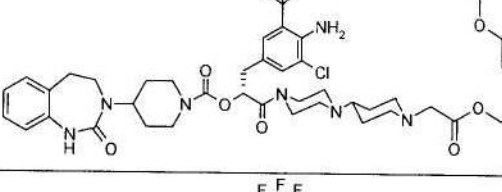
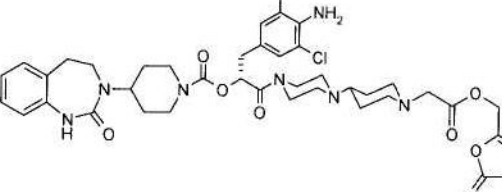
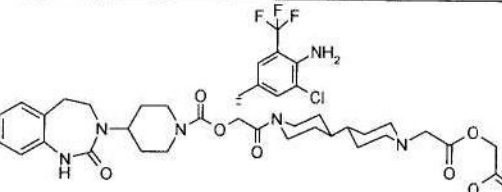
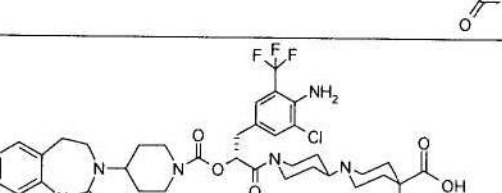
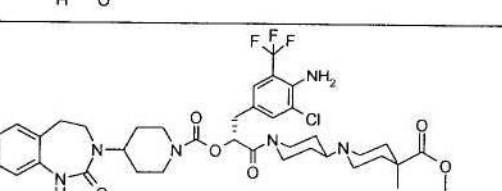
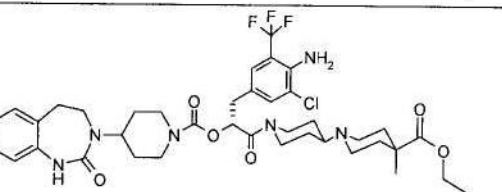
(341)	
(342)	
(343)	
(344)	
(345)	
(346)	
(347)	
(348)	
(349)	

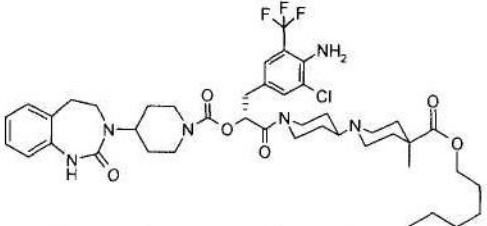
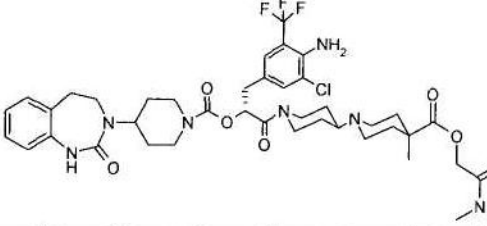
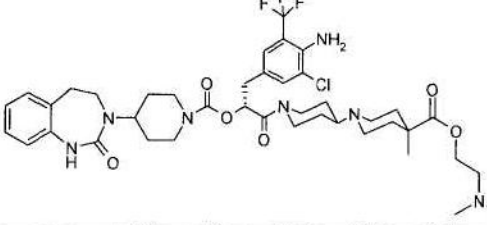
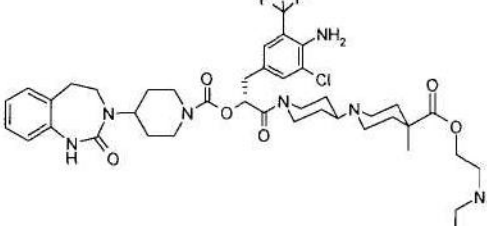
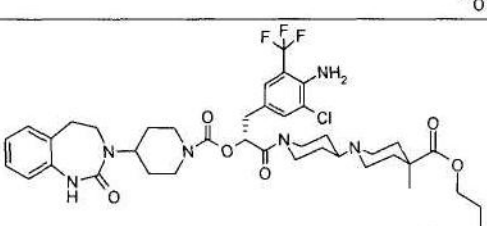
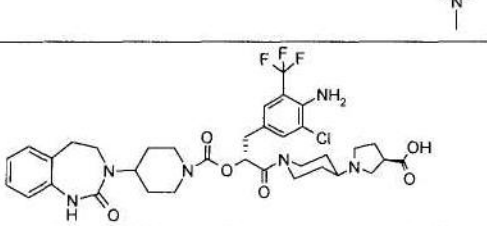
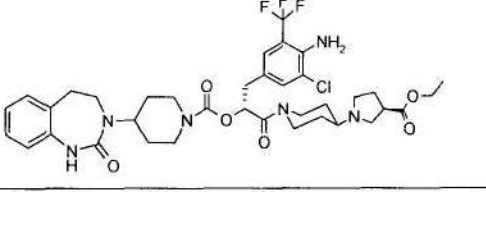
(350)	
(351)	
(352)	
(353)	
(354)	
(355)	
(356)	
(357)	
(358)	

(359)	
(360)	
(361)	
(362)	
(363)	
(364)	
(365)	
(366)	

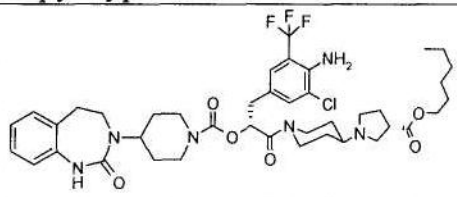
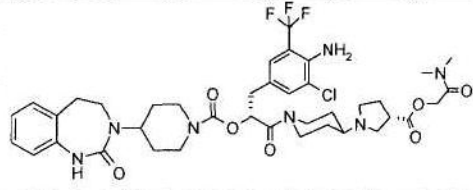
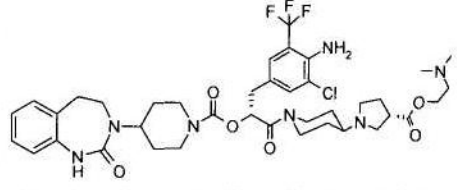
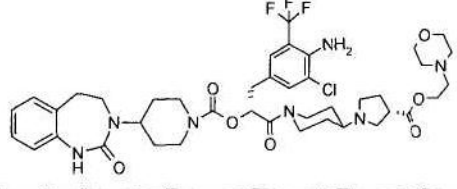
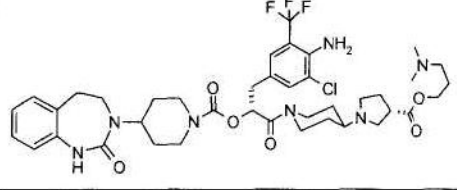
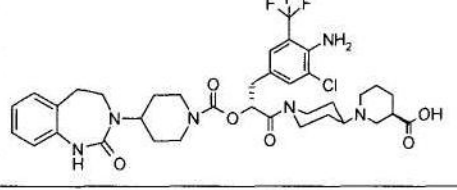
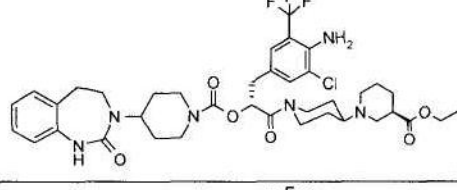
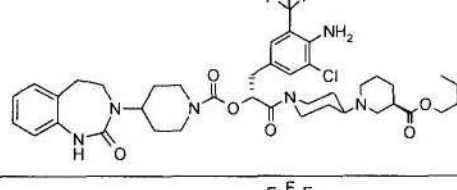
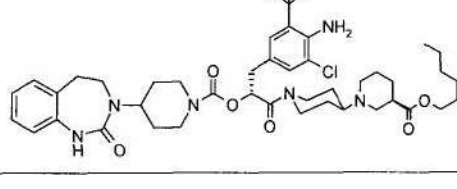
(367)	
(368)	
(369)	
(370)	
(371)	
(372)	
(373)	
(374)	
(375)	

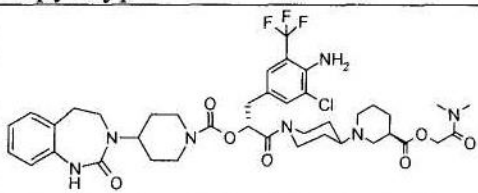
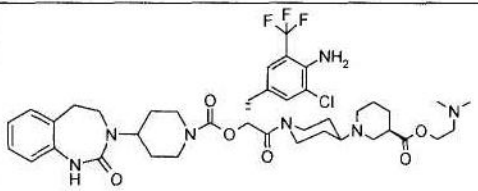
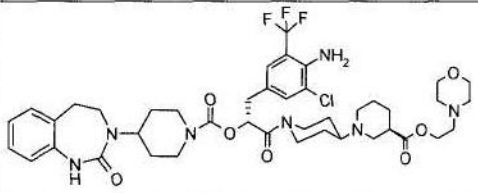
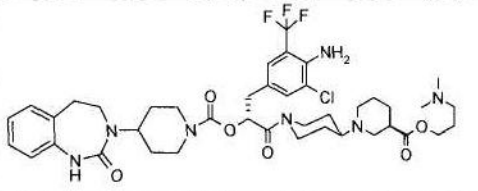
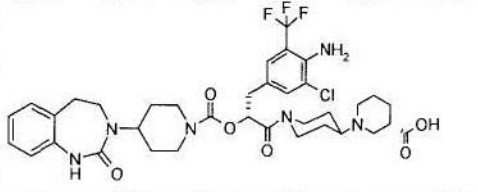
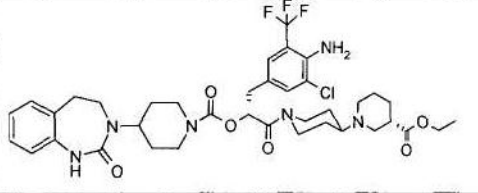
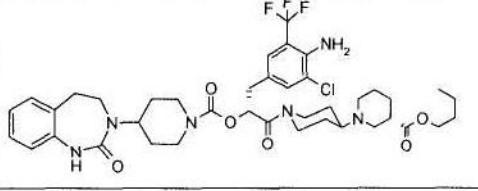
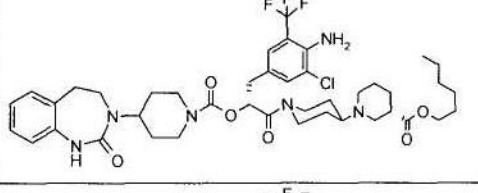
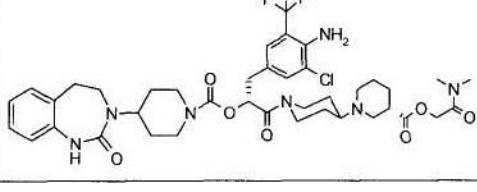
(376)	
(377)	
(378)	
(379)	
(380)	
(381)	
(382)	
(383)	
(384)	

(385)	
(386)	
(387)	
(388)	
(389)	
(390)	
(391)	
(392)	

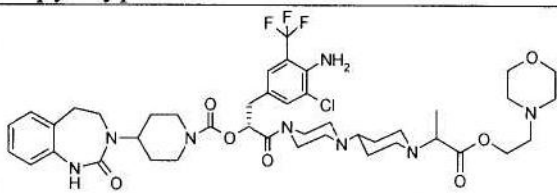
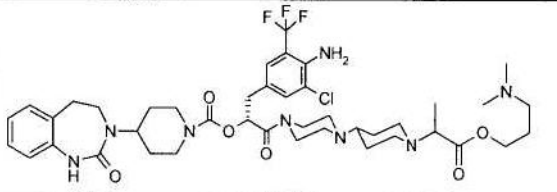
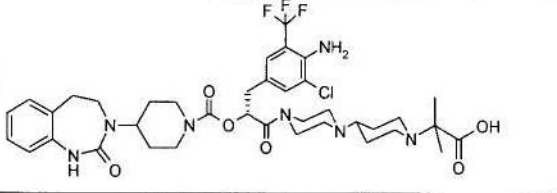
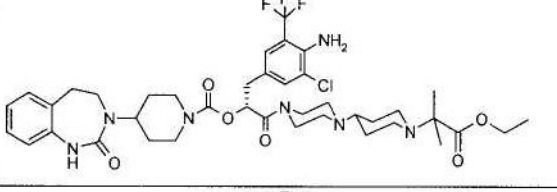
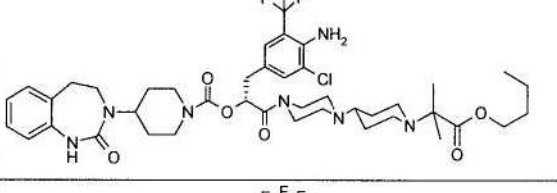
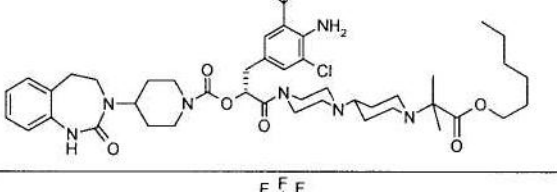
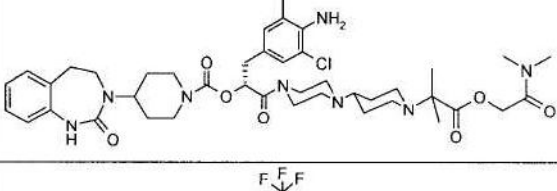
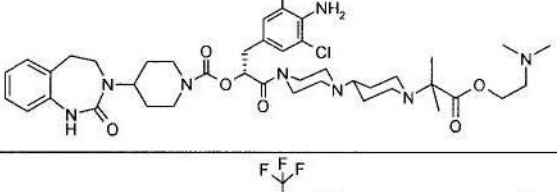
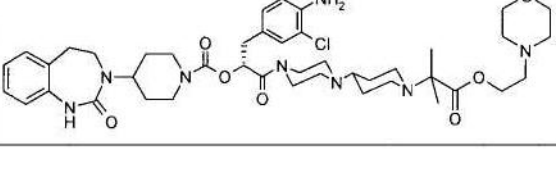
(393)	
(394)	
(395)	
(396)	
(397)	
(398)	
(399)	

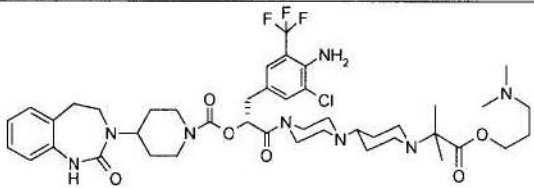
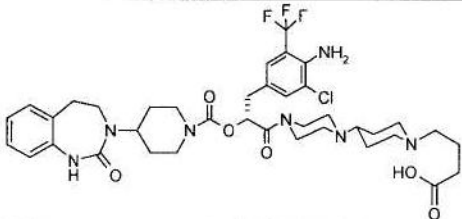
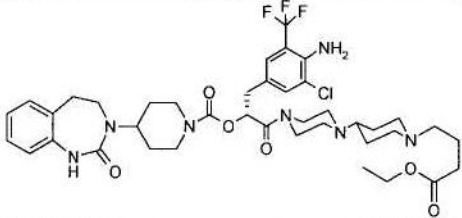
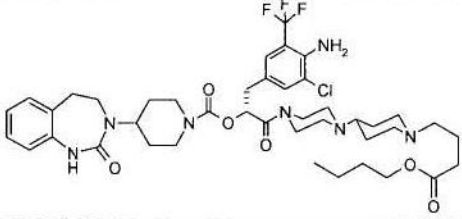
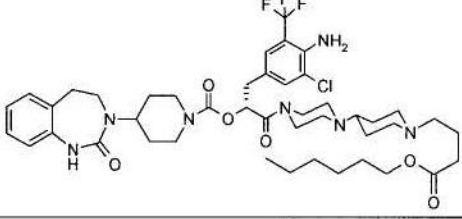
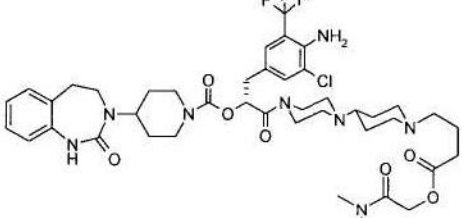
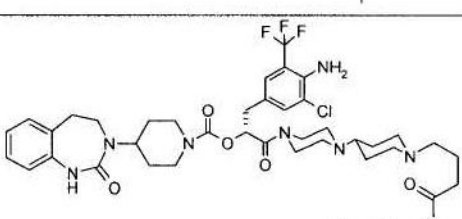
(400)	
(401)	
(402)	
(403)	
(404)	
(405)	
(406)	
(407)	
(408)	

(409)	
(410)	
(411)	
(412)	
(413)	
(414)	
(415)	
(416)	
(417)	

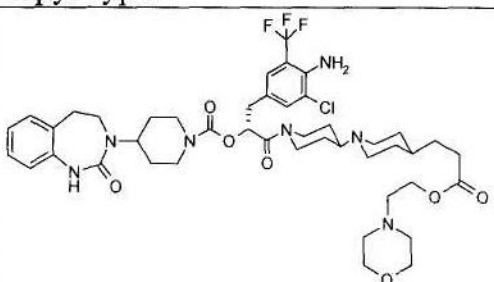
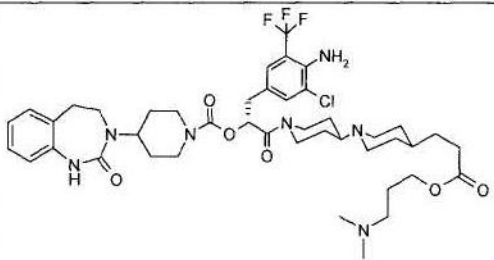
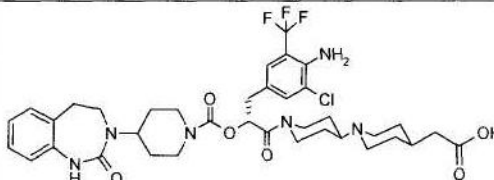
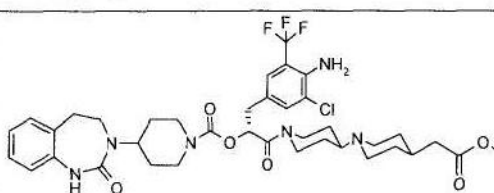
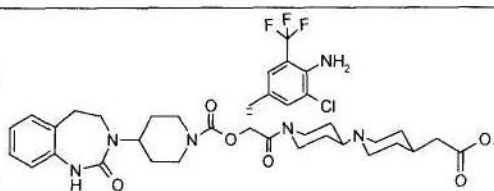
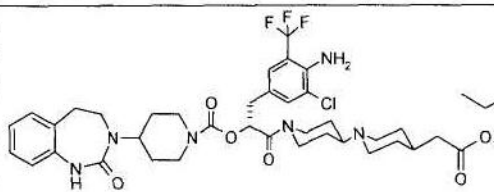
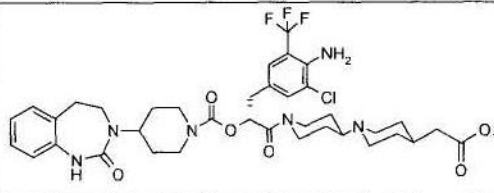
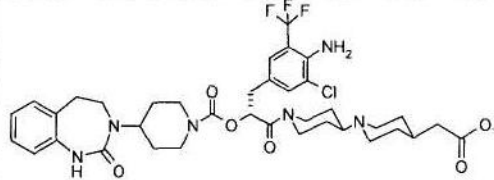
(418)	
(419)	
(420)	
(421)	
(422)	
(423)	
(424)	
(425)	
(426)	

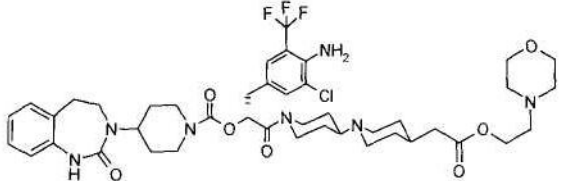


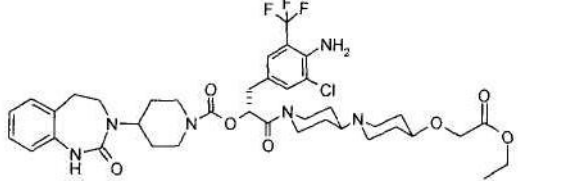
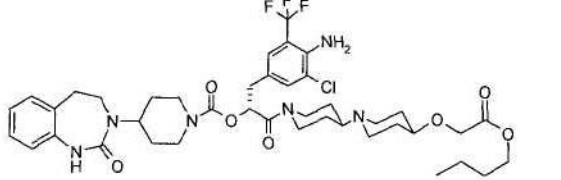
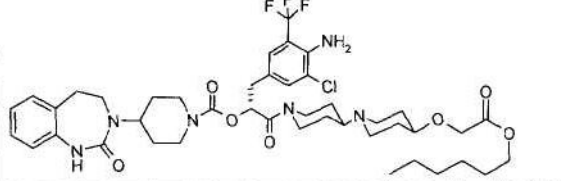
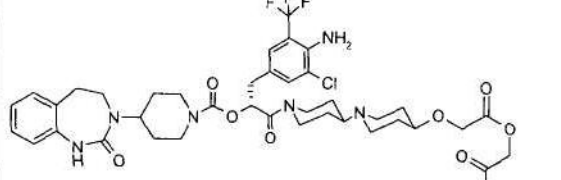
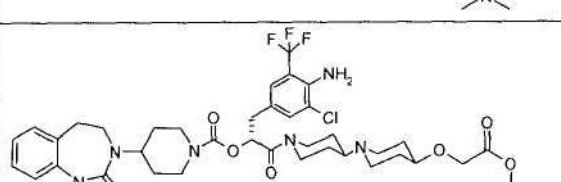
(427)	
(428)	
(429)	
(430)	
(431)	
(432)	
(433)	
(434)	
(435)	

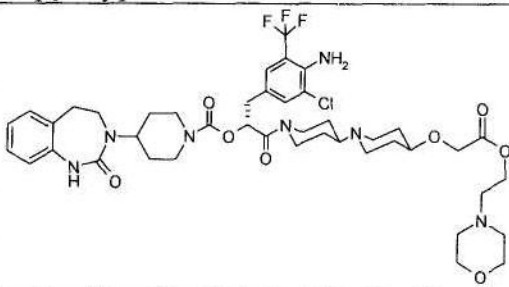
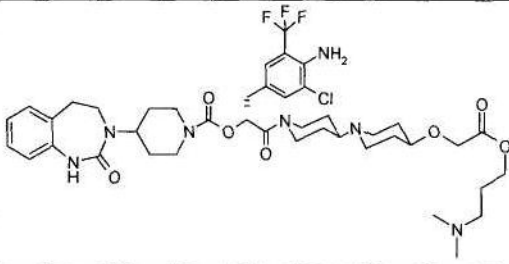
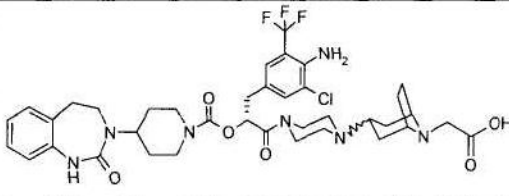
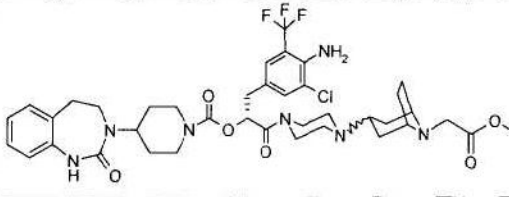
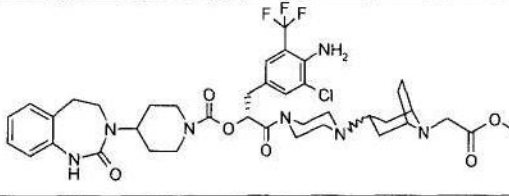
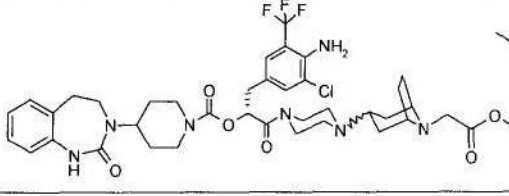
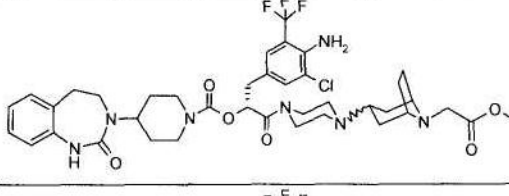
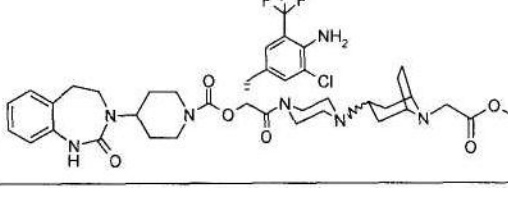
(436)	
(437)	
(438)	
(439)	
(440)	
(441)	
(442)	
(443)	
(444)	

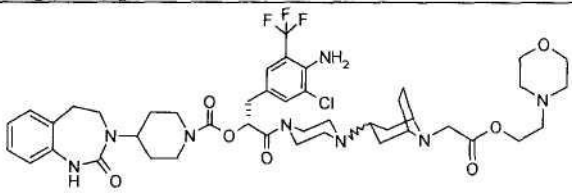
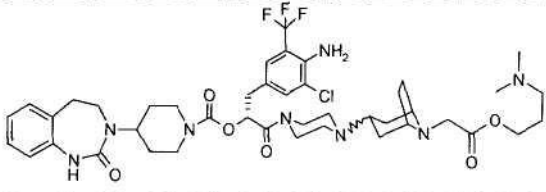
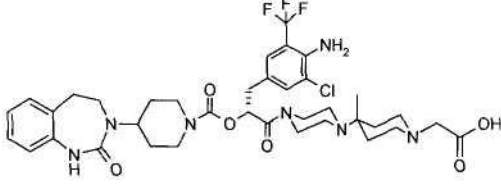
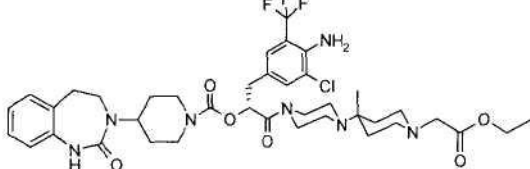
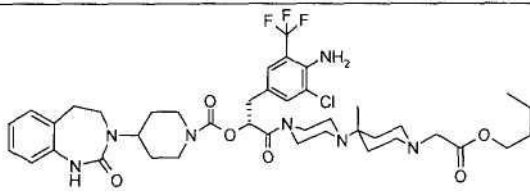
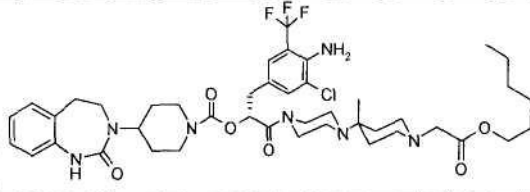
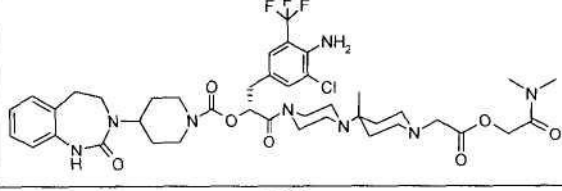
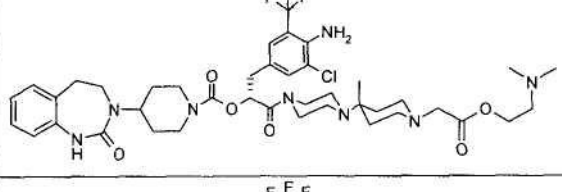
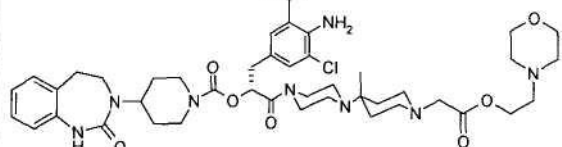
(445)	
(446)	
(447)	
(448)	
(449)	
(450)	
(451)	

(452)	
(453)	
(454)	
(455)	
(456)	
(457)	
(458)	
(459)	

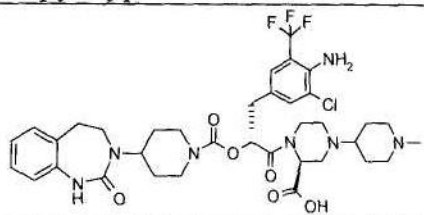
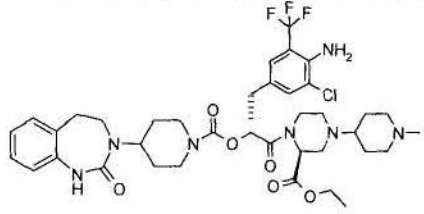
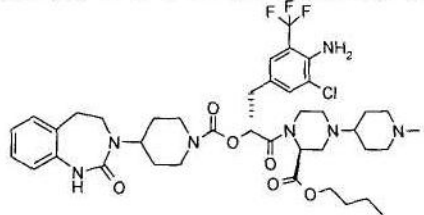
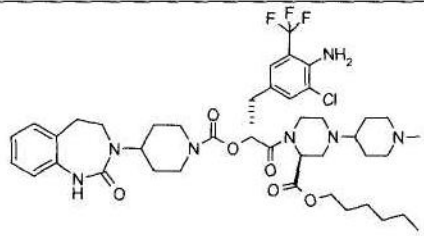
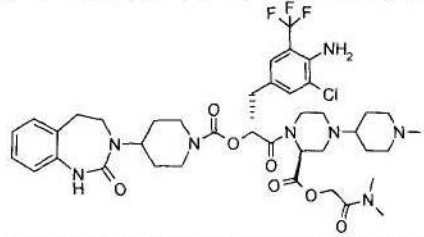
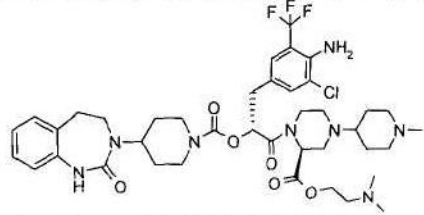
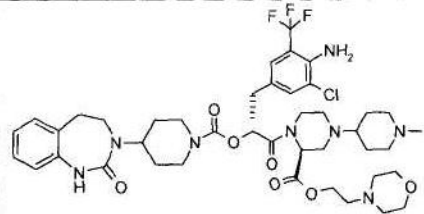
(460)	
(461)	
(462)	
(463)	
(464)	
(465)	
(466)	
(467)	

(468)	
(469)	
(470)	
(471)	
(472)	
(473)	
(474)	
(475)	

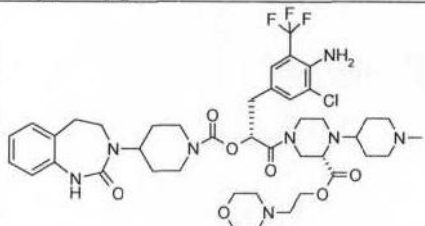
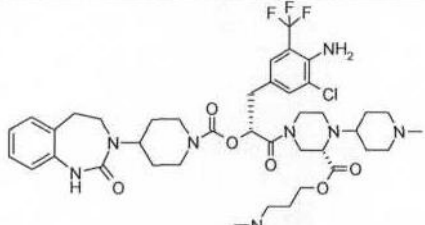
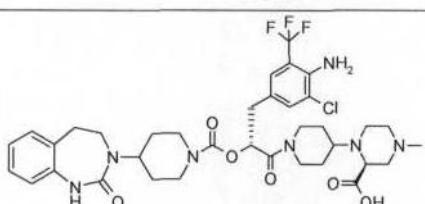
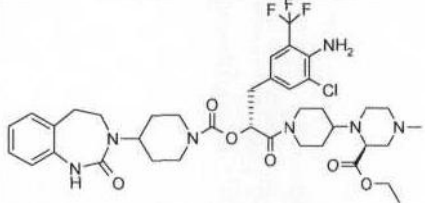
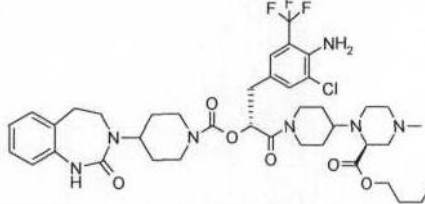
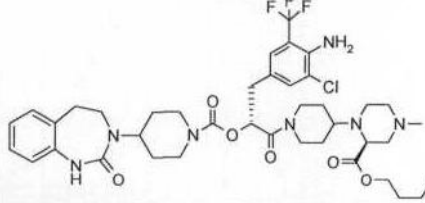
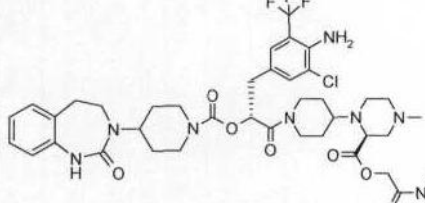
(476)	
(477)	
(478)	
(479)	
(480)	
(481)	
(482)	
(483)	

