

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ**

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

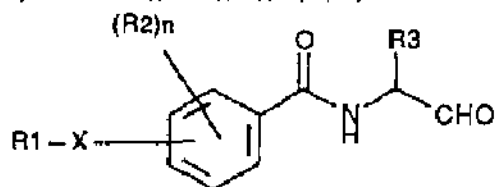
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) БЕНЗАМИДОАЛЬДЕГІДИ ЯК ІНГІБІТОРИ ЦИСТЕЇН-ПРОТЕАЗ

1

2

- (21) 99063589
(22) 11 11 1997
(24) 16 12 2002
(86) PCT/EP97/06292, 11 11 1997
(31) 196 48 793 5
(32) 26 11 1996
(33) DE
(46) 16 12 2002, Бюл. № 12, 2002 р
(72) Лубіш Вільфрід, DE, Мьоллер Ахім, DE,
Трайбер Ханс-Йорг, DE
(73) БАСФ АКЦИЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, DE
(56) US 5,858,982, 1999
EP 363 284, 1990
EP 520 336, 1992
EP 611 756, 1994
WO 92/12140, 1992
WO 93/14082, 1993
WO 95/09838, 1995
(57) 1 Бензамідоальдегди формули I



1

і їх таутомерні і ізомерні форми, а також, при необхідності, їх фізіологічно прийнятні солі, де замісники мають наступні значення

R¹ - феніл, нафталін, хінолін, ізохінолін, тетрагідрохінолін, тетрагідроізохінолін, піридин, піримідин, піразин, прідазін, хіназолін, хіноксалін, тіофен, бензотіофен, бензофуран, фуран або індол, причому ароматичні гетероароматичні кільця можуть бути заміщені 1-3 радикалами R⁴.

R² - водень, хлор, бром, фтор, феніл, незаміщений або заміщений вуглеводневим радикалом із 1-4

атомами вуглецю феніл, $-\text{NHCO}-\text{C}_{1-4}\text{-алкіл}$, $-\text{NHCOPh}$, $-\text{NHCO}$ -нафтил, $-\text{NHSO}_2-\text{C}_{1-4}\text{-алкіл}$, $-\text{COO}-\text{C}_{1-4}\text{-алкіл}$, $-\text{CONH}_2$, COOH , $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{-алкіл}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{-алкіл}$, NO_2 або NH_2 .

R^3 - вуглеводневий залишок із 1-6 атомами вуглецю, що може нести ще циклопропільне, циклобутильне, циклопентильне, циклогексильне, циклогептильне, індопільне, фенільне, придинове або нафтильне кільце, причому кільце зі свого боку можуть бути заміщені одним або двома радикалами R^4 , або залишок групи $-SCH_3$.

R⁴- алкіл із 1-4 атомами вуглецю, -O-C₁-C₄-алкіл, OH, хлор, фтор, бром, йод, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-алкіл, -NHCO- C₁-C₄-алкіл, -NHCOPh, -NHSO₂-C₁-C₄-алкіл, -NHSO₂-Ph, піридин, -SO₂-C₁-C₄-алкіл або -SO₂Ph.

X - зв'язок, $-(CH_2)_{m-}$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_0-$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_0-$, $-(CH_2)_m-SO-(CH_2)_0-$, $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_0-$, $CH=CH-$, $-C \equiv C-$, $-CO-CH=CH-$, $-CH=CH-CO-$, $-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_0-$, $-(CH_2)_m-NR^5CO-(CH_2)_0-$, $-(CH_2)_m-CONR^2-(CH_2)_0-$ ($R^5=H$, C_{1-4} -алкил), $-(CH_2)_m-NHSO_2-(CH_2)_0-$, $-(CH_2)_m-SO_2NH-(CH_2)_0-$, $-NH-CO-CH=CH-$, $-CH=CH-CO-NH-$ або незаміщений або заміщений радикалом R^2 феніл.

n - число 1 або 2.

m - число 0, 1, 2, 3 або 4;

о- число 0, 1, 2, 3 або 4

2 Бензаміди формули I за п. 1, в якій

R^2 - водень, C_1 - C_4 -алкіл, метокси, фтор, хлор або бром, R^3 - $-CH_2$ -феніл, $-CH_2$ -циклогексил або $-CH_2$ -індопіл, що можуть бути замінені радикалом R^4 .

R, X, n, m і o мають зазначені в п. 1 значення

3 Бензамідоальдепди формули І за п. 1, як засіб для лікування хвороб, викликаних підвищеною активністю цистеїн-протеаз

Винахід стосується нових бензамідоальдегідів та їх застосування для боротьби з хворобами

Калпаїни являють собою внутрішньоклітинні, протеолітичні ферменти з групи так званих цистеїн-протеаз і присутні в багатьох клітинах. Калпаїни

активуються підвищеною концентрацією кальцію, причому розрізняють калпаїн I або μ -калпаїн, що активується μ -молярними концентраціями іонів кальцію, і калпаїн II або m -калпаїн, що активується m -молярними концентраціями іонів кальцію.

(див публікацію P Johnson, *Int J Biochem* 1990, 22(8), 811-22) В даний час у літературі згадуються ще й інші калпаїнові ізоферменти (див K Suzuki et al, *Biol Chem Hoppe-Seyler*, 1995, 376(9), 523-9)

Існує припущення, що калпаїни відіграють важливу роль у різних фізіологічних процесах. До них відносяться розщеплення регуляторних протеїнів - таких як наприклад, протеїн-кінази C, цитоскелетні протеїни, (як MAP 2 і спектрин), м'язові протеїни, протеїни при активуванні тромбоцитів, протеїни в мітозі і інші, що наведені в публікаціях M J Barrett et al, *Life Sci* 1991, 48, 1659-69 і K K Wang et al, *Trends in Pharmacol Sci*, 1994, 15, 412-9, а також протеолітичний розпад при ревматоїдних артритих і нейро-пептидний метаболізм.

В різних патофізіологічних процесах спостерігалися підвищені рівні калпаїну, наприклад серцева ішемія (наприклад, інфаркт серця), нирок або центральної нервової системи (наприклад "удар", крововилив у мозок), запалення, м'язова дистрофія, катаракта очей, ушкодження центральної нервової системи (наприклад, травма) або хвороба Альцгеймера (див вище K K Wang і ін.). Тому передбачається зв'язок цих хвороб із підвищенням рівнем внутрішньоклітинного кальцію. Внаслідок цього процесу, що залежить від кальцію, надмірно активуються і більше не піддаються фізіологічній регуляції. У відповідність із цим надмірна активність калпаїнів може також викликати патофізіологічні процеси.

Тому є твердження, що інгібітори калпаїнових ферментів можуть бути корисними для лікування таких хвороб. Різні дослідження це підтверджують. Так наприклад, такі автори, як Seung-Chyul Hong et al, у джерелі *Stroke* 1994, 25(3), 663-9, і R T Bartus et al, у джерелі *Neurological Res* 1995, 17, 249-58, показали нейропротективну дію інгібіторів калпаїнів при гострих нейродегенеративних порушеннях або ішемії, що виникає, наприклад, після крововиливу в мозок (мозкового інсульту). Після експериментальних мозкових ушкоджень інгібітори калпаїну поліпшували виниклі дефіцити функції пам'яті і нервоворухові порушення (див публікацію K E Saatman et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93, 3428-3433). Автори C L Edelstein і ін. у публікації *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92, 7662-6, виявили протективну дію інгібіторів калпаїну на ушкоджені піпексією нирки. Автори Yoshida, Ken Ischi et al, *Jap Circ J* 1995, 59(1), 40-8, змогли показати сприятливі ефекти інгібіторів калпаїну після серцевих порушень, що були викликані ішемією або реперфузією. В зв'язку з тим, що інгібітори калпаїну гальмують виділення β -AP4-протеїну, було запропоновано їх потенційне застосування при терапії хвороби Альцгеймера (див J Higaki et al, *Neuron*, 1995, 14, 651-59). Виділення інтерлейкіну-1 α також придушується інгібіторами калпаїну (див N Watanabe et al, *Cytokine* 1994, 6(6), 597-601). Далі було знайдено, що інгібітори калпаїну спричиняють цитотоксичну дію на пухлинні клітини (див E Shiba et al, 20th Meeting Int Ass Breast Cancer Res, Sendai Jp, 1994, 25-28 Sept, *Int J Oncol* 5(Suppl), 1994, 381).

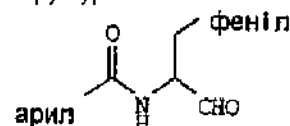
Інші можливі області застосування інгібіторів калпаїну наведені автором K K Wang, у публікації *Trends in Pharmacol Sci*, 1994, 15, 412-8.

Інгібітори калпаїну вже були описані в літературі. Однак у переважній більшості це або необоротні або пептидні інгібітори. Необоротні інгібітори є, як правило, алкілюючими речовинами і мають той недолік, що вони реагують в організмі неспецифічно або вони нестабільні. Так наприклад, ці інгібітори часто виявляють небажані побічні ефекти, такі як токсичність, і тому вони обмежені в їхньому застосуванні або взагалі незастосовувані. До необоротних інгібіторів зараховуються, наприклад, епоксиди E 64 (див E B McGowan et al, *Biochem Biophys Res Commun* 1989, 158, 432-5), α -галоген-кетони (див H Anglikar et al, *J Med Chem* 1992, 35, 216-20) і дисульфіді (див R Matsueda et al, *Chem Lett* 1990, 191-194).

Багато з відомих оборотних інгібіторів цистеїн-протеаз, такі як калпаїн, є пептидними альдегідами або кетонами, зокрема дипептидними і трипептидними альдегідами, як наприклад, Z-Val-Phe-H (MDL 28170) (див S Mehdi, *Trends in Biol Sci* 1991, 16, 150-3) і сполуки, які описані в європейській заявці EP № 520336. При фізіологічних умовах пептидні альдегіди мають часто той недолік, що внаслідок наявної реактивності вони нестабільні (див J A Fehrentz і B Castro, *Synthesis*, 19983, 676-678), можуть швидко метаболізувати, мають малу розчинність у воді (що важливо для внутрішньовенного застосування) або надто повільно долають оболонки клітин, такі як гемато-енцефалічні бар'єри і оболонки клітин нейронів (калпаїн є внутрішньоклітинним ферментом і кожний інгібітор повинний проникати в клітини). Так наприклад, найбільш відомі пептидні інгібітори MDL 28170, AK 275 і AK 295 (див Seung-Chyul Hong et al, *Stroke* 1994, 25(3), 663-669, R T Bartus et al, *J Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 1994, 14, 537-544) насправді досліджувалися фармакологічно на тваринах, однак можна було спостерігати дію тільки тоді, коли речовини застосовувалися незвичайним для лікування методом, наприклад внутрішньомозково-шлуночковим або внутрішньоартеріальним. Застосування відомих пептидних альдегідів або кетонів, що являють собою інгібітори калпаїну, при лікуванні хвороб є таким чином обмеженим або не має сенсу.