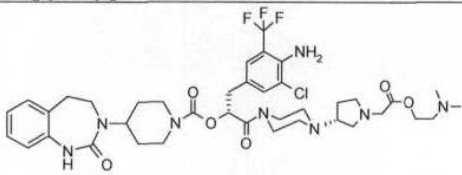
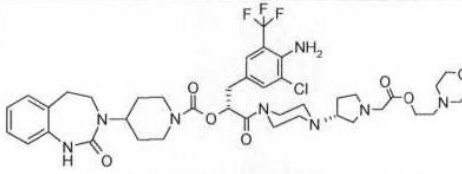
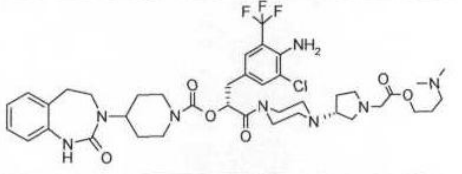
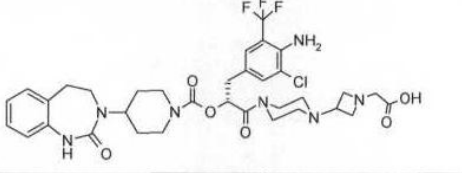
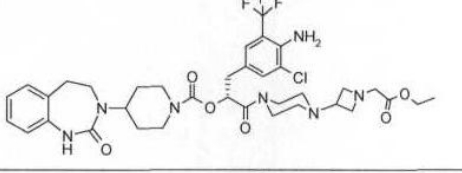
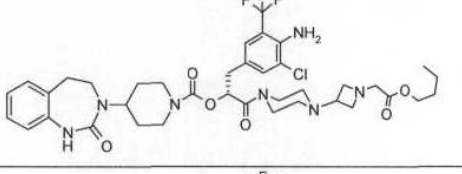
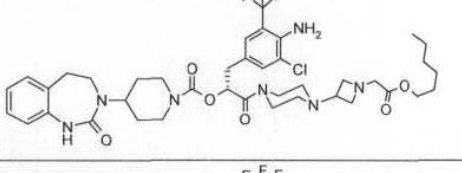
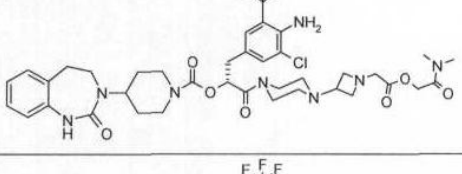
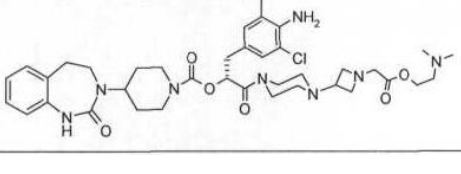
(484)	
(485)	
(486)	
(487)	
(488)	
(489)	
(490)	
(491)	
(492)	

(493)	
(494)	
(495)	
(496)	
(497)	
(498)	
(499)	
(500)	
(501)	

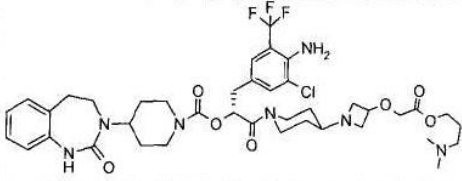
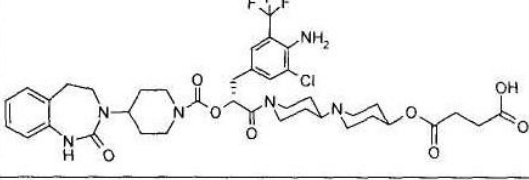
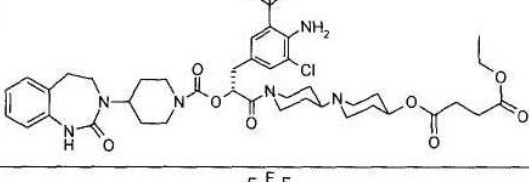
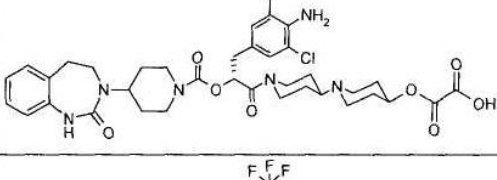
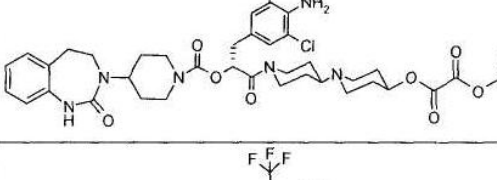
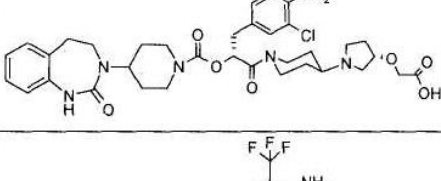
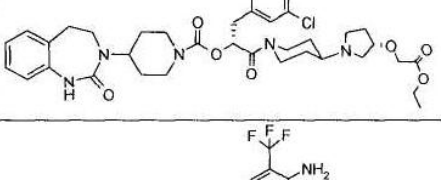
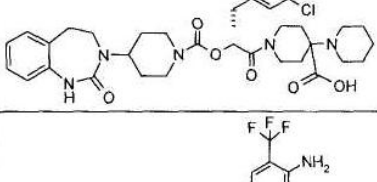
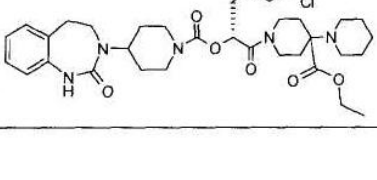
(502)	
(503)	
(504)	
(505)	
(506)	
(507)	
(508)	

(509)	
(510)	
(511)	
(512)	
(513)	
(514)	
(515)	

(516)	
(517)	
(518)	
(519)	
(520)	
(521)	
(522)	

(531)	
(532)	
(533)	
(534)	
(535)	
(536)	
(537)	
(538)	
(539)	

(540)	
(541)	
(542)	
(543)	
(544)	
(545)	
(546)	
(547)	
(548)	

(549)	
(550)	
(551)	
(552)	
(553)	
(554)	
(555)	
(556)	
(557)	

їх таутомери, їх діастереомери, їх енантіомери, їх гідрати, їх суміші і їх солі, а також гідрати солей, перш за все їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами.

Використовувані терміни та поняття

Якщо не вказано інше, всі замісники не залежать один від одного. За наявності у однієї групи, наприклад, декількох C_1 - C_6 алкільних груп як замісників в разі трьох зірочка (*) при її наявності мати незалежні один від одного значення, тобто одним з C_1 - C_6 алкільних замісників може бути метил, іншим - н-пропіл, а третім - трет-бутил.

У дійсному описі і формулі винаходу при вказуванні значень можливих замісників вони можуть бути також представлені у вигляді структурної формули. При цьому зірочка (*) при її наявності в структурній формулі замісника означає місце або положення, в якому такий замісник приєднаний до решти частини молекули.

Рівним чином в об'єм дійсного винаходу включені також ті пропоновані в ньому сполуки, у тому числі і їх солі, в яких один або декілька атомів водню, наприклад, один, два, три, чотири або п'ять атомів водню, заміщені на дейтерій.

Під терміном " C_1 - C_3 алкіл" (у тому числі і коли він є фрагментом інших залишків) маються на увазі розгалужені і нерозгалужені алкільні групи з 1-3 атомами вуглецю, під терміном " C_1 - C_6 алкіл" маються на увазі розгалужені і нерозгалужені алкільні групи з 1-6 атомами вуглецю, а під терміном " C_1 - C_8 алкіл" маються на увазі розгалужені і нерозгалужені алкільні групи з 1-8 атомами вуглецю. Як приклад таких груп можна назвати метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, гексил, гептил і октил. Для позначення подібних груп в деяких випадках використовуються також відповідні їм скорочені назви Me, Et, н-Pr, ізо-Fr, н-Bu, ізо-Bu, трет-Bu або tBu тощо. Якщо не вказано інше, то в поняття "пропіл", "бутил", "пентил", "гексил", "гептил" і "октил" включені також всі можливі ізомерні форми кожного з таких залишків. Так, наприклад, в поняття "пропіл" включені н-пропіл та ізопропіл, в поняття "бутил" включені ізобутил, втор-бутил і трет-бутил тощо.

Під терміном " C_1 - C_3 алкілен" (у тому числі і коли він є фрагментом інших залишків) маються на увазі розгалужені і нерозгалужені алкіленові групи з 1-3 атомами вуглецю, а під терміном " C_2 - C_4 алкілен" маються на увазі розгалужені і нерозгалужені алкіленові групи з 2-4 атомами вуглецю. Як приклад таких груп можна назвати метилен, етилен, етан-1,1-дііл, пропілен, пропан-2,2-дііл, 1-метилетилен, бутилен, 1-метилпропілен, 1,1-диметилен, 1,2-диметилен. Якщо не вказано інше, то в поняття "пропілен" і "бутилен" включені також всі можливі ізомерні форми кожного з таких залишків з таким же числом атомів вуглецю. Так, наприклад, в поняття "пропілен" включений також 1-метилетилен, а в поняття "бутилен" включені 1-метилпропілен, 1,1-диметилен і 1,2-диметилен.

Окрім цього необхідно відзначити, що в описі дійсного винаходу і у формулі винаходу терміни "алкілен" і "алкіленіл" використовуються як синоніми.

Сполуки загальної формули I можуть містити кислотні групи, переважно карбоксильні групи, і/або основні групи, такі, наприклад, як функціональні аміногрупи. З урахуванням цього сполуки загальної формули I можуть бути представлені у вигляді внутрішніх солей, у вигляді солей з фармацевтично прийнятними неорганічними кислотами, такими, наприклад, як бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, азотна кислота, соляна кислота, сірчана кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, я-толуолсульфонова кислота, або органічними кислотами, такими, наприклад, як яблучна кислота, янтарна кислота, оцтова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, мигдалева кислота, молочна кислота, винна кислота, лимонна кислота, або у вигляді солей з фармацевтично прийнятними основами, такими як гідроксиди лужних або лужноземельних металів, наприклад, гідроксид натрію або гідроксид калію, карбонати, аміак, гідроксиди цинку або амонію або органічні аміни, наприклад, діетиламін, триетиламін, етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, циклогексиламін, дициклогексиламін тощо.

Об'єктом винаходу є відповідні, пропоновані в ньому сполуки, необов'язково у вигляді індивідуальних оптичних ізомерів, сумішей індивідуальних енантіомерів або рацематів, у вигляді таутомерів, а також у вигляді вільних основ або відповідних кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, таких, зокрема, як кислотно-адитивні солі з галогеноводневими кислотами, наприклад, хлористо- або бромистоводневою кислотою, або з органічними кислотами, такими, наприклад, як щавелева, фумарова, дигліколева або метансульфонова кислота.

Пропоновані у винаході сполуки за наявності в їх молекулі тільки одного елементу хіральності можуть бути представлені у вигляді рацематів, проте їх можна одержувати і у вигляді чистих енантіомерів, тобто в (R)- або (S)-формі. Переважні сполуки, представлені у вигляді рацематів, відповідно у вигляді (R)-енантіомерів.

Разом з тим в об'єм дійсного винаходу включені і окремі діастереомерні пари антиподів або їх суміші, що існують за наявності в сполуках загальної формули I більш за одного елементу хіральності, а також індивідуальні оптично активні енантіомери, з яких складаються згадані вище рацемати.

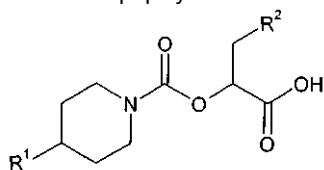
Об'єктом винаходу є відповідні, пропоновані в ньому сполуки, необов'язково у вигляді індивідуальних оптичних ізомерів, сумішей індивідуальних енантіомерів або рацематів, у вигляді таутомерів, а також у вигляді вільних основ або відповідних кислотно-адитивних солей з фармакологічно нешкідливими кислотами, таких, зокрема, як кислотно-адитивні солі з галогеноводневими кислотами, наприклад, хлористо- або бромистоводневою кислотою, або з органічними кислотами, такими, на-

приклад, як щавелева, фумарова, дигліколева або метансульфонова кислота.

Способи одержання пропонованих у винаході сполук

Сполуки загальної формули I одержують за методиками, які в принципі відомі. Розглянуті нижче методи зарекомендували себе як найбільш придатні для одержання пропонованих у винаході сполук загальної формули I.

(а) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули I, в якій всі залишки мають вказані на початку опису значення, карбонову кислоту загальної формули V



у якій R^1 і R^2 мають вказані на початку опису значення, піддають приєднанню з аміном загальної формули VI



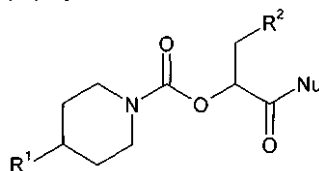
у якій R^3 і R^4 мають вказані на початку опису значення, з приєднанням через атом азоту залишку R^3 . Перед проведенням цієї реакції можливо присутні в залишках в аміні формули $H-R^3-R^4$ функціональні карбоксигрупи, функціональні первинні або вторинні аміногрупи або функціональні гідроксигрупи можна захищати звичайними захисними групами, які при їх використанні можна після закінчення реакції знову відщеплювати відомими фахівцям в даній області методами.

Вказану реакцію приєднання переважно проводять з використанням відомих з хімії пептидів методів (див., наприклад, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, T.15/2), при цьому використовують, наприклад, карбодііміди, такі як дициклогексилкарбодіімід (ДЦК), діізопропілкарбодіімід (ДІК) або етил(3-диметиламінопропіл)карбодіімід, гексафторофосфат або тетрафтороборат O-(1H-бензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію (ГБТУ, відповідно ТБТУ) або гексафторофосфат 1H-бензотріазол-1-ілокси-трис-(диметиламіно)фосфонію (БОФ). Підвищити швидкість реакції можна додаванням 1-гідроксибензотріазолу (ГОбТ) або 3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідро-1,2,3-бензотріазину (ГООБТ). Реакції приєднання зазвичай проводять з використанням еквімолярних кількостей компонентів, що піддаються приєднуються, а також агенту приєднання в розчинниках, таких як дихлорометан, тетрагідрофуран, ацетонітрил, диметилформамід (ДМФ), диметилацетамід (ДМА), N-метилпіролідон (N-МП) або їх суміші, при температурі в межах від -30 до +30°C, переважно від -20 до +25°C. При необхідності як додаткову допоміжну основу переважно використовувати N-етилдіізопропіламін (ДІЕА) (основа Х'юніга).

Іншим придатним для синтезу сполук загальної формули I методом приєднання є так званий "ангідридний метод" (див. також M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", вид-во Springer-Verlag, 1988, сс.58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", вид-во Springer-Verlag, 1984, сс.21-27).

Переважає при цьому є "метод змішаних ангідридів", що проводиться за методикою Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc., 73, 1951, с.3547), згідно якої при використанні ізобутилового ефіру хлоровугільної кислоти у присутності основ, таких як 4-метилморфолін або 4-етилморфолін, з карбонової кислоти загальної формули V і моноізобутилового ефіру вугільної кислоти, що піддаються приєднанню, одержують змішаний ангідрид. Процес одержання такого змішаного ангідриду і реакцію приєднання з амінами загальної формули VI проводять так званим методом проведення реакцій в одній реакційній посудині із застосуванням вищезгаданих розчинників при температурі в межах від -20 до +25°C, переважно від 0 до +25°C.

(б) У цьому варіанті для одержання сполук загальної формули I, в якій всі залишки мають вказані на початку опису значення, сполука загальної формули VII



у якій R^1 і R^2 мають вказані на початку опису значення, а Nu означає відходящу групу, наприклад, атом галогену, такий як атом хлору, бром або йоду, алкілсульфонілоксигрупу з 1-10 атомами вуглецю в алкільному фрагменті, фенілсульфонілокси- або нафтилсульфонілоксигрупу, 5 не обов'язково монозаміщену або дво- або тризаміщену ідентичними або різними замісниками, вибраними з атомів хлору і бром, метальної групи і нітрогрупи, 1H-імідазол-1-ільну групу, необов'язково заміщену у вуглецевому скелеті однією або двома метильними групами 1H-піразол-1-ільну, 1H-1,2,4-тріазол-1-ільну, 1H-1,2,3-тріазол-1-ільну, 1H-1,2,3,4-тетразол-1-ільну, вінілну, пропаргілну, п-нітрофенільну, 2,4-динітрофенільну, трихлорофенільну, пентахлорофенільну, пентафторофенільну, піранільну або піридинільну групу, диметиламінілокси-, 2(1H)-оксопіридин-1-ілокси-, 2,5-діоксопіролідин-1-ілокси-, фталіміділокси-, 1H-бензотріазол-1-ілоксигрупу або азидну групу, піддають приєднанню з аміном загальної формули VI $H-R^3-R^4$

у якій всі залишки мають вказані на початку опису значення, з приєднанням через атом азоту залишку R^3 . Перед проведенням цієї реакції можливо присутні в залишках в аміні загальної формули VI функціональні карбоксигрупи, функціональні первинні або вторинні аміногрупи або функціональні гідроксигрупи можна захищати звичайними захисними групами, які при їх використанні можна після закінчення реакції знову відщеплювати відомими фахівцям в даній області методами.

Вищеописану взаємодію проводять в умовах реакції Шоттена-Баумана або реакції Айнхорна, тобто компоненти піддають взаємодії між собою в присутності щонайменше одного еквіваленту допоміжної основи при температурі в межах від -50 до +120°C, переважно від -10 до +30°C, і необов'яз-

жково у присутності розчинників. Як допоміжні основи переважно при цьому використовувати гідроксиди лужних і лужноземельних металів, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію або гідроксид барію, карбонати лужних металів, наприклад, карбонат натрію, карбонат калію або карбонат цезію, ацетати лужних металів, наприклад, ацетат натрію або калію, а також третинні аміни, наприклад, піридин, 2,4,6-триметилпіридин, хінолін, триетиламін, N-етилдіізопропіламін, N-етилдциклогексиламін, 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан або 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен, а як розчинники переважно використовувати, наприклад, дихлорометан, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, ацетонітрил, диметилформамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон або їх суміші, при цьому при застосуванні як допоміжні основи гідроксидів лужних або лужноземельних металів або карбонатів або ацетатів лужних металів в реакційну суміш можна також додавати воду як співрозчинник.

Пропоновані у винаході нові сполуки загальної формули I містять один або декілька центрів хіральності. За наявності, наприклад, двох центрів хіральності такі сполуки можуть також існувати у вигляді двох діастереомерних пар антиподів. У об'єм дійсного винаходу включені індивідуальні ізомери, а також їх суміші.

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

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

Відповідно до одного зі звичайних методів розділення ізомерів рацемат сполуки загальної формули I піддають взаємодії в розчиннику з однією з вищезгаданих оптично активних кислот, відповідно з однією з вищезгаданих оптично активних основ в еквімолярній кількості і одержані кристалічні діастереомерні оптично активні солі розділяють на основі відмінностей їх розчинності. Подібну взаємодію можна проводити в розчинниках будь-якого типу, за умови, що вони здатні розчиняти вказані солі в різному, достатньому для їх розділення ступені. При цьому переважно застосовувати метанол, етанол або їх суміші, наприклад, в об'ємному співвідношенні 50:50. При такому підході кожну з оптично активних солей розчиняють у воді, обере-

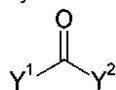
жно нейтралізують основою, такою як карбонат натрію або карбонат калію, або придатною для цієї мети кислотою, наприклад, розбавленою соляною кислотою або водною метансульфоною кислотою, і в результаті одержують відповідну вільну сполуку в (+)- або (-)-формі.

Крім того, існує також можливість відразу одержувати тільки відповідний (R)- або (S)-енантіомер, відповідно суміш двох оптично активних діастереомерних сполук, що підпадають під загальну формулу I, якщо кожен з розглянутих вище процесів синтезу проводити з використанням реагенту, що має відповідну (R)- або (S)-конфігурацію.

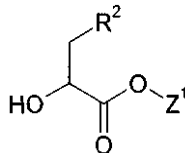
Необхідні для синтезу як вихідні сполуки гідроксикарбонові кислоти загальної формули V можна одержувати взаємодією піперидинів загальної формули VIII



у якій R¹ має вказані на початку опису значення, з похідними вугільної кислоти загальної формули IX



у якій Y¹ і Y² є нуклеофільними групами, які можуть бути ідентичними або різними, переважно атомом хлору, n-нітрофеноксігрупою або трихлорометоксигрупою, і зі сполукою загальної формули X



у якій R² має вказані на початку опису значення, а Z¹ означає захисну групу для карбоксигрупи, наприклад, C₁-C₆алкільну групу, яка може бути лінійною або розгалуженою, або бензильну групу, необов'язково заміщену однією або двома метоксигрупами. У переважному варіанті Z¹ означає метил, етил, трет-бутил або бензил. Перед проведенням цієї реакції можливо присутні в залишку R² в сполучі формули VI функціональні гідроксигрупи можна захищати звичайними захисними групами, які при їх використанні можна після закінчення реакції знову відщеплювати відомими фахівцям в даній області методами.

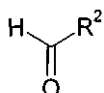
На першій стадії сполуки загальної формули VIII піддають взаємодії з похідними вугільної кислоти загальної формули IX в розчиннику, наприклад, дихлорометані, ТГФ, піридині або їх сумішах, при температурі в інтервалі від -20 до 50°C у присутності основи, наприклад, триетиламіну, піридину або етилдіізопропіламіну. Проміжні сполуки, що утворюються при цьому, можна очищати і використовувати в подальшій реакції або ж без очищення використовувати в подальшій реакції.

Взаємодію цих проміжних сполук зі сполуками загальної формули X також проводять в одному з вищезгаданих розчинників і при вказаних вище температурах у присутності основи, такої як трие-

тиламін або піридин, з додаванням активатору, такого, наприклад, як 4-диметиламінопіридин, або без його додавання. Для активування сполуки загальної формули X можна також депротонувати за допомогою гідриду металу, наприклад, NaN або KN, причому в цьому випадку можна відмовитися від присутності основи або активатору.

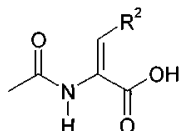
Вихідні сполуки формул VIII і IX або є у продажу, або відомі з відповідних літературних джерел, або можуть бути одержані відомими з відповідних літературних джерел методами.

Сполуки загальної формули X одержують взаємодією альдегідів загальної формули XI

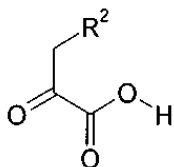


у якій R^2 має вказані на початку опису значення, з N-ацетилгліцином в оцтовому ангідриді як розчинник у присутності ацетату лужного металу, переважно ацетату натрію або калію, при прийнятій температурі, переважно при температурі в інтервалі від 80 до 130°C.

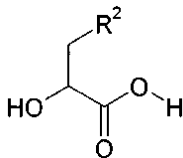
Утворювані спочатку азалактони без їх виділення гідролізують до сполук загальної формули XII



у якій R^2 має вказані на початку опису значення. Ці сполуки потім перетворюють у присутності водних мінеральних кислот, таких як сірчана, фосфорна або соляна кислота, переважно, однак, у присутності соляної кислоти, в сполуки загальної формули XIII



у якій R^2 має вказані на початку опису значення. Далі ці сполуки їх взаємодією з придатними для цієї мети відновниками переводять в сполуки загальної формули XIV



у якій R^2 має вказані на початку опису значення. Як вказані відновники можна використовувати борогідриди лужних металів, такі як борогідрид натрію або калію. До інших прийнятних відновників належать хлородіалкілборани, такі як хлородіциклогексилборан. Використання ж хіральних хлородіалкілборанів, таких, наприклад, як В-хлородіізопінокамфеїлборан, дозволяє виділяти сполуки загальної формули XIV у вигляді чистих енантіомерів. Подальше перетворення сполук загальної формули XIV в сполуки загальної формули

X проводять в спиртовому середовищі, переважно в метанолі або етанолі, у присутності придатної для цієї мети кислоти, такої як соляна кислота. В іншому варіанті реакцію можна проводити взаємодією з тіонілхлоридом в спиртових розчинниках, переважно в метанолі.

Всі сполуки загальної формули I, які містять функціональні первинні або вторинні аміногрупи, гідроксигрупи або гідроксикарбонільні групи, переважно одержувати з відповідних сполук попередників, що містять захисні групи. Як приклад захисних груп для функціональних аміногруп можна назвати бензилоксикарбонільну, 2-нітробензилоксикарбонільну, 4-нітробензилоксикарбонільну, метоксibenзилоксикарбонільну, 2-хлоробензилоксикарбонільну, 3-хлоробензилоксикарбонільну, 4-хлоробензилоксикарбонільну, 4-біфеніл- α,α -диметилбензилокси-карбонільну або 3,5-диметокси- α,α -диметилбензилоксикарбонільну групу, алкоксикарбонільну групу з в цілому 1-5 атомами вуглецю в алкільному фрагменті, наприклад, метоксикарбонільну, етоксикарбонільну, н-пропоксикарбонільну, ізопропоксикарбонільну, н-бутоксикарбонільну, 1-метилпропоксикарбонільну, 2-метилпропоксикарбонільну або трет-бутилоксикарбонільну групу, аллілоксикарбонільну, 2,2,2-трихлоро-(1,1-диметилетокси)карбонільну або 9-флуоренілметоксикарбонільну групу або ж формільну, ацетильну або трифтороацетильну групу. Як приклад захисних груп для функціональних гідроксигруп можна назвати триметилсилільну, триетилсилільну, триізопропілїну, трет-бутилдиметилсилільну або трет-бутилдифенілсилільну групу, трет-бутильну, бензильну, 4-метоксibenзильну або 3,4-диметоксibenзильну групу. Як приклад захисних груп для функціональних гідроксикарбонільних груп можна назвати алкільну групу з в цілому 1-5 атомами вуглецю, зокрема, метильну, етильну, н-пропілїну, ізопропілїну, н-бутильну, трет-бутильну, аллілїну, 2,2,2-трихлороетилю, бензильну або 4-метоксibenзильну групу.

Одержані сполуки загальної формули I за наявності у них відповідних основних функціональних груп можна переводити перш за все для фармацевтичного застосування в їх фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами. Як приклад придатних для цієї мети кислот можна назвати соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, фосфорну кислоту, азотну кислоту, сірчану кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, бензолсульфонову кислоту, паратолуолсульфонову кислоту, оцтову кислоту, фумарову кислоту, янтарну кислоту, молочну кислоту, мигдалеву кислоту, яблучну кислоту, лимонну кислоту, винну кислоту і малеїнову кислоту.

Окрім цього нові сполуки формули I за наявності у них карбоксильної функціональної групи можна переводити в їх адитивні солі з неорганічними або органічними основами, перш за все для фармацевтичного застосування - в їх фізіологічно сумісні адитивні солі. Як приклад придатних для цієї мети основ можна назвати гідроксид натрію,

гідроксид калію, аміак, циклогексиламін, дициклогексиламін, етаноламін, діетаноламін і триетаноламін.

Дійсний винахід відноситься також до рацематів за наявності в сполуках загальної формули I тільки одного елементу хіральності. Разом з тим в об'єм дійсного винаходу включені й окремі діастереомерні пари антиподів або їх суміші, що існують за наявності в сполуках загальної формули I більш ніж одного елементу хіральності, а також індивідуальні оптично активні енантіомери, з яких складаються згадані вище рацемати.

Рівним чином в об'єм дійсного винаходу включені і ті пропоновані в ньому сполуки, у тому числі і їх солі, в яких один або декілька атомів водню, наприклад, один, два, три, чотири або п'ять атомів водню, заміщені на дейтерій.

Нові сполуки загальної формули I і їх фізіологічно сумісні солі володіють цінними фармакологічними властивостями, обумовленими наявністю у них властивостей вибіркового CGRP-антагоністів. Відповідно до цього ще одним об'єктом винаходу є лікарські засоби, що містять ці сполуки, їх застосування і їх приготування.

Вказані вище нові сполуки і їх фізіологічно сумісні солі володіють властивостями CGRP-антагоністів і проявляють високу спорідненість до CGRP-рецептору в дослідках з дослідження зв'язування з ним. Пропоновані у винаході сполуки проявляють властивості CGRP-антагоністів в описаних нижче фармакологічних тест-системах.

Для підтвердження спорідненості вищезгаданих сполук до людських CGRP-рецепторів і їх антагоністичних властивостей проводили наступні досліді.

А. Досліді з дослідження зв'язування з CGRP-рецептором з використанням (експресуючих людський CGRP-рецептор) клітин лінії SK-N-MC

Клітини лінії SK-N-MC культивують в середовищі DMEM (модифіковане за способом Дульбекко середовище Ігла). Середовище із злиплими культурами видаляють. Клітини двічі промивають 3ФР (забуферений фосфатом фізіологічний розчин) (Gibco 041-04190 M), відокремлюють додаванням 3ФР, змішаного з 0,02% ЕДТК, і виділяють шляхом центрифугування. Після ресуспендування в 20мл збалансованого сольового розчину [3СР, склад (у мМ): NaCl 120, KCl 5,4, NaHCO₃ 16,2, MgSO₄ 0,8, NaHPO₄ 1,0, CaCl₂ 1,8, D-глюкоза 5,5, HEPES (N-2-гідроксietилпіперазин-N'-2-етансульфонова кислота) 30, pH7,40] клітини двічі центрифугують при 100g і ресуспендують в 3СР. Після підрахунку кількості клітин їх гомогенізують за допомогою гомогенізатору Ultra-Turax і центрифугують протягом 10хв. при 3000g. Супернатант відкидають, а дебрис (осад після центрифугування) повторно центрифугують в трис-буфері (10мМ трис, 50мМ NaCl, 5мМ MgCl₂, 1мМ ЕДТК, pH7,40), збагаченому 1% бичачого сироваткового альбуміну (БСА) і 0,1% бацитрацину, і ресуспендують (1мл/1000000 клітин). Гомогенат заморожують охолодженням до -80°C. За цих умов препарати клітинних мембран залишаються стабільними протягом більше 6 тижнів.

Після відтавання гомогенат розводять в порції 1:10 буфером для аналізу (50мМ трис, 150мМ NaCl, 5мМ MgCl₂, 1мМ ЕДТК, pH 7,40) і протягом 30 с гомогенізують за допомогою гомогенізатору Ultra-Turax. 230мкл цього гомогенату протягом 180хв. інкубують при кімнатній температурі з міченим ¹²⁵I-йодтирозилом пептидом, зв'язаним з геном кальцитонину (CGRP, від англ. "calcitonin gene related peptide", фірма Amersham), в концентрації 50пМ і з тестованими сполуками в зростаючих концентраціях в загальному об'ємі 250мкл. Інкубацію припиняють шляхом швидкої фільтрації через оброблені поліетиленіном (0,1%) скловолокнисті фільтри типу GF/B за допомогою харвестеру (складальника) клітин. Пов'язану з протеїном радіоактивність визначають за допомогою гамма-детектору. Мірою неспецифічного зв'язування служить зв'язана радіоактивність, яку визначають в процесі інкубації у присутності 1мкМ людського CGRP-альфа.

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

У описаному досліді значення IC₅₀ вищезгаданих сполук становлять <1000нМ.

Б. CGRP-антагонізм в клітинах лінії SK-N-MC

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

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

Вміст цАМФ в зразках визначають за допомогою радіоімунаналізу (фірма Amersham), а рА₂-значення сполук, що володіють антагоністичною дією, визначають побудовою відповідних графіків.

Пропоновані у винаході сполуки проявляють в описаній вище тест-моделі in vitro властивість CGRP-антагоністів в інтервалі концентрацій від 10⁻¹² до 10⁻⁵М.