Далі є спроби знайти оборотні непептидні інгібітори калпаїну. Так наприклад у заявках Японії № JP 8183759, JP 8183769, JP 8183771 і в європейській заявці № EP 520336 описані альдегіди, які походять від дипептидів, причому в ці пептидні інгібітори замість амінокислоти вмонтовані насичені карбоциклічні кільця, наприклад, циклогексани, або насичені гетероциклічні кільця, наприклад, піперидини, внаслідок чого були отримані нові інгібітори калпаїну.

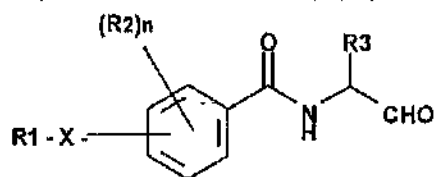
Крім того, існує опис сполук, які виводяться зі структури



Це, зокрема, сполуки, в яких арил являє собою фенільне кільце, що може нести прості замісники, такі як алкільні залишки (див. міжнародні заявки № WO 95/09838, О 93/14082,

WO/12140, публікацію Synthesis 1995,181, заявки EP № 363284, J 59206-344 і DT 2050679) Як показано в публікації Synthesis 1995,181, сполуки, де арил означає феніл, є, однак, слабкими інгібіторами ферменту каппаїну. Невідомо, чи спричиняють замісники в цьому фенільному кільці вплив на інгібіторну дію сполук.

Отже були знайдені непептидні бензамідоальдегіди з поліпшеною дією. Об'єктом даного винаходу є бензамідоальдегіди формули I



їх таутомерні і ізомерні форми, а також, при необхідності, їх фізіологічно прийнятні солі, де замісники мають наступні значення

R^1 - феніл, нафталін, хінолін, ізохінолін, тетрагідрохінолін, тетрагідроізохінолін, піридин, піримідин, піразин, пірадазин, хіназолін, хіноксалін, тіофен, бензотіофен, бензофуран, фуран або індоп, причому ароматичні і гетероароматичні кільця можуть бути заміщені 1 - 3 радикалами R^4 ,

R^2 - водень, хлор, бром, фтор, феніл, незаміщений або заміщений вуглеводневим залишком із 1 - 4 атомами вуглецю феніл, -MHCО-C₁-C₄-алкіл, -NHCOPh, -NHCO-нафтил, -MHSO₂-C₁-C₄-алкіл, CONH₂, COOH, -COO-C₁-C₄-алкіл, -O-C₁-C₄-алкіл, -CO-NH-C₁-C₄-алкіл, NO₂ або NH₂,

R^3 - вуглеводневий залишок із 1 - 6 атомами вуглецю, що може нести ще циклопропільне, циклобутильне, циклопентильне, циклогексильне, циклогептильне, індопильне, фенільне, піридинове або нафтильне кільце, причому кільця зі свого боку можуть бути заміщені одним або двома радикалами R^4 , або залишок -SCH₃,

R^4 - алкіл із 1 - 4 атомами вуглецю, -O-C₁-C₄-алкіл, OH, хлор, фтор, бром, йод, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-алкіл, -MHCО-C₁-C₄-алкіл, -NHCOPh, -NHCO-C₁-C₄-алкіл, -NHCO-Ph, піридин, -SO₂-C₁-C₄-алкіл або -SO₂Ph,

X - зв'язок, -(CH₂)_m -, -(CH₂)_m -O-(CH₂)₀ -, -(CH₂)_m -S-(CH₂)₀ -, -(CH₂)_m -SO-(CH₂)₀ -, -(CH₂)_m -SO₂-(CH₂)₀ -, -CH=CH-, -C=C-, -CO-CH=CH-, -CH=CH-CO-, -(CH₂)_m -CO-(CH₂)₀ -, -(CH₂)_m -NR⁵CO-(CH₂)₀ -, -(CH₂)_m -CONR⁵-(CH₂)₀ -, (R⁵=H, C₁-4-алкіл), -(CH₂)_m -NHSO₂-(CH₂)₀ -, -(CH₂)_m -SO₂NH-(CH₂)₀ -, -NH-CO-CH=CH-, -CH=CH-CO-NH- або незаміщений або заміщений радикалом R^2 феніл,

n - число 1 або 2,

m - число 0, 1, 2, 3 або 4 і

o-число 0, 1, 2, 3 або 4

Сполуки формули I можуть застосовуватися як рацемати або як чисті енантімерні сполуки або як дистереомери. Якщо бажані енантімерні сполуки,

то їх можна одержати, наприклад, за рахунок того, що за допомогою відповідної оптично активної основи або кислоти проводять класичне розщеплення рацематів сполук формули I або їхніх проміжних продуктів з іншого боку, енантімерні сполуки можна також одержувати за допомогою відповідних торгових сполук, наприклад оптично активних амінокислот.

Об'єктом винаходу також є сполуки формули I у їх мезомерній або таутомерній формі, наприклад такі, при яких кетогрупа формули I знаходиться у виді енольного таутомера.

Частина нових сполук I може містити основну або кислотну групу. У цих випадках сполуки можуть бути, у формі їхніх фізіологічно прийнятних солей, які одержують за допомогою взаємодії сполук із відповідною кислотою або основою.

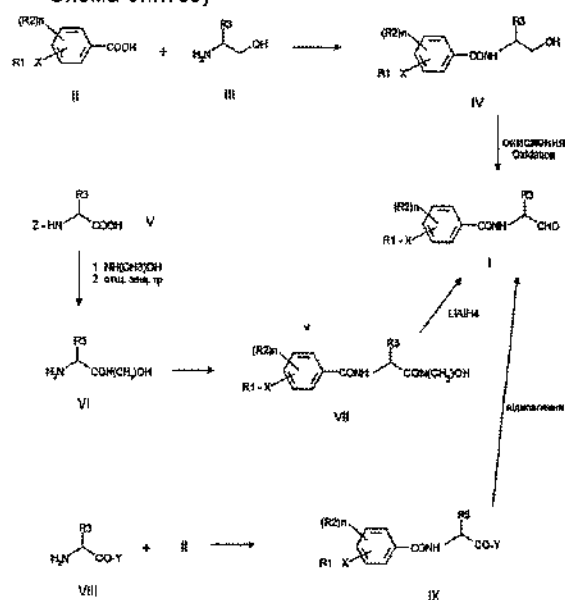
В якості кислот придатні, наприклад, соляна кислота, лимонна кислота, винна кислота, молочна кислота, фосфорна кислота, оцтова кислота, мурашина кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, яблучна кислота, бурштинова кислота, маїнова кислота, сірчана кислота, метансульфокислота і толуолсульфокислота.

В якості основи підходять, зокрема, гідроксид натрію, гідроксид калію, аміак і прості органічні аміни.

Кращими є бензамідоальдегіди формули I, у якій R^2 означає водень, C₁-C₄-алкіл, фтор, хлор або бром, R^3 означає CH₃-феніл, що може бути заміщений R^4 , а R^1 , X, n, m і o мають вищевказані значення.

Одержання бензамідоальдегідів формули I відповідно до винаходу може здійснюватися різними шляхами, наведеними на нижченаведений схемі синтезу.

Схема синтезу



Похідні бензойної кислоти формули II піддають взаємодії з відповідними аміноспиртами формули III з одержанням відповідних бензамідоальдегідів формули I. При цьому використовуються звичайні методи утворення пептидних зв'язків, наведені, наприклад, у публікації C. R. Larock, Com-

prehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, стор 972 сп або в джерелі Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4-е вид., E5, розділ V. Переважно працюють із „активованими“ кислотними похідними формули II, причому кислотну групу COOH переводять у групу COCl. Це відхідною групою, такою як, наприклад, хлор, імідазол і N-гідроксибензотриазол. Цю активовану кислоту потім піддають взаємодії з амінами з одержанням амідів формули IV. Реакція відбувається в безводних, інертних розчинниках, таких як метиленхлорид, тетрагідрофуран і диметилформамід при температурі від -20 до +25°C.

Ці похідні спиртів формули IV можна окисляти з одержанням похідних альдегиду формули I відповідно до винаходу. Для цього можна користуватися різними відомими реакціями окиснення (див. C. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, стор 604 і в.), як, наприклад, окиснення за Сверном і за Сверн-аналогом (див. T. T. Tidwell, Synthesis 1990, 857-70), пхлоритом натрію ЛЕМПО (див. S. L. Harbenson et al., див. вище) або реактивом Десса-Мартіна (див. J. Org. Chem. 1983, 48, 4155). Переважно працюють в інертних, апротонних розчинниках, таких як диметилформамід, тетрагідрофуран або метиленхлорид з окислювачем, як наприклад ДМСО/піридин \times SO₃ або ДМСО/оксалілхлорид при температурі від -50 до +25°C, в залежності від методу (див. вищевказане джерело).

Альтернативно цьому бензойну кислоту формули II можна піддавати взаємодії з похідними аміногідроксамової кислоти формули VI з одержанням бензамідоальдегідів формули I. При цьому користуються такою ж реакцією, що і при одержанні сполуки формули IV. Похідні аміногідроксамової кислоти формули VI одержують із захищених амінокислот формули V за допомогою взаємодії з гідроксиламіном. При цьому також користуються вищеписаним способом одержання амідів. Відщеплення захисної групи, наприклад трет-бутилоксикарбонілу, проводиться звичайно за допомогою трифтороцтової кислоти. Отримані в такий спосіб бензамід-гідроксамові кислоти формули VII можуть перетворюватися за допомогою реакції відновлення в альдегиди формули I відповідно до винаходу. При цьому в якості відновлювача використовують, наприклад, літій-алюмінійгідрид при температурі від -60 до 0°C в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або ефір.

Аналогічно вищеписаному способу можна виготовляти бензамідкарбонову кислоту або похідні кислоти формули IX, такі як, складні ефіри або амідів, що також за допомогою реакції відновлення можуть переводитися в альдегиди формули I відповідно до винаходу. Ці способи наведені в публікації R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, стор 619-26.

Бензамідоальдегиди формули I являють собою інгібітори цистеїн-протеаз, такі як калпаїн I і II, а також катепсин В і L і можуть застосовуватися для боротьби з захворюваннями, зв'язаними з підвищеною активністю ферментів калпаїну і/або катеп-

сину. Внаслідок цього дані бензамідоальдегиди формули I можуть застосовуватися для лікування нейродегенеративних захворювань, що виникають після ішемії, травм, субарахноїдальних кровоизливів і/або інсульту, і/або нейродегенеративних захворювань, таких як багатинфарктне слабоумство, хвороба Альцгеймера і/або хвороба Хантингтона і/або ж для лікування ушкоджень серця після серцевої ішемії, ушкоджень нирок після ниркової ішемії, ушкоджень скелетних м'язів, м'язової дистрофії, ушкоджень, викликаних проліферацією гладком'язових клітин, коронарних спазмів судин, церебральних спазмів судин, катаракти очей і/або рестенозу кровоносного русла після ангіопластики. До того ж бензамідоальдегиди формули I можуть бути корисними при хіміотерапії пухлин і їхніх метастазів і/або для лікування захворювань, при яких є високий рівень інтерлейкіну 1, наприклад при запаленнях і/або ревматичних захворюваннях.

Інгібіторну дію бензамідоальдегідів формули I визначали за допомогою відомих у літературі досліджень ферментів, причому в якості масштабу ефективності визначали концентрацію інгібітору, при якій гальмується 50% активності ферменту (= K_{T50}). Бензамідоальдегиди формули I вимірювалися таким чином на їх гальмуючу дію калпаїну I, калпаїну II і катепсину В.

Випробування катепсину В

Інгібіторну дію катепсину В визначали аналогічно методу з публікації S. Hasnain et al., J. Biol. Chem. 1993, 268, 235-40. До 88мкл катепсину В (катепсин В з печінки людини (Calbiochem), розведеного на 5 один у 500мкмоль буферного розчину) подавали в 2мкл розчину інгібітору, отриманого з інгібітору і ДМСО (кінцева концентрація 100мкмоль до 0,01мкмоль). Цю суміш на 60хв при кімнатній температурі (25°C) попередньо інкубували і потім запускали реакцію за допомогою добавки 10мкл (10мкмоль) Z-Arg-Arg-pNA (у буфері з 10% ДМСО). За реакцією спостерігали 30хв при 40нм у зчитуючому пристрої, із мікротитровими пластинками 3 максимальних підйомів визначали значення K_{T50}.

Випробування калпаїну I і II

Випробування інгібіторних властивостей інгібітору калпаїну проводили в буфері з 50мкмоль трис-HCl, pH 7,5, 0,1моль NaCl, 1мкмоль дитіотрептолу, 0,11мкмоль CaCl₂, причому застосовували флуоресцентний субстрат калпаїну Suc-Ltyr-Tyr-7-аміно-4-метилкумарину дапі AMC, (25мкмоль розчиняли в ДМСО, Bachem /Швейцарія) (див. Sasaki et al., J. Biol. Chem. 1984, Vol 259, 12489-12494). Виділяли людський μ -калпаїн з еритроцитів, за методами авторів Croall і DeMartino (BBA 1984, Vol 788, 348-355) і Graybill et al. (Bioorg. & Med. Lett. 1995, Vol 5, 387-392). Після декількох хроматографічних прийомів (DEAE-сефароза, фенол-сефароза, супердекс 200 і Blue-сефароза) одержували фермент із чистотою < 95%, за оцінкою електрофорезу на поліакриламідному гелі з застосуванням додецилсульфату натрію, аналізу Вестерн-блоттинг і N-кінцевого секвенсування. Флуоресценцію продукту розщеплення AMC спостерігали за допомогою флуориметру марки Spex-Fluorolog при λ_{ex} = 380нм і λ_{em} = 460нм. У проміжку виміру в 60хв

розщеплення речовини є лінійним і автокаталітична активність калпаїну малою, якщо випробування проводилися при температурі 12°C (див Chatterjee et al 1996, Bioorg & Med Chem Lett, Vol 6, 1619-1622). Інгібітори і субстрат калпаїну подавали в досліджувану композицію в якості розчинів ДМСО, причому ДМСО не повинний перевищувати кінцевої концентрації в 2%. У типову іспитову суміш подавали 10мкл субстрату (250мкм наприкінці) і потім 10мкл μ -калпаїну (2мкг/мл наприкінці, тобто 18нмоль) у кювету ємністю 1мл, що містить буфер. Викликане калпаїном розщеплення субстрату вимірювали протягом 15 до 20хв. Після цього робили подачу 10мкл інгібітору (50 або 100мкмоль розчину ДМСО) і вимір гальмування розщеплення вимірювали ще 40 хв. Значення K_i визначали за звичайним рівнянням для оборотного гальмування, тобто $K = I(V_0/V_i) - 1$, причому I = концентрація інгібітору, V_0 = початкова швидкість перед подачею інгібітору, V_i = швидкість реакції в рівновазі.

Для 2-феніл-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)бензаміду (приклад 30) визначали значення $K_i < 0,5$ мкмоль. Тому це похідне є значно більш ефективним, ніж N-(1-3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід, що має дуже близьку спорідненість, (з публікації M R Angelastro et al, J Med Chem 1990, 33,11-13).

Викликаний калпаїном розпад тирозинкінази pp60src у тромбоцитах

Після активування тромбоцитів тирозинкіназу pp60src розщеплювали калпаїном. Це було докладно досліджено авторами Oda і ін у J Biol Chem, 1993, Vol 268, 12603-12608. При цьому було показано, що розщеплення pp60src можна запобігти калпептином, інгібітором калпаїну. Слідуючи цій публікації, була досліджена клітинна ефективність нових речовин. Свіжу, змішану з цитратом людську кров центрифугували 15хв при 200g. Багату тромбоцитами плазму збирали і розбавляли тромбоцитним буфером 1 : 1 (тромбоцитний буфер: 68ммоль NaCl, 2,7ммоль KCl, 0,5ммоль $MdCl_2 \times 6 H_2O$, 0,24ммоль $NaH_2PO_4 \times H_2O$, 12ммоль $NaHCO_3$, 5,6ммоль глюкози, 1ммоль ЕДТК (значення pH 7,4). Після центрифугування і промивання тромбоцитним буфером тромбоцити встановлювали на 10^7 клітин/мл. Виділення людських тромбоцитів проводили при кімнатній температурі.

Виділені тромбоцити (2×10^6) із різною концентрацією інгібіторів (розчинені в ДМСО) в іспитовій суміші попередньо інкубували 5хв при 37°C. Після цього проводили активування тромбоцитів за допомогою 1 мкмоль іонофору A23187 і 5ммоль $CaCl_2$. Через 5хв інкубації тромбоцити коротко центрифугували при 13000об/хв і гранули поміщали в пробний буфер, що містить додецилсульфат натрію (склад пробного буфера: 20ммоль трис-HCl, 5ммоль ЕДТК, 5ммоль етиленгліколь тетрацтової кислоти), 1ммоль дитіотрептолу, 0,5ммоль фенілметилсульфонілфториду, 5мг/мл лейпептину, 10мкм пепстатину, 10% гліцерину і 1% (додецилсульфат натрію). Протеїни відокремлювали в 12%-ому гелі і pp60src і його продуктів розщеплення (52 і 47 кД) ідентифікували за допомогою методу Вестерн-Блотінг. Застосовували поліклональні антитіла кролика Anti-Cys-src (pp60^{Cys}) були

придбані від фірми Biomol Feinchemikalien (Гамбург). Ці первинні антитіла індукували зв'язаними з HRP другими антитілами з кози (фірма Boehringer Mannheim, Германия). Аналіз Вестерн-Блотінг проводили за відомими методами.

Кількісну оцінку розщеплення pp60src проводили денситометром, причому в якості контрольних тромбоцитів застосовували неактивовані (контроль 1 розщеплення немає) і оброблені іонофором і кальцієм тромбоцити (контроль 2 відповідає 100%-ному розщепленню). Значення ED_{50} відповідає концентрації інгібітору, при якій інтенсивність копірної реакції смуги 60кД відповідає величині інтенсивності контролю 1 плюс контроль 2, розділені на 2.

Індукована глутаматом загибель клітин кортикальних нейронів

Тест проводили аналогічно описаному в публікації Choi D W, Maulucci-Gedde M A і Kriegstein A R (1987) "Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture", J Neurosci 7, 357-368, тесту 3 15-тиденних ембріонів мишей препарували половини кори головного мозку і ферментативно одержували окремі клітини (трипсин). Ці клітини (глія і кортикальні нейрони) висаджували на пластинки з 24 чашками. Через три дні (при вкритих ламініном пластинках) або через сім днів (при вкритих орнітином пластинках) за допомогою FDU (5-фтор-2-дезоксидуридину) проводили (мітотичну обробку). Через 15 днів після препарування клітин за допомогою добавки глутамату (15хв) викликали загибель клітин. Після видалення глутамату подавали інгібітори калпаїну. Через 24 години визначали ушкодження клітин за допомогою виявлення лактатдегідрогенази (LDH) у надосадовій рідині культур клітин.

Викликана кальцієм загибель клітин NT2

У клітинній лінії NT2 людини (продромальні клітини фірми Stratagene GmbH) можна викликати загибель клітин за допомогою кальцію в присутності іонофору A23187. 10^5 клітин на чашку мікротитратора виносили на мікротитрові пластинки за 20 годин до випробування. Через цей проміжок часу клітини інкубували з різною концентрацією інгібіторів в присутності 2,5мкмоль іонофору і 5ммоль кальцію. До реакційної суміші додавали через 5 годин 0,05мл ХТТ (Cell Proliferation Kit II фірми Boehringer Mannheim). Оптичну густину визначали приблизно через 17 годин, відповідно до вказівок виробника, у зчитуючому пристрої Easy Reader EAR 400 фірми SLT. Оптична густина, при якій загинула половина клітин, визначається з обох контролів з клітинами без інгібіторів, що інкубували у відсутності і у присутності іонофору.

При деяких неврологічних хворобах або психічних порушеннях спостерігається підвищена активність глутамату, що приводить до стану підвищеної збудливості або токсичним ефектам центральної нервової системи.

Отже речовини, що гальмують викликані глутаматом ефекти, можуть застосовуватися для лікування таких хвороб. Антагоністи глутамату, до них відносяться, зокрема, NMDA-антагоністи (N-метил-D-аспартат), відповідно їхні модулятори і AMPA-антагоністи (R,S)-аміно-3-гідрокси-5-метил-

ізоксазолпропіонова кислота), підходять для терапевтичного застосування в якості засобу проти нейродегенеративних захворювань (хорея Хантингтона, хвороба Паркінсона), нейротоксичні порушення після плексії, анемії або ішемії, що виникають наприклад після крововиливу в мозок, або в якості антиепілептичних засобів, антидепресантів і анксиолітиків (порівн публікації *Arzneim Forschung* 1990, 40, 511 - 514, *TIPS*, 1990, 11, 334 - 338 і *Drugs of the Future* 1989, 14 (11), 1059-1071)

За допомогою внутрішньомозгового застосування збуджуючих амінокислот (= EAA = Excitatory Amino Acids) індукується таке масивне Perezбудження, яке в короткий час приводить до судом і до загибелі тварин. За допомогою системної - наприклад, внутрішньочеревної - дози діючих центрально EAA-антагоністів ці симптоми піддаються гальмуванню. В зв'язку з тим, що надмірне активування EAA-рецепторів центральної нервової системи відіграє значну роль при патогенезі різних неврологічних захворювань, із виявленого EAA-антагонізму *in vivo* можна зробити висновок про терапевтичне застосування речовин проти подібних захворювань центральної нервової системи. До таких захворювань відносяться також осередкові або глобальні ішемії, травми, епілепсія, а також різні нейродегенеративні захворювання, як наприклад, хорея Хантингтона, хвороба Паркінсона і т.п.

Як вже було показано, інгібітори калпаїну виявляють у культурах клітин протективне дію проти викликаного EAA загибелі клітин (див. H. Cauer et al., *Brain Research* 1993, 607, 354-356, Yu. Cheng i A.Y. Sun, *Neurochem Res* 1994, 19, 1557-1564). Отримані відповідно до винаходу інгібітори калпаїну несподіваним чином ефективні навіть щодо викликаних EAA (наприклад NMDA або AMPA) судом і цим вказують на терапевтичне застосування при вищезгаданих захворюваннях центральної нервової системи.

Лікарські форми відповідно до винаходу містять поряд із звичайними допоміжними засобами терапевтичне ефективну кількість сполуки формули I.