Показання до застосування пропонованих у винаході сполук

Завдяки своїм фармакологічним властивостям пропоновані у винаході сполуки і їх солі з фізіологічно сумісними кислотами придатні тим самим для екстреного і профілактичного лікування головних болей, перш за все мігрени, відповідно кластерного головного болю, а також головного болю вазомоторного характеру. Пропоновані у винаході сполуки роблять також позитивний вплив при наступних захворюваннях: при інсуліннезалежному діабеті (ІНД), при серцево-судинних захворюваннях, при толерантності до морфіну, при обумовлених токсином клостридій захворюваннях, що протікають з проносом, при шкірних хворобах, перш за все при термічних і радіаційних пошкодженнях

шкіри, включаючи сонячну еритему, ліхен, свербець, пруригіозні таксидермії, а також сильне свербіння, при запальних захворюваннях, наприклад, при запальних захворюваннях суглобів (остеоартриті, ревматоїдному артриті, нейрогенному артриті), при генералізованому ревматичному ураженні м'яких тканин (фіброміалгії), при нейрогенних запаленнях слизової оболонки порожнини рота, при запальних захворюваннях легенів, при алергічному риніті, при астмі, при хронічному обструктивному захворюванні легенів (ХОЗЛ), при захворюваннях, обумовлених надлишковим розширенням судин і зв'язаним з цим зниженим кровопостачанням тканин, наприклад, при шоці або сепсисі, при хронічних больових синдромах, таких, наприклад, як діабетична невропатія, індукована хіміотерапією невропатія, індукована ВІЛ невропатія, післягерпетична невропатія, невропатія, що індукується пошкодженням тканин, тригемінальна невралгія, дисфункція скронь-нижньощелепного суглобу, комплексний регіонарний больовий синдром (КРБС), болі в спині, і при вісцелярних захворюваннях, таких, наприклад, як синдром подразненого кишечника (СРК), синдром запаленого кишечника. Окрім цього пропонувані у винаході сполуки надають утамовуючу дію при больових станах в цілому. Крім того, завдяки передбаченому згідно винаходу застосуванню CGRP-антагоністів можна надавати позитивну профілактичну і екстрену терапевтичну дію на симптоматичний прояв обумовлених розширенням судин і підвищенням кровотоку приливів в період менопаузи у жінок з дефіцитом естрогену, а також приливів у страждаючих раком простати пацієнтів і кастратів після гормонотерапії, при цьому такому терапевтичному підходу надається перевага перед замісною гормонотерапією, оскільки він характеризується практично повною відсутністю побічних ефектів.

Пропоновані у винаході сполуки переважно використовувати для екстреного і профілактичного лікування мігрені і кластерного головного болю, для лікування синдрому подразненого кишечника (СРК) і для профілактичного і екстреного терапевтичного усунення приливів у жінок з дефіцитом естрогену.

Для досягнення відповідного ефекту пропонувані у винаході сполуки доцільно вводити в організм від 1 до 3 разів на день в дозі, яка при внутрішньовенному або підшкірному введенні складає від 0,0001 до 3мг/кг ваги тіла, переважно від 0,01 до 1мг/кг ваги тіла, а при пероральному, назальному або інгаляційному введенні складає від 0,01 до 10мг/кг ваги тіла, переважно від 0,1 до 10мг/кг ваги тіла.

При застосуванні антагоністів CGRP-пептиду і/або інгібіторів виділення CGRP-пептиду на додаток до традиційної замісної гормонотерапії їх рекомендується застосовувати в менших в порівнянні з вказаними вище дозах, які в цьому випадку можуть складати від 1/5 від вищезгаданих мінімальних значень до 1/1 від вказаних вище максимальних значень.

CGRP-пептид виділяється чутливими нервами, наприклад, трійчастим нервом, що іннервує

частина шкіри обличчя. За наслідками досліджень вже було встановлено, що роздратування ганглію трійчастого нерву у людини приводить до підвищення рівня CGRP-пептиду в плазмі і викликає появу рум'янцю на обличчі (P.J. Goadsby та ін., *Annals of Neurology*, т.23 №2, 1988, сс. 193-196).

Для підтвердження можливості успішного усунення приливів за допомогою CGRP-антагоністів загальної формули I у ігрунок шляхом стимуляції ганглію трійчастого нерву викликали підвищене виділення ендогенного CGRP-пептиду, яке привело до посилення кровопостачання шкірних кровоносних судин. Ефективність антагоністів оцінювали, визначаючи ту їх дозу, що вводиться внутрішньовенно, при якій підвищене, викликане ендогенним CGRP-пептидом кровопостачання шкіри лицьової частини голови тварин знижується на 50%. Детальніше цей метод описаний в EP 1207884 B1.

Пропоновані у винаході CGRP-антагоністи проявляють далі активність при моделюванні вісцелярних болів на гризунах. При такому моделюванні підвищену чутливість вісцелярної системи викликають шляхом роздратування кишечника краплинним вливанням хімічних речовин, таких, наприклад, як бутират, тринітробензолсульфонова кислота або оцтова кислота. Наявність підвищеної чутливості кишечника визначають, наприклад, за числом абдомінальних скорочень. Такі скорочення виникають після розтягування введеного в кишечник балону і в кишечнику з підвищеною чутливістю відбуваються частіше і носять більш виражений характер, ніж в кишечнику з нормальною чутливістю (Bourdu та ін., *Gastroenterology*, 128, 2005, сс. 1996-2008; Diop та ін., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 302, 2002, сс.1013-1022; Plourde та ін., *Am. J. Physiol.*, 273, 1997, сс.G191-G196).

Оскільки пропонувані у винаході CGRP-антагоністи при їх дослідженні на описаній вище моделі усувають підвищену чутливість кишечника, вони, отже, можуть використовуватися для лікування синдрому подразненого кишечника (СРК).

Ще одним об'єктом винаходу є застосування пропонуваних в ньому сполук як цінних допоміжних речовин для одержання і очищення (афінною хроматографією) антитіл, а також при радіоімунаналізі (RIA) і твердофазному імуноферментному аналізі (ELISA) після введення відповідної радіоактивної мітки, наприклад, шляхом тритіювання відповідних попередників, зокрема, шляхом каталітичного гідрування тритієм або заміни атомів галогену на тритій, і як діагностичних, відповідно аналітичних допоміжних засобів в дослідженнях нейротрансмітерів.

Комбінації

Пропоновані у винаході сполуки можна використовувати в комбінації в речовинах інших класів, до яких відносяться протиблювотні засоби, прокінетики, нейролептичні засоби, антидепресанти, антагоністи нейрокініну, протисудомні засоби, антагоністи рецептору гістаміну H1, β -блокатори, α -агоністи і α -антагоністи, ерготалкалоїди, слабкі анальгетики, нестероїдні протизапальні засоби, кортикостероїди, антагоністи кальцію, 5-HT_{1B/1D}-агоністи або інші засоби проти мігрені і у поєднанні

з якими пропонувані у винаході сполуки спільно з одним або декількома звичайними інертними носіями і/або розчинниками, наприклад, з кукурудзяним крохмалем, лактозою, тростинним цукром, мікрокристалічною целюлозою, стеаратом магнію, полівінілпіролідом, лимонною кислотою, винною кислотою, водою, водою/етанолом, водою/гліцерином, водою/сорбітом, водою/поліетиленгліколем, пропіленгліколем, цетилстеариловим спиртом, карбоксиметилцелюлозою або жиромісними речовинами, такими як затверджений жир, або їх відповідними сумішами, можна переробляти в звичайні галенові форми, такі як таблетки, драже, капсули, порошки, суспензії, розчини, дозовані аерозолі або супозиторії.

В якості прикладу діючих речовин з класу нестероїдних протизапальних засобів, у вказаній вище комбінації з якими можна використовувати пропонувані у винаході сполуки, можна назвати ацеклофенак, ацететацин, ацетилсаліцилову кислоту, ацетамінофен (парацетамол), азатіоприн, диклофенак, дифлунісал, фенбуфен, фенпрофен, флурбіпрофен, ібупрофен, індометацин, кетопрофен, лефлуномід, лорноксикам, мефенамінокислоту, напроксен, фенілбутазон, піроксикам, сульфасалазин, зомепірак або їх фармацевтично прийнятні солі, а також мелоксикам та інші селективні інгібітори COX2, такі, наприклад, як рофекоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, еторикоксиб і целекоксиб, і речовини, які пригнічують ранні або пізні стадії синтезу простагландину, або антагоністи простагландинового рецептору, такі, наприклад, як антагоністи EP2-рецептору і антагоністи IP-рецептору.

У поєднанні з пропонуваними у винаході сполуками можна також використовувати ерготамін, дигідроерготамін, метоклопрамід, домперидон, дифенгідрамін, циклізин, прометазин, хлорпромазин, вігабатрин, тимолол, ізометгептен, пізотифен, ботокс, габапентин, прегабалін, дулоксетин, топірамат, рибофлавін, монтелукаст, лізиноприл, мікардис, прохлороперазин, дексаметазон, флунарізин, декстропропоксифен, меперидин, метопролол, пропранолол, надолол, атенолол, клонідин, індорамін, карбамазепін, фенітоїн, вальпроат, амітриптилін, іміпрамін, венлафаксин, лідокаїн або дилтіазем та інші 5-HT_{1B/1D}-агоністи, такі, наприклад, як алмотриптан, авітриптан, елетриптан, фроватриптан, наратриптан, ризатриптан, суматриптан і золмітриптан.

Окрім цього пропонувані у винаході CGRP-антагоністи можна використовувати у поєднанні з антагоністами ванілоїдних рецепторів, такими, наприклад, як антагоністи VR-1-рецептору, антагоністами глутаматних рецепторів, такими, наприклад, як антагоністи mGlu5-рецептору, антагоністи mGlu1-рецептору, антагоністи iGlu5-рецептору, антагоністи AMPA-рецептору, блокаторами пуринових рецепторів, такими, наприклад, як антагоністи P2X3-рецептору, інгібіторами NO-синтази, такими, наприклад, як інгібітори iNOS, блокаторами кальцієвих каналів, такими, наприклад, як блокатори PQ-типу, блокатори N-типу, засобами, що відкривають калієві канали, такими, наприклад, як відкриваючі KCNQ-канали засоби, блокаторами

натрієвих каналів, такими, наприклад, як блокатори PN3-каналу, антагоністами NMDA-рецептору, антагоністами кислоточутливих іонних каналів, такими, наприклад, як антагоністи ASIC3, антагоністами брадікінінових рецепторів, такими, наприклад, як антагоністи V1-рецептору, агоністами каннабіноїдних рецепторів, такими, наприклад, як агоністи CB2-рецептору, агоністи CB1-рецептору, агоністами соматостатинових рецепторів, такими, наприклад, як агоністи sst2-рецептору.

Такі діючі речовини доцільно при цьому застосовувати в дозі, яка складає від 1/5 від мінімальної дози, що зазвичай рекомендується, до 1/1 від дози, що зазвичай рекомендується, тобто, наприклад, стосовно суматриптану ця доза складає від 20 до 100мг.

Лікарські форми

Пропонувані у винаході сполуки можна застосовувати або індивідуально, або при необхідності в комбінації з діючими речовинами інших типів, використовуваними для лікування мігрені, внутрішньовенно, підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньосуглобно, інтаректально, інтраназально, шляхом інгаляції, локально, трансдермально або перорально, при цьому для інгаляції придатні перш за все препарати для аерозольної інгаляції. У подібних комбінаціях діючі речовини можна застосовувати або одночасно, або послідовно.

Як приклад лікарських форм, придатних для введення в організм в їх складі пропонуваних у винаході сполук, можна назвати таблетки, капсули, розчини, містури, емульсії, інгаляційні порошки або препарати для аерозольної інгаляції. На долю фармацевтично активної(-их) сполуки(-к) в таких лікарських формах повинно припадати в кожному випадку від 0,1 до 90мас.%, переважно від 0,5 до 50мас.%, від загальної маси препарату, тобто в подібних лікарських формах фармацевтично активна(-і) сполука(-ки) повинна(-і) міститися в кількостях, достатніх для його(їх) введення в організм в дозуванні, відповідному вказаному вище інтервалу значень.

Перорально пропонувані у винаході сполуки можна вводити в організм у складі таблетки, порошку, порошку в капсулі (наприклад, твердо желатиновій капсулі), розчину або суспензії. Як приклади лікарських форм, придатних для інгаляційного введення в організм в їх складі діючої речовини або комбінації діючих речовин можна назвати порошок, водний або водно-етанольний розчин або препарат з пропелентом.

З урахуванням цього переважні фармацевтичні композиції (лікарські препарати), що відрізняються тим, що вони містять одну або декілька сполук формули I відповідно до розглянутих вище переважних варіантів здійснення винаходу.

Сполуки формули I особливо переважно вводити в організм перорально, найпереважніше один раз або двічі на день.

Відповідні таблетки можна виготовляти, наприклад, змішуванням діючої речовини або діючих речовин з відомими допоміжними речовинами, наприклад, інертними розчинниками, такими як карбонат кальцію, фосфат кальцію або лактоза, розпушувачами, такими як кукурудзяний крохмаль

або альгінова кислота, зв'язуючими речовинами, такими як крохмаль або желатин, змащуючими речовинами, такими як стеарат магнію або тальк, і/або засобами для забезпечення депо-ефекту, такими як карбоксиметилцелюлоза, ацетофталат целюлози або полівінілацетат. Таблетки можуть також складатися з декількох шарів.

Відповідним чином можна виготовляти драже нанесенням на одержані аналогічно таблеткам ядра покриттів із зазвичай вживаних в цих цілях матеріалів, наприклад, колідону або шелаку, гумі-арабіку, тальку, діоксиду титану або цукру. Ядра драже для забезпечення депо-ефекту або щоб уникнути несумісності також можна виготовляти багатошаровими. Рівним чином і оболонка драже також може складатися для забезпечення депо-ефекту з декількох шарів, при цьому можна використовувати допоміжні речовини, вказані вище для пігулок.

До складу мікстур з пропонованими у винаході діючими речовинами, відповідно комбінаціями діючих речовин додатково можуть входити також підсолоджуюча речовина, така як сахарин, цикламат, гліцерин або цукор, а також покращувач смаку, наприклад, ароматизатор, такий як ванілін або апельсиновий екстракт. Окрім цього мікстури можуть містити допоміжні суспендуючі речовини або загущувачі, такі як натрійкарбоксиметилцелюлоза, змочувачі, наприклад, продукти конденсації жирних спиртів з етиленоксидом, або захисні речовини (консерванти), такі як п-гідроксibenзоати.

Капсули, що містять одну або декілька діючих речовин, відповідно комбінацію діючих речовин можна виготовляти, наприклад, змішуванням діючих речовин з інертними носіями, такими як лактоза або сорбіт, і розфасовкою одержаної суміші в желатинові капсули.

Відповідні супозиторії можна виготовляти, наприклад, змішуванням діючої речовини або діючих речовин з передбаченими для цієї мети носіями, такими як нейтральні жири або поліетиленгліколь, відповідно його похідні.

Як приклад допоміжних речовин, які можна використовувати при виготовленні лікарських форм, можна назвати воду, фармацевтично прийнятні (нешкідливі) органічні розчинники, такі як парафіни (наприклад, фракції мінерального масла), масла рослинного походження (наприклад, арахісове або кунжутне масло), моно- або поліфункціональні спирти (наприклад, етанол або гліцерин), носії, такі як природна мука гірських порід (наприклад, каолін, глинозем, тальк, крейда), синтетична мука гірських порід (наприклад, вискодисперсна кремнієва кислота і силікати), цукри (наприклад, тростинний, молочний і виноградний цукор), емульгатори (наприклад, лігнін, сульфатний луг, метилцелюлоза, крохмаль і полівінілпіролідон) і речовини, що сприяють ковзанню, (наприклад, стеарат магнію, тальк, стеаринова кислота і лаурилсульфат натрію).

До складу призначених для прийому всередину пігулок окрім вищезгаданих носіїв можна, як очевидно, включати також такі добавки, як, наприклад, цитрат натрію, карбонат кальцію і дикальційфосфат, спільно з різного роду наповнювачами,

такими як крохмаль, переважно картопляний крохмаль, желатин тощо. Окрім цього при виробництві пігулок можуть використовуватися також речовини, що сприяють ковзанню, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк. В разі водних суспензій діючі речовини окрім вищеописаних допоміжних речовин можна також змішувати з різного роду покращувачами смаку або барвниками.

Рівним чином сполуки формули I переважно вводити в організм шляхом інгаляції, найпереважніше один раз або двічі на день. Для цього сполуки формули I необхідно переробляти в інгаляційні лікарські форми. Як приклад таких інгаляційних лікарських форм можна назвати інгаляційні порошки, дозовані аерозолі з пропелентом або інгаляційні розчини без пропеленту, в яких пропонувані у винаході сполуки при необхідності використовують в суміші зі звичайними, фізіологічно сумісними допоміжними речовинами.

Відповідно до дійсного винаходу під виразом "інгаляційні розчини без пропеленту" маються на увазі також концентрати або стерильні, готові до застосування інгаляційні розчини. Подібні використовувані згідно дійсного винаходу лікарські форми детальніше розглянуті в подальшій частині опису.

Інгаляційні порошки

Якщо сполуки формули I містяться в пропонованих у винаході інгаляційних порошках в суміші фізіологічно нешкідливими допоміжними речовинами, то для одержання таких інгаляційних порошоків можуть використовуватися наступні фізіологічно нешкідливі допоміжні речовини: моносахариди (наприклад, глюкоза або арабіноза), дисахариди (наприклад, лактоза, сахароза, мальтоза), оліго- і полісахариди (наприклад, декстрини), поліспирти (наприклад, сорбіт, маніт, ксиліт), солі (наприклад, хлорид натрію, карбонат кальцію) або суміші цих допоміжних речовин між собою. Переважно використовувати моно- або дисахариди, при цьому особливо переважне застосування лактози або глюкози, перш за все, але не виключно, у вигляді їх гідратів. Особливо переважним згідно винаходу є застосування як допоміжної речовини лактози, найпереважніше моногідрату лактози. Способи одержання пропонованих у винаході інгаляційних порошоків шляхом перемелювання і мікронізації компонентів з подальшим їх змішуванням відомі з рівня техніки.

Препарати для аерозольної інгаляції з пропелентом

У пропонованих у винаході препаратах з пропелентом для аерозольної інгаляції сполуки формули I можуть бути присутніми в розчиненому або у диспергованому в пропеленті вигляді. Використовувані для приготування препаратів для аерозольної інгаляції пропеленти відомі з рівня техніки. Придатні для цієї мети пропеленти вибирають з групи, що включає вуглеводні, такі як н-пропан, н-бутан або ізобутан, і галогеновані вуглеводні, переважно такі як фторовані похідні метану, етану, пропану, бутану, циклопропану або циклобутану. Вказані вище пропеленти можуть при цьому використовуватися індивідуально або у вигляді їх сумішей. Найбільш переважними пропелентами є

фторовані похідні алканів, вибрані з групи, що включає TG134a (1,1,1,2-тетрафторетан), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан), а також їх суміші. До складу використовуваних згідно винаходу препаратів з пропелентом для аерозольної інгаляції можуть входити також інші компоненти, такі як співрозчинники, стабілізатори, поверхнево-активні речовини (ПАВ), антиоксиданти, змащувачі речовини, а також засоби для регулювання значення рН. Всі такі компоненти відомі з рівня техніки. Інгаляційні розчини без пропеленту Для пропонуваного у винаході застосування сполук формули I на їх основі переважно готувати безпропелентні інгаляційні розчини і суспензії. Як такі розчини можуть використовуватися водні або спиртові, переважно етанольні, розчини. Розчинником при цьому може служити тільки вода або суміш води з етанолом. Значення рН розчинів або суспензій встановлюють за допомогою придатних для цієї мети кислот на 2-7, переважно на 2-5. Для регулювання значення рН з метою його установки на вказані вище значення можуть використовуватися кислоти з числа неорганічних або органічних кислот. Як приклад найбільш придатних для застосування в цих цілях неорганічних кислот можна назвати соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, азотну кислоту, сірчану кислоту і/або фосфорну кислоту. Як приклад найбільш придатних для застосування у вказаних цілях органічних кислот можна назвати аскорбінову кислоту, лимонну кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, малеїнову кислоту, янтарну кислоту, фумарову кислоту, оцтову кислоту, мурашину кислоту і/або пропіонову кислоту, а також інші кислоти. Переважними неорганічними кислотами є соляна кислота і сірчана кислота. Можливо також використання кислот, які з однією з діючих речовин вже утворюють кислотну-адитивну сіль. Серед органічних кислот переважні аскорбінова кислота, фумарова кислота і лимонна кислота. За певних умов допустиме використання і сумішей вказаних кислот, перш за все в разі тих кислот, які разом з їх властивостями, що підвищують кислотність, володіють також іншими властивостями, наприклад, можуть використовуватися як смакові речовини, антиоксиданти або комплексоутворювачі, як, наприклад, лимонна кислота або аскорбінова кислота. Для регулювання значення рН згідно винаходу найпереважніше використовувати соляну кислоту.

До використовуваних згідно винаходу безпропелентних інгаляційних розчинів можна додавати співрозчинники і/або інші допоміжні речовини. Як такі співрозчинники переважно використовувати такі, які містять гідроксильні групи або інші полярні групи, наприклад, спирти, перш за все ізопропіловий спирт, гліколі, перш за все пропіленгліколь, поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь, гліколевий ефір, гліцерин, поліоксіетиленові спирти і ефіри поліоксіетилену і жирних кислот. Під допоміжними речовинами і добавками в даному контексті маєтись на увазі будь-яка фармакологічно прийнятна речовина, яка не є діючою речовиною, але яку можна включати до складу препарату спільно з діючою(-ими) речовиною(-ами) у фармакологічно прийнятному розчиннику для поліпшення якісних

характеристик такого препарату. Ці речовини переважно не повинні проявляти ніякої або з урахуванням цільового терапевтичного ефекту ніякої скільки-небудь значної або щонайменше ніякої небажаної фармакологічної дії. До подібних допоміжних речовин і добавок відносяться, наприклад, поверхнево-активні речовини, такі як соєвий лецитин, олеїнова кислота, сорбітановий ефір, зокрема полісорбати, полівінілпіролідон, інші стабілізатори, комплексоутворювачі, антиоксиданти і/або консерванти, що забезпечують збереження готового лікарського препарату або що дозволяють продовжити термін його придатності, смакові речовини, вітаміни і/або інші відомі з рівня техніки добавки. До таких добавок відносяться також фармакологічно нешкідливі солі, такі, наприклад, як хлорид натрію, як агенти, що додають ізотонічність. До переважних допоміжних речовин належать антиоксиданти, такі, наприклад, як аскорбінова кислота, якщо тільки вона вже не використовується для регулювання значення рН, вітамін А, вітамін Е, токоферолі та аналогічні вітаміни, що зустрічаються в організмі людини, або провітаміни. Консерванти можуть використовуватися для захисту лікарського препарату від зараження патогенними мікроорганізмами. Як подібні консерванти можуть використовуватися відомі з рівня техніки речовини, перш за все цетилпіридинійхлорид, бензалконійхлорид або бензойна кислота, відповідно бензоати, такі як бензоат натрію, у відомих з рівня техніки концентраціях.

Експериментальна частина

Для одержаних в розглянутих нижче прикладах сполук зазвичай є дані про їх ^1H -ЯМР-спектр і мас-спектр. Якщо не вказано інше, для визначення значень R_f використовували готові пластини для тонкошарової хроматографії (ТСХ) типу "Силікагель 60 F254" (фірма E. Merck, Дармштадт, артикул №1.05714) без насичення в камері. Значення R_f , які визначали з використанням матеріалу, позначеного як "поліграм-силікагель", одержували із застосуванням готових плівок для ТСХ типу "Polygram SIL G/UV254" (покритих шаром силікагелю завтовшки 0,2мм) фірми Macherey-Nagel (Дюрен, артикул №805 021). Значення R_f , які визначали з використанням матеріалу, позначеного як "поліграм-алокс", одержували із застосуванням готових плівок для ТСХ типу "Polygram Alox N/UV254" (покритих шаром оксиду алюмінію завтовшки 0,2мм) фірми Macherey-Nagel (Дюрен, артикул №802 021). Вказані в прикладах для систем розчинників (елюентів) співвідношення між їх компонентами відносяться до одиниць об'єму відповідного розчинника. Вказані в прикладах для NH_3 одиниці об'єму відносяться до концентрованої розчину NH_3 у воді.

Використовувані при переробці реакційних розчинів розчини кислот, основ і солей є, якщо не вказано інше, водними системами вказаних концентрацій.

Як силікагель для хроматографічного очищення використовували силікагель, що випускається фірмою Millipore (MATREXTM, 35-70мкм). Як оксид алюмінію для хроматографічного очищення використовували оксид алюмінію (алокс), що випуска-

ється фірмою ICN Biomedicals (м. Ешвеге, артикул №02090). Згідно рекомендаціям виробника перед застосуванням такого оксиду алюмінію його активували до необхідного рівня (рівень активності II-ПІ).

Вказані в прикладах дані РХВТ-анализу одержували за наступних умов і параметрів.

Метод А

Аналітична колонка: Merck Chromolith Speed ROD, RP18e; 4,6×50мм; температура колонки: 30°C; швидкість потоку: 1,5мл/хв.; інжектований об'єм: 5мкл; виявлення на довжині хвилі 254нм.

Час (хв.)	Вміст води в об'ємних відсотках (з 0,1% мурашиної кислоти)	Вміст ацетонітрилу в об'ємних відсотках (з 0,1% мурашиної кислоти)
0	90	10
4,5	10	90
5	10	90
5,5	90	10

Метод Б

Аналітична колонка: Zorbax (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C₁₈; 3,5мм; 4,6×75мм; температура колонки: 30°C; швидкість потоку: 1,6мл/хв.; інжектований об'єм: 5мкл; виявлення на довжині хвилі 254нм.

Час (хв.)	Вміст води в об'ємних відсотках (з 0,1% мурашиної кислоти)	Вміст ацетонітрилу в об'ємних відсотках (з 0,1% мурашиної кислоти)
0	95	5
4,5	10	90
5,0	10	90
5,5	90	10

Метод В

Аналітична колонка: Zorbax (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C₁₈; 3,5мм; 4,6×75мм; температура колонки: 30°C; швидкість потоку: 0,8мл/хв.; інжектований об'єм: 5мкл; виявлення на довжині хвилі 254нм.

Час (хв.)	Вміст води в об'ємних відсотках (з 0,1% мурашиної кислоти)	Вміст ацетонітрилу в об'ємних відсотках (з 0,1% мурашиної кислоти)
0	95	5
9	10	90
10	10	90
11	90	10

При очищенні сполук препаративною РХВТ зазвичай використовують ті ж градієнти, що і для одержання даних при аналітичній РХВТ.

Продукти збирають фракціями заданої маси, фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

За відсутності докладніших даних про конфігурацію тієї або іншої сполуки залишається відкритим питання про те, чи йде мова про чисті енанті-

омери або сталася часткова або повна рацемізація.

У подальшій експериментальній частині опису використовуються наступні скорочення:

Вос трет-бутоксикарбоніл

Сус циклогексан

ДХМ дихлорометан

ДІПЕ діізопропіловий ефір

ДМФ N,N-диметилформамід

EtOAc етилацетат

EtOH етанол

год. година(-и)

HCl соляна кислота

HOAc оцтова кислота

хв. хвилина(-и)

MeOH метанол

МТБЕ метил-трет-бутиловий ефір

NaOH гідроксид натрію

ПЕ петролейний ефір

КТ кімнатна температура

ТБТУ тетрафтороборат 2-(1Н-бензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуранію

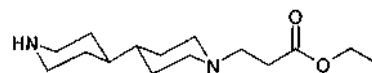
ТФОК трифторооцтова кислота

ТГФ тетрагідрофуран

Нижче розглянуто одержання вихідних сполук.

Амін 1

Етиловий ефір 3-[4,4']біпіперидиніл-1-ілпропіонової кислоти



А1а) трет-Бутиловий ефір 1'-(2-етоксикарбонілетил)-[4,4']біпіперидиніл-1-карбонової кислоти

До розчину 10,0г (37,3ммоль) трет-бутилового ефіру [4,4']біпіперидиніл-1-карбонової кислоти в 100мл EtOH додають 4,4мл (40,6ммоль) етилак-рилату і реакційну суміш протягом 2год. кип'ятять зі зворотним холодильником. Для повного завершення реакції додають ще 1мл (9,2ммоль) етилак-рилату, протягом 1год. кип'ятять зі зворотним холодильником і залишають стояти на ніч при КТ. Після цього розчинник видаляють у вакуумі і сирій продукт без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 14,0г (100% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=369.

А16) Етиловий ефір 3-[4,4']біпіперидиніл-1-ілпропіонової кислоти

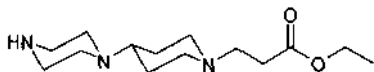
До розчину 14,0г сирого продукту з прикладу А1а в 250мл ДХМ по краплях додають 28мл ТФОК і реакційну суміш перемішують протягом 4год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в 200мл ДХМ і одержаний розчин порціями додають до розчину 20г Na₂CO₃ в 120мл води. Органічну фазу відокремлюють, а водну фазу ще двічі екстрагують ДХМ і об'єднані органічні фази сушать над Na₂SO₄. Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок сушать і без додаткового очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 8,8г (88% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=269.

Амін 2

Етиловий ефір 3-(4-піперазин-1-іл)піперидин-1-іл)пропіонової кислоти



A2a) Етиловий ефір 3-[4-(4-бензилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл]пропіонової кислоти

До розчину 11,7г (44,9ммоль) 1-бензил-4-піперидин-4-ілпіперазину в 120мл сухого EtOH додають 5,5мл (50,8ммоль) етилакрилату, реакційну суміш протягом 1год. кип'ятять зі зворотним холодильником і потім залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього розчинник видаляють у вакуумі і залишок сушать протягом 1год. у вакуумі, що створюється масляним насосом. Сирий продукт без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 16,5г (99% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=360.

A2b) Етиловий ефір 3-(4-піперазин-1-іл)піперидин-1-іл)пропіонової кислоти

Суспензію 16,5г сирого продукту з прикладу A2a і 1,6г 10%-ного Pd/C в 200мл EtOH протягом 4год. гідрують при 50°C і при тиску водню 50фунтів/кв.дюйм. Після цього каталізатор відокремлюють вакуум-фільтрацією, фільтрат концентрують до об'єму приблизно 120мл і змішують з 72мл етанольної HCl (1,3-молярної). Осад, що випав, відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать у вакуумі.

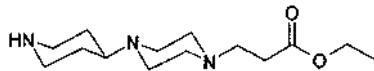
Продукт одержують у вигляді дигідрохлориду.

Вихід: 12,6г (83% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=270.

Амін 3

Етиловий ефір 3-(4-піперидин-4-іл)піперазин-1-іл)пропіонової кислоти



A3a) Етиловий ефір 3-[4-(1-бензилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]пропіонової кислоти

До розчину 11,0г (33,2ммоль) 1-(1-бензилпіперидин-4-іл)піперазину (використовуваного у вигляді дигідрохлориду) в 40мл EtOH додають 12,5мл (73,0ммоль) етилдіізопропіламіну і 5,0мл (46,1ммоль) етилакрилату і реакційну суміш нагрівають до 90°C (температура бані) з витриманням при цій температурі протягом 3год. Після охолодження змішують з водою, ретельно екстрагують EtOAc і об'єднані органічні фази сушать над Na₂SO₄. Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, ДХМ/EtOH/NH₃ у співвідношенні 100:10:1).

Вихід: 6,8г (56% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=360.

R_f=0,64 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:9:1).

A3b) Етиловий ефір 3-(4-піперидин-4-іл)піперазин-1-іл)пропіонової кислоти

Суспензію 5,13г (14,3ммоль) етилового ефіру 3-[4-(1-бензилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]пропіонової кислоти і 1,0г 10%-ного Pd/C в 100мл EtOH протягом 2год. гідрують при 50°C і при тиску водню 50фунтів/кв.дюйм. Каталізатор фільт-

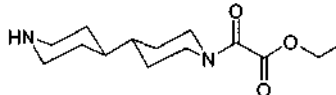
рують і фільтрат концентрують насухо. Маслянистий продукт без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 3,6г (93% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=270.