Для місцевого зовнішнього застосування, наприклад, як пудра, мазь або аерозолі, активні речовини можуть міститися в звичайній концентрації. Як правило, активні речовини містяться в кількості від 0,001 до 1 вага %, краще, від 0,01 до 0,1 вага %.

При внутрішньому застосуванні лікарські форми даються в окремих дозах. В окремій дозі дається на кг ваги тіла 0,1 до 100 мг. Лікарські форми можуть видаватися щодня в одну або декілька дозувань в залежності від виду і тяжкості захворювання.

У відповідності з бажаним видом застосування лікарські форми відповідно до винаходу містять поряд з активною речовиною звичайні наповнювачі і розчинники. Для місцевого зовнішнього застосування можуть використовуватися фармацевтичні технічні допоміжні речовини, такі як етанол, ізопропанол, оксиетильована рицинова олія, оксиетильована підрована рицинова олія, поліакрилова кислота, поліетиленгліколь, поліетиленгліколевий етер, етоксильовані спирти жирного ряду, парафі-

нове масло, вазелін і ланолін. Для внутрішнього застосування придатні, наприклад, молочний цукор, пропіленгліколь, етанол, крохмаль, тальк і полівініл-піролідон.

Крім того, лікарські форми можуть містити антиокислювачі, такі як токоферол і бутильований оксанизол і бутильований окситолуол, а також додаткові речовини, які поліпшують смак, стабілізатори, емульгатори і речовини, що додають слизистість.

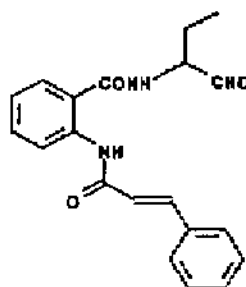
Речовини, що містяться в лікарській формі поряд з активною речовиною, а також речовини, що застосовуються при виготовленні фармацевтичних лікарських форм, є токсикологічно прийнятними і сумісними з відповідною активною речовиною. Виготовлення лікарських форм відбувається звичайним чином, наприклад, за допомогою змішування активної речовини з іншими звичайними наповнювачами і розчинниками.

Лікарські форми можуть даватися різним чином, наприклад, перорально, парентерально, внутрішньовенно за допомогою вливання, підшкірно, внутрішньочеревино і локально. Можливі такі лікарські форми, як таблетки, емульсії, розчини для вливання і ін'єкції, пасти, мазі, гелі, креми, лосьйони, пудри і аерозолі.

Приклади

Приклад 1

N-(бутан-1-аль-2-іл)-2-((E-2-фенілетен-1-іл)-амідо)-бензамід



а) 2-аміно-N-(бутан-1-ол-2-іл)-бензамід

10,0 г (61 ммоль) ангідриду ізотової кислоти і 11 г (123,6 ммоль) 2-аміно-1-бутанолу кип'ятили в 200 мл тетрагідрофурану 8 годин із зворотним холодильником. Після цього тетрагідрофурани видаляли під вакуумом і отриманий залишок розподіляли між 2 М натровим лугом і етилацетатом. Етилацетат сушили і концентрували під вакуумом. Одержували 10,5 г (82%) продукту.

б) N-(бутан-1-ол-2-іл)-2-((E-2-фенілетен-1-іл)-амідо)-бензамід

1 г (5 ммоль) вищезгаданого проміжного продукту прикладу 1а і 0,6 г (6 ммоль) триетиламіну розчиняли в 50 мл тетрагідрофурану. При 0°C 0,95 г (5,7 ммоль) хлориду коричної кислоти, розчиненого в невеликій кількості тетрагідрофурану, подавали по краплях таким чином, що температура залишалася нижче 5°C. Все перемішували протягом 1 години. Після цього реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між 2 М натровим лугом і етилацетатом. Органічну фазу сушили і концентрували у вакуумі. Цьому сирому продукту давали скипити в простому ефірі і після цього від-

смоктували Одержували 1,1г (56%) цільового продукту

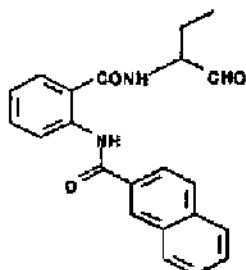
в) N-(бутан-1-аль-2-іл)-2-((E-2-фенілетен-1-іл)-амідо)-бензамід

До 0,9г (7ммоль) оксалілхлориду в 25мл безводного хлористого метилену при температурі від -80 до -50°C повільно подавали по краплях 1,1г (14ммоль) диметилсульфоксиду, розчиненого в 5мл хлористого метилену Все перемішували 15 хвилин Після цього добавляли по краплях 2г (6ммоль) проміжного продукту приклада 16, розчиненого в 10мл хлористого метилену, таким чином, що температура залишалася нижче -50°C Все знову перемішували 30 хвилин Потім добавляли 1,5г (15ммоль) триетиламіну і все нагрівали до кімнатної температури Реакційну суміш промивали водою, органічну фазу сушили і концентрували у вакуумі Залишок обробляли ефіром і відсмоктували Одержували 0,4г (20%) продукту

Мас-спектр $m/e = 336 (M^+)$

Приклад 2

N-(бутан-1-аль-2-іл)-2-((2-нафтил-аміно)-бензамід



а) N (бутан-1-ол-2-іл)-2-((2-нафтил-амідо)-бензамід

1г (4,8ммоль) проміжного продукту приклада 1а і 0,95г (5ммоль) хлорангідриду 2-нафтоїної кислоти піддавалися реакції аналогічно пункту 16 Одержували 1,05г (62%) продукту

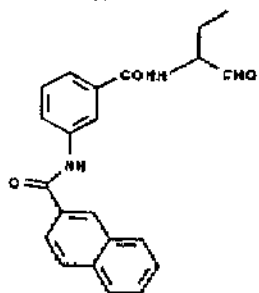
б) N-(бутан-1-аль-2-іл)-2-(2-нафтил-амідо)-бензамід

0,9г (2,5ммоль) проміжного продукту приклада 2а окисляли аналогічно пункту 1в диметилсульфоксидом/оксалілхлоридом Після хроматографічного очищення (розчинник толуол/ацетон = 17/3) одержували 78мг (9%) продукту

¹H-ЯМР(D₆-ДМСО) $\delta = 1.0$ (3H), 1.6-2.0 (2H), 4.3 (1H), 7.2-8.8 (11 H), 9.0 (1H), 9.7 (1H) і 12.1 (1H) млн д

Приклад 3

N-(бутан-1-аль-2-іл)-3-((2-нафтил-амідо)-бензамід



а) Амід N-(3-етоксилкарбонілфеніл)-2-нафтоїної кислоти

До 7,5г (45,5ммоль) складного етилового ефіру 3-амінобензойної кислоти, розчиненого в 150мл тетрагідрофурану, додавали послідовно 6,6мл триетиламіну і при 0 - 5°C 9г (47,5 ммоль) хлорангідриду 2-нафтоїної кислоти, розчинений в 50мл тетрагідрофурану Все перемішували приблизно 1 годину Після цього фільтрували і залишок концентрували під вакуумом Отриманий твердий продукт обробляли діетиловим ефіром і знову відсмоктували Одержували 9,3г (64%) продукту

б) 3-(2-нафтиламідо)бензойна кислота

9,0г (28ммоль) продукту приклада 3а розчиняли в 100мл тетрагідрофурану і домішували 2,7г (113ммоль) гідроксиду літію, розчиненого в 50мл води Все змішували при кімнатній температурі до повної конверсії (приблизно 6 годин) Після цього видаляли під вакуумом тетрагідрофуран і отриману водну фазу підкисляли 2M соляною кислотою Осад відсмоктували Одержували 7,8г (95%) продукту

в) N-(бутан-1-ол-2-іл)-3-((2-нафтил-амідо)-бензамід

До 2г (6,9ммоль) проміжного продукту приклада 3б і 0,8г (7,9ммоль) триетиламіну, розчиненого в 50мл безводного тетрагідрофурану, добавляли по краплях при 0°C 0,8г (7,7ммоль) складного етилового ефіру хлормурашиної кислоти, розчиненого в невеликій кількості тетрагідрофурану Після цього при -20 до -10°C добавляли по краплях 0,6г (6,7ммоль) 2-амінобутанолу Все перемішували при кімнатній температурі 16 годин Потім видаляли тетрагідрофуран у вакуумі і залишок розподіляли між водою і етипацетатом Органічну фазу сушили і концентрували у вакуумі Продукт кип'ятили з діетиловим ефіром і відсмоктували Одержували 1,5г (58%) продукту

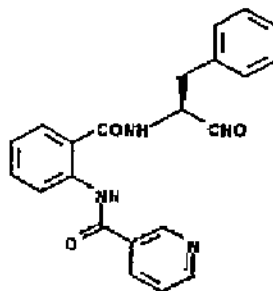
г) N-(бутан-1-аль-2-іл)-3-(2-нафтил-амідо)-бензамід

1,3г (3,5ммоль) проміжного продукту приклада 3в окисляли аналогічно пункту 1в диметилсульфоксидом/оксалілхлоридом Одержували після хроматографічного очищення (розчинник толуол/ацетон = 1/1) 0,24г (18%) продукту

¹H-ЯМР(D₆-ДМСО) $\delta = 1.0$ (3H), 1.6-2.0 (2H), 4.2 (1H), 7.3-8.8 (10H), 8.9 (1H), 9.4 (1H) і 10.5 (1H) млн д

Приклад 4

(S)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-2(3-пиридил)амідо-бензамід



а) (S)-2-аміно-N-(3-фенілпропан-1-ол-2-іл)-бензамід

Продукт одержували аналогічно пункту 1а з 5г (S)-(-)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолу і ангідриду ізотової кислоти Одержували 3,6г продукту

б) (S)-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-2-(3-пиридил)амідо-бензамід 1,0г (3,7ммоль) проміжного продукту приклада 4а розчиняли в 25мл піридину і домішували порціями при 0°C 0,7г (3,9ммоль) гідрохлориду хлорангідриду нікотинової кислоти. Все перемішували декілька годин (ТСХ-контроль). Після цього реакційну суміш концентрували у вакуумі. Отриманий сирий продукт (приблизно 2г) без очищення подавали на наступну стадію.

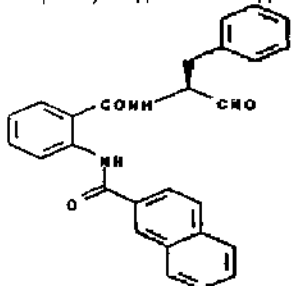
в) (S)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-2-(3-пиридил)амідо-бензамід

2г проміжного продукту приклада 4б окисляли аналогічно пункту 1в за допомогою диметилсульфоксиду/оксалілхлориду. Після хроматографічного очищення (розчинник: толуол/ацетон = 1/1) одержували 0,17г продукту.

Мас-спектр $m/e = 373 (M^+)$

Приклад 5

(S)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-2-(2-нафтил)амідо-бензамід



а) (S)-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-2-(2-нафтил)амідо-бензамід

1,5г (5,6ммоль) проміжного продукту приклада 4а піддавали взаємодії з 1,2г (6,3ммоль) хлорангідриду нафтоїної кислоти аналогічно пункту 4б. Одержували 1,4г (58%) продукту.