Амін 4

Етиловий ефір [4,4']біпіперидиніл-1-ілоксооцтової кислоти



A4a) трет-Бутиловий ефір 1'-етоксіоксаліл-[4,4']біпіперидиніл-1-карбонової кислоти

До охолодженого до 0°C розчину 4,0г (14,9ммоль) трет-бутилового ефіру [4,4']біпіперидиніл-1-карбонової кислоти і 2,15мл (15,4ммоль) триетиламіну в 80мл ДХМ по краплях додають 1,68мл (15,0ммоль) етилового ефіру хлорооксооцтової кислоти. Після закінчення цієї процедури додавання баню, що охолоджує, видаляють і перемішують протягом 1год. при КТ. Далі реакційну суміш змішують з водою, органічну фазу відокремлюють і сушать над Na₂SO₄. Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок розчиняють в EtOAc, розчин фільтрують через силікагель і концентрують у вакуумі.

Вихід: 3,1г (57% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=386.

A4b) Етиловий ефір [4,4']біпіперидиніл-1-ілоксооцтової кислоти

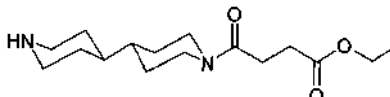
До розчину 3,1г (8,36ммоль) трет-бутилового ефіру 1'-етоксіоксаліл-[4,4']біпіперидиніл-1-карбонової кислоти в 40мл ДХМ по краплях додають 5,0мл ТФОК і реакційну суміш перемішують протягом 4год. при КТ. Далі концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в 50мл ДХМ і одержаний розчин порціями додають до крижаного розчину 4,0г Na₂CO₃ в 20мл води. Органічну фазу відокремлюють, водну фазу ще двічі екстрагують ДХМ і об'єднані органічні фази сушать над Na₂SO₄. Після видалення розчинника і осушувача одержують продукт у вигляді масла, яке без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 2,3г (84% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=269.

Амін 5

Етиловий ефір 4-[4,4']біпіперидиніл-1-іл-4-оксомаєляної кислоти



A5a) трет-Бутиловий ефір 1'-(3-карбоксипропіоніл)-[4,4']біпіперидиніл-1-карбонової кислоти

До розчину 10,0г (37,3ммоль) трет-бутилового ефіру [4,4']біпіперидиніл-1-карбонової кислоти в 100мл ТГФ при КТ по краплях додають розчин 4,1г (40,7ммоль) янтарного ангідриду в 50мл ТГФ і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Для повного завершення реакції додають ще 2,0г (19,9ммоль) янтарного ангідриду і перемішують протягом 4год. при 50°C, після чого залишають перемішуватися на ніч при КТ. Далі змішу-

ють з 200мл 7,5%-ного розчину K_2CO_3 і водну фазу промивають 200мл EtOAc. Органічну фазу екстрагують 200мл 7,5%-ного розчину K_2CO_3 і об'єднані водні фази підкисляють лимонною кислотою. Після цього ретельно екстрагують EtOAc і об'єднані органічні фази концентрують у вакуумі.

Вихід: 11,7г (85% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 369$.

А5б) Етиловий ефір 4-[4,4']біпіперидиніл-1-іл-4-оксомасляної кислоти

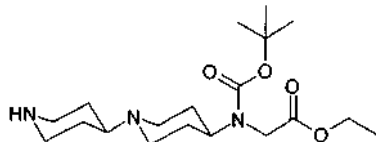
Розчин 11,7г (31,7ммоль) трет-бутилового ефіру 1'-(3-карбоксипропіоніл)-[4,4']біпіперидиніл-1-карбонової кислоти в 250мл етанольної HCl (1,25-молярної) залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього розчинник видаляють у вакуумі, одержуючи продукт у вигляді гідрохлориду, який без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 4,3г (46% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 297$.

Амін 6

Етиловий ефір [(1,4')біпіперидиніл-4-іл-трет-бутоксикарбоніламіно]-оцтової кислоти



А6а) трет-Бутиловий ефір (1'-бензил-[1,4']біпіперидиніл-4-іл)карбаїнової кислоти

Значення рН розчину 5,0г (25,0ммоль) трет-бутилового ефіру піперидин-4-іл-карбаїнової кислоти і 4,46мл (25,0ммоль) 1-бензилпіперидин-4-ону в 150мл ТГФ додаванням AcOH встановлюють на 5 і потім цей розчин при охолодженні льодом протягом 3год. порціями змішують з 5,61г (26,5ммоль) NaBH(OAc)₃. Далі реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ, після чого підлучають додаванням 500мл 30%-ного розчину K_2CO_3 , перемішують протягом 1год. при КТ, тричі екстрагують EtOAc порціями по 100мл і об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 . Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 7,0г (75% від теорії).

А6б) 1'-Бензил-[1,4']біпіперидиніл-4-іламін

Розчин 7,0г (18,7ммоль) трет-бутилового ефіру (1'-бензил-[1,4']біпіперидиніл-4-іл)карбаїнової кислоти і 14,3мл (185ммоль) ТФОК в 80мл ДХМ залишають на ніч кип'ятитися зі зворотним холодильником. Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують з 200мл 30%-ного розчину K_2CO_3 і тричі екстрагують EtOAc порціями по 100мл, при цьому перших 100мл екстракту відкидають. Об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують. Продукт без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 5,1г (100% від теорії).

А6в) Етиловий ефір (1'-бензил-[1,4']біпіперидиніл-4-іламіно)оцтової кислоти

До охолодженого до 0°C розчину 1,8г (6,58ммоль) 1'-бензил-[1,4']біпіперидиніл-4-іламіну,

2,69мл (13,0ммоль) етилового ефіру оксооцтової кислоти (використовуваної у вигляді 50%-ного розчину в толуолі) і 1мл (17,45ммоль) AcOH в 250мл ТГФ порціями додають 2,79г (13,17ммоль) NaBH(OAc)₃ і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в EtOAc, органічну фазу промивають насиченим розчином K_2CO_3 і сушать над Na_2SO_4 . Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують, органічний розчинник (ацетонітрил) видаляють у вакуумі, водний залишок ретельно екстрагують ДХМ і об'єднані органічні фази сушать над $MgSO_4$. Після видалення розчинника і осушувача одержують продукт у вигляді жовтого масла.

Вихід: 1,25г (53% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 360$.

$R_f = 0,35$ (силікагель, ДХМ/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 90:10:1).

А6г) Етиловий ефір [(1'-бензил-[1,4']біпіперидиніл-4-іл)-трет-бутоксикарбоніламіно]оцтової кислоти

До розчину 1,20г (3,34ммоль) етилового ефіру (1'-бензил-[1,4']біпіперидиніл-4-іламіно)оцтової кислоти в 15мл ДХМ по краплях додають 3,34мл (30,0ммоль) триетиламіну і потім порціями змішують з 0,73г (3,34ммоль) Вос-ангідриду. Далі реакційну суміш протягом 70год. перемішують при КТ і потім концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в EtOAc, промивають 15%-ним розчином K_2CO_3 і сушать над Na_2CO_3 . Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 1,3г (85% від теорії).

А6д) Етиловий ефір [(1,4')біпіперидиніл-4-іл-трет-бутоксикарбоніламіно]оцтової кислоти

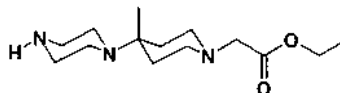
Суспензію 1,30г (2,83ммоль) етилового ефіру [(1'-бензил-[1,4']біпіперидиніл-4-іл)-трет-бутоксикарбоніламіно]оцтової кислоти і 0,16г 10%-ного Pd/C в 25мл EtOH протягом 5год. гідрують при 50°C і при тиску водню 50фунтів/кв.дюйм. Після цього каталізатор відокремлюють вакуум-фільтрацією і фільтрат концентрують насухо. Таким шляхом одержують продукт у вигляді безбарвного масла, яке без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 1,00г (96% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 370$.

Амін 7

Етиловий ефір (4-метил-4-піперазин-1-іл)піперидин-1-ілової кислоти



А7а) 1-Бензил-4-піперазин-1-ілпіперидин-4-карбонітрил

Суміш 11,0г (49,8ммоль) 1-бензил-4-гідроксипіперидин-4-карбонітрилу і 22,0г (255ммоль) піперазину в 200мл MeOH протягом 2год. кип'яють зі зворотним холодильником. Після цього осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, фільтрат концентрують у вакуумі, залишок розчи-

няють в невеликій кількості води, ретельно екстрагують ДХМ і об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 . Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок очищають хроматографією (алокс, ДХМ/MeOH у співвідношенні 30:1).

Вихід: 2,38г (16% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=285$.

$R_f=0,37$ (поліграм-алокс, ДХМ/MeOH у співвідношенні 25:1).

A7б) 1-(1-Бензил-4-метилпіперидин-4-іл)піперазин

До 2,37г (7,92ммоль) 1-бензил-4-піперазин-1-ілпіперидин-4-карбонітрилу в 100мл сухого ТГФ при КТ додають 15мл розчину метилмагнійхлориду (45ммоль, 3-молярного в ТГФ) і реакційну суміш перемішують протягом 3год. Потім змішують з насиченим розчином NH_4Cl , перемішують протягом 10хв., водну фазу промивають EtOAc, змішують з 4-молярним розчином NaOH до лужної реакції, ретельно екстрагують ДХМ і об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 . Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 0,64г (30% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=274$.

A7в) трет-Бутиловий ефір 4-(1-бензил-4-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-карбонової кислоти

До 1,63г (5,66ммоль) 1-(1-бензил-4-метилпіперидин-4-іл)піперазину в 50мл ТГФ додають 1,35г (6,00ммоль) Вос-ангідриду і реакційну суміш протягом 3год. перемішують при КТ. Після цього насухо концентрують у вакуумі і залишок без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 2,10г (100% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=374$.

A7г) трет-Бутиловий ефір 4-(4-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-карбонової кислоти

Суспензію 2,28г (5,62ммоль) трет-бутилового ефіру 4-(1-бензил-4-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-карбонової кислоти і 300мг 10%-ного Pd/C в 50мл MeOH протягом 3год. гідрують при 50°C і при тиску водню 3447гПа. Для повного завершення реакції додають 0,47мл концентрованої HCl і гідрують ще протягом 3год. при 50°C і при тиску водню 3447гПа. Після цього каталізатор фільтрують, фільтрат концентрують у вакуумі, залишок розмішують з діетиловим ефіром, тверду речовину відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать.

Вихід: 1,54г (86% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=284$.

A7д) трет-Бутиловий ефір 4-(1-етоксикарбонілметил-4-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-карбонової кислоти

Суміш 1,53г (4,78ммоль) трет-бутилового ефіру 4-(4-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-карбонової кислоти і 1,1мл (5,55-ммоль) етилового ефіру оксооцтової кислоти (50%-ної в толуолі) в 50мл ТГФ протягом 1год. перемішують при КТ. Далі реакційну суміш охолоджують до 0°C , порціями змішують з 1,25г (5,90ммоль) триацетоксибо-

рогідриду натрію і після видалення бані, що охолоджує, залишають перемішуватися на ніч при КТ. Потім змішують з 10мл 20%-ного розчину NaHCO_3 , ретельно екстрагують EtOAc і об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 . Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок очищають хроматографією (алокс, ДХМ/EtOH у співвідношенні 100:1).

Вихід: 0,47г (27% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=370$.

A7е) Етиловий ефір (4-метил-4-піперазин-1-ілпіперидин-1-іл)оцтової кислоти

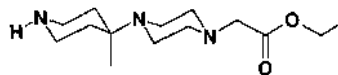
До 0,46г (1,25ммоль) трет-бутилового ефіру 4-(1-етоксикарбонілметил-4-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-карбонової кислоти в 5мл ДХМ при 0°C додають 2мл ТФОК і реакційну суміш перемішують протягом 2год. при КТ. Потім реакційну суміш концентрують у вакуумі і сирий продукт, що утворився у вигляді біс-трифторацетату, без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 0,65г (100% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=270$.

Амін 8

Етиловий ефір [4-(4-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]оцтової кислоти



A8а) Етиловий ефір [4-(1-бензил-4-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]оцтової кислоти

Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу A7д з 0,62г (2,27ммоль) 1-(1-бензил-4-метилпіперидин-4-іл)піперазину (приклад A7б) і 0,55мл (2,77ммоль) етилового ефіру оксооцтової кислоти (50%-ної в толуолі). Сирий продукт очищають хроматографією (алокс, градієнт ПЕ/EtOAc у співвідношенні 2:1→1:1).

Вихід: 0,45г (50% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=360$.

$R_f=0,56$ (поліграм-алокс, ПЕ/EtOAc у співвідношенні 1:1).

A8б) Етиловий ефір [4-(4-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]оцтової кислоти

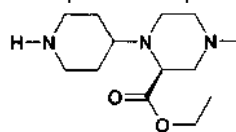
Суспензію 0,44г (1,10ммоль) етилового ефіру [4-(1-бензил-4-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]оцтової кислоти і 100мг 10%-ного Pd/C в 20мл EtOH протягом 12год. гідрують при 50°C і при тиску водню 3447гПа. Після цього каталізатор фільтрують і фільтрат концентрують насухо. Продукт без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 0,29г (97% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=270$.

Амін 9

Етиловий ефір (S)-4-метил-1-піперидин-4-ілпіперазин-2-карбонової кислоти



A9а) 1-Бензил-4-трет-бутил-2-етил-(S)-піперазин-1,2,4-трикарбоксилат

До охолодженої до 0°C суміші 12,2г (32,8ммоль) 1-бензил-4-трет-бутил-(S)-піперазин-1,2,4-трикарбоксилату і 30мл EtOH в 150мл ТЕФ додають 11,2г (34,9ммоль) ТБТУ і 5,5мл (39,6ммоль) триетиламіну і перемішують спочатку протягом 30хв. при вказаній температурі, а потім ще протягом 68год. при КТ. Після цього до реакційної суміші додають 600мл діетилового ефіру, змішують з 200мл насиченого розчину NaHCO_3 , водну фазу відокремлюють, органічну фазу промивають насиченим розчином NaCl і сушать над Na_2SO_4 . Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, градієнт ПЕ/EtOAc у співвідношенні 4:1→7:3).

Вихід: 11,35г (88% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=393$.

$R_f=0,38$ (поліграм-силікагель, ПЕ/EtOAc у співвідношенні 3:1).

А9б) 1-Бензил-2-етил-(S)-піперазин-1,2-дикарбоксилат

До охолодженої до 0°C суміші 3,27г (8,33ммоль) і-бензил-4-трет-бутил-2-етил-(S)-піперазин-1,2,4-трикарбоксилату і 30мл ДХМ додають 10мл ТФОК і перемішують спочатку протягом 10хв. при охолодженні льодом, а потім протягом 2год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі при 30°C, залишок знову розчиняють в EtOAc і повторно концентрують у вакуумі. Сирий продукт, що утворився у вигляді трифтороацетату, без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

А9в) 1-Бензил-2-етил-(S)-4-метилпіперазин-1,2-дикарбоксилат

До суміші 4,4г сирого продукту з прикладу А9б) і 1,2мл (16,0ммоль) формальдегіду (37%-ного у воді) в 80мл ТГФ додають 1,00г (12,2ммоль) NaOAc і 10г молекулярного сита 3А і реакційну суміш перемішують протягом 2год. при КТ. Після охолодження до 0°C порціями змішують з 3,39г (16,0ммоль) триацетоксиборогідриду натрію і перемішують спочатку протягом 30хв. при вказаній температурі, а потім протягом 68год. при КТ. Після цього фільтрують нерозчинні компоненти, до фільтрату додають насичений розчин K_2CO_3 , перемішують протягом 15хв., змішують з EtOAc, відокремлюють органічну фазу і сушать її над Na_2SO_4 . Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок очищають хроматографією (алокс, ПЕ/EtOAc у співвідношенні 2:1).

Вихід: 2,04г (81% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=307$.

$R_f=0,73$ (поліграм-алокс, ПЕ/EtOAc у співвідношенні 1:1).

А9г) Етиловий ефір (S)-4-метилпіперазин-2-карбонової кислоти

Суспензію 2,04 (6,66ммоль) 1-бензил-2-етил-(S)-4-метилпіперазин-1,2-дикарбоксилату і 200мг 10%-ного Pd/C в 100мл EtOH протягом 6год. гідрують при 50°C і при тиску водню 3447гПа. Після цього каталізатор фільтрують, фільтрат насухо концентрують у вакуумі і залишок без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 1,06г (92% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=173$.

А9д) Етиловий ефір (S)-1-(1-трет-бутоксикарбонілпіперидин-4-іл)-4-метилпіперазин-2-карбонової кислоти

Суміш 0,90г (5,23ммоль) етилового ефіру (S)-4-метилпіперазин-2-карбонової кислоти і 1,20г (6,02ммоль) трет-бутилового ефіру 4-оксопіперидин-1-карбонової кислоти в 20мл EtOH змішують з 50мкл мурашиної кислоти і 3г молекулярного сита 3А і реакційну суміш залишають стояти на 66год. при КТ. Після цього фільтрують молекулярне сито, змішують з 100мг 10%-ного Pd/C і протягом 4год. гідрують при 50°C і при тиску водню 3447гПа. Після цього каталізатор відокремлюють вакуум-фільтрацією, фільтрат концентрують у вакуумі і залишок очищають хроматографією (силікагель, градієнт ДХМ/EtOH у співвідношенні 98:2→75:25).

Вихід: 0,35г (19% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=356$.

$R_f=0,5$ (поліграм-алокс, ДХМ/MeOH у співвідношенні 50:1).

А9е) Етиловий ефір (S)-4-метил-1-піперидин-4-ілпіперазин-2-карбонової кислоти

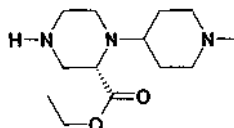
Суміш 0,34г (0,96ммоль) етилового ефіру (S)-1-(1-трет-бутоксикарбонілпіперидин-4-іл)-4-метилпіперазин-2-карбонової кислоти і 6мл етанольної HCl (1,25-молярної) протягом 1год. кип'ятять зі зворотним холодильником. Після охолодження реакційної суміші осад відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать. Таким шляхом одержують продукт у вигляді тригідрохлориду.

Вихід: 0,33г (95% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=256$.

Амін 10

Етиловий ефір (S)-1-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-2-карбонової кислоти



А10а) 1-трет-Бутил-3-етил-(S)-піперазин-1,3-дикарбоксилат

Суспензію 4,00г (10,2ммоль) 1-бензил-4-трет-бутил-2-етил-(S)-піперазин-1,2,4-трикарбоксилату (приклад А9а) і 200мг 10%-ного Pd/C в 100мл EtOH протягом 2год. гідрують при 50°C і при тиску водню 3447гПа. Після цього каталізатор фільтрують, фільтрат концентрують у вакуумі і залишок без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 2,61г (98% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=259$.

А10б) 1-трет-Бутил-3-етил-(S)-4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1,3-дикарбоксилат

Суміш 2,65г (10,05ммоль) 1-трет-бутил-3-етил-(S)-піперазин-1,3-дикарбоксилату і 1,36мл (11,06ммоль) 1-метилпіперидин-4-ону в 100мл ТГФ перемішують протягом 1год. при КТ. Після охолодження до 0°C порціями додають 3,00г (14,16ммоль) триацетоксиборогідриду натрію і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Для повного завершення реакції змішують ще з 1,00г (4,72ммоль) триацетоксиборогідриду натрію і 0,3мл AcOH і перемішують ще протягом

48год. при КТ. Потім змішують з 40мл насиченого розчину K_2CO_3 , перемішують протягом 15хв., ретельно екстрагують EtOAc і об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 . Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок очищають хроматографією (алокс, ДХМ/EtOH у співвідношенні 100:1).

Вихід: 1,93г (53% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 356$.

A10в) Етиловий ефір (S)-1-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-2-карбонової кислоти

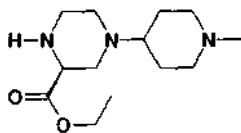
Суміш 1,88г (5,18ммоль) 1-трет-бутил-3-етил-(S)-4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1,3-дикарбоксилату, 3мл EtOH і 15мл етанольної HCl (1,25-молярної) залишають перемішуватися на ніч при КТ. Для повного завершення реакції протягом 1год. кип'ятять зі зворотним холодильником. Після охолодження реакційної суміші осад відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать. Таким шляхом одержують продукт у вигляді дигідрохлориду.

Вихід: 1,35г (79% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 256$.

Амін 11

Етиловий ефір (S)-4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-2-карбонової кислоти



A11а) 1-Бензил-2-етил-(S)-4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1,2-дикарбоксилат

Суміш 4,20г (10,13ммоль) 1-бензил-2-етил-(S)-піперазин-1,2-дикарбоксилату (приклад A9б, використаного у вигляді трифтороацетату) і 1,37мл 1-метилпіперидин-4-ону в 100мл ТГФ перемішують протягом 1год. при КТ. Після охолодження до 0°C порціями додають 3,00г (14,16ммоль) триацетоксиборогидриду натрію і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Потім змішують з 40мл насиченого розчину K_2CO_3 , перемішують ще протягом 15хв., ретельно екстрагують EtOAc і об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 . Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок очищають хроматографією (алокс, ДХМ/EtOH у співвідношенні 100:1).

Вихід: 2,17г (55% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 390$.

$R_f = 0,43$ (поліграм-алокс, ДХМ/MeOH у співвідношенні 50:1).

A11б) Етиловий ефір (S)-4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-2-карбонової кислоти

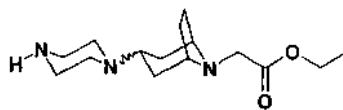
Суспензію 2,15г (5,52ммоль) 1-бензил-2-етил-(S)-4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1,2-дикарбоксилату і 100мг 10%-ного Pd/C в 50мл EtOH протягом 2год. гідрують при 50°C і при тиску водню 3447гПа. Після цього каталізатор фільтрують і фільтрат концентрують насухо. Продукт без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 1,35г (96% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 256$.

Амін 12

Етиловий ефір (3-піперазин-1-іл-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл)оцтової кислоти



A12а) трет-Бутиловий ефір 3-(4-бензилоксикарбонілпіперазин-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти

Значення pH суміші 5,00г (22,2ммоль) трет-бутилового ефіру 3-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти і бензилового ефіру піперазин-1-карбонової кислоти в 60мл ТГФ встановлюють за допомогою AcOH на 5 і суміш перемішують протягом 1год. при КТ. Потім при охолодженні льодом порціями змішують з 5,64г (26,6ммоль) триацетоксиборогидриду натрію і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього додають 150мл 15%-ного розчину K_2CO_3 , органічну фазу відокремлюють, водну фазу ретельно екстрагують EtOAc і об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 . Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, EtOAc).

Таким шляхом вдається виділити 2 ізомерних продукти:

ізомер А:

вихід: 2,10г (22% від теорії),

МС (ESI): $(M+H)^+ = 430$,

$R_f = 0,55$ (силікагель, EtOAc),

час утримування (PXBT): 3,2хв. (метод Б);

ізомер Б:

вихід: 2,20г (23% від теорії),

МС (ESI): $(M+H)^+ = 430$,

$R_f = 0,68$ (силікагель, EtOAc).

A12б) Бензиловий ефір 4-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти

До суміші 2,10г (4,89ммоль) трет-бутилового ефіру 3-(4-бензилоксикарбонілпіперазин-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти (ізомер А) в 60мл ДХМ повільно додають 6,01мл (78,0ммоль) ТФОК і реакційну суміш перемішують протягом 2год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в 15%-ному розчині K_2CO_3 , ретельно екстрагують ДХМ і об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 . Одержаний після видалення розчинника і осушувача продукт без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 1,50г (93% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 330$.

$R_f = 0,16$ (силікагель, ДХМ/Сус/MeOHMeOH₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

A12в) Бензиловий ефір 4-(8-етоксикарбонілметил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти

До 1,50г (4,55ммоль) бензилового ефіру 4-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (приклад A12б) в 10мл ДМФ додають 1,29г (9,30ммоль) K_2CO_3 , після чого повільно по краплях додають 0,56мл (5,00ммоль) етилового ефіру бромоецтової кислоти і потім реакційну суміш перемішують протягом 4год. при КТ. Після цього фільтрують нерозчинні компоненти, змішують з

EtOAc, органічну фазу двічі промивають насиченим розчином NaHCO_3 і сушать над Na_2SO_4 . Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 1,75г (92% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=416$.

$R_f=0,72$ (силікагель, ДХМ/Сус/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 70:15:15:2).

A12г) Етиловий ефір (3-піперазин-1-іл-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ілоцтової кислоти

Суспензію 1,70г (4,09ммоль) бензильового ефіру 4-(8-етоксикарбонілметил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (приклад A12в) і 200мг 10%-ного Pd/C в 30мл EtOH протягом 3год. струшують при КТ і при тиску водню 3000гПа. Після цього каталізатор відокремлюють вакуум-фільтрацією і фільтрат концентрують насухо. Продукт без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

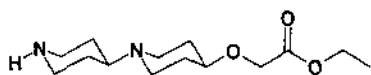
Вихід: 1,10г (96% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=282$.

$R_f=0,21$ (силікагель, ДХМ/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 80:20:2).

Амін 13

Етиловий ефір ([1,4']біпіперидиніл-4-ілокси)оцтової кислоти



A13a) Бензильовий ефір 4-трет-бутоксикарбонілметокси-[1,4']біпіперидиніл-1'-карбонової кислоти

До суміші 2,58г (11,06ммоль) бензильового ефіру 4-оксопіперидин-1-карбонової кислоти і 2,80г (12,36ммоль) трет-бутилового ефіру (піперидин-4-ілокси)оцтової кислоти в 30мл ТГФ порціями додають 2,90г (13,27ммоль) триацетоксиборогідриду натрію і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Потім змішують з 50мл 1-молярного NaOH, перемішують протягом 1год. при КТ, змішують з EtOAc, органічну фазу відокремлюють і сушать її над Na_2SO_4 . Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок очищають хроматографією (алокс, ДХМ/MeOH у співвідношенні 100:1).

Вихід: 3,10г (65% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=433$.

A13б) трет-Бутиловий ефір ([1,4']біпіперидиніл-4-ілокси)оцтової кислоти

Суспензію 3,08г (7,12ммоль) бензильового ефіру 4-трет-бутоксикарбонілметокси-[1,4']біпіперидиніл-1'-карбонової кислоти і 300мг 10%-ного Pd/C в 60мл MeOH протягом 2год. гідрують при 50°C і при тиску водню 3447гПа. Після цього каталізатор відокремлюють вакуум-фільтрацією і фільтрат концентрують насухо. Продукт без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 2,15г (99% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=299$.

A13в) Етиловий ефір ([1,4']біпіперидиніл-4-ілокси)оцтової кислоти

До 2,02г (6,63ммоль) трет-бутилового ефіру ([1,4']біпіперидиніл-4-ілокси)оцтової кислоти в

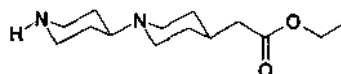
20мл EtOH додають 20мл етанольної HCl (1,25-молярної) і реакційну суміш протягом 3год. кип'ятять зі зворотним холодильником. Після охолодження до 0°C осад, що випав, відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать у високому вакуумі. Продукт, який утворюється у вигляді дигідрохлориду, без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 1,74г (76% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=271$.

Амін 14

Етиловий ефір [1,4']біпіперидиніл-4-ілоцтової кислоти



A14a) Етиловий ефір (1'-бензил-[1,4']біпіперидиніл-4-іл)оцтової кислоти

До 11,8г (56,8ммоль) етилового ефіру піперидин-4-ілоцтової кислоти в 100мл ТГФ додають 50мл ДХМ і 11,7мл (62,5ммоль) 1-бензилпіперидин-4-ону і реакційну суміш перемішують протягом 2год. при КТ. Потім порціями змішують з 13,7г (62,5ммоль) триацетоксиборогідриду натрію і перемішують ще протягом 36год. при КТ. Далі до реакційної суміші додають 100мл 10%-ного NaOH, двічі екстрагують МТБЕ порціями по 100мл і об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 . Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок очищають за допомогою РХВТ.

Вихід: 3,27г (17% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=345$.

$R_f=0,55$ (силікагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 90:10:1).

A14б) Етиловий ефір [1,4']біпіперидиніл-4-ілоцтової кислоти

Суспензію 3,24г (9,41ммоль) етилового ефіру (1'-бензил-[1,4']біпіперидиніл-4-іл)оцтової кислоти і 300мг 10%-ного Pd/C в 50мл EtOH гідрують при КТ і при тиску водню 3000гПа до теоретичного поглинання водню. Після цього каталізатор відокремлюють вакуум-фільтрацією, фільтрат концентрують насухо і залишок змішують з 50мл EtOH і етанольної HCl (1,25-молярної). Потім насухо концентрують у вакуумі, залишок розмішують з 100мл суміші ДІПЕ/ізопропанол (у співвідношенні 2:1), осад фільтрують і сушать його при 35°C в сушильній шафі з циркуляцією повітря. Таким шляхом одержують продукт у вигляді дигідрохлориду.

Вихід: 2,90г (94% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=255$.

$R_f=0,05$ (силікагель, EtOAc/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 70:30:3).

Амін 15

Етиловий ефір 3-[1,4']біпіперидиніл-4-ілпропіонової кислоти



A15a) трет-Бутиловий ефір 4-(2-метоксикарбонілметил)-[1,4']біпіперидиніл-1'-карбонової кислоти

В атмосфері азоту значення pH суміші 4,00г (19,3ммоль) метилового ефіру 3-піперидин-4-

ілпропіонової кислоти і 3,85г (19,3ммоль) трет-бутилового ефіру 4-оксопіперидин-1-карбонової кислоти в 50мл ТГФ встановлюють за допомогою АсОН на 5 і потім суміш перемішують протягом 1год. при КТ. Після охолодження до 0°C порціями змішують з 5,15г (24,3ммоль) триацетоксиборогідриду натрію і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Потім протягом 10хв. по краплях додають 90мл 30%-ного розчину K_2CO_3 , тричі екстрагують EtOAc і об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 . Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 5,40г (79% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 355$.

$R_f = 0,63$ (силікагель, ДХМ/MeOH/ NH_3 у співвідношенні 80:20:2).

A156) Етиловий ефір 3-[1,4']біпіперидиніл-4-ілпропіонової кислоти

5,40г (15,2ммоль) трет-Бутилового ефіру 4-(2-метоксикарбонілетил)-[1,4']біпіперидиніл-1'-карбонової кислоти в 150мл етанольної HCl (1,25-молярної) залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього розчинник практично повністю відганяють у вакуумі, осад, що утворився, фільтрують і сушать його. Продукт, який одержують у вигляді дигідрохлориду, без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

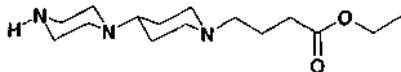
Вихід: 2,30г (79% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 269$.

Час утримування (PXBT): 1,2хв. (метод Б).

Амін 16

Етиловий ефір 4-(4-піперазин-1-ілпіперидин-1-іл)масляної кислоти



A 16a) Етиловий ефір 4-[4-(4-бензилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл]масляної кислоти

В атмосфері азоту значення рН суміші 3,11г (12,0ммоль) 1-бензил-4-піперидин-4-ілпіперазину і 7,50мл (12,0ммоль) 4-оксоемасляної кислоти (15%-ної у воді) в 70мл ТГФ встановлюють за допомогою АсОН на 5 і потім суміш перемішують протягом 1год. при КТ. Після охолодження до 0°C порціями змішують з 5,35г (24,0ммоль) триацетоксиборогідриду натрію і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Потім протягом 15хв. по краплях додають 80мл 30%-ного розчину K_2CO_3 , водну фазу двічі промивають EtOAc і концентрують її у вакуумі до половини об'єму. Потім змішують з 1-молярним розчином $KHSO_4$, осад, що утворився, відокремлюють вакуум-фільтрацією, фільтрат промивають EtOAc і водну фазу насухо концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в 150мл етанольної HCl (1,25-молярної) і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в невеликій кількості 15%-ного розчину K_2CO_3 , ретельно екстрагують EtOAc і об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 . Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 2,90г (65% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 374$.

A166) Етиловий ефір 4-(4-піперазин-1-ілпіперидин-1-іл)масляної кислоти

Суспензію 2,90г (7,76ммоль) етилового ефіру 4-[4-(4-бензилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл]масляної кислоти і 300мг 10%-ного Pd/C в 60мл MeOH протягом 24год. гідрують при КТ і при тиску водню 3447гПа. Після цього каталізатор відокремлюють вакуум-фільтрацією, фільтрат концентрують насухо, залишок розчиняють в ДІПЕ і невеликій кількості ізопропанолу і змішують з 4-молярною HCl в 1,4-діоксані. Осад відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать. Таким шляхом одержують продукт у вигляді дигідрохлориду.

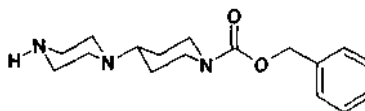
Вихід: 2,50г (90% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 284$.

Час утримування (PXBT): 0,7хв. (метод Б).

Амін 17

Бензиловий ефір 4-піперазин-1-ілпіперидин-1-карбонової кислоти



A17a) трет-Бутиловий ефір 4-(1-бензилоксикарбонілпіперидин-4-іл)піперазин-1-карбонової кислоти

До 12,3г (45,7ммоль) трет-бутилового ефіру 4-піперидин-4-ілпіперазин-1-карбонової кислоти і 8,2мл (50ммоль) N-етилдіізопропіламіну в 200мл ДХМ при охолодженні льодом по краплях додають розчин 7,18мл (48,0ммоль) бензилового ефіру хлоромурашиної кислоти в 50мл ДХМ і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Потім реакційну суміш промивають 200мл 15%-ного розчину K_2CO_3 , органічну фазу відокремлюють і сушать її над Na_2SO_4 . Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 16,0г (87% від теорії).

A176) Бензиловий ефір 4-піперазин-1-ілпіперидин-1-карбонової кислоти

До 16,0г (39,7ммоль) трет-бутилового ефіру 4-(1-бензилокси-карбонілпіперидин-4-іл)піперазин-1-карбонової кислоти в 200мл ДХМ при КТ додають 25мл ТФОК і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в 200мл води і 200мл EtOAc, водну фазу відокремлюють, змішують її з 50мл 15%-ного розчину K_2CO_3 , двічі екстрагують EtOAc порціями по 200мл і об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 . Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок без додаткового очищення використовують в реакції на наступній стадії.

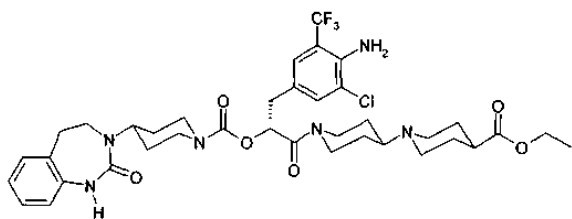
Вихід: 4,00г (33% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 304$.

Нижче описано одержання кінцевих сполук.

Приклад 1

Етиловий ефір 1'-{(R)-3-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіоніл}-1,4'-біпіперидиніл-4-карбонової кислоти



1а) (Z,E)-2-ацетиламіно-3-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-акрилова кислота

До суспензії 50,0г (224ммоль) 4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензальдегіду і 27,5г (335ммоль) NaOAc в 202мл оцтового ангідриду додають 39,7г (335ммоль) N-ацетилгліцину і реакційну суміш нагрівають до 115°C з витриманням при цій температурі протягом 1год. Після охолодження до 80°C по краплях додають 100мл води, підтримуючи при цьому температуру суміші на рівні 80°C. Потім суспензію нагрівають до 95°C з витриманням при цій температурі протягом 40хв., після чого додають до суміші 250мл толуолу і 500мл води. Далі суспензію перемішують при КТ, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать в сушильній шафі з циркуляцією повітря при 60°C.

Вихід: 48,8г (68% від теорії).

MC (ESI): (M+H)⁺=321/323 (Cl).

R_f=0,37 (силікагель, ДХМ/MeOH/AcOH у співвідношенні 90:10:1)

1б) 3-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-оксопропіонова кислота

Суспензію 97,0г (300ммоль) (Z,E)-2-ацетиламіно-3-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)акрилової кислоти в 900мл 1,4-діоксану і 1050мл 4-молярної HCl нагрівають до 100°C з витриманням при цій температурі протягом 8год. Після цього концентрують у вакуумі до об'єму приблизно 600мл, охолоджують до КТ, речовину, що випала в осад, фільтрують, двічі промивають її водою порціями по 100мл і сушать при 50°C. Потім залишок розчиняють в 850мл толуолу, кип'ятять зі зворотним холодильником і після цього охолоджують в крижаній бані. Осад, що утворився, фільтрують, промивають PE і сушать в сушильній шафі з циркуляцією повітря при 50°C.

Вихід: 63,0г (74% від теорії).

MC (ESI): (M-H)⁻=280/282 (Cl).

R_f=0,21 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 80:20:2).

1в) (R)-3-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-гідроксипропіонова кислота

До охолодженого до приблизно -30°C розчину 63,0г (224ммоль) 3-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-оксопропіонової кислоти і 31,2мл (224ммоль) триетиламіну в 300мл ТГФ по краплях додають розчин 100,0г (312ммоль) (1R)-В-хлородіізопінокамфелборану в 150мл ТГФ і реакційну суміш витримують при вказаній температурі протягом 1,5год., після чого протягом подальшої години нагрівають до КТ. Далі до реакційної суміші додають 80мл 4-молярного NaOH, перемішують протягом 5хв., охолоджують до 0°C, змішують з 300мл МТБЕ, перемішують ще протягом 20хв. при цій температурі і потім розділяють фази.

Органічну фазу ретельно екстрагують водою, об'єднані водні фази підкисляють 4-молярною HCl, ретельно екстрагують МТБЕ і об'єднані органічні фази сушать над Na₂SO₄. ТГФ/МТБЕ/NaOH-фазу підкисляють 4-молярною HCl, розділяють фази і органічну фазу концентрують у вакуумі. Обидва залишки об'єднують і без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

R_f=0,20 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 80:20:2).

1г) Метилловий ефір (R)-3-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-гідроксипропіонової кислоти

Сирий продукт з прикладу 1в (62г) розчиняють в 300мл MeOH і до одержаного розчину повільно по краплях додають 3,65мл (50ммоль) SOCl₂. Далі реакційну суміш перемішують протягом 3год. при КТ, після чого концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в ДХМ і фільтрують через силікагель. Розчин концентрують у вакуумі і залишок очищають хроматографією (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 80:20:2). Фракції, що містять продукт, об'єднують, концентрують у вакуумі, залишок змішують з PE, тверду речовину відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать.

Вихід: 43,1г (65% від теорії після 2-го стадіям).

MC (ESI): (M+H)⁺=298/300 (Cl).

R_f=0,86 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 80:20:2).

1д) (R)-2-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-метоксикарбонілетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти

В атмосфері азоту при 60°C (температура бані) до 100мл піридину протягом 10хв. дозують розчин 13,5г (65,0ммоль) 4-нітрофенілового ефіру хлоромурашиної кислоти в 40мл ТГФ, перемішують протягом 10хв., після чого по краплях додають розчин 18,0г (60,5ммоль) метилового ефіру (R)-3-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-гідроксипропіонової кислоти в 50мл піридину і реакційну суміш витримують при цій температурі протягом 1,5год. Далі порціями додають 15,9г (65,0ммоль) 3-піперидин-4-іл-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-2-ону. Потім температуру реакційної суміші підвищують до 100°C, витримують при цій температурі протягом 6год. і залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в 200мл EtOAc, органічну фазу спочатку двічі промивають 1-молярним розчином KHSO₄ порціями по 100мл, а потім десятиразово 15%-ним розчином K₂CO₃ порціями по 50мл і сушать її над Na₂SO₄. Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 33,1г (96% від теорії).

MC (ESI): (M+H)⁺=569/571 (Cl).

R_f=0,72 (силікагель, ДХМ/Сус/MeOH/NH₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

1е) (R)-2-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксіетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти

До розчину 33,0г (58,0ммолів) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-метоксикарбонілетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 200мл ТГФ додають розчин 2,11г (88,0ммолів) LiOH в 100мл води і реакційний розчин протягом 3,5год. перемішують при КТ. Далі ТГФ видаляють у вакуумі, водний залишок двічі промивають МТБЕ, підкисляють 2-молярною HCl, ретельно екстрагують ДХМ і об'єднані органічні фази сушать над Na₂SO₄. Одержаний після видалення осушувана і розчинника залишок при 65°C розчиняють в 80мл ізопропанолу і залишають на ніч повільно охолоджуватися до КТ. Потім суспензію охолоджують в крижаній бані, тверду речовину відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають невеликою кількістю ізопропанолу і ДІПЕ і сушать.

Вихід: 26.2г (81% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=555/557 (Cl).

$R_f=0,18$ (сілікагель, ДХМ/Сус/MeOH/NH₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

Час утримування (РХВТ): 4,0хв. (метод Б).

1ж) (R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-оксо-2-(4-оксо-піперидин-1-іл)етилловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти

До розчину 10,0г (18,0ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксietилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 50мл ДМФ додають 7,40г (23,0ммоль) ТБТУ і 5,84мл (40,0ммоль) триетиламіну і перемішують протягом 10хв. при КТ. Далі до реакційної суміші додають 2,77г (18,0ммоль) піперидин-4-ону (використовуваного у вигляді гідрату гідрохлориду) і залишають її перемішуватися на ніч при КТ. Після цього реакційний розчин зливають в 1л 7%-ного розчину K_2CO_3 , речовину, що випала в осад, фільтрують, промивають водою і сушать при 60°C протягом 6год. Надалі продукт очищують колонковою хроматографією (сілікагель, EtOAc).

Вихід: 7,5г (65% від теорії).

MC (ESI): (M+H)⁺=636/638 (CI).

$R_f=0,25$ (силікагель, EtOAc).

1з) Етиловий ефір 1'-{(R)-3-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіоніл}-1,4'-біпіперидиніл-4-карбонової кислоти

До розчину 127мг (0,2ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-оксо-2-(4-оксопіперидин-1-іл)етилового ефіру

4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 2мл суміші ТГФ/MeOH (у співвідношенні 2:1) додають 62,9мг (0,4моля) етилового ефіру піперидин-4-карбонової кислоти і 11мкл (0,2моля) АсОН і реакційну суміш перемішують протягом 2год. при КТ. Після цього охолоджують до 0°C, через 2год. змішують з 10,6мг (0,16ммоль) NaBH_3CN і залишають перемішуватися на ніч при 0°C. Потім дають випаруватися розчиннику, залишок розчиняють в 2мл ДМФ і сирий продукт очищають за допомогою РХВТ.

Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

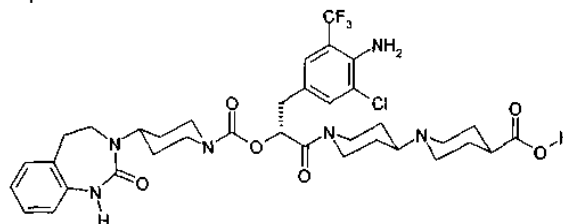
Вихід: 68мг (44% від теорії).

MC (ESI): (M+H)⁺=777/779 (CI).

Час утримування (РХВТ): 7,0хв. (метод В).

Приклад 1.1

1'-((R)-3-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіоніл 1-1,4'-біпіперидиніл-4-карбонова кислота



До розчину 140мг (0,18ммоль) етилового ефі-
ру 1'-{(R)-3-(4-аміно-3-хлоро-5-

трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіоніл}-1,4'-біпіперидиніл-4-карбонОВОЇ кислоти в 1мл ТГФ додають розчин 7,2мг (0,3ммоля) LiOH в 1мл води і реакційну суміш перемішують протягом 3год. при КТ. Потім змішують з 1мл HCl (1-молярної) і сирій продукт очищують за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

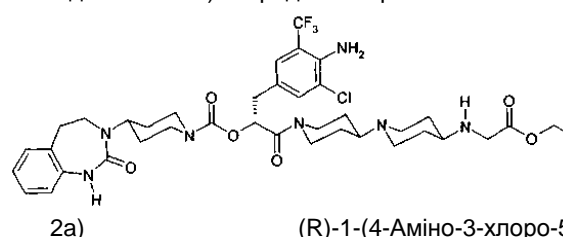
Вихід: 53мг (39% від теорії).

MC (ESI): $(M+H)^+ = 749/751$ (CI).

Час утримування (РХВТ): 3,4хв. (метод Б).

Приклад 2

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(етокискарбоніл-метиламіно)-1,4'-біпіридиніл-1'-іл]-2-оксоетиліновий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



2а) (R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(трет-бутоксикарбонілетоксикарбонілметиламіно)-1,4'-біпіперидиніл-1'-іл]-2-оксоетилдіазепін ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти

До розчину 200мг (0,36ммольа) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксіетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбоної кислоти в 2мл ДМФ додають 128мг (0,40ммольа) ТБТУ і 56мкл (0,40ммольа) триетиламіну і перемішують протягом 10хв. при КТ. Далі до реакційної суміші додають 148мг (0,40ммольа) етилового ефіру ([1,4']біпіперидиніл-4-іл-трет-бутоксикарбоніламіно)оцтової кислоти (амін А6) і суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього реакційний розчин концентрують у

вакуумі, залишок розчиняють в EtOAc, осад, що випав, відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать. Продукт без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 330мг (100% від теорії).

26) (R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-

трифторометилбензил)-2-[4-(етокси-
карбонілметиламіно)-1,4'-біпіридиніл-1'-іл]-2-
оксоетилловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-
бензодіазепін-3-іл)піридин-1-карбонової кислоти

До охолодження до 0°C розчину 330мг (0,36ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-

трифторометилбензил)-2-[4-(трет-
бутоксикарбонілетоксикарбоніл-метиламіно)-1,4'-
біпіридиніл-1'-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-
оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-
іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 5мл ДХМ до-
дають 0,5мл ТФОК і реакційну суміш залишають
перемішуватися на ніч при КТ. Після цього концен-
трують у вакуумі і залишок очищають за допомо-
гою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують
і сушать виморожуванням.

Вихід: 263мг (90% від теорії).

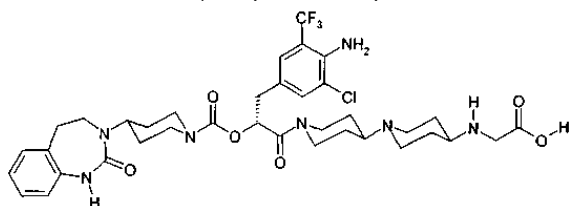
MC (ESI): (M+H)⁺=806/808 (CI).

Час утримування (РХВТ): 2,6хв. (метод А).

Приклад 2.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-

трифторометилбензил)-2-[4-(карбоксиметил-аміно)-1,4'-біпіридиніл-1'-іл]-2-оксоетилловий ефір
4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 212мг (0,26ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(етоксикарбонілметиламіно)-1,4'-біпіперидиніл-1'-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 9мл ТГФ додають розчин 9,4мг (0,39ммоль) LiOH і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Для повного завершення реакції знову змішують з 6,3мг (0,26ммоль) LiOH і залишають перемішуватися на ніч при КТ. Далі реакційну суміш без подальшої переробки очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням, одержуючи продукт у вигляді трифторацетату.

Вихід: 130мг (55% від теорії).

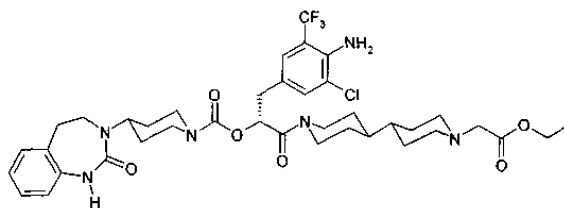
MC (ESI): (M+H)⁺=778/780 (CI).

Час утримування (РХВТ): 2,7хв. (метод А).

Приклад 3

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-

трифторометилбензил)-2-(1'-етоксикарбоніл-метилфтор-4,4'-біпіперидин-1-іл)-2-оксоетилловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 1,0г (1,80ммольа) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 10мл ТГФ додають 632мг (1,97ммольа) ТБТУ і 0,34мл (1,97ммольа) етилдізопропіламіну і перемішують протягом 10хв. при КТ. Далі до реакційної суміші додають 500мг (1,97ммольа) етилового ефіру [4,4']біпіперидиніл-1-ілоцтової кислоти і суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в ДХМ, органічну фазу промивають 1-молярним розчином KHSO_4 і 15%-ним розчином K_2CO_3 і сушать над Na_2SO_4 . Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують, концентрують у вакуумі, залишок розтирають з ДІПЕ, тверду речовину відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать.

Вихід: 150мг (11% від теорії).

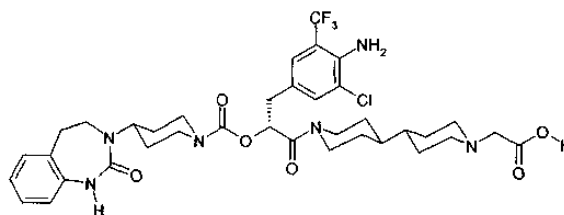
MC (ESI): (M+H)⁺=791/793 (CI).

$R_f=0,46$ (силікагель, ДХМ/Сус/MeOH/NH₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

Приклад 3.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-

трифторометилбензил)-2-(1'-карбоксиметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетилловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 30мг (0,04ммолья) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(1'-етоксикарбонілметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 2мл ТГФ додають розчин 1мг (0,04ммолья) LiOH в 1мл води і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують з невеликою кількістю води і 1-молярної HCl до одержання кислотної реакції. Осад, що утворився, відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать.

Вихід: 20мг (66% від теорії).

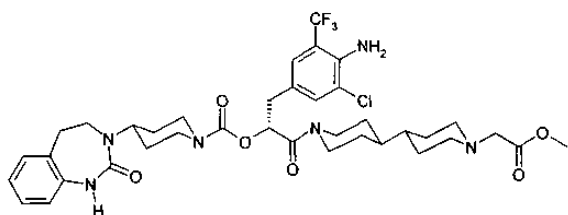
MC (ESI): (M+H)⁺=763/765 (CI).

$R_f=0,31$ (силікагель, ДХМ/Сус/МеО/НН₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

Приклад 3.2

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-
трифторометилбензил)-2-(1'-метоксикарбоніл-

метил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 200мг (0,26ммоля) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(1'-карбоксиметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 15мл ТГФ додають 100мг (0,31ммоля) ТБТУ і 0,06мл (0,34ммоля) етилдіізопропіламіну і перемішують протягом 10хв. при КТ. Далі до реакційної

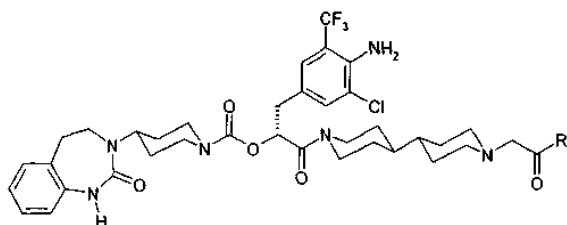
суміші додають 1мл (24,6ммоля) MeOH і суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в 2мл ДМФ і сирий продукт очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

Вихід: 80мг (39% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=777/779 (Cl).

R_f=0,60 (силікагель, ДХМ/Сус/MeOH/NH₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

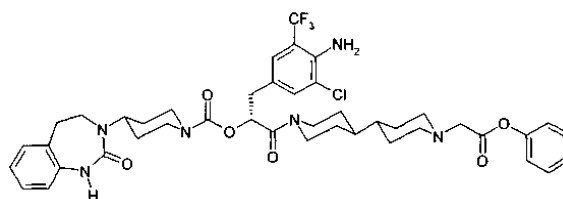
Аналогічним шляхом з 200мг (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(1'-карбоксиметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і 1мл відповідного спирту одержують наступні сполуки:



Приклад	R	Вихід (%)	Масс-спектр	R _f (силікагель, ДХМ/MeOH/Сус/NH ₃ у співвідношенні 70:15:15:2)
3.3		33	805/807 [M+H] ⁺	0,59
3.4		30	819/821 [M+H] ⁺	0,61
3.5		47	821/823 [M+H] ⁺	0,58
3.6		39	875/877 [M+H] ⁺	0,70

Приклад 3.7

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-оксо-2-(1'-феноксикарбонілметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)етилловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 100мг (0,13ммоля) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(1'-карбоксиметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-

1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 1,5мл ДМФ додають 50мг (0,16ммоль) ТБТУ і 37мкл (0,26ммоль) триетиламіну і перемішують протягом 1год. при КТ. Далі додають 14,8мг (0,16ммоль) фенолу і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Потім реакційний розчин фільтрують через шприц з фільтрувальною насадкою і сирий продукт очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням. Залишок розчиняють в ДХМ, концентрують у вакуумі, розтирають з ДІПЕ, тверду речовину відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать.

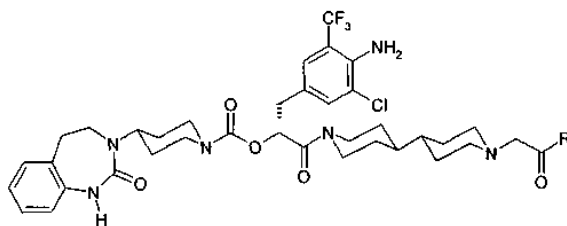
Вихід: 48мг (44% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=839/841 (Cl).

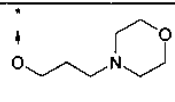
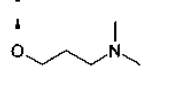
R_f=0,47 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Час утримування (РХВТ): 3,2хв. (метод Б).

Аналогічним шляхом з 100мг (приклади 3.8-3.12), 120мг (приклад 3.13) або 90мг (приклади 3.14 і 3.15) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(1'-карбоксиметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і відповідно необхідної кількості спиртового компонента одержують наступні сполуки:

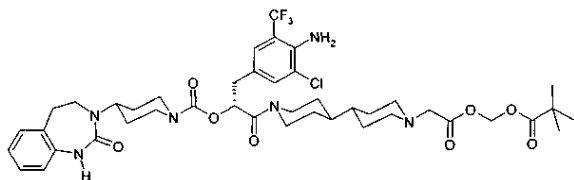


Приклад	R	Вихід (%)	Масс-спектр	Час утримування при РХВТ (метод)
3.8		69	879/881 [M+H] ⁺	3,1 хв. (Б)
3.9		57	876/878 [M+H] ⁺	2,5 хв. (Б)
3.10		59	834/836 [M+H] ⁺	2,9 хв. (Б)
3.11		52	888/890 [M+H] ⁺	3,0 хв. (Б)
3.12		31	854/856 [M+H] ⁺	2,4 хв. (Б)
3.13		57	874/876 [M+H] ⁺	3,0 хв. (Б)

3.14		17	890/892 [M+H] ⁺	3,0 хв. (Б)
3.15		63	848/850 [M+H] ⁺	3,0 хв. (Б)

Приклад 3.16

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[1'-(2,2-диметилпропіонілоксиметоксикарбонілметил)-4,4'-біпіперидиніл-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 100мг (0,13ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(1'-карбоксиметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 2мл ДМФ додають 27мг (0,20ммоль) K₂CO₃ і 28мкл (0,20ммоль) хлорометилового ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти і реакційну суміш перемішують протягом 2год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в 50мл ДХМ, органічну фазу промивають 20мл води і сушать над Na₂SO₄. Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 97:3:0,3). Фракції, що містять продукт, об'єднують, концентрують, залишок розтирають з невеликою кількістю суміші діетиловий ефір/ДІПЕ, тверду речовину відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать.

Вихід: 39мг (34% від теорії).

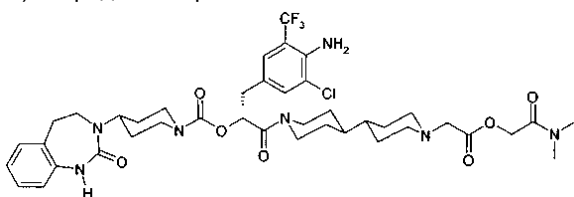
МС (ESI): (M+H)⁺=877/879 (Cl).

R_f=0,47 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Час утримування (РХВТ): 3,3хв. (метод Б).

Приклад 3.17

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(1'-диметилкарбамоїлметоксикарбонілметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 100мг (0,13ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(1'-карбоксиметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 1мл ДМФ додають 48мг (0,15ммоль) ТБТУ, 21мкл (0,15ммоль) триетиламіну і 15мг (0,15ммоль) 2-гідрокси-N,N-диметилацетаміду і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього реакційний розчин фільтрують через шприц з фільтрувальною насадкою і сирий продукт очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і концентрують у вакуумі.

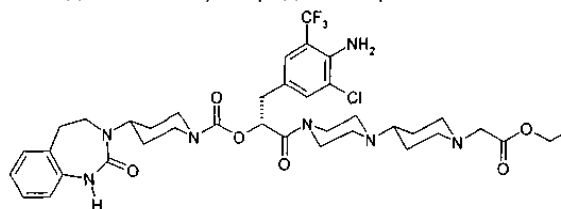
Вихід: 23мг (21% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=848/850 (Cl).

Час утримування (РХВТ): 2,9хв. (метод Б).

Приклад 4

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1-етоксикарбонілметилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 0,80г (1,44ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-1-карбоксиметилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 30мл ТГФ додають 0,52г (1,62ммоль) ТБТУ і 0,28мл (1,61ммоль) етилдїзопропіламіну і перемішують протягом 10хв. при КТ. Далі до реакційної суміші додають 0,40г (1,57ммоль) етилового ефіру (4-піперазин-1-іл)пропаної кислоти і суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Потім змішують з 40мл EtOAc, органічну фазу промивають 15%-ним розчином K₂CO₃ і сушать над MgSO₄. Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, градієнт ДХМ→ДХМ/ЕЮН/МН₃ у співвідношенні 70:30:3).

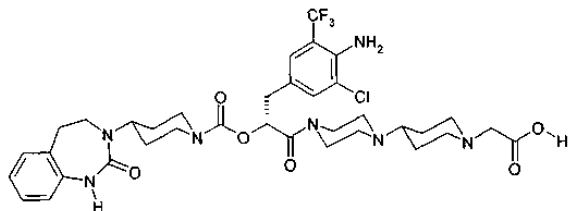
Вихід: 0,68г (60% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=792/794 (Cl).

R_f=0,70 (силікагель, ДХМ/Сус/MeOH/NH₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

Приклад 4.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1-карбоксиметилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 380мг (0,48ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1-етоксикарбонілметилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 20мл ТГФ додають розчин 25мг (1,02ммоль) LiOH в 20мл води і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Далі органічний розчинник видаляють у вакуумі і залишок змішують з 20мл води і 1,1мл 1-молярної HCl. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в 5мл ДМФ і сирий продукт очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

Вихід: 114мг (31% від теорії).

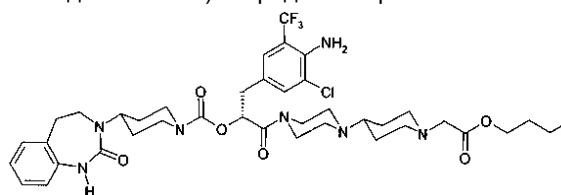
МС (ESI): (M+H)⁺=764/766 (Cl).

R_f=0,07 (силікагель, ДХМ/Сус/MeOH/NH₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

Приклад 4.2

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1-бутоксикарбонілметилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-

оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



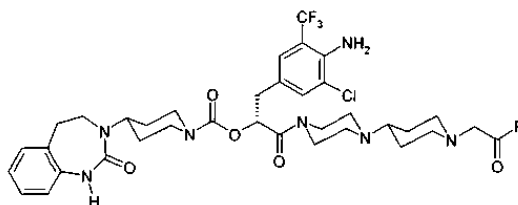
До розчину 80мг (0,11ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1-карбоксиметилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 1,5мл ДМФ додають 51мг (0,16ммоль) ТБТУ і 29мкл (0,34ммоль) триетиламіну і струшують протягом 30хв. при КТ. Далі до реакційної суміші додають 100мкл (1,09ммоль) 1-бутанолу і суміш залишають на ніч перемішуватися шляхом струшування при КТ. Одержаний після фільтрації через шприц з фільтрувальною насадкою сирий продукт очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

Вихід: 46мг (54% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=820/822 (Cl).

R_f=0,67 (силікагель, ДХМ/Сус/MeOH/NH₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

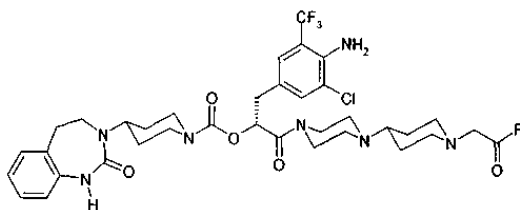
Аналогічним шляхом з 80мг (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1-карбоксиметилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і 100мкл відповідного спиртового компоненту одержують наступні сполуки:

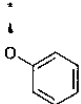
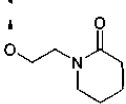
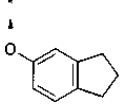
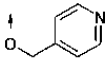


Приклад	R	Вихід (%)	Масс-спектр	R _f (силікагель, ДХМ/MeOH/Сус/NH ₃ у співвідношенні 70:15:15:2)
4.3		52	834/836 [M+H] ⁺	0,63
4.4		52	848/850 [M+H] ⁺	0,61

Аналогічним шляхом з 80мг (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1-карбоксиметилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кис-

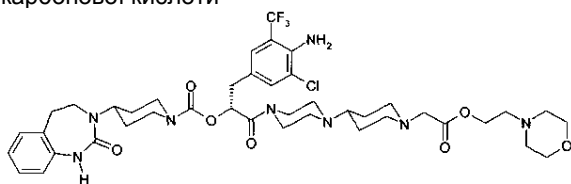
лоти і 1,5 еквіваленту (приклади 4.5 і 4.6), відповідно 1,6 еквіваленту (приклади 4.7 і 4.8) відповідного спиртового компоненту одержують наступні сполуки:



Приклад	R	Вихід (%)	Масс-спектр	R _f (силікагель, ДХМ/MeOH/Сус/NH ₃ у співвідношенні 70:15:15:2)
4.5		44	840/842 [M+H] ⁺	0,71
4.6		57	889/891 [M+H] ⁺	0,70
4.7		33	880/882 [M+H] ⁺	0,51
4.8		49	855/857 [M+H] ⁺	0,67

Приклад 4.9

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-{4-[1-(2-морфолін-4-ілетоксикарбонілметил)піперидин-4-іл]піперазин-1-іл}-2-оксоетилловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонної кислоти



До розчину 100мг (0,13ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1-карбоксиметилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 5мл ТГФ додають 50мг (0,16ммоль) ТБУ і 37мкл (0,34ммоль) триетиламіну і перемішують протягом 30хв. при КТ. Потім до реакційної суміші додають 19мкл (0,16ммоль) 2-морфолін-4-ілетанолу і суспензію перемішують протягом 1,5год. при КТ. Після цього додають 3мл ДМФ і перемішують ще протягом 4год. при КТ. Далі реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в 1,5мл MeOH, фільтрують через шприц з фільтрувальною насадкою і очищують за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, концентрують у вакуумі, залишок розтирають з ДІПЕ, тве-

рду речовину відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать у вакуумі при 50°C.

Вихід: 47мг (41% від теорії).

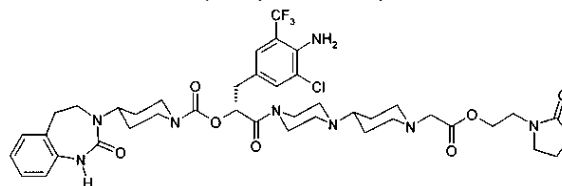
MC (ESI): (M+H)⁺=877/879 (CI).

$R_f=0,31$ (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Час утримування (РХВТ): 2,7хв. (метод Б).

Приклад 4.10

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-оксо-2-(4-{1-[2-(2-оксопіролідин-1-іл)етоксикарбонілметил]піперидин-4-іл}піперазин-1-іл)етилвої ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбоноївої кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 4.9 з 80мг (0,11ммоля) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифлорометилбензил)-2-[4-(1-карбоксиметилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і 18мкл (0,16ммоля) 1-(2-гідроксіетил)піролідин-2-ону, використовуючи при цьому як розчинник ДМФ в кількості 1,5мл.

Вихід: 39мг (43% від теорії).