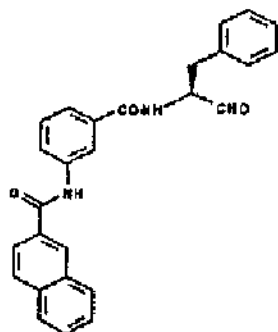
б) (S)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-2-(2-нафтиламідо)-бензамід

1,2г (4,7ммоль) проміжного продукту приклада 5а окисляли аналогічно пункту 1в за допомогою оксалілхлориду/диметилсульфоксиду. Одержували 0,5г (42%) продукту.

Мас-спектр $m/e = 422 (M^+)$

Приклад 6

(S)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-3-(2-нафтил)амідо-бензамід



а) (S)-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-3-(2-нафтиламідо)-бензамід

2г (6,8ммоль) проміжного продукту приклада 3б піддавали взаємодії аналогічно пункту 3в з (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолем. Одержували 1г (34%) продукту.

б) (S)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-3-(2-нафтил)амідо-бензамід

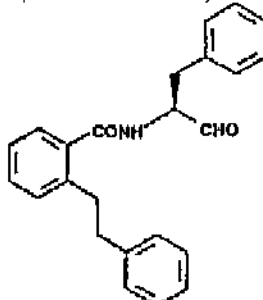
0,9г (2,1ммоль) проміжного продукту приклада 6а окисляли аналогічно пункту 1в за допомогою диметилсульфоксиду/оксалілхлориду.

Після хроматографічного очищення (розчинник: толуол/ацетон = 3/1) одержували 0,2г (22%) продукту.

Мас-спектр $m/e = 422 (M^+)$

Приклад 7

(S)-2-(2-феніл-1-етил)амідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) (S)-2-(2-феніл-1-етил)амідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

До 1,5г (6,6ммоль) 2-(2-феніл-1-етил)бензойної кислоти, 1,0г (6,6ммоль) (S)-2-аміно-3-феніл-пропан-1-олу і 1,4мл (9,9ммоль) триетиламіну в 50мл хлористого метилену добавляли послідовно 0,3г (2,2ммоль) N-гідроксибензотріазолу (HOBt) і порціями 1,3г (6,6ммоль) N-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодіміду (EDC). Все перемішували 16 годин при кімнатній температурі. Після цього реакційну суміш розбавляли великою кількістю етилацетату і промивали послідовно два рази за допомогою 2М соляної кислоти, два рази - 2М натровим лугом і три рази - водою. Органічну фазу сушили і концентрували у вакуумі.

Залишок осаджували із суміші хлористого метилену і петролейного ефіру. Одержували 1,85г (79%) продукту.

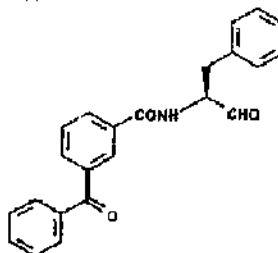
б) (S)-2-(2-феніл-1-етил)амідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

1,6г (4,5ммоль) проміжного продукту приклада 7а окисляли аналогічно пункту 1в за допомогою суміші диметилсульфоксиду і оксалілхлориду. Одержували 0,7г (46%) продукту.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 2.8-3.4(6\text{H})$, $4.9(1\text{H})$, $6.1(1\text{H})$, $7.0-7.6(14\text{H})$ і $9.8(1\text{H})$ м.д.

Приклад 8

(S)-3-бензоіл-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) (S)-3-бензоіл-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

2г (8,8ммоль) 3-бензоілбензойної кислоти піддавали взаємодії з (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолом аналогічно пункту 3в. Одержували 2,5г (79%) продукту

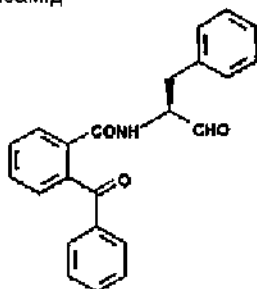
б) (S)-3-бензоіл-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

2г (5,6ммоль) проміжного продукту приклада 8а окисляли аналогічно пункту 1в. Після хроматографічного очищення (розчинник: хлористий етилен/метанол = 10/1) одержували 1,2г (61%) продукту

Мас-спектр $m/e = 357(M^+)$

Приклад 9

(S)-2-бензоіл-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) (S)-2-бензоіл-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

2-бензоілбензойну кислоту піддавали взаємодії з (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолом аналогічно пункту 3в. Одержували 2,6г (86%) продукту

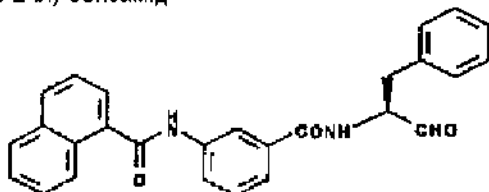
б) (S)-2-бензоіл-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

2,4г (6,7ммоль) проміжного продукту приклада 9а окисляли аналогічно пункту 1в за допомогою суміші диметилсульфоксиду і оксалілхлориду. Після хроматографічного очищення (розчинник: толуол/оцтовий ефір = 20/1) одержували 0,5г (21%) продукту

Мас-спектр $m/e = 357(M^+)$

Приклад 10

(S)-3-(1-нафтил-)амідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) 3-(1-нафтиламідо)бензойна кислота

До 5г (36,5ммоль) 3-амінобензойної кислоти і 10мл (73ммоль) триетиламіну в 100мл безводного тетрагідрофурану по краплях подавали при температурі в 0°C 7,3г (38ммоль) хлорангідриду 1-нафтоїної кислоти, розчиненого в 25мл тетрагідрофурану. Все перемішували протягом 1 години при 0°C. Після цього все концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом і 2М соляною кислотою, причому продукт викристалізовувався. Одержували 7,8г (74%) продукту

б) (S)-3-(1-нафтил-)амідо-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

1г (3,4ммоль) проміжного продукту приклада 10а піддавали взаємодії аналогічно пункту 7а з

(S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолом, причому одержували 1,1г (76%) продукту

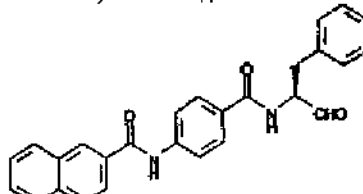
в) (S)-3-(1-нафтил-)амідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

1,0г (2,3ммоль) проміжного продукту приклада 10б окисляли аналогічно пункту 1в за допомогою суміші диметилсульфоксиду і оксалілхлориду. Одержували 0,35г (35%) продукту

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta = 3.1(2\text{H}), 4.6(1\text{H}), 7.0-8.4(18\text{H})$ і $9.6(1\text{H})$ м.м.д.

Приклад 11

(S)-4-(2-нафтил-)амідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

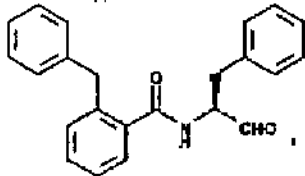


а) 4-(2-нафтил)амідо-бензойна кислота

матографічного очищення (розчинник толуол/ацетон = 1/2) одержували 0,4г продукту
Мас-спектр $m/e = 458(M^+)$

Приклад 13

(S)-2-бензил-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) (S)-2-бензил-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

До 1,3г (8,6ммоль) (S)-2-аміно-3-феніл-пропан-1-олу в 35мл хлористого метилену і 20мл 2М натрового луку при 0°C добавляли по краплях 2,1г (9,2ммоль) 2-бензилбензоїлхлориду, розчиненого в невеликій кількості хлористого метилену. Все перемішували 30 хвилин. Органічну фазу відокремлювали, сушили і концентрували у вакуумі. Одержували 2,7г (91%) продукту.

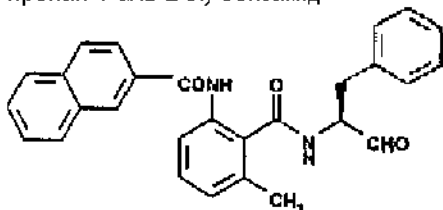
б) (S)-2-бензил-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

2г (5,8ммоль) проміжного продукту прикладу 13а окисляли аналогічно пункту 1в за допомогою суміші диметилсульфоксиду і оксаліхлориду. Одержували 1,5г (75%) продукту.

¹H-ЯМР(D_6 -DMCO) δ = 2,8(1H), 3,3(1H), 4,0(2H), 4,5(1H), 7,0-7,5(14H), 8,8(1H) і 9,5(1H) м.м.д.

Приклад 14

(S)-6-метил-2-(2-нафтил)-амідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) (S)-2-аміно-метил-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

5г (28,2ммоль) ангідриду 5-метилізатової кислоти і 4,3г (28,5ммоль) (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолу кип'ятили в 150мл тетрагідрофурану 8 годин із зворотним холодильником. Після цього все концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між складним етиповим ефіром оцтової кислоти і 2М натровим лугом. Органічну фазу сушили і знову концентрували у вакуумі. Цей залишок обробляли діетиловим ефіром, причому одержували 3,2г (39%) продукту.

б) (S)-6-метил-2-(2-нафтил)-амідо-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

2г (7ммоль) проміжного продукту прикладу 14а аналогічно пункту 10а піддавали взаємодії з хлорангідридом 2-нафтоїної кислоти. Одержували 2,7г (77%) продукту.

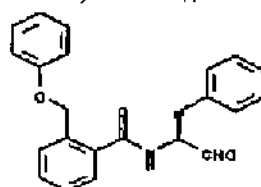
в) (S)-6-метил-2-(2-нафтил)-амідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід 2г (4,6ммоль) проміжного продукту прикладу 14б окисляли аналогічно 1в за допомогою суміші диметилсульфоксиду і ангідриду трифтороцтової кислоти. Після хромато-

графічного очищення (розчинник тетрагідрофуран/толуол/етилацетат = 5/10/5) одержували 1г (50%) продукту.

Мас-спектр $m/e = 436(M^+)$

Приклад 15

(S)-2-фенілоксиметил-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



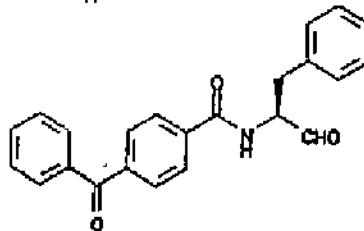
а) (S)-2-фенілоксиметил-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід 2г (8,8ммоль) 2-фенілоксиметилбензойної кислоти піддавали взаємодії з (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолом аналогічно пункту 7а. Одержували 2,7г (84%) продукту.

б) (S)-2-фенілоксиметил-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід 2г (5,5ммоль) проміжного продукту прикладу 15а окисляли аналогічно пункту 3в за допомогою диметилсульфоксиду/ангідриду трифтороцтової кислоти. Після хроматографічного очищення (розчинник толуол/етилацетат = 10/1) одержували 6г (79%) продукту.

Мас-спектр $m/e = 359(M^+)$

Приклад 16

(S)-4-бензоїл-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) (S)-4-бензоїл-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

3г (13ммоль) бензофенон-4-карбонової кислоти піддавали взаємодії аналогічно пункту 3в із (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолом. Одержували 3,2г (67%) продукту.