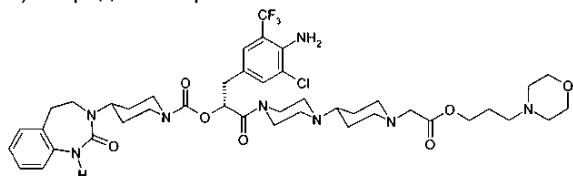
МС (ESI): (M+H)⁺=875/877 (Cl).

R_f=0,40 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Час утримування (РХВТ): 2,9хв. (метод Б).

Приклад 4.11

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1-ілпропоксикарбонілметил)піперидин-4-іл]піперазин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 4.9 з 90мг (0,12ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1-карбоксиметилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і 22мг (0,15ммоль) 3-морфолін-4-ілпропан-1-олу, використовуючи при цьому як розчинник ДМФ в кількості 1,5мл. Після очищення за допомогою РХВТ продукт розчиняють в ДХМ, органічну фазу екстрагують 5%-ним розчином NaHCO₃ і сушать над Na₂SO₄. Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок розмішують з ДІПЕ, тверду речовину відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать на повітрі.

Вихід: 48мг (46% від теорії).

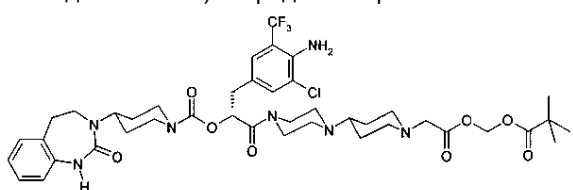
МС (ESI): (M+H)⁺=891/893 (Cl).

R_f=0,17 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Час утримування (РХВТ): 2,7хв. (метод Б).

Приклад 4.12

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1-(2,2-диметилпропіонілоксиметокси-карбонілметил)піперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 150мг (0,20ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1-карбоксиметилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 5мл ДМФ додають 42мг (0,30ммоль) K₂CO₃ і 43мкл (0,30ммоль) хлорометилового ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують з 30мл 15%-ного розчину K₂CO₃, продукт, що випав в осад, відокремлюють вакуум-фільтрацією і очищують його колонковою хроматографією (силіка-

гель, градієнт ДХМ→ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 50:47:3).

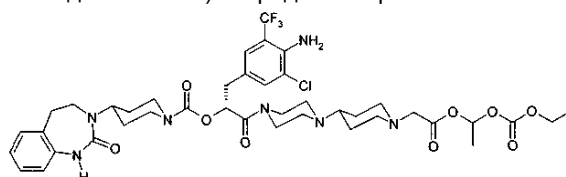
Вихід: 50мг (29% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=878/880 (Cl).

R_f=0,63 (силікагель, ДХМ/Сус/MeOH/NH₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

Приклад 4.13

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1-(1-етоксикарбонілоксиетоксикар-бонілметил)піперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 4.12 з 150мг (0,20ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1-карбоксиметилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і 40мкл (0,30ммоль) 1-хлороетилетилкарбонату.

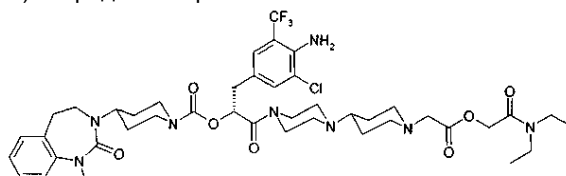
Вихід: 50мг (29% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=880/882 (Cl).

R_f=0,68 (силікагель, ДХМ/Сус/MeOH/NH₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

Приклад 4.14

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1-діетилкарбамоїлметоксикарбонілметилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 100мг (0,13ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1-карбоксиметилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 1мл ДМФ додають 50мг (0,16ммоль) ТБТУ, 25мкл (0,18ммоль) триетиламіну і 30мг (0,23ммоль) N,N-діетил-2-гідроксіацетаміду і реакційну суміш перемішують протягом 20год. при КТ. Після цього реакційний розчин зливають в насичений розчин NaHCO₃, осад, що випав, відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать. Сирий продукт очищують за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

Вихід: 36мг (31% від теорії).

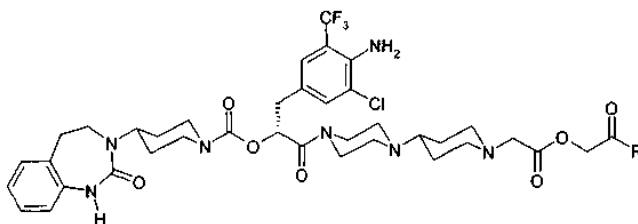
МС (ESI): (M+H)⁺=877/879 (Cl).

Час утримування (РХВТ): 3,2хв. (метод Б).

Аналогічним шляхом з 100мг (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1-

карбоксиметилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кис-

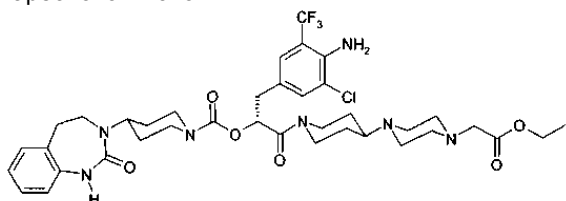
лоти і відповідних кількостей відповідного спиртового компонента одержують наступні сполуки:



Приклад	R	Вихід (%)	Масс-спектр	Час утримування при РХВТ (метод)
4.15		76	849/851 [M+H] ⁺	3,1 хв. (Б)
4.16		25	889/891 [M+H] ⁺	3,2 хв. (Б)

Приклад 5

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(4-етоксикарбонілметилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 100мг (0,18ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 1мл ДМФ додають 64мг (0,20ммоль) ТБТУ і 28мкл (0,20ммоль) триетиламіну і перемішують протягом 10хв. при КТ. Далі до реакційної суміші додають 51мг (0,20ммоль) етилового ефіру (4-піперидин-4-ілпіперазин-1-іл)оцтової кислоти і суміш залишають на ніч перемішуватися шляхом струшування при КТ. Після фільтрації через шприц з фільтрувальною насадкою реакційний розчин без подальшої переробки очищують за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

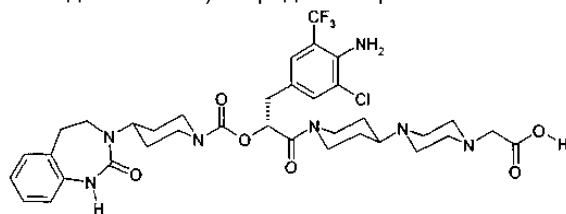
Вихід: 91мг (64% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=792/794 (Cl).

R_f=0,48 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Приклад 5.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(4-етоксикарбонілметилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 70мг (0,09ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(4-етоксикарбонілметилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 10мл ТГФ додають розчин 3,6мг (0,15ммоль) LiOH в 1мл води і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього ТГФ видаляють в струмі азоту, залишок змішують з невеликою кількістю води, з мурашиною кислотою до одержання кислої реакції і з ацетонітрилом і продукт сушать виморожуванням.

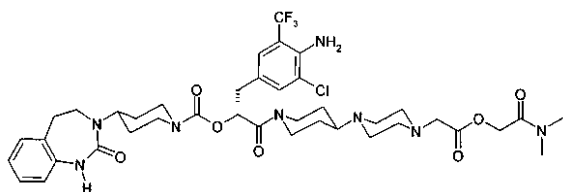
Вихід: 52мг (76% від теорії).

МС (ESI): (M-H)⁻=762/764 (Cl).

R_f=0,14 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Приклад 5.2

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(4-диметилкарбамоїлметоксикарбонілметилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 190мг (0,25ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 5мл ДМФ додають 90мг (0,28ммоль) ТБТУ, 39мкл (0,15ммоль) триетиламіну і 29мг (0,28ммоль) 2-гідрокси-N,N-диметилацетаміду і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього реакційний розчин фільтрують через шприц з фільтрувальною насадкою і сирий продукт очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

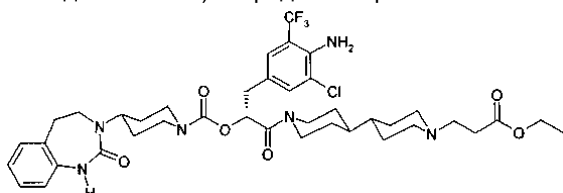
Вихід: 106мг (50% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 849/851$ (Cl).

Час утримування (РХВТ): 3,3хв. (метод Б).

Приклад 6

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[1'-(2-етоксикарбонілетил)-4,4'-біпіперидиніл-1-іл]-2-оксоетилловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 100мг (0,18ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксіетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 1мл ДМФ додають 64мг (0,20ммоль) ТБТУ і 28мкл (0,20ммоль) триетиламіну і перемішують протягом 10хв. при КТ. Далі до реакційної суміші додають 54мг (0,20ммоль) етилового ефіру 3-[4,4']біпіперидиніл-1-ілпропіонової кислоти (амін А1) і суміш залишають на ніч перемішуватися шляхом струшування при КТ. Після фільтрації через шприц з фільтрувальною насадкою реакційний розчин без подальшої переробки очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

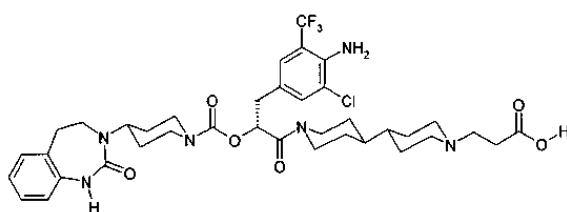
Вихід: 42мг (29% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 805/807$ (Cl).

$R_f = 0,58$ (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Приклад 6.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[1'-(2-карбоксіетил)-4,4'-біпіперидиніл-1-іл]-2-оксоетилловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 30мг (0,04ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[1'-(2-етоксикарбонілетил)-4,4'-біпіперидиніл-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 10мл ТГФ додають розчин 1,4мг (0,06ммоль) LiOH в 1мл води і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього ТГФ видаляють в струмі азоту, залишок змішують з невеликою кількістю води, з мурашиною кислотою до одержання кислої реакції і з ацетонітрилом і сирий продукт очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

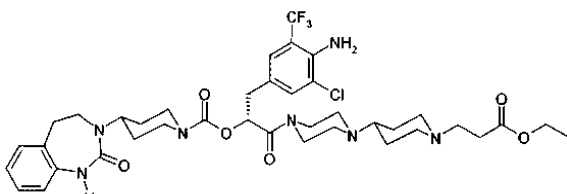
Вихід: 28мг (97% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 777/779$ (Cl).

$R_f = 0,15$ (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Приклад 7

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-[1-(2-етоксикарбонілетил)піперидин-4-іл]піперазин-1-іл]-2-оксоетилловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 100мг (0,18ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксіетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 1мл ДМФ додають 64мг (0,20ммоль) ТБТУ і 111мкл (0,80ммоль) триетиламіну і перемішують протягом 10хв. при КТ. Далі до реакційної суміші додають 122мг (0,20ммоль) етилового ефіру 3-(4-піперазин-1-іл)пропіонової кислоти (амін А2, використовуваний у вигляді трис-трифтороацетату) і суміш залишають на ніч перемішуватися шляхом струшування при КТ. Після фільтрації через шприц з фільтрувальною насадкою реакційний розчин без подальшої переробки очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

Вихід: 45мг (31% від теорії).

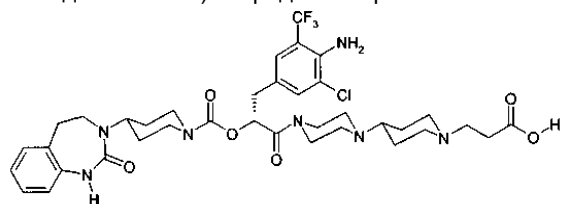
МС (ESI): $(M+H)^+ = 806/808$ (Cl).

$R_f = 0,57$ (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Приклад 7.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-[1-(2-карбоксіетил)піперидин-4-іл]піперазин-1-іл]-2-

оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 6.1 з 30мг (0,04ммоля) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-{4-[1-(2-етоксикарбонілетил)піперидин-4-іл]піперазин-1-іл}-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і 1,4мг (0,06ммоля) LiOH.

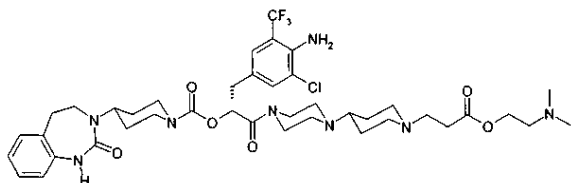
Вихід: 15мг (51% від теорії).

МС (ESI): (M-H)⁻=776/778 (Cl).

R_f=0,13 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Приклад 7.2

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-{4-[1-(2-диметиламіноетоксикарбонілетил)піперидин-4-іл]піперазин-1-іл}-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



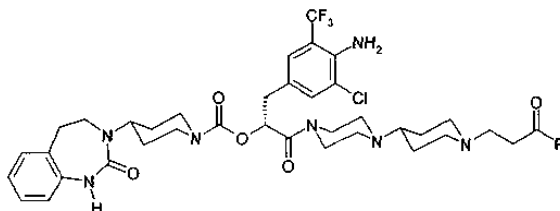
До розчину 100мг (0,13ммоля) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-{4-[1-(2-карбоксіетил)піперидин-4-іл]піперазин-1-іл}-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 1мл ДМФ додають 48мг (0,15ммоля) ТБТУ і 21мкл (0,15ммоля) триетиламіну і перемішують протягом 10хв. при КТ. Далі до реакційної суміші додають 15мкл (0,15ммоля) 2-диметиламіноетанолу і суміш залишають на ніч перемішуватися шляхом струшування при КТ. Після фільтрації через шприц з фільтрувальною насадкою реакційний розчин без подальшої переробки очищують за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

Вихід: 22мг (20% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=849/851 (Cl).

Час утримування (РХВТ): 2,8хв. (метод Б).

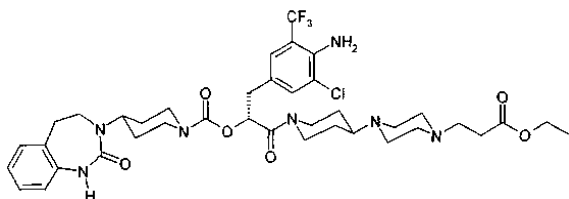
Аналогічним шляхом з 100мг (прикладі 7.3 і 7.4), відповідно з 95мг (приклад 7.5) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-{4-[1-(2-карбоксіетил)піперидин-4-іл]піперазин-1-іл}-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і відповідних кількостей відповідного спиртового компонента одержують наступні сполуки:



Приклад	R	Вихід (%)	Масс-спектр	Час утримування при РХВТ (метод)
7.3		17	891/893 [M+H] ⁺	2,1 хв. (Б)
7.4		39	889/891 [M+H] ⁺	2,7 хв. (Б)
7.5		16	863/865 [M+H] ⁺	3,1 хв. (Б)

Приклад 8

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-{4-[4-(2-етоксикарбонілетил)піперазин-1-іл]піперидин-1-іл}-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 100мг (0,18ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксіетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 1мл ДМФ додають 64мг (0,20ммоль) ТБТУ і 28мкл (0,20ммоль) триетиламіну і перемішують протягом 10хв. при КТ. Далі до реакційної суміші додають 54мг (0,20ммоль) етилового ефіру 3-(4-піперидин-4-ілпіперазин-1-іл)пропіонової кислоти (амін А3) і суміш залишають на ніч перемішуватися шляхом струшування при КТ. Після фільтрації через шприц з фільтрувальною насадкою реакційний розчин без подальшої переробки очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

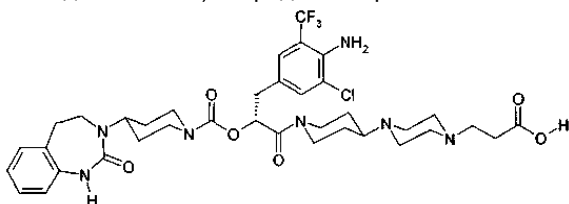
Вихід: 77мг (53% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=806/808 (Cl).

R_f=0,58 (силікагель, ДХМ/MeO/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Приклад 8.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-{4-[4-(2-карбоксіетил)піперазин-1-іл]піперидин-1-іл}-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 6.1 з 60мг (0,07ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-{4-[4-(2-етоксикарбонілетил)піперазин-1-іл]піперидин-1-іл}-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і 2,9мг (0,12ммоль) LiOH.

Вихід: 40мг (70% від теорії).

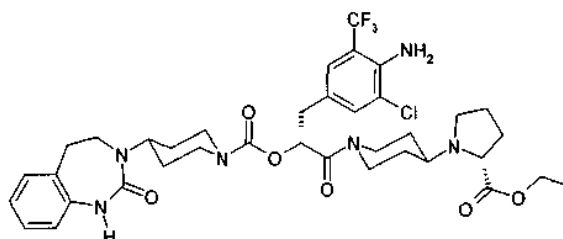
МС (ESI): (M-H)⁻=776/778 (Cl).

R_f=0,14 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Приклад 9

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-((R)-2-етоксикарбонілпіролідін-1-іл)піперидин-1-іл]-2-

оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 100мг (0,18ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксіетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 1мл ДМФ додають 64мг (0,20ммоль) ТБТУ і 28мкл (0,20ммоль) триетиламіну і перемішують протягом 10хв. при КТ. Далі до реакційної суміші додають 45мг (0,20ммоль) етилового ефіру (R)-1-піперидин-4-ілпіролідін-2-карбонової кислоти і суміш залишають на ніч перемішуватися шляхом струшування при КТ. Після фільтрації через шприц з фільтрувальною насадкою реакційний розчин без подальшої переробки очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

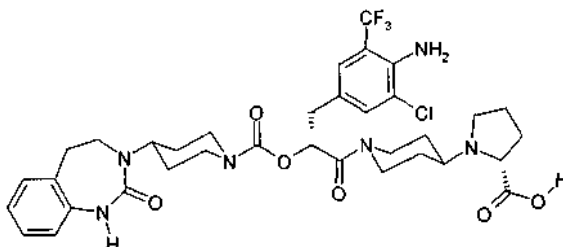
Вихід: 77мг (56% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=763/765 (Cl).

Час утримування (РХВТ): 3,4хв. (метод Б).

Приклад 9.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-((R)-2-карбоксипіролідін-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 6.1 з 60мг (0,08ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-((R)-2-етоксикарбонілпіролідін-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і 2,9мг (0,12ммоль) LiOH.

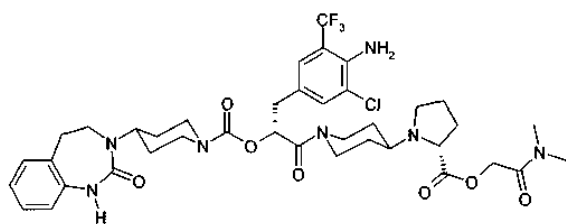
Вихід: 42мг (73% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=735/737 (Cl).

Час утримування (РХВТ): 3,3хв. (метод Б).

Приклад 9.2

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-((R)-2-диметилкарбамоїлметоксикарбонілпіролідін-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 50мг (0,07ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-((R)-2-карбоксипіролідін-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 1мл ДМФ додають 25мг (0,08ммоль) ТБТУ і 11мкл (0,08ммоль) триетиламіну і перемішують протягом 10хв. при КТ. Далі до реакційної суміші додають 8,1мг (0,08ммоль) 2-гідрокси-N,N-диметилацетаміду і суміш залишають на ніч перемішуватися шляхом струшування при КТ. Після фільтрації через шприц з фільтрувальною насадкою реакційний розчин без подальшої переробки очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

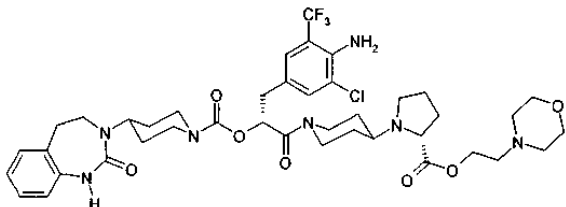
Вихід: 38мг (68% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=820/822 (Cl).

Час утримування (РХВТ): 2,9хв. (метод А).

Приклад 9.3

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-((R)-2-(2-морфолін-4-ілетоксикарбоніл)піролідін-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 9.2 з 50мг (0,07ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-((R)-2-карбоксипіролідін-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і 10,3мг (0,08ммоль) 2-морфолін-4-ілетанолу.

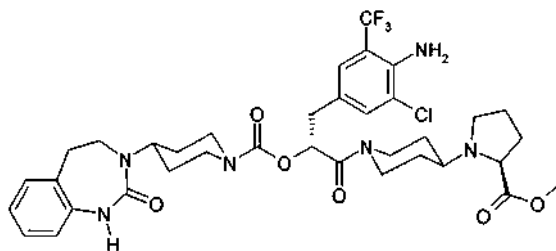
Вихід: 35мг (61% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=848/850 (Cl).

Час утримування (РХВТ): 2,6хв. (метод А).

Приклад 10

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-((R)-2-метоксикарбонілпіролідін-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 9 з 100мг (0,18ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-1-карбоксietiлового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і 42мг (0,20ммоль) метилового ефіру (S)-1-піперидин-4-іпіролідін-2-карбонової кислоти.

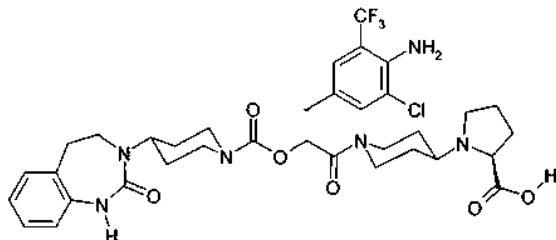
Вихід: 80мг (59% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=749/751 (Cl).

Час утримування (РХВТ): 3,3хв. (метод Б).

Приклад 10.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-((S)-2-карбоксипіролідін-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 60мг (0,08ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-((S)-2-метоксикарбонілпіролідін-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 3мл ТГФ додають розчин 2,9мг (0,12ммоль) LiOH в 1мл води і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього розчинник видаляють в струмі азоту, залишок розчиняють в 1мл води, змішують з мурашиною кислотою до одержання кислої реакції і ретельно екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в невеликій кількості води і ацетонітрилу і сушать виморожуванням.

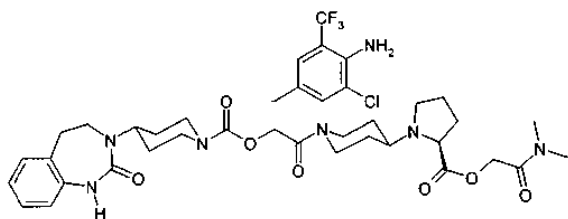
Вихід: 51мг (87% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=735/737 (Cl).

Час утримування (РХВТ): 3,3хв. (метод Б).

Приклад 10.2

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-((S)-2-диметилкарбамоїлметоксикарбонілпіролідін-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 9.2 з 70мг (0,10ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-((S)-2-карбоксипіролідін-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і 11мг (0,11ммоль) 2-гідрокси-N,N-диметилацетаміду.

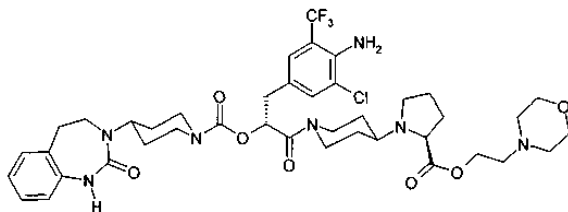
Вихід: 45мг (58% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=820/822 (Cl).

Час утримування (РХВТ): 3,0хв. (метод А).

Приклад 10.3

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-((S)-2-(2-морфолін-4-ілетоксикарбоніл)піролідін-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 9.2 з 70мг (0,10ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-((S)-2-карбоксипіролідін-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і 13,2мг (0,11ммоль) 2-морфолін-4-ілетанолу.

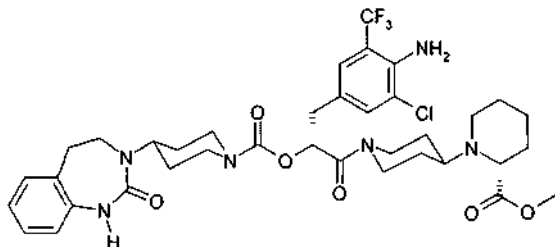
Вихід: 54мг (59% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=848/850 (Cl).

Час утримування (РХВТ): 2,6хв. (метод А).

Приклад 11

Метилловий ефір (R)-1'-((R)-3-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіоніл)-1,4'-біпіперидиніл-2-карбонової кислоти



До розчину 100мг (0,18ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксіетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 1мл ДМФ додають 64мг (0,20ммоль) ТБТУ і 56мкл (0,40ммоль) триетила-

міну і перемішують протягом 10хв. при КТ. Далі до реакційної суміші додають 57мг (0,20ммоль) метилового ефіру (R)-[1,4']біпіперидиніл-2-карбонової кислоти (використовуваного у вигляді ацетату) і суміш залишають на ніч перемішуватися шляхом струшування при КТ. Після фільтрації через шприц з фільтрувальною насадкою реакційний розчин без подальшої переробки очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

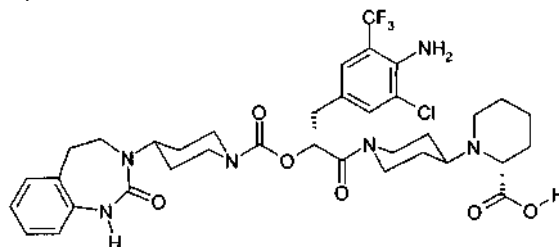
Вихід: 59мг (43% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=763/765 (Cl).

R_f=0,50 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Приклад 11.1

(R)-1'-((R)-3-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіоніл)-1,4'-біпіперидиніл-2-карбонова кислота



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 6.1 з 40мг (0,05ммоль) метилового ефіру (R)-1'-((R)-3-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіоніл)-1,4'-біпіперидиніл-2-карбонової кислоти і 1,9мг (0,08ммоль) LiOH.

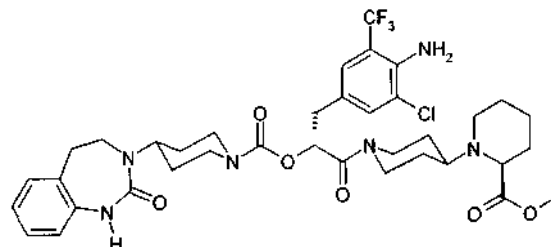
Вихід: 10мг (25% від теорії).

МС (ESI): (M-H)⁻=747/749 (Cl).

R_f=0,27 (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Приклад 12

Метилловий ефір (S)-1'-((70-3-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіоніл)-1,4'-біпіперидиніл-2-карбонової кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 11 з 100мг (0,18ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксіетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і 45мг (0,20ммоль) метилового ефіру (S)-[1,4']біпіперидиніл-2-карбонової кислоти.

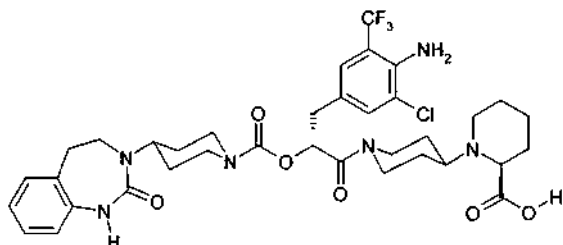
Вихід: 33мг (24% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=763/765 (Cl).

$R_f=0,44$ (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Приклад 12.1

(S)-1'-((R)-3-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіоніл)-1,4'-біпіперидиніл-2-карбонова кислота



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 6.1 з 20мг (0,03ммоль) метилового ефіру (6')-1'-((R)-3-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіоніл)-1,4'-біпіперидиніл-2-карбоної кислоти і 1,2мг (0,05ммоль) LiOH.

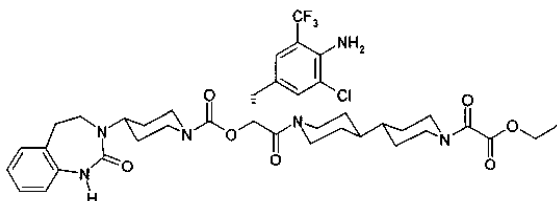
Вихід: 3мг (15% від теорії).

МС (ESI): (M-H)⁻=747/749 (Cl).

$R_f=0,29$ (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Приклад 13

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(1'-етоксіоксаліл-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбоної кислоти



До розчину 100мг (0,18ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбоної кислоти в 2мл ДМФ додають 64мг (0,20ммоль) ТБТУ і 70мкл (0,50ммоль) триетиламіну і перемішують протягом 10хв. при КТ. Далі до реакційної суміші додають 54мг (0,20ммоль) етилового ефіру [4,4']біпіперидиніл-1-ілоксоецтової кислоти (амін А4) і суміш залишають на ніч перемішуватися шляхом струшування при КТ. Після фільтрації через шприц з фільтрувальною насадкою реакційний розчин без подальшої переробки очищують за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

Вихід: 88мг (61% від теорії).

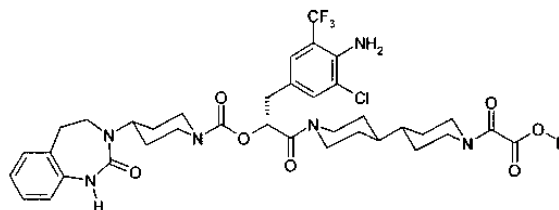
МС (ESI): (M+H)⁺=805/807 (Cl).

Час утримування (РХВТ): 4,5хв. (метод Б).

Приклад 13.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(1'-оксаліл-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-

1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбоної кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 6.1 з 40мг (0,05ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(1'-етоксіоксаліл-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбоної кислоти і 3,6мг (0,15ммоль) LiOH.

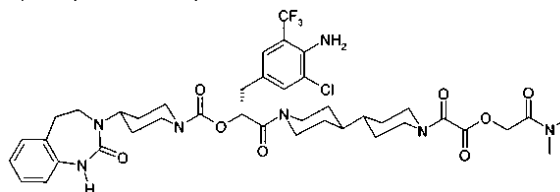
Вихід: 26мг (67% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=777/779 (Cl).

Час утримування (РХВТ): 5,0хв. (метод В).

Приклад 13.2

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(1'-диметилкарбамоїлметоксіоксаліл-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбоної кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 7.2 з 100мг (0,13ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(1'-оксаліл-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбоної кислоти і 15мг (0,15ммоль) 2-гідрокси-N,N-диметилацетаміду.

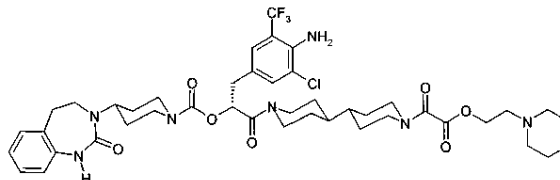
Вихід: 70мг (63% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=862/864 (Cl).

Час утримування (РХВТ): 4,1хв. (метод Б).

Приклад 13.3

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[1'-(2-морфолін-4-ілетоксіоксаліл)-4,4'-біпіперидиніл-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбоної кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 9.2 з 100мг (0,13ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(1'-оксаліл-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбоної кислоти і 18мкл (0,15ммоль) 2-морфолін-4-ілетанолу.

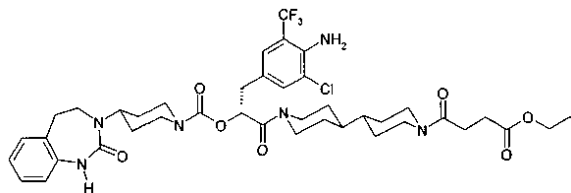
Вихід: 69мг (60% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 890/892$ (Cl).

Час утримування (PXBT): 3,6хв. (метод Б).

Приклад 14

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[1'-(3-етоксикарбонілпропіоніл)-4,4'-біпіперидиніл-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 100мг (0,18ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 1мл ДМФ додають 64мг (0,20ммоль) ТБТУ і 28мкл (0,50ммоль) триетиламіну і перемішують протягом 10хв. при КТ. Далі до реакційної суміші додають 59мг (0,20ммоль) етилового ефіру 4-[4,4']біпіперидиніл-1-іл-4-оксомасляної кислоти (амін А5) і суміш залишають на ніч перемішуватися шляхом струшування при КТ. Після фільтрації через шприц з фільтрувальною насадкою реакційний розчин без подальшої переробки очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

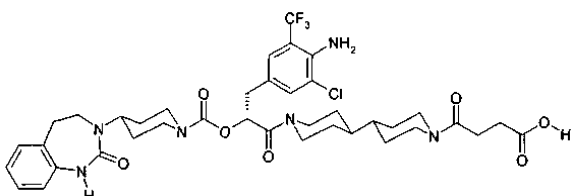
Вихід: 61мг (41% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 833/835$ (Cl).

$R_f = 0,61$ (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Приклад 14.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[1'-(3-карбоксипропіоніл)-4,4'-біпіперидиніл-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину з 40мг (0,05ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[1'-(3-етоксикарбонілпропіоніл)-4,4'-біпіперидиніл-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 10мл ТГФ додають розчин 1,9мг (0,08ммоль) LiOH в 1мл води і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього розчинник видаляють в струмі азоту, залишок розчиняють в 1мл води, змішують з мурашиною кислотою до одержання кислої реакції і з 1мл ацетонітрилу і сушать виморожуванням. Залишок розчиняють в 1мл ДМФ і очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

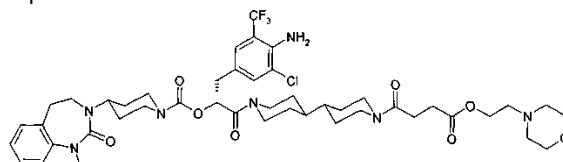
Вихід: 19мг (39% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 805/807$ (Cl).

$R_f = 0,16$ (силікагель, ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Приклад 14.2

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[1'-(3-(2-морфолін-4-ілетоксикарбоніл)пропіоніл)-4,4'-біпіперидиніл-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 9.2 з 100мг (0,12ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[1'-(3-карбоксипропіоніл)-4,4'-біпіперидиніл-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і 17мкл (0,14ммоль) 2-морфолін-4-ілетанолу.

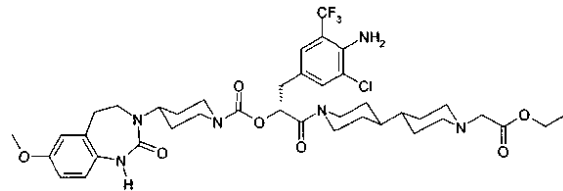
Вихід: 16мг (14% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 459/460$ (Cl).

Час утримування (PXBT): 3,7хв. (метод Б).

Приклад 15

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(1'-етоксикарбонілметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетиловий ефір 4-(7-метокси-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



15a)

(R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-етоксикарбоніл-етилловий ефір 4-(7-метокси-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти

До розчину 0,79г (6,42ммоль) ДМАП в 50мл піридину додають 1,29г (6,42ммоль) 4-нітрофенолового ефіру хлормурашиної кислоти і перемішують протягом 1год. при КТ. Далі по краплях додають розчин 2,00г (6,42ммоль) етилового ефіру

(R)-3-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-гідроксипропіонової кислоти в 15мл піридину і реакційну суміш перемішують протягом 2год. при КТ. Після цього порціями додають 1,77г (6,42ммоль) 7-метокси-3-піперидин-4-іл-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-2-ону.

Суспензію перемішують протягом 72год. при КТ і потім концентрують у вакуумі. Залишок змішують з 200мл EtOAc, промивають 200мл 15%-ного розчину K₂CO₃, органічну фазу відокремлюють і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією (силікагель, градієнт ДХМ→MeOH/NH₃ у співвідношенні 95:5).

Вихід: 1,80г (46% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 613/615$ (Cl).

$R_f = 0,50$ (силікагель, ДХМ/MeOH у співвідношенні 9:1).

156) (R)-2-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксietiловий ефір 4-(7-метокси-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти

До розчину 1,80г (2,94ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-етоксикарбонілетилового ефіру 4-(7-метокси-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 50мл ТГФ додають розчин 0,11г (4,50ммоль) LiOH в 50мл води і реакційну суміш перемішують протягом 3год. при КТ. Після цього ТГФ видаляють у вакуумі, залишок розводять 100мл води і підкисляють 1-молярною HCl. Речовину, що випала в осад, відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають 50мл води і сушать у вакуумній сушильній шафі при 65°C.

Вихід: 1,60г (93% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=585/587 (Cl).

15в) (R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(1'-етоксикарбонілметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетиловий ефір 4-(7-метокси-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти

Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 9 з 100мг (0,17ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксietiлового ефіру 4-(7-метокси-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і 48мг (0,19ммоль) етилового ефіру [4,4']біпіперидиніл-1-ілоцтової кислоти.

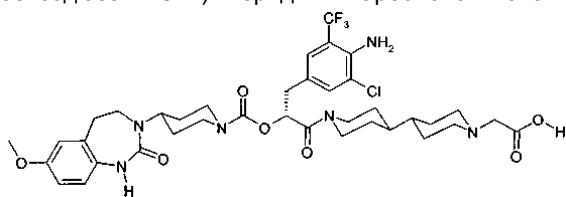
Вихід: 58мг (41% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=821/823 (Cl).

Час утримування (PXBT): 3,0хв. (метод Б).

Приклад 15.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(1'-карбоксиметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетиловий ефір 4-(7-метокси-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 20мг (0,02ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(1'-етоксикарбонілметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетилового ефіру 4-(7-метокси-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 1мл ТГФ додають розчин 1мг (0,04ммоль) LiOH в 1мл води і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Для повного завершення реакції знову змішують з розчином 1мг LiOH в 1мл води і перемішують ще протягом 3год. при КТ. Після цього розчинник видаляють в струмі азоту, залишок розчиняють в суміші ацетонітрилу і води і продукт сушать виморожуванням.

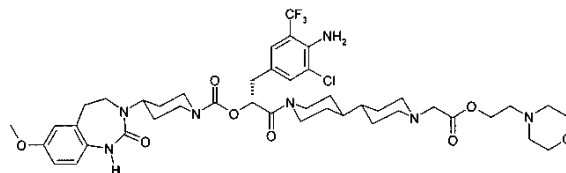
Вихід: 14мг (72% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=793/795 (Cl).

Час утримування (PXBT): 2,6хв. (метод Б).

Приклад 15.2

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[1'-(2-морфолін-4-ілетоксикарбонілметил)-4,4'-біпіперидиніл-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(7-метокси-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 230мг (0,29ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(1'-карбоксиметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетилового ефіру 4-(7-метокси-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 5мл ДМФ додають 113мг (0,35ммоль) ТБТУ, 84мкл (0,60ммоль) триетиламіну і 39мг (0,30ммоль) 2-морфолін-4-ілетанолу і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього реакційний розчин зливають в насичений розчин NaHCO₃, продукт, що випав в осад, відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать при 40°C. Сирий продукт розчиняють в 25мл сухого ізопропанолу і додаванням 0,5-молярної HCl в ізопропанолі осаджують у вигляді солі. Осад фільтрують, промивають його 5мл ізопропанолу і 30мл ДІПЕ і залишають на ніч сушитися у вакуумній сушильній шафі при 30°C.

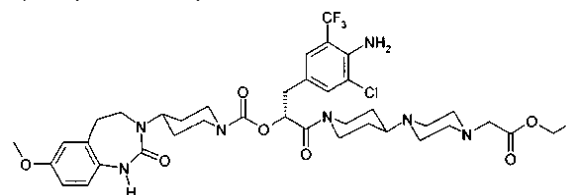
Вихід: 90мг (34% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=906/908 (Cl).

Час утримування (PXBT): 3,1хв. (метод Б).

Приклад 16

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(4-етоксикарбонілметилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(7-метокси-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 9 з 100мг (0,17ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксietiлового ефіру 4-(7-метокси-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і 49мг (0,19ммоль) етилового ефіру (4-піперидин-4-ілпіперазин-1-іл)оцтової кислоти.

Вихід: 62мг (44% від теорії).

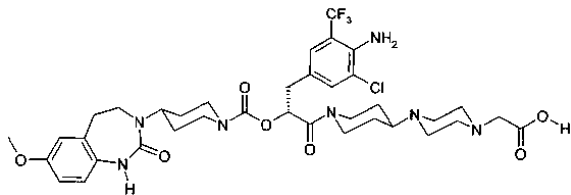
МС (ESI): (M+H)⁺=822/824 (Cl).

Час утримування (PXBT): 2,9хв. (метод Б).

Приклад 16.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(7-метокси-2-оксо-1,2,4,5-

тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 15.1 з 20мг (0,02ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(4-етоксикарбонілметилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(7-метокси-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і 2мг (0,08ммоль) LiOH.

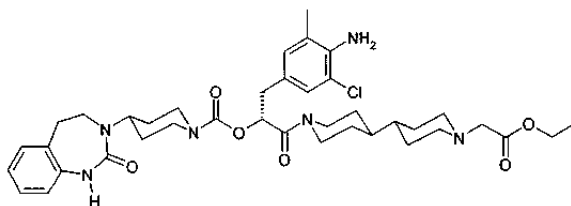
Вихід: 19мг (99% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=794/796 (Cl).

Час утримування (РХВТ): 2,6хв. (метод Б).

Приклад 17

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-метилбензил)-2-(1'-етоксикарбонілметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



17а) Метилловий ефір (Z,E)-2-ацетиламіно-3-(4-аміно-3-хлоро-5-метилфеніл)акрилової кислоти

В атмосфері азоту до суміші 72,8г (330ммоль) 4-бромо-2-хлоро-6-метилфеніламіну і 58,0г (397ммоль) метилового ефіру 2-ацетиламіноакрилової кислоти в 970мл триетиламіну і 1,2л ацетонітрилу додають 15,4г (49,1ммоль) три-о-толілфосфану і 11,0г (49,0ммоль) Pd(OAc)₂ і реакційну суміш перемішують протягом 18год. при 80°C. Після охолодження реакційний розчин фільтрують, концентрують у вакуумі і залишок розмішують з 350мл води і 350мл EtOAc. Потім розчинники декантують, залишок знову розмішують з 300мл EtOAc, тверду речовину відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають невеликою кількістю EtOAc і МТБЕ і сушать при 60°C.

Вихід: 40,6г (44% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=283/285 (Cl).

R_f=0,47 (силікагель, ДХМ/Сус/MeOH/NH₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

17б) 3-(4-Аміно-3-хлоро-5-метилфеніл)-2-оксопропіонова кислота

Розчин 28,0г (99,0ммоль) метилового ефіру (Z,E)-2-ацетиламіно-3-(4-аміно-3-хлоро-5-метилфеніл)акрилової кислоти в 250мл 1,4-діоксану і 125мл HCl (4-молярної) протягом 6год. перемішують в атмосфері азоту при 80°C.

Після цього розчинники видаляють у вакуумі, залишок розтирають з ізопропанолом і ДІПЕ, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать його при 60°C. Таким шляхом одержують продукт у ви-

гляді гідрохлориду, який без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 26,0г (99% від теорії).

МС (ESI): (M-H)⁻=226/228 (Cl).

R_f=0,15 (силікагель, ДХМ/Сус/MeO/NH₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

17в) Метилловий ефір (R)-3-(4-аміно-3-хлоро-5-метилфеніл)-2-гідроксипропіонової кислоти

До охолодженого до приблизно -30°C розчину 13,0г (49,2ммоль) 3-(4-аміно-3-хлоро-5-метилфеніл)-2-оксопропіонової кислоти і 17,0мл (122,3ммоль) триетиламіну в 175мл ТГФ в атмосфері азоту по краплях протягом 15хв. додають розчин 27,0г (84,2ммоль) (1R)-В-хлородіізопінокамфеїлборану в 75мл ТГФ. Після закінчення цієї процедури додавання баню, що охолоджує, видаляють і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Далі до реакційної суміші при охолодженні льодом по краплях додають 150мл 1-молярного NaOH. Потім змішують з 200мл EtOAc, перемішують протягом 15хв., водну фазу відокремлюють, а органічну фазу двічі промивають 1-молярними NaOH порціями по 50мл і однократно 40мл води і підкисляють додаванням 4-молярної HCl. Органічну фазу відокремлюють, сушать над MgSO₄ і концентрують у вакуумі. Залишок змішують з 250мл метанольної HCl (1,25-молярної) і залишають перемішуватися на ніч при КТ. Далі реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в невеликій кількості ПЕ і EtOAc, вносять на силікагель і елюють сумішшю ПЕ/EtOAc (у співвідношенні 2:1). Фракції, що містять продукт, об'єднують і концентрують.

Вихід: 6,0г (50% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=244/246 (Cl).

R_f= 0,74 (силікагель, ДХМ/Сус/MeOH/NH₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

17г) (R)-2-(4-Аміно-3-хлоро-5-метилфеніл)-1-карбоксіетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти

Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 1д з 6,0г (24,6ммоль) метилового ефіру (R)-3-(4-аміно-3-хлоро-5-метилфеніл)-2-гідроксипропіонової кислоти і 6,1г (24,9ммоль) 3-піперидин-4-іл-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-2-ону.

Сирий метилловий ефір розчиняють в 100мл ТГФ і змішують з розчином 1,0г (40,9ммоль) LiOH в 50мл води. Далі реакційну суміш перемішують протягом 15год. при КТ, розводять водою і органічний розчинник видаляють у вакуумі. Водну фазу промивають 60мл EtOAc, підкисляють 21мл 4-молярної HCl і потім перемішують протягом 15хв. при КТ. Після цього тричі екстрагують ДХМ порціями по 150мл і об'єднані органічні фази сушать над MgSO₄. Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок очищають хроматографією (силікагель, градієнт ДХМ→ДХМ/MeOH/NH₃ у співвідношенні 70:27:3).

Вихід: 0,88г (7% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=501/503 (Cl).

R_f=0,17 (силікагель, ДХМ/Сус/MeOH/NH₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

17д) (R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-метилбензил)-2-(1'-етоксикарбонілметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетилловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти

Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 5 з 100мг (0,20ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-метилфеніл)-1-карбоксетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і 56мг (0,22ммоль) етилового ефіру [4,4']біпіперидиніл-1-ілоцтової кислоти.

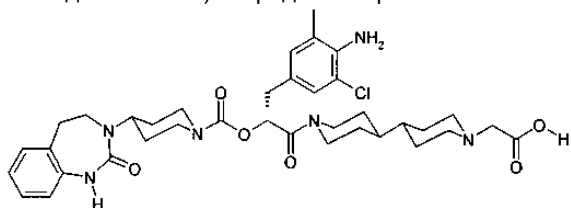
Вихід: 19мг (13% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=737/739 (Cl).

R_f=0,72 (силікагель, ДХМ/Сус/МеОН/НН₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

Приклад 17.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-метилбензил)-2-(1'-карбоксиметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетилловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 80мг (0,11ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-метилбензил)-2-(1'-етоксикарбонілметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетилловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 10мл ТГФ додають розчин 7,0мг (0,29ммоль) LiOH в 5мл води і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього ТГФ видаляють у вакуумі, водний залишок змішують з 0,35мл 1-молярної HCl і концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

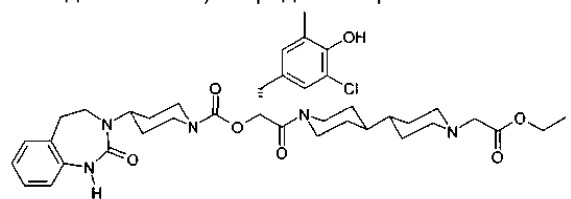
Вихід: 8мг (10% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=709/711 (Cl).

R_f=0,21 (силікагель, ДХМ/Сус/МеО/НН₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

Приклад 18

(R)-1-(3-Хлоро-4-гідрокси-5-метилбензил)-2-(1'-етоксикарбонілметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетилловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



18а) 2-Бензилокси-5-бromo-1-хлоро-3-метилбензол

До суспензії 10,2г (46,1ммоль) 4-бromo-2-хлоро-6-метилфенолу і 30,0г (217ммоль) K₂CO₃ в 130мл ДМФ додають 7,0мл (57,7ммоль) бензилброміду і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ.

Після цього фільтрують нерозчинні компоненти, фільтрат концентрують у вакуумі, змішують з

водою і ретельно екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Продукт без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 14,0г (98% від теорії).

R_f=0,91 (силікагель, ДХМ/Сус/МеОН/НН₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

18б) Метилловий ефір (Z,E)-2-ацетиламіно-3-(4-бензилокси-3-хлоро-5-метилфеніл)акрилової кислоти

До суміші 28,0г (89,9ммоль) 2-бензилокси-5-бromo-1-хлоро-3-метилбензолу і 15,0г (103ммоль) метилового ефіру 2-ацетиламіноакрилової кислоти в 260мл триетиламіну і 400мл ацетонітрилу в атмосфері азоту додають 4,4г (14,0ммоль) три-о-толілфосфану і 3,2г (14,3ммоль) Pd(OAc)₂ і реакційну суміш перемішують протягом 18год. при 80°C. Після охолодження реакційний розчин концентрують у вакуумі, залишок розмішують з 100мл води, 50мл EtOAc і 50мл ПЕ і фільтрують нерозчинні компоненти. Залишок розчиняють в суміші ДХМ/МеОН (у співвідношенні 5:1), змішують з активованим вугіллям, фільтрують і концентрують у вакуумі. Сирий продукт без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 12,5г (37% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=374/376 (Cl).

R_f=0,67 (силікагель, ДХМ/Сус/МеОН/НН₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

18в) 3-(4-Бензилокси-3-хлоро-5-метилфеніл)-2-оксопропіонова кислота

До розчину 18,4г (49,2ммоль) метилового ефіру (Z,E)-2-ацетиламіно-3-(4-бензилокси-3-хлоро-5-метилфеніл)акрилової кислоти в 150мл 1,4-діоксану додають 75мл 4-молярної HCl і реакційну суміш залишають на ніч кип'ятитися зі зворотним холодильником. Після цього у вакуумі видаляють 1,4-діоксан, продукт, що випав в осад, фільтрують, знову розчиняють його в ДІПЕ і сушать над MgSO₄. Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 15,5г (99% від теорії).

МС (ESI): (M-H)⁻=317/319 (Cl).

R_f=0,20 (силікагель, АХМ/Сус/МеОН/НН₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

18г) Метилловий ефір (R)-3-(4-бензилокси-3-хлоро-5-метилфеніл)-2-гідроксипропіонової кислоти

До охолодженого до приблизно 30°C розчину 15,5г (48,6ммоль) 3-(4-бензилокси-3-хлоро-5-метилфеніл)-2-оксопропіонової кислоти і 9,2мл (66,2ммоль) триетиламіну в 200мл ТГФ в атмосфері азоту протягом 15хв. по краплях додають розчин 27,6г (86,0ммоль) (1R)-В-хлородіізопінокамфеїлборану в 100мл ТГФ. Після закінчення цієї процедури додавання баню, що охолоджує, видаляють і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Далі до реакційної суміші при охолодженні льодом по краплях додають 240мл 1-молярного NaOH. Потім змішують з 400мл EtOAc, перемішують протягом 15хв., водну фазу відокремлюють, а органічну фазу двічі промивають 1-молярними NaOH порціями по 100мл і однократно 100мл води. Об'єднані водні

фази підкисляють додаванням напівконцентрованої HCl, двічі екстрагують EtOAc порціями по 150мл і об'єднані органічні фази сушать над MgSO₄. Одержаний після видалення розчинника і осушувача маслянистий залишок змішують з 150мл метанольної HCl (1,25-молярної) і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок змішують з 70мл 15%-ного розчину K₂CO₃ і двічі екстрагують EtOAc порціями по 50мл. Об'єднані органічні фази сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі. Продукт без очищення використовують в реакції на наступній стадії.

Вихід: 7,0г (43% від теорії).

МС (ESI): (M+NH₄)⁺=352/354 (CI).

R_f=0,87 (силикагель, ДХМ/Сус/MeOH/NH₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

18д) (R)-2-(4-Бензилокси-3-хлоро-5-метилфеніл)-1-карбоксietiловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти

Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 1д з 7,0г (20,9ммоль) метилового ефіру (R)-3-(4-бензилокси-3-хлоро-5-метилфеніл)-2-гідроксипропіонової кислоти і 5,2г (21,2ммоль) 3-піперидин-4-іл-1,3,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-2-ону.

Сирий метиловий ефір розчиняють в 150мл ТГФ і змішують з розчином 0,5г (20,7ммоль) LiOH в 50мл води. Далі реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ, розводять водою і органічний розчинник видаляють у вакуумі. Водну фазу двічі промивають EtOAc порціями по 60мл, підкисляють додаванням 21мл 4-молярної HCl і масло, що утворилося, ретельно екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над MgSO₄, фільтрують і розчинник випаровують у вакуумі. Залишок розтирають з ДІПЕ і тверду речовину відокремлюють вакуум-фільтрацією.

Вихід: 3,3г (26% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=592/594 (CI).

R_f=0,35 (силикагель, ДХМ/Сус/MeOH/NH₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

18е) (R)-1-Карбокси-2-(3-хлоро-4-гідрокси-5-метилфеніл)етиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти

Суспензію 2,75г (4,65ммоль) (R)-2-(4-бензилокси-3-хлоро-5-метилфеніл)-1-карбоксietiлового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і 1,0г родію на оксиді алюмінію в 150мл MeOH протягом 18год. гідрують при 40°C і при тиску водню 50 фунтів/кв.дюйм. Для повного завершення реакції знову змішують з 0,5г родію на оксиді алюмінію і гідрують ще протягом 6год. Після цього каталізатор відокремлюють вакуум-фільтрацією і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок, який приблизно на 50% забруднений відповідним метиловим ефіром, розчиняють в 25мл ТГФ, змішують з розчином 250мг (10,23ммоль) LiOH в 15мл води і реакційну суміш перемішують протягом 3год. при КТ. Після цього ТГФ видаляють у вакуумі, залишок змішують з водою і 10,5мл 1-молярної HCl, продукт, що випав

в осад, відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають його невеликою кількістю води і сушать при 60°C.

Вихід: 2,1г (90% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=502/504 (CI).

R_f=0,12 (силикагель, ДХМ/Сус/MeOH/NH₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

18ж) (R)-1-(3-Хлоро-4-гідрокси-5-метилбензил)-2-(1'-етоксикарбоніл-метил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти

Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 5 з 100мг (0,20ммоль) (R)-1-карбокси-2-(3-хлоро-4-гідрокси-5-метилфеніл)етилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і 51мг (0,20ммоль) етилового ефіру [4,4']біпіперидиніл-1-ілоцтової кислоти

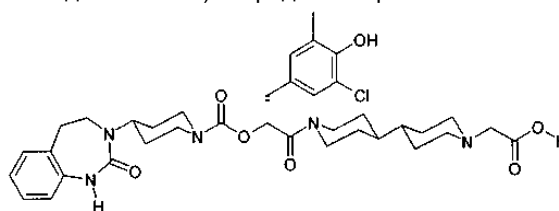
Вихід: 14мг (9% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺ - 738/740 (CI).

Час утримування (PXBT): 3,2хв. (метод Б).

Приклад 18.1

(R)-2-(1'-Карбоксиметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-1-(3-хлоро-4-гідрокси-5-метилбензил)-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 38мг (0,05ммоль) (R)-1-(3-хлоро-4-гідрокси-5-метилбензил)-2-(1'-етоксикарбонілметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 1мл ТГФ додають розчин 2,0мг (0,08ммоль) LiOH в 1мл води і реакційну суміш струшують протягом 3год. при КТ. Після цього реакційний розчин підкисляють за допомогою 1-молярної HCl і очищають за допомогою PXBT. Фракції, що містять продукт, об'єднують і сушать виморожуванням.

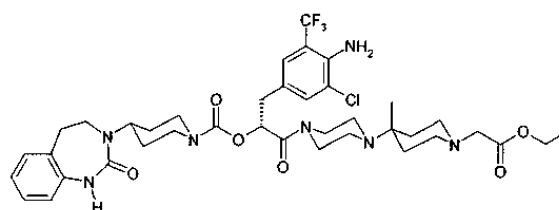
Вихід: 30мг (82% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=710/712 (CI).

R_f=0,20 (силикагель, ДХМ/Сус/MeOH/NH₃ у співвідношенні 70:15:15:2).

Приклад 19

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1'-етоксикарбонілметил-4-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До суміші 250мг (0,45ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксіетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбоної кислоти (приклад 1е), 250мг (0,50ммоль) етилового ефіру [4-(4-метилпіперидин-1-іл)піперазин-1-іл]оцтової кислоти (приклад А7е) і 160мг (0,50ммоль) ТБТУ в 2мл ДМФ додають 0,25мл (1,18ммоль) триетиламіну і реакційну суміш перемішують протягом 4год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі і залишок очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і ліофілізують.

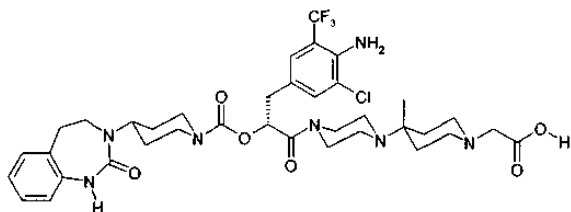
Вихід: 225мг (62% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=806/808 (Cl).

Час утримування (РХВТ): 3,2хв. (метод Б).

Приклад 19.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1-карбоксиметил-4-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбоної кислоти



До 100мг (0,12ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1-етоксикарбонілметил-4-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбоної кислоти в 10мл ТГФ додають розчин 10,0мг (0,42ммоль) LiOH в 5мл води і реакційну суміш перемішують протягом 3год. при КТ. Потім змішують з 0,42мл (0,42ммоль) 1-молярної HCl і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в невеликій кількості суміші ДХМ/MeOH (у співвідношенні 1:1), фільтрують через невелику кількість силікагелю і елюють сумішшю ДХМ/MeOH (у співвідношенні 1:1). Фільтрат концентрують у вакуумі і сушать у високому вакуумі.

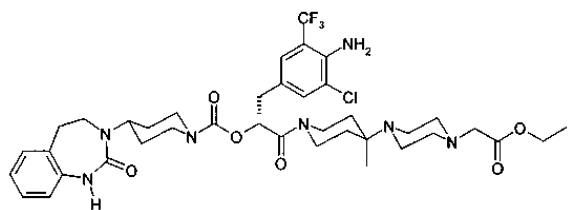
Вихід: 95мг (98% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=778/780 (Cl).

Час утримування (РХВТ): 2,9хв. (метод Б).

Приклад 20

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(4-етоксикарбонілметилпіперазин-1-іл)-4-метилпіперидин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбоної кислоти



До суміші 250мг (0,45ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксіетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбоної кислоти (приклад 1е), 140мг (0,49ммоль) етилового ефіру [4-(4-метилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]оцтової кислоти (приклад А8б) і 160мг (0,50ммоль) ТБТУ в 2мл ДМФ додають 0,10мл (0,72ммоль) триетиламіну і реакційну суміш перемішують протягом 18год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі і залишок очищають хроматографією (алокс, градієнт ДХМ/MeOH у співвідношенні 40:1→30:1). Фракції, що містять продукт, об'єднують, концентрують у вакуумі і очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і ліофілізують.

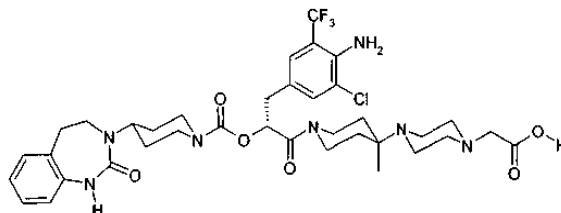
Вихід: 178мг (49% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=806/808 (Cl).

Час утримування (РХВТ): 3,8хв. (метод Б).

Приклад 20.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(4-карбоксиметилпіперазин-1-іл)-4-метилпіперидин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбоної кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 19.1 з 100мг (0,12ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(4-етоксикарбонілметилпіперазин-1-іл)-4-метилпіперидин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбоної кислоти і 10,0мг (0,42ммоль) LiOH.

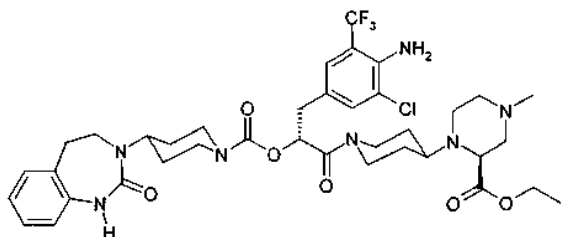
Вихід: 42мг (44% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=778/780 (Cl).

Час утримування (РХВТ): 3,3хв. (метод Б).

Приклад 21

Етиловий ефір (S)-1-(1-((R)-3-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіоніл)піперидин-4-іл)-4-метилпіперазин-2-карбоної кислоти



До суміші 260мг (0,46ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксіетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбоної кислоти (приклад 1е), 210мг

(0,58ммоль) етилового ефіру (S)-4-метил-1-піперидин-4-шпіперазин-2-карбонової кислоти (приклад А9е) і 170мг (0,53ммоль) ТБТУ в 2,4мл ДМФ додають 0,40мл (2,88ммоль) триетиламіну і реакційну суміш перемішують протягом 18год. при КТ. Далі реакційну суміш без подальшої переробки очищують за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і ліофілізують.

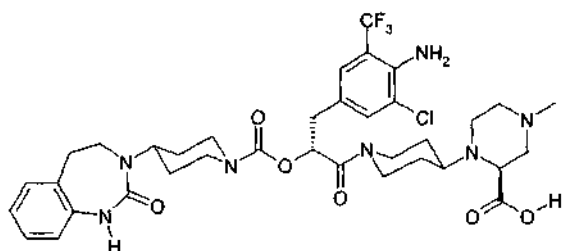
Вихід: 227мг (61% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 792/794$ (Cl).

Час утримування (РХВТ): 3,4хв. (метод Б).

Приклад 21.1

(S)-1-(1-((R)-3-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіон-іл)піперидин-4-іл)-4-метилпіперазин-2-карбонова кислота



До 80,0мг (0,10ммоль) етилового ефіру (S)-1-(1-((R)-3-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіоніл)піперидин-4-іл)-4-метилпіперазин-2-карбонової кислоти в 1мл ТГФ додають 0,5мл (1,00ммоль) 2-молярного розчину LiOH і реакційну суміш перемішують протягом 20год. при КТ. Потім реакційну суміш без переробки очищують за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і ліофілізують.

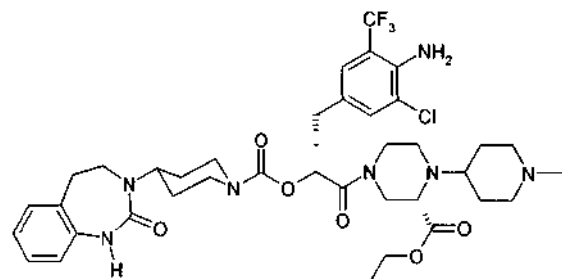
Вихід: 50мг (65% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 764/766$ (Cl).

Час утримування (РХВТ): 3,0хв. (метод Б).

Приклад 22

Етиловий ефір (S)-4-((R)-3-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіоніл)-1-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-2-карбонової кислоти



До суміші 200мг (0,36ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксиетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 1е), 150мг (0,58ммоль) етилового ефіру (S)-1-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-2-карбонової кислоти (приклад А10в) і 140мг (0,44ммоль) ТБТУ в 2,0мл ДМФ додають 0,25мл (2,88ммоль) триети-

ламіну і реакційну суміш перемішують протягом 5год. при КТ. Потім реакційну суміш без подальшої переробки очищують за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і ліофілізують.

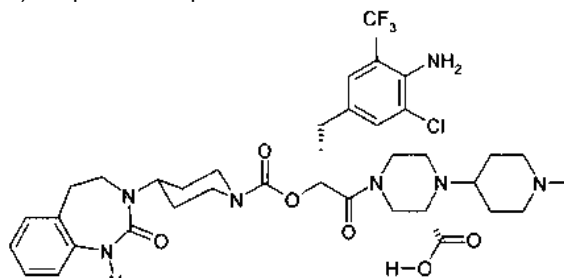
Вихід: 84мг (29% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 792/794$ (Cl).

Час утримування (РХВТ): 3,5хв. (метод Б).

Приклад 22.1

(S)-4-((R)-3-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіон-іл)-1-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-2-карбонова кислота



До 50,0мг (0,06ммоль) етилового ефіру (S)-4-((R)-3-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіоніл)-1-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-2-карбонової кислоти в 0,8мл ТГФ додають 0,26мл (0,13ммоль) 0,5-молярного розчину LiOH і реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ. Для повного завершення реакції додають ще 50мкл (0,1ммоль) 0,5-молярного розчину LiOH, перемішують протягом 4год. при КТ і потім реакційній суміші без переробки очищують за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і ліофілізують.