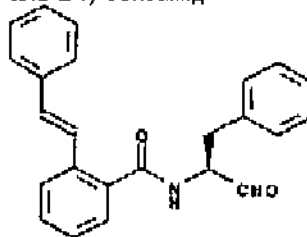
б) (S)-4-бензоїл-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

2,4г (6,7ммоль) проміжного продукту прикладу 16а окисляли аналогічно пункту 3в диметилсульфоксидом/ангідридом трифтороцтової кислоти. Після хроматографічного очищення (розчинник толуол/тетрагідрофуран = 10/1) одержували 0,3г (13%) продукту.

Мас-спектр $m/e = 357(M^+)$

Пример 17

(S)-2-(E-2-фент-1-етенил)-N-(3-фент-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) Складний етиловий ефір 2-(Е-2-феніл-1-етенил)-бензойної кислоти

8,9г (38,9ммоль) складного етилового ефіру 2-бромбензойної кислоти, 5,1г (49,4ммоль) стропу, 0,18г (0,8ммоль) діацетату паладію, 0,48г (1,6ммоль) три-о-толілфосфіну і 5г (49,1ммоль) триетиламіну піддавали взаємодії в 90мл безводного ацетонітрилу протягом 23 годин при 100°C. Після цього реакційну суміш фільтрували, фільтрат розбавляли етилацетатом, промивали водою, сушили і концентрували у вакуумі. Одержували 10,2г (100%) продукту.

б) 2-(Е-2-феніл-1-етенил)-бензойна кислота

10г (39,5ммоль) проміжного продукту прикладу 17а з 3,2г (79ммоль) гідроксиду натрію кип'ятили 10 годин у 100мл води зі зворотним холодильником. Після цього все розбавляли водою і промивали діетиловим ефіром. Водну фазу підкисляли 1М соляною кислотою, при цьому продукт осаджувався. Одержували 6,2г (70%) продукту.

в) (S)-2-(Е-2-феніл-1-етенил)-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

1,0г (4,5ммоль) проміжного продукту прикладу 17б піддавали взаємодії з 0,67г (4,5ммоль) (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолу аналогічно пункту 7а. Одержували 1,5г (94%) продукту.

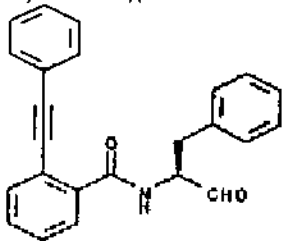
г) (S)-2-(Е-2-феніл-1-етенил)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

1,5г (4,2ммоль) проміжного продукту прикладу 17в окисляли аналогічно пункту 1с диметилсульфоксидом/трифтороцтовим ангдрідом. Після хроматографічного очищення (розчинник: хлористий метилен/метанол = 20/1) одержували 0,85г (58%) продукту.

Мас-спектр $m/e = 355 (M^+)$

Приклад 18

(S)-2-фенілетиніл-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) Складний етиловий ефір 2-фенілетиніл-бензойної кислоти

11,5г (50,2ммоль) складного етилового ефіру 2-бромбензойної кислоти, 6,15г (60,2ммоль) фенілацетилену, 0,16г паладій(II)-біс(трифенілфосфіно)-дихлориду і 0,08г йодиду міді (I) кип'ятили в 10мл безводного триетиламіну протягом 6 годин із зворотним холодильником. Після цього реакційну суміш розбавляли діетиловим ефіром, промивали водою, сушили і концентрували під вакуумом. Залишок піддавали хроматографічному очищенню (розчинник: н-гептан/етилацетат = 10/1), причому одержували 11,3г (91%) продукту.

б) 2-фенілетиніл-бензойна кислота

До 11г (44ммоль) проміжного продукту прикладу 18а в 100мл тетрагідрофурану добавляли 4,9г (88ммоль) гідроксиду калію, розчиненого в 200мл води, все кип'ятили зі зворотним холодиль-

ником 8 годин. Після цього видаляли під вакуумом тетрагідрофуран і водну фазу, що залишилася, промивали діетиловим ефіром. Водну фазу підкисляли розведеною соляною кислотою і екстрагували етилацетатом. Після сушіння і концентрування одержували 9,5г (98%) продукту.

в) (S)-2-фенілетиніл-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

2г (ммоль) проміжного продукту прикладу 18б піддавали взаємодії аналогічно пункту 7а з (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолем, причому після хроматографічного очищення (розчинник: толуол/ацетон = 10/1) одержували 1,2г (38%) продукту.

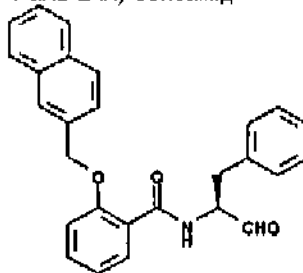
г) (S)-2-фенілетиніл-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

1,0г (2,8ммоль) проміжного продукту прикладу 18в окисляли аналогічно пункту 1в диметилсульфоксидом/трифтороцтовим ангдрідом. Після хроматографічного очищення (розчинник: хлористий метилен/етилацетат = 10/1) одержували 0,14г (14%) продукту.

Мас-спектр $m/e = 353 (M^+)$

Приклад 19

(S)-2-(2-нафтилметилокси)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) Складний метиловий ефір 2-(2-нафтилметилокси)-бензойної кислоти

До 5г (33ммоль) складного метилового ефіру саліцилової кислоти в 200мл диметилформаміду добавляли порціями 3,9г (35ммоль) трет-бутаноліату калію. Через приблизно 15хв добавляли ще 7,3г (33ммоль) 2-(бромметил)нафталіну і все нагрівали приблизно 3 години до 100°C. Потім реакційну суміш виливали на крижану воду і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили і концентрували у вакуумі. Одержували 9,15г (95%) продукту.

б) 2-(2-нафтилметилокси)-бензойна кислота

8г (3,4ммоль) проміжного продукту прикладу 19а гідролізували аналогічно пункту 3б. Одержували 7г (64%) продукту.

в) (S)-2-(2-нафтилметилокси)-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід 2,45г (8,8ммоль) проміжного продукту прикладу 19б піддавали взаємодії з (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолем аналогічно пункту 7а, причому після хроматографічного очищення (розчинник: толуол/тетрагідрофуран/триетиламін = 20/10/1) одержували 1,1г (28%) продукту.

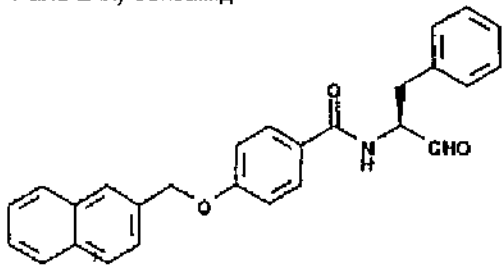
г) (S)-2-(2-нафтилметилокси)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

1,5г (3,6ммоль) проміжного продукту прикладу 19в окисляли аналогічно пункту 1в диметилсульфоксидом/трифтороцтовим ангдрідом. Одержували 1,3г (87%) продукту.

^1H -ЯМР(D_6 -ДМСО) δ = 2,9(1H), 3,2(1H), 4,6(1H), 5,3(2H), 6,9-8,1(16H), 8,6(1H) і 9,6(1H) мпн д

Приклад 20

(S)-4-(2-нафтилметилокси)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) Складний метиловий ефір 4-(2-нафтилметилокси)-бензойної кислоти

До 5г (33ммоль) складного метилового ефіру оксibenзойної кислоти в 200мл диметилформамиду подавали порціями 3,9г (35ммоль) трет-бутаноліату калію. Через приблизно 15хв добавляли ще 7,3г (33ммоль) 2-(бромметил)нафталіну і все нагрівали протягом приблизно 3 годин до 100°C. Після цього реакційну суміш виливали на крижану воду і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили і концентрували у вакуумі.

Одержували 8,4г (88%) продукту

б) 4-(2-нафтилметилокси)бензойна кислота

8г (3,4ммоль) проміжного продукту приклада 20а гідролізували аналогічно пункту 3б. Одержували 2,3г (30%) продукту

в) (S)-4-(2-нафтилметилокси)-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

2,3г (8,3ммоль) проміжного продукту приклада 20б піддавали взаємодії аналогічно пункту 7а з (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолом, при цьому одержували 2,95г (87%) продукту

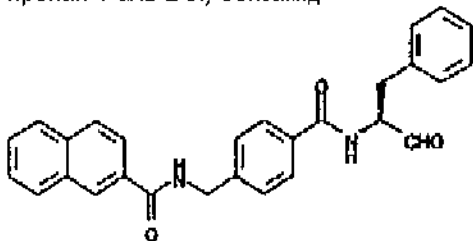
г) (S)-2(2-нафтилметилокси)-N(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

1,5г (3,6ммоль) проміжного продукту приклада 20в окисляли аналогічно пункту 1в диметилсульфоксидом/трифтороцтовим ангідридом. Одержували 0,96г (64%) продукту

^1H -ЯМР(D_6 -ДМСО) δ = 2,9(1H), 3,2(1H), 4,3(1H), 5,3(2H), 7,0-8,0(16H), 8,6(1H) і 9,5(1H) мпн д

Приклад 21

(S)-4-(2-нафтиламідо)метил-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) 4-(2-нафтиламідо)метил-бензойна кислота 2,5г (15,5ммоль) 4-амінометил-бензойної кислоти і хлорангідриду 2-нафтоїної кислоти піддавали реакції аналогічно пункту 4б, причому одержували 2,1г (42%) продукту

б) (S)-4-(2-нафтиламідо)метил-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

1,4г (4,6ммоль) проміжного продукту приклада 21 а піддавали взаємодії аналогічно пункту 3в із (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолом, при цьому одержували 1,1г (55%) продукту

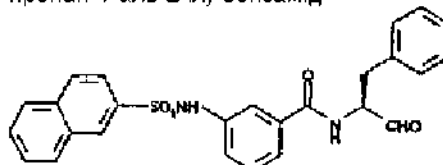
в) (S)-4-(2-нафтиламідо)метил-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

0,8г (1,8ммоль) проміжного продукту приклада 21б і 1,0мл (7,3ммоль) триетиламіну розчиняли в 10мл безводного диметил-сульфоксиду і домішували 1,16г (7,3ммоль) комплексу сірчаний ангідрид-пиридин, розчиненого в 10мл диметилсульфоксиду. Все перемішували 16 годин при кімнатній температурі. Після цього все виливали на воду і відсмоктували осад. Одержували 0,65г (82%) продукту

^1H -ЯМР(D_6 -ДМСО) δ = 2,9(1H), 3,3(1H), 4,5(1H), 4,6(2H), 7,1-8,1(15H), 8,5(1H), 8,8(1H), 9,2(1H) і 9,6(1H) мпн д

Приклад 22

(S)-3-(2-нафтил)сульфонамідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) 3-(2-нафтилсульфонамідо)-бензойна кислота

5г (35,5ммоль) 3-амінобензойної кислоти і 8,3г (36,5ммоль) хлорангідриду 2-нафтилсульфокислоти піддавали реакції аналогічно пункту 4б, при цьому одержували 10,5г (89%) продукту

б) (S)-3-(2-нафтил)сульфонамідо-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

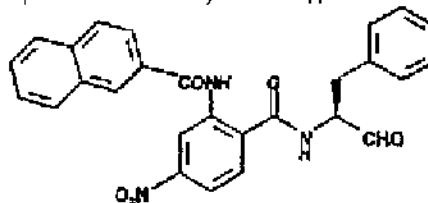
1г (3,1ммоль) проміжного продукту приклада 22а піддавали взаємодії аналогічно пункту 7а з (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолом, при цьому одержували 1,2г (86%) продукту

в) (S)-3-(2-нафтил)сульфонамідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід 1,0г (2,2ммоль) проміжного продукту приклада 22б окисляли аналогічно пункту 1в за допомогою суміші диметилсульфоксиду і оксалілхлориду

Мас-спектр m/e = 458(M^+)

Приклад 23

(S)-2-(2-нафтил)амідо-4-нітро-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) 2-(2-нафтиламідо)-4-нітро-бензойна кислота 20г (0,11ммоль) 2-аміно-4-нітробензойної кислоти піддавали взаємодії аналогічно пункту 4б із хлорангідридом 2-нафтил-бензойної кислоти, при цьому одержували 22,3г (61%) продукту

б) (S)-2-(2-нафтил)амідо-4-нітро-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

2г (59,5ммоль) проміжного продукту приклада 23а піддавали взаємодії аналогічно пункту 3в з

(S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолом, при цьому одержували 2,5г (90%) продукту

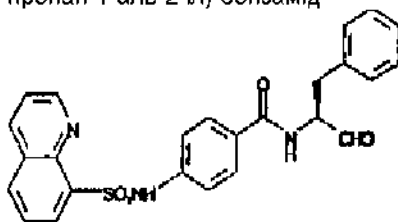
в) (S)-2-(2-нафтил)амідо-4-нітро-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід

1,1г (2,3ммоль) проміжного продукту приклада 23б окисляли аналогічно пункту 21в, при цьому одержували 1,0г (92%) продукту

Мас-спектр $m/e = 467 (M^+)$

Приклад 24

(S)-4-(8-хінолінсульфонамідо)-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) Складний етиловий ефір 4-(8-хінолінсульфоніламід)-бензойної кислоти

2г (12ммоль) складного етилового ефіру 4-амінобензойної кислоти піддавали взаємодії аналогічно пункту 10а з хлорангідридом 8-хінолінсульфоїкислоти. При цьому одержували 3,5г (82%) продукту

б) 4-(8-хінолінсульфоніламід)-бензойна кислота

3,3г (9,3ммоль) проміжного продукту приклада 24а нагрівали з 1,6г (27,8ммоль) гідроксиду калію в 100мл води протягом 45 хвилин до 95°C. Потім нейтралізували оцтовою кислотою і отриманий осад відсмоктували. Одержували 1,7г (57%) продукту

години зі зворотним холодильником. Під кінець все концентрували у вакуумі. Залишок обробляли 600мл води, внаслідок чого продукт випадав у виді осаду. Одержували 16,6г (92%) продукту.

б) 4-(2-нафтиметил)амідо-бензойна кислота 15,2г (46ммоль) проміжного продукту приклада 27а гідролізували аналогічно пункту 3б за допомогою гідроксиду літію. Одержували 13,7г (98%) продукту.

в) (S)-4-(2-нафтилметил)амідо-N-(3-фенілпропан-1-ол-2-іл)-бензамід

10,3г (34ммоль) проміжного продукту приклада 27б піддавали взаємодії аналогічно пункту 27а з (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолом. Одержували 7,9г (53%) продукту.

г) (S)-4-(2-нафтилметил)амідо-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід

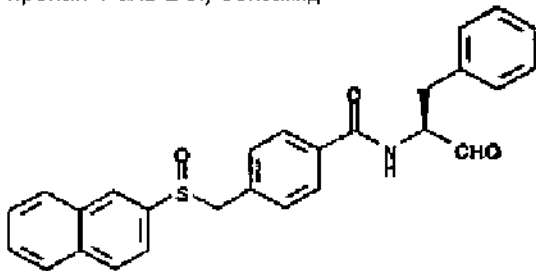
7,4г (17ммоль) проміжного продукту приклада 27в окисляли аналогічно пункту 21в. Одержували 2,1г (28%) продукту.

¹H-ЯМР(D₆-DMCO) δ = Мас-спектр (електронно-ударна іонізація)

m/e=438(M⁺)

Приклад 28,

4-(нафт-2-ілсульфоксиметил)-N-((S)-3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) Складний метиловий ефір 4-(нафт-2-ілсульфоксиметил)-бензойної кислоти

До 13г (42ммоль) проміжного продукту приклада 25а в 850мл метанолу подавали по краплях при 0°C 25,8г (42ммоль) оксона, розчиненого в 300мл води. Все перемішували протягом 1 години. Потім добавляли ще біля 1л води і відсмоктували продукт, що випав у осад. Одержували 13,2г (92%) продукту.

б) 4-(нафт-2-ілсульфоксиметил)-бензойна кислота

12,7г (39ммоль) проміжного продукту приклада 28а гідролізували аналогічно пункту 31б за допомогою натрового лугу в етанолі/воді. Одержували 11,5г (94%) продукту.

в) 4-(2-нафтилсульфоксиметил)-N-((S)-3-фенілпропан-1-ол-2-іл)-бензамід

10,2г (31ммоль) проміжного продукту приклада 28б піддавали взаємодії аналогічно пункту 7а з (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолом. Одержували 8,7г (61%) продукту.

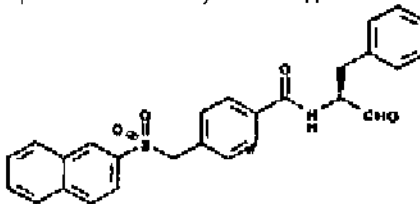
г) 4-(2-нафтилсульфоксиметил)-N-((S)-3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід

7,46г (17ммоль) проміжного продукту приклада 27в окисляли аналогічно пункту 21в. Одержували 4,2г (55%) продукту.

¹H-ЯМР(D₆-DMCO) δ = 2,9(1H), 3,2(1H), 4,2(1H), 4,5(2H), 7,0-8,1(16H), 8,8(1H) і 9,5(1H) мпн д

Приклад 29

(S)-4-(нафт-2-іл)сульфонілметил-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) (S)-4-(нафт-2-іл)сульфонілметил-N-(3-фенілпропан-1-ол-2-іл)-бензамід

До 3,45г (8,1ммоль) (S)-4-нафтил-2-тіометил-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензаміду (проміжного продукту приклада 25в) у 500мл хлористого метилену при охолодженні подавали порціями 5,1г 55%-ний (16,1ммоль) 3-хлорпербензойної кислоти. Все перемішували 16 годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш промивали три рази 20%-ним розчином сірчанокислого натрію. Органічну фазу сушили і відсмоктували під вакуумом. Одержували 0,5г (14%) продукту.

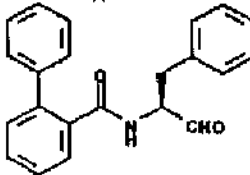
б) (S)-4-(нафт-2-іл)сульфонілметил-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід

0,4г (0,9ммоль) проміжного продукту приклада 29а окисляли аналогічно пункту 21в. Одержували 0,36г (88%) продукту.

¹H-ЯМР(D₆-DMCO) δ = 2,9(1H), 3,3(1H), 4,5(1H), 4,9(2H), 7,0-7,3(6H), 7,5-7,9(5H), 8,0-8,3(4H), 8,4(1H), 8,8(1H) і 9,5(1H) мпн д

Приклад 30

(S)-2-феніл-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) (S)-2-феніл-N-(3-фенілпропан-1-ол-2-іл)-бензамід

2г (10ммоль) 2-фенілбензойної кислоти піддавали взаємодії аналогічно пункту 3а з (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолом і одержували 2,1г (84%) продукту.

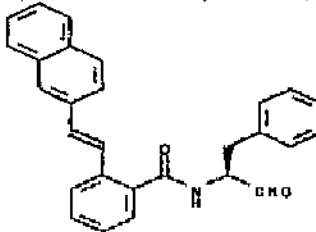
б) (S)-2-феніл-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід

1,0г (3ммоль) проміжного продукту приклада 30а окисляли аналогічно пункту 21в. Одержували 0,4г (40%) продукту.

¹H-ЯМР(COCl₂) δ = 2,9(1H), 3,0(1H), 4,7(1H), 5,9(1H), 6,9-7,7(14H) 9,4(1H) мпн д

Приклад 31

(S)-2-(E-2-(нафт-2-іл)-етен-1-іл)-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) Складний етиловий ефір 2-(Е-2-(нафт-2-іл)-етен-1-іл)-бензойної кислоти 29,7г (0,13моль) 2-вінілнафталіну, 25г (0,16моль) складного етилового ефіру 2-бромбензойної кислоти, 22,5мл (0,16моль) триетиламіна, 0,54г діацетата паладію 1,44г трифенілфосфіна нагрівали в 200мл ацетонітрилу протягом 20 годин до 100°C. Потім все наливало на воду і декілька разів екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували у вакуумі і залишок піддавали хроматографічному очищенню над силікагелем. Одержували 34г (71%) продукту.

б) 2-(Е-2-(нафт-2-іл)-етен-1-іл)-бензойна кислота

34г (112,5ммоль) проміжного продукту приклад 31а розчиняли в 200мл тетрагідрофурану. До розчину домішували 9,5г (168,7ммоль) 80%-ного гідроксиду калію, розчиненого в 150мл води. Все нагрівали протягом 10 годин із зворотним холодильником.

Після цього реакційну суміш подкисляли концентрованою соляною кислотою і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою, сушили і концентрували під вакуумом. Залишок обробляли ще раз невеликою кількістю етилацетата і відсмоктували. Одержували 23,8г (78%) продукту.

в) (S)-2-(Е-2-(нафт-2-іл)-етен-1-іл)-N-(3-фенілпропан-1-ол-2-іл)-бензамід

1г (3,6ммоль) проміжного продукту приклад 31б і 0,55г (3,6ммоль) (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолу піддавали реакції аналогічно пункту 3в. Одержували 1,1г (75%) продукту.

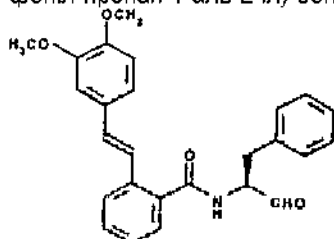
г) (S)-2-(Е-2-(нафт-2-іл)-етен-1-іл)-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід

0,9г (2,2ммоль) проміжного продукту приклад 31в окисляли аналогічно пункту 21в. Одержували 0,57г (66%) продукту.

Мас-спектр (електронно-ударна іонізація) $m/e = 405(M^+)$

Приклад 32

(S)-2-(Е-2-(3,4-диметоксифеніл)-етен-1-іл)-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) Складний етиловий ефір 2-(Е-2-(3,4-диметоксифеніл)-етен-1-іл)-бензойної кислоти

5г (30,5ммоль) 3,4-диметоксистролу піддавали взаємодії аналогічно пункту 31а із складним етиловим ефіром 2-бромбензойної кислоти в диметилформаміді при 120°C. Одержували 1,2г (4%) продукту.