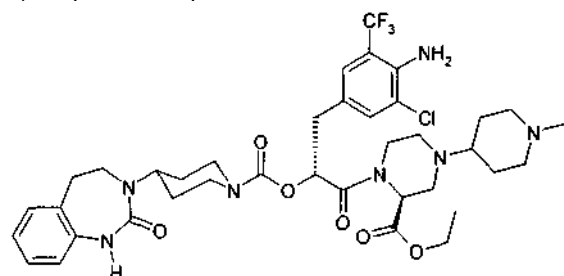
Вихід: 22мг (46% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 764/766$ (Cl).

Час утримування (РХВТ): 2,9хв. (метод Б).

Приклад 23

Етиловий ефір (S)-1-(1-((R)-3-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіоніл)-4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-2-карбонової кислоти



До суміші 700мг (1,26ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксиетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 1е), 430мг (1,41ммоль) етилового ефіру (S)-4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-2-карбонової кислоти (приклад А116) і 450мг (1,40ммоль) ТБТУ в

7мл ДМФ додають 0,30мл (2,16ммоль) триетиламіну і реакційну суміш перемішують протягом 18год. при КТ. Після цього концентрують у вакуумі, залишок розмішують з насиченим розчином NaHCO_3 , ретельно екстрагують EtOAc і об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 . Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і ліофілізують.

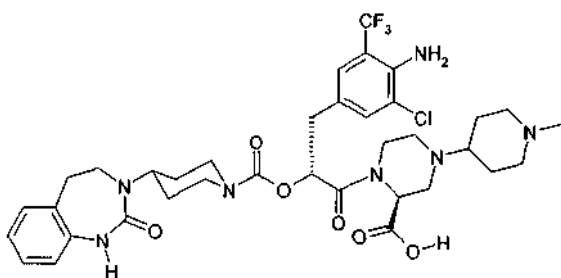
Вихід: 670мг (67% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=792/794$ (Cl).

Час утримування (РХВТ): 3,4хв. (метод Б).

Приклад 23.1

(S)-1-((R)-3-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіоніл)-4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-2-карбонова кислота



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 22.1 з 80,0мг (0,10ммоль) етилового ефіру (S)-1-((R)-3-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіоніл)-4-(1-метилпіперидин-4-іл)піперазин-2-карбонової кислоти і 0,46мл (0,23ммоль) 0,5-молярного розчину LiOH .

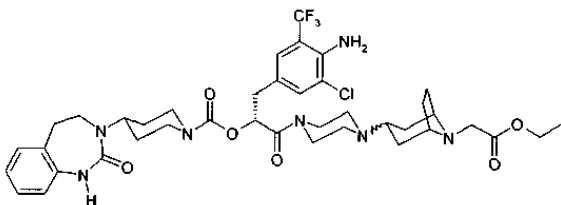
Вихід: 53мг (69% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=764/766$ (Cl).

Час утримування (РХВТ): 2,9хв. (метод Б).

Приклад 24

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(8-етоксикарбонілметил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До суміші 200мг (0,45ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 1е), 128мг (0,40ммоль) ТБТУ і 56мкл (0,40ммоль) триетиламіну в 2мл ДМФ додають 113мг (0,40ммоль) етилового ефіру (3-піперазин-1-іл-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл)оцтової кислоти (приклад А12г) і реакційну суміш перемішують протягом 2год. при КТ. Потім реакційну суміш без подальшої переробки очищають за допомогою РХВТ. Фракції,

що містять продукт, об'єднують і концентрують у вакуумі.

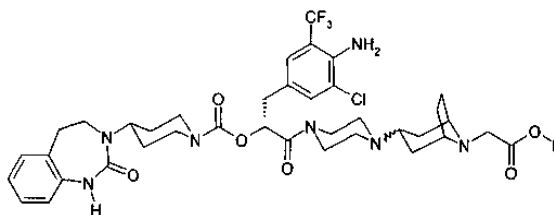
Вихід: 156мг (53% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=818/820$ (Cl).

Час утримування (РХВТ): 3,1хв. (метод Б).

Приклад 24.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(8-карбоксиметил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До 40,0мг (0,05ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(8-етоксикарбонілметил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 1мл ТГФ додають розчин 1,92мг (0,08ммоль) LiOH в 1мл води і реакційну суміш залишають на ніч перемішуватися шляхом струшування при КТ. Після цього розчинники видаляють в струмі азоту і залишок очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і ліофілізують.

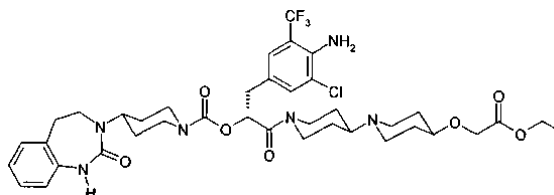
Вихід: 13мг (34% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=790/792$ (Cl).

Час утримування (РХВТ): 2,7хв. (метод Б).

Приклад 25

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(4-етоксикарбонілметокси-1,4'-біпіперидиніл-1'-іл)-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До суміші 300мг (0,54ммоль) (7г)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 1е), 220мг (0,64ммоль) етилового ефіру ([1,4']біпіперидиніл-4-ілокси)оцтової кислоти (приклад А13в) і 200мг (0,62ммоль) ТБТУ в 3мл ДМФ додають 0,30мл (2,16ммоль) триетиламіну і реакційну суміш перемішують протягом 4год. при КТ. Потім змішують з льодом і насиченим розчином NaHCO_3 і осад фільтрують. Його розчиняють в ДХМ і невеликій кількості EtOH і сушать над Na_2SO_4 . Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і ліофілізують.

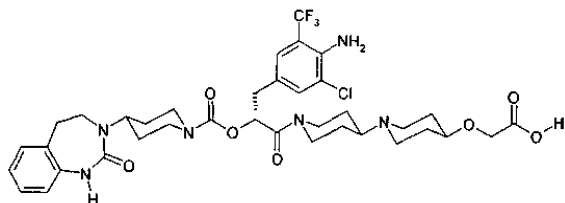
Вихід: 170мг (39% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 807/809$ (CI).

Час утримування (PXBT): 3,7хв. (метод Б).

Приклад 25.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(4-карбоксиметокси-1,4'-біпіперидиніл-1'-іл)-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До 100мг (0,12ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(4-етоксикарбонілметокси-1,4'-біпіперидиніл-1'-іл)-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 8мл ТГФ додають розчин 8,00мг (0,33ммоль) LiOH в 2,5мл води і реакційну суміш перемішують протягом 3год. при КТ. Потім змішують з 0,34мл (0,34ммоль) 1-молярної HCl і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в суміші ДХМ/MeOH, фільтрують через невелику кількість силікагелю і елюють сумішшю ДХМ/MeOH (у співвідношенні 7:3). Після цього концентрують у вакуумі і залишок сушать у високому вакуумі.

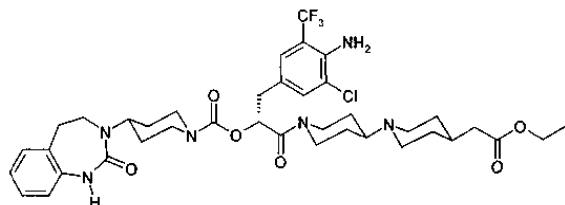
Вихід: 61мг (63% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 779/781$ (CI).

Час утримування (PXBT): 3,2хв. (метод Б).

Приклад 26

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(4-етоксикарбонілметил-1,4'-біпіперидиніл-1'-іл)-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До 650мг (1,17ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксіетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 1е) в 30мл ТГФ і 5мл ДМФ додають 200мкл (1,43ммоль) триетиламіну і 414мг (1,29ммоль) ТБТУ і реакційну суміш перемішують протягом 30хв. при КТ. Далі додають 422мг (1,29ммоль) етилового ефіру [1,4']біпіперидиніл-4-ілоцтової кислоти (приклад А146) і 330мкл (2,38ммоль) триетиламіну в 10мл ДХМ і перемішують ще протягом 18год. при КТ. Потім змішують з 50мл напівнасиченого розчину NaHCO₃, двічі екстрагують EtOAc порціями по 50мл, об'єднані органічні фази промивають 50мл насиченого розчину NaCl і сушать над Na₂SO₄. Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок очищують хроматографією (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 95:5:0,5).

Фракції, що містять продукт, об'єднують, концентрують у вакуумі, залишок розтирають з ДІПЕ, тверду речовину відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать.

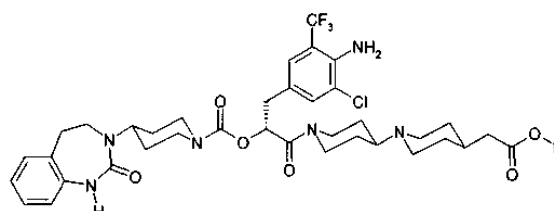
Вихід: 646мг (70% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 791/793$ (CI).

R_f=0,33 (силікагель, EtOAc/MeOH/NH₃ у співвідношенні 90:10:1).

Приклад 26.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(4-карбоксиметил-1,4'-біпіперидиніл-1'-іл)-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До 100мг (0,13ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(4-етоксикарбонілметил-1,4'-біпіперидиніл-1'-іл)-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 10мл ТГФ додають розчин 5,00мг (0,21ммоль) LiOH в 3мл води і реакційну суміш перемішують протягом 2 днів при КТ. Після цього насухо концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в 1мл ДМФ і очищують його за допомогою PXBT. Фракції, що містять продукт, об'єднують і ліофілізують.

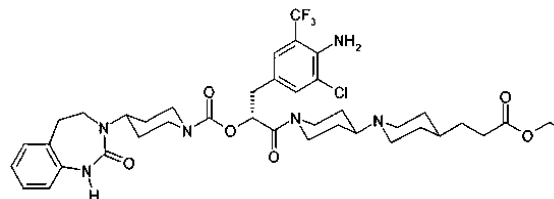
Вихід: 22мг (22% від теорії).

МС (ESI): $(M+H)^+ = 763/765$ (CI).

Час утримування (PXBT): 3,2хв. (метод Б).

Приклад 27

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(2-етоксикарбонілетил)-1,4'-біпіперидиніл-1'-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 24 з 500мг (0,90ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-1-карбоксіетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 1е) і 341мг (1,00ммоль) етилового ефіру 3-[1,4']біпіперидиніл-4-ілпропіонової кислоти (приклад А156).

Вихід: 340мг (47% від теорії).

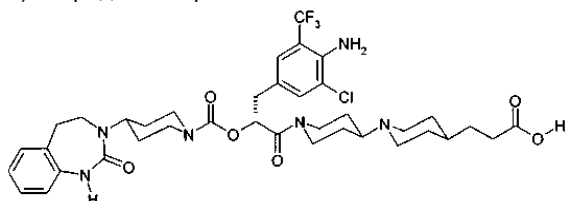
МС (ESI): $(M+H)^+ = 805/807$ (CI).

Час утримування (PXBT): 3,6хв. (метод Б).

Приклад 27.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(2-карбоксіетил)-1,4'-

біпіперидиніл-1'-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До 50мг (0,06ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(2-етоксикарбонілпропіл)піперидин-4-іл]піперазин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 3мл ТГФ додають розчин 2,40мг (0,10ммоль) LiOH в 1мл води і реакційну суміш перемішують протягом 4год. при КТ. Після цього ТГФ видаляють в струмі азоту, залишок розчиняють в невеликій кількості води і очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і ліофілізують.

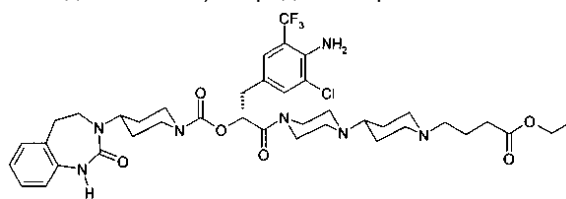
Вихід: 38мг (79% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=777/779 (Cl).

Час утримування (PXBT): 3,4хв. (метод Б).

Приклад 28

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(4-[1-(3-етоксикарбонілпропіл)піперидин-4-іл]піперазин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До суміші 500мг (0,90ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-1-карбоксіетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 1е), 321мг (1,00ммоль) ТБТУ і 0,14мл (1,00ммоль) триетиламіну в 10мл ДМФ додають 283мг (1,00ммоль) етилового ефіру 4-(4-піперазин-1-іл)піперидин-1-іла масляної кислоти (приклад А166) і реакційну суміш перемішують протягом 2год. при КТ. Потім реакційну суміш без подальшої переробки очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують, концентрують у вакуумі, залишок розмішують з насиченим розчином NaHCO₃, фільтрують і сушать.

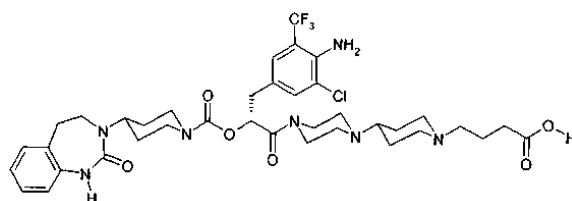
Вихід: 165мг (22% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=820/822 (Cl).

Час утримування (PXBT): 3,1хв. (метод Б).

Приклад 28.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(4-[1-(3-карбоксипропіл)піперидин-4-іл]піперазин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 27.1 з 50мг (0,06ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-[1-(3-етоксикарбонілпропіл)піперидин-4-іл]піперазин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти і 2,40мг (0,10ммоль) LiOH.

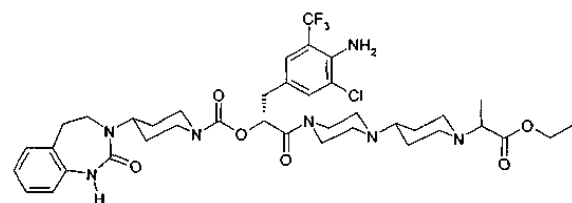
Вихід: 29мг (60% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=792/794 (Cl).

Час утримування (PXBT): 3,0хв. (метод Б).

Приклад 29

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(4-[1-(1-етоксикарбонілпропіл)піперидин-4-іл]піперазин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



29а)

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-оксо-2-(4-піперидин-4-іл)піперазин-1-іла етиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш 1,00г (1,80ммоль) (R)-2-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-1-карбоксіетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 1е), 546мг (1,80ммоль) бензилового ефіру 4-піперазин-1-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (приклад А176), 643мг (2,00ммоль) ТБТУ і 0,35мл (2,50ммоль) триетиламіну в 10мл ДМФ залишають перемішуватися на ніч при КТ. Потім змішують з 150мл 15%-ного розчину K₂CO₃, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають його 30мл води і сирий продукт сушать в сушильній шафі при 40°C.

Вихід: 1,50г (99% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=840/842 (Cl).

Час утримування (PXBT): 3,7хв. (метод Б).

Суспензію 750мг (0,89ммоль) одержаного на попередній стадії продукту і 600мг нікелю Ренея в 50мл MeOH протягом 30год. гідрують при КТ і при тиску 3447гПа. Після цього каталізатор відокремлюють вакуум-фільтрацією, суміш концентрують у вакуумі і залишок очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують, концентрують у вакуумі, залишок підлучають додаванням 15%-ного розчину K₂CO₃, екстрагують 100мл EtOAc, органічну фазу відокремлюють і сушать над Na₂SO₄. Одержаний після видалення осушувача і розчинника залишок розтирають з 30мл ДІ-

ПЕ, тверду речовину відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать.

Вихід: 280мг (44% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=706/708 (Cl).

Час утримування (PXBT): 2,8хв. (метод Б).

29б) (R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-

трифторометилбензил)-2-{4-[1-(1-етоксикарбонілетил)піперидин-4-іл]піперазин-1-іл}-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш 140мг (0,20ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-оксо-2-(4-піперидин-4-ілпіперазин-1-іл)етилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти, 60,8мг (0,44ммоль) K₂CO₃ і 29мкл (0,22ммоль) етилового ефіру 2-бромпропіонової кислоти в 1,8мл ДМФ протягом 2год. струшують при 50°C. Далі реакційну суміш без переробки очищують за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і ліофілізують.

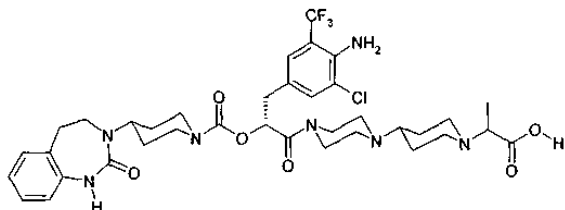
Вихід: 111мг (69% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=806/808 (Cl).

Час утримування (PXBT): 3,1хв. (метод Б).

Приклад 29.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(4-[1-(1-карбоксіетил)піперидин-4-іл]піперазин-1-іл)-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До 50мг (0,06ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-{4-[1-(1-етоксикарбонілетил)піперидин-4-іл]піперазин-1-іл}-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти в 1мл ТГФ додають розчин 2,4мг (0,10ммоль) LiOH в 0,8мл води і реакційну суміш струшують спочатку протягом 2год. при КТ, а потім протягом 4год. при 50°C. Після цього реакційну суміш без переробки очищують за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і ліофілізують.

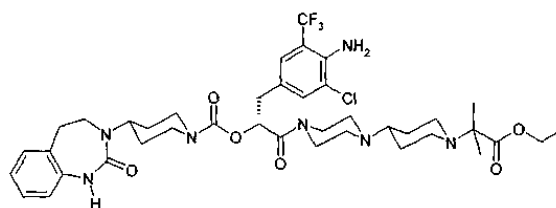
Вихід: 42мг (87% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=778/780 (Cl).

Час утримування (PXBT): 3,0хв. (метод Б).

Приклад 30

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-{4-[1-(1-етоксикарбоніл-1-метилетил)піперидин-4-іл]піперазин-1-іл}-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



Суміш 140мг (0,20ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-оксо-2-(4-піперидин-4-ілпіперазин-1-іл)етилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 29а), 60,8мг (0,44ммоль) K₂CO₃ і 45мкл (0,30ммоль) етилового ефіру 2-бromo-2-метилпропіонової кислоти в 1,8мл ДМФ струшують протягом 12год. при 50°C, а потім протягом 48год. при КТ. Після цього осад фільтрують і фільтрат без переробки очищують за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують, концентрують у вакуумі, залишок підлучають насиченим розчином NaHCO₃, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають 20мл води і сушать при 40°C.

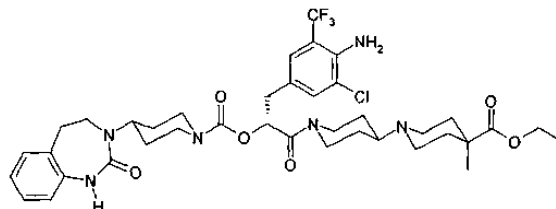
Вихід: 85мг (52% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=820/822 (Cl).

Час утримування (PXBT): 3,0хв. (метод Б).

Приклад 31

Етиловий ефір 1'-{(R)-3-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіоніл}-4-метил-1,4'-біпіперидиніл-4-карбонової кислоти



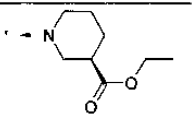
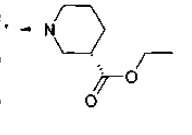
Суміш 127мг (0,20ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-оксо-2-(4-оксопіперидин-1-іл)етилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 1ж), 68,5мг (0,40ммоль) етилового ефіру 4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти і 11мкл (0,2ммоль) AcOH в 2мл ДХМ перемішують протягом 2год. при КТ, охолоджують до 0°C, перемішують протягом 2год., після чого змішують з 57,7мг (0,26ммоль) триацетоксиборогідриду натрію і залишають перемішуватися на ніч при 0°C. Далі реакційну суміш без переробки очищують за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і ліофілізують.

Вихід: 85мг (54% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=791/793 (Cl).

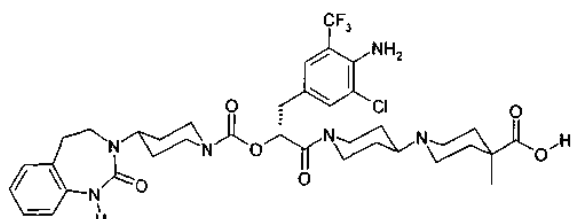
Час утримування (PXBT): 7,7хв. (метод В).

Аналогічним шляхом з 127мг (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-оксо-2-(4-оксопіперидин-1-іл)етилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 1ж) і відповідної необхідної кількості аміну одержують наступні сполуки:

31.3		75	777/779 [M+H] ⁺	7,3 хв. (В)
31.4		72	777/779 [M+H] ⁺	7,3 хв. (В)

Приклад 32

1'-{(R)-3-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіоніл}-4-метил-1,4'-біпіперидиніл-4-карбонова кислота



До 40мг (0,05ммоля) етилового ефіру 1'-{(R)-3-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-[4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-

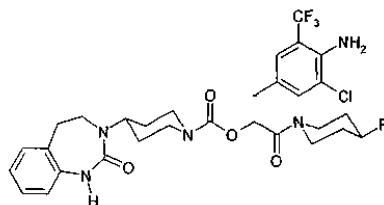
іл)піперидин-1-карбонілокси]пропіоніл}-4-метил-1,4'-біпіперидиніл-4-карбонової кислоти в 0,8мл ТГФ додають розчин 2,00мг (0,08ммоля) LiOH в 1мл води і реакційну суміш перемішують протягом 1год. при КТ, а потім протягом 8год. при 50°С. Далі реакційну суміш без переробки очищують за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і ліофілізують.

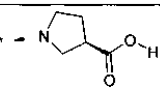
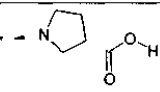
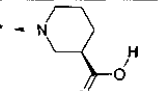
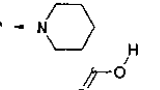
Вихід: 18мг (47% від теорії).

МС (ESI): (M+H)⁺=763/765 (СІ).

Час утримування (РХВТ): 3,5хв. (метод В).

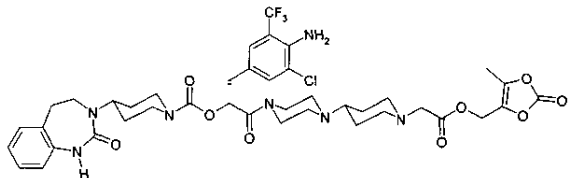
Аналогічним шляхом з 40мг відповідного етилового ефіру, який потрібно було гідролізувати лише протягом 1год. при КТ, одержують наступні сполуки:



Приклад	R	Вихід (%)	Масс-спектр	Час утримування при РХВТ (метод)
32.1		93	735/737 [M+H] ⁺	3,3 хв. (Б)
32.2		73	735/737 [M+H] ⁺	3,3 хв. (Б)
32.3		73	749/751 [M+H] ⁺	3,3 хв. (Б)
32.4		80	749/751 [M+H] ⁺	3,5 хв. (Б)

Приклад 33

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-{4-[1-(5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метоксикарбонілметил]піперидин-4-іл}піперазин-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



Суміш 185мг (0,24ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1-карбоксиметилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 4.1), 25мг (0,25ммоль) KHCO_3 і 50мг (0,26ммоль) 4-бромометил-5-метил-1,3-діоксол-2-ону в 1мл ДМФ залишають на ніч перемішуватися шляхом струшування при КТ. Далі реакційну суміш фільтрують через шприц з фільтрувальною насадкою і очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і ліофілізують.

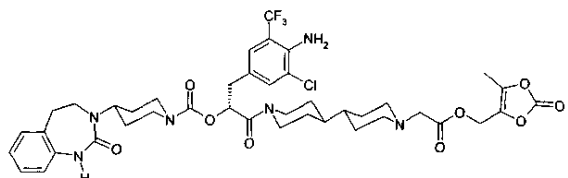
Вихід: 14мг (7% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=876/878$ (Cl).

$R_f=0,54$ (силікагель, ДХМ/Сус/МеОН/ NH_3 у співвідношенні 70:15:15:2).

Приклад 33.1

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[1'-(5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метоксикарбонілметил]-4,4'-біпіперидиніл-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



Вказану сполуку одержують аналогічно прикладу 33 з 150мг (0,20ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(1'-карбоксиметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 3.1) і 50мг (0,26ммоль) 4-бромометил-5-метил-1,3-діоксол-2-ону.

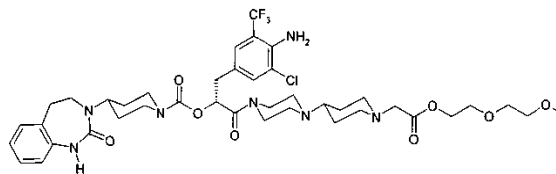
Вихід: 8мг (5% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=875/877$ (Cl).

$R_f=0,74$ (силікагель, ДХМ/Сус/МеОН/ NH_3 у співвідношенні 70:15:15:2).

Приклад 34

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(4-{1-[2-(2-метоксиетокси)етоксикарбонілметил]піперидин-4-іл}піперазин-1-іл)-2-оксоетиловий ефір 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



До суміші 75мг (0,10ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[4-(1-карбоксиметилпіперидин-4-іл)піперазин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру 4-(2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 4.1), 35мг (0,11ммоль) ТБТУ і 28мкл (0,20ммоль) триетиламіну в 1мл ДМФ додають 13мкл (0,11ммоль) 2-(2-метоксиетокси)етанолу і реакційну суміш перемішують протягом 1год. при КТ. Потім реакційну суміш без переробки очищають за допомогою РХВТ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і ліофілізують.

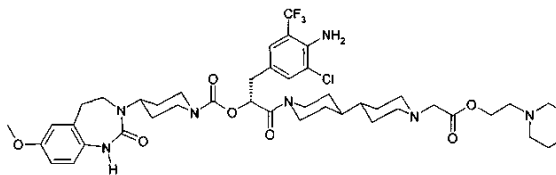
Вихід: 22мг (26% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=866/868$ (Cl).

Час утримування (РХВТ): 3,2хв. (метод Б).

Приклад 35

(R)-1-(4-Аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-[1'-(2-морфолін-4-ілетоксикарбонілметил)-4,4'-біпіперидиніл-1-іл]-2-оксоетиловий ефір 4-(7-метокси-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти



Суміш 230мг (0,29ммоль) (R)-1-(4-аміно-3-хлоро-5-трифторометилбензил)-2-(1'-карбоксиметил-4,4'-біпіперидиніл-1-іл)-2-оксоетилового ефіру 4-(7-метокси-2-оксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,3-бензодіазепін-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 15.1), 113мг (0,35ммоль) ТБТУ, 84мкл (0,60ммоль) триетиламіну і 39,3мг (0,30ммоль) 2-морфолін-4-ілетанолу в 5мл ДМФ залишають перемішуватися на ніч при КТ. Далі реакційну суміш зливають в насичений розчин NaHCO_3 , продукт, що випав в осад, відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать при 40°C . Потім його розчиняють в 25мл ізопропанолу і додаванням 0,5-молярної HCl в ізопропанолі осаджують у вигляді гідрохлориду. Його відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають 5мл ізопропанолу і 30мл ДІПЕ і сушать у вакуумній сушильній шафі при 30°C .

Вихід: 90мг (34% від теорії).

МС (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+=906/908$ (Cl).

Час утримування (РХВТ): 3,1хв. (метод Б).

У подальших прикладах описані фармацевтичні лікарські форми, що містять як діючу речовину будь-яку зі сполук загальної формули I, і їх одержання.

Приклад I

Капсули з інгальційним порошком, що містять 1мг діючої речовини

Склад з розрахунку на 1 капсулу з інгаляційним порошком:

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

Одержання:

Діючу речовину подрібнюють до часток потрібного для інгаляції розміру. Подрібнену до гомогенності діючу речовину змішують з лактозою. Цю суміш розфасовують в твердожелатинові капсули.

Приклад II

Інгаляційний розчин, що містить 1мг діючої речовини для застосування за допомогою інгалятора типу RespiMat®

Склад з розрахунку на одну порцію, що видається у вигляді розпилюваного струменя:

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

Одержання:

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

Приклад III

Інгаляційний розчин, що містить 1мг діючої речовини для застосування за допомогою аерозольного розпилювача

Склад з розрахунку на вміст 1 флакончика:

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

Одержання:

Діючу речовину, хлорид натрію і бензалконійхлорид розчиняють у воді.

Приклад IV

Дозований аерозоль з пропелентом, що містить 1мг діючої речовини

Склад з розрахунку на одну порцію, що видається у вигляді розпилюваного струменя:

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

Одержання:

Мікронізовану діючу речовину суспендують до гомогенності в суміші лецитину і пропеленту. Одержану суспензію розфасовують в аерозольний балончик, що знаходиться під тиском, з клапаном-дозатором.

Приклад V

Назальний спрей, що містить 1мг діючої речовини

Склад:

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

Одержання:

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

Приклад VI

Розчин для ін'єкцій, що містить 5мг діючої речовини на 5мл

Склад:

діюча речовина	5мг
глюкоза	250мг
сироватковий альбумін людини	10мг
глікофуrol	250мг
вода для ін'єкцій	до 5мл

Одержання:

Глікофуrol і глюкозу розчиняють у воді для ін'єкцій (ВдІ), після чого додають сироватковий альбумін людини, потім в цьому розчині при нагріванні розчиняють діючу речовину, додаванням ВдІ об'єм доводять до вказаного вище і на завершення в атмосфері азоту розфасовують в ампули.

Приклад VII

Розчин для ін'єкцій, що містить 100мг діючої речовини на 20мл

Склад:

діюча речовина	100мг
монокалійдигідрофосфат (KH_2PO_4)	12мг
динатрійгідрофосфат ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	2мг
хлорид натрію	180мг
сироватковий альбумін людини	50мг
полісорбат 80	20мг
вода для ін'єкцій	до 10мл

Одержання:

Полісорбат 80, хлорид натрію, монокалійдигідрофосфат і динатрійгідрофосфат розчиняють у воді для ін'єкцій (ВдІ), після чого додають сироватковий альбумін людини, потім в цьому розчині при нагріванні розчиняють діючу речовину додаванням ВдІ об'єм доводять до вказаного вище і на завершення розфасовують в ампули.

Приклад VIII

Ліофілізат, що містить 10мг діючої речовини

Склад:

діюча речовина	10мг
маніт	300мг
сироватковий альбумін людини	20мг
вода для ін'єкцій	до 2мл

Одержання:

Маніт розчиняють у воді для ін'єкцій (ВдІ), після чого додають сироватковий альбумін людини, потім в цьому розчині при нагріванні розчиняють діючу речовину, додаванням ВдІ об'єм доводять до вказаного вище, розфасовують в склянки і на завершення сушать виморожуванням.

Розчинник для ліофілізату:

полісорбат 80 (твін 80)	20мг
маніт	200мг
вода для ін'єкцій	10мг

Одержання:

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

Приклад IX

Таблетки, що містять 20мг діючої речовини

Склад:

діюча речовина	20мг
лактоза	120мг
кукурудзяний крохмаль	40мг
стеарат магнію	2мг
повідон K25	18мг

Одержання:

Діючу речовину до гомогенності змішують з лактозою і кукурудзяним крохмалем, далі одержану суміш гранулюють з використанням водного розчину повідону, змішують зі стеаратом магнію і на завершення пресують на пресі для таблетування. Маса однієї таблетки складає 200мг.

Приклад X

Капсули, що містять 20мг діючої речовини

Склад:

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

Одержання:

Діючу речовину змішують до гомогенності з кукурудзяним крохмалем і кремнієвою кислотою, потім змішують зі стеаратом магнію і на завершення суміш в машині для заповнення капсул розфасовують в твердожелатинові капсули розміру 3.

Приклад XI

Свічки, що містять 50мг діючої речовини

Склад:

діюча речовина	50мг
----------------	------

затверджений жир (Adeps solidus)
q.s. до 1700мг

Одержання:

Затверджений жир розплавляють при температурі приблизно 38°C, потім в цьому розплавленому затвердженному жири до гомогенності диспергують подрібнену діючу речовину і одержану масу після її охолодження приблизно до 35C розливають по заздалегідь охолоджених формах.

Приклад XII

Розчин для ін'єкцій, що містить 10мг діючої речовини на 1мл

Склад:

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

Одержання:

Маніт розчиняють у воді для ін'єкцій (Вді), після чого додають сироватковий альбумін людини, потім в цьому розчині при нагріванні розчиняють діючу речовину додаванням Вді об'єм доводять до вказаного вище і на завершення в атмосфері азоту розфасовують в ампули.