б) 2-(Е-2-(3,4-диметоксифеніл)-етен-1-іл)-бензойна кислота

7г (22ммоль) проміжного продукту приклад 32а піддавали омиленню аналогічно пункту 31б за допомогою 4М натрового лугу. Одержували 6,2г (98%) продукту.

в) (S)-2-(2-(3,4-диметоксифеніл)-етен-1-іл)-N-(3-фенілпропан-1-ол-2-іл)-бензамід

1г (3,5ммоль) проміжного продукту приклад 32б піддавали взаємодії аналогічно пункту 7а з (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолом. Одержували 1,3г (90%) продукту.

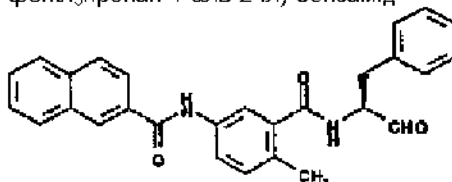
г) (S)-2-(Е-2-(3,4-диметоксифеніл)-етен-1-іл)-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід

1г (2,4ммоль) проміжного продукту приклад 32в окисляли аналогічно пункту 21в. Одержували 1г (100%) продукту.

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_6\text{-DMSO}) \delta = 2,9(1\text{H}), 3,2(1\text{H}), 3,8(6\text{H}), 4,5(1\text{H}), 6,9-7,6(12\text{H}), 7,8(2\text{H}), 8,8(1\text{H}) \text{ і } 9,7(1\text{H})\text{млн д.}$

Приклад 33

(S)-6-метил-3-(2-нафтил)амідо-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) (S)-2-метил-N-(3-фенілпропан-1-ол-2-іл)-5-нітро-бензамід

5г (27,6ммоль) 2-метил-5-нітробензойної кислоти піддавали взаємодії аналогічно пункту 3в з 4,2г (27,6ммоль) (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолом. Одержували 7,5г (87%) продукту.

б) (S)-5-аміно-2-метил-N-(3-фенілпропан-1-ол-2-іл)-бензамід

6,3г (20ммоль) проміжного продукту приклад 33а розчиняли в 150мл етанолу і підрували після добавки 0,5г комплексу паладію на вугіллі (10%-ного). Після цього все фільтрували і фільтрат концентрували під вакуумом. Одержували 4,9г продукту.

в) (S)-6-метил-3-(2-нафтил)амідо-N-(3-фенілпропан-1-ол-2-іл)-бензамід

1г (3,5ммоль) проміжного продукту 33б піддавали реакції аналогічно пункту 3а з хлорангідридом 2-нафтоїної кислоти. Одержували 1,2г (78%) продукту.

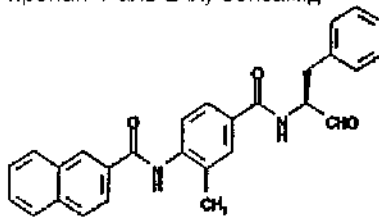
г) (S)-6-метил-3-(2-нафтил)амідо-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід

1г (2,3ммоль) проміжного продукту приклад 33в окисляли аналогічно пункту 21в. Одержували 1,0г (100%) продукту.

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_6\text{-DMSO}) \delta = 2,2(3\text{H}), 2,8(1\text{H}), 3,3(1\text{H}), 4,5(1\text{H}), 7,0-8,2(13\text{H}), 8,6(2\text{H}), 8,8(1\text{H}), 7,7(1\text{H}) \text{ і } 10,5(1\text{H})\text{млн д.}$

Приклад 34

(S)-3-метил-4-(2-нафтил)амідо-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) (S)-3-метил-N-(3-фенілпропан-1-ол-2-іл)-4-нітро-бензамід

5г (27,6ммоль) 3-метил-4-нітробензойної кислоти піддавали взаємодії аналогічно пункту 3в з 4,2г (27,6ммоль) (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолу Одержували 7,1г (82%) продукту

б) (S)-4-аміно-3-метил-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

7г (22,3ммоль) проміжного продукту приклада 34а гідрували аналогічно пункту 33б Одержували 5,6г (89%) продукту

в) (S)-3-метил-4-(2-нафтил)амідо-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід 1г (3,5ммоль) проміжного продукту приклада 34б піддавали взаємодії аналогічно пункту 3а з хлорангідридом 2-нафтоїної кислоти Одержували 1,3г (83%) продукту

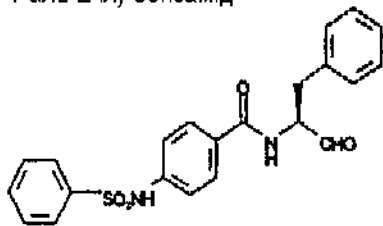
г) (S)-3-метил-4-(2-нафтил)амідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

1г (2,3ммоль) проміжного продукту 34в піддавали окисленню аналогічно пункту 21в Одержували 0,95г (96%) продукту

Мас-спектр (електронно-ударна іонізація) $m/e = 436(M^+)$

Приклад 35

(S)-4-фенілсульфонамідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) Складний етиловий ефір 4-фенілсульфонамідобензойної кислоти

5г (30,3ммоль) складного етилового ефіру 4-амінобензойної кислоти розчиняли в 100мл піридину і при 0°C домішували по краплях до 4,1мл (31,8ммоль) хлорангідриду бензолсульфокислоти. Все перемішували 3 години. Після цього все концентрували під вакуумом і залишок перекристалізовували з етанолу. Одержували 7,3г (85%) продукту

б) 4-фенілсульфонамідобензойна кислота

7г (22,9ммоль) проміжного продукту приклада 35а піддавали аналогічно пункту 31б омиленню за допомогою 4М натрового лугу при температурі кипіння. Одержували 5,9г (94%) продукту

в) (S)-4-фенілсульфонамідо-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

2г (7,2ммоль) проміжного продукту приклада 35б піддавали взаємодії з (3)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолу аналогічно пункту 7а Одержували 1,9г (65%) продукту

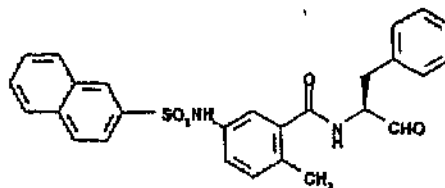
г) (S)-4-фенілсульфонамідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

1г (2,4ммоль) проміжного продукту приклада 35в окисляли аналогічно пункту 21в Одержували 0,9г (94%) продукту

¹H-ЯМР(D₈-DMSO) $\delta = 2,8(1H), 3,2(1H), 4,3(1H), 7,0-7,9(14H), 8,7(1H), 9,5(1H)$ і 10,6(1H)млн д

Приклад 36

(S)-2-метил-5-(2-нафтил)сульфонамідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) 2-метил-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-5-нітро-бензамід

5г (27,6ммоль) 2-метил-5-нітробензойної кислоти піддавали взаємодії з (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолу аналогічно пункту 3в Одержували 7,5г (87%) продукту

б) 5-аміно-2-метил-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

6,3г (20,4ммоль) проміжного продукту приклада 36а гідрували аналогічно пункту 33б Одержували 4,9г (86%) продукту

в) (S)-2-метил-5-(2-нафтил)сульфонамідо-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл) бензамід

1г (3,5ммоль) проміжного продукту приклада 36б піддавали взаємодії з хлорангідридом 2-нафтоїної кислоти аналогічно пункту 4б Одержували 1,2г (73%) продукту

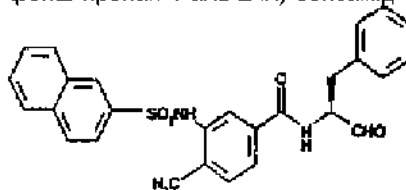
г) (S)-2-метил-5-(2-нафтил)сульфонамідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

1г (2,1ммоль) проміжного продукту приклада 36в окисляли аналогічно пункту 21в Одержували 0,65г (66%) продукту

¹H-ЯМР(D₈-DMSO) $\delta = 2,0(3H), 2,8(1H), 3,2(1H), 4,5(1H), 6,9-7,5(8H), 7,6-7,9(3H), 7,9-8,2(3H), 8,3(1H), 8,5(1H), 9,5(1H)$ і 10,3(1H) млн д

Приклад 37

(S)-4-метил-3-(2-нафтил)сульфонамідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) 3-метил-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-4-нітро-бензамід

5г (27,6ммоль) 3-метил-4-нітробензойної кислоти піддавали взаємодії з (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолу аналогічно пункту 3в Одержували 7,1г (82%) продукту

б) 4-аміно-3-метил-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

7г (22,3ммоль) проміжного продукту 37а гідрували аналогічно пункту 33б Одержували 5,6г (89%) продукту

в) (S)-4-метил-3-(2-нафтил)сульфонамідо-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

1,5г (5,3ммоль) проміжного продукту приклада 37б піддавали взаємодії з хлорангідридом 2-нафтоїної кислоти аналогічно пункту 35а Одержували 1,4г (56%) продукту

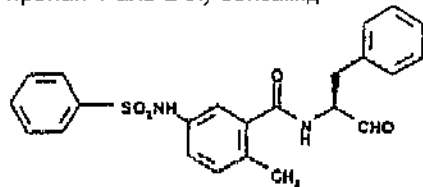
г) (S)-4-метил-3-(2-нафтил)сульфонамідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

1,1г (2,3ммоль) проміжного продукту приклада 37в окисляли аналогічно пункту 21в Одержували 1,0г (92%) продукту

^1H -ЯМР(D_6 -ДМСО) δ = 2.1 (3H), 2.9(1H), 3.2(1H), 4.3(1H), 7.0-8.2(13H), 8.2(2H), 8.7(1H), 9.5(1H) 9.8(1H) млн д

Приклад 38

(S)-6-метил-3-фенілсульфонамідо-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) (S)-6-метил-3-фенілсульфонамідо-N-(3-фенілпропан-1-ол-2-іл)-бензамід

1г (3,5ммоль) проміжного продукту приклада 36б піддавали взаємодії з хлорангідридом бензолсульфоїкислоти аналогічно пункту 35а. Одержували 1,2г (83%) продукту

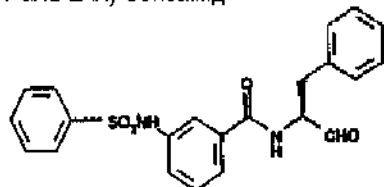
б) (S)-6-метил-3-фенілсульфонамідо-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід

1г (2,4ммоль) проміжного продукту приклада 38в піддавали окисленню аналогічно пункту 21в. Одержували 0,8г продукту

^1H -ЯМР(D_6 -ДМСО) δ = 2.0(3H), 2.8(1H), 3.2(1H), 4.4(1H), 6.9-7.8(13H), 8.6(1H), 9.5(1H) і 10.2(1H) млн д

Приклад 39

(S)-3-фенілсульфонамідо-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) (S)-N-(3-фенілпропан-1-ол-2-іл)-4-нітробензамід

5г (33ммоль) (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолу піддавали реакції взаємодії з 6,1г (33ммоль) 3-нітробензоїлхлориду аналогічно пункту 10а. Одержували 9,2г (93%) продукту

б) (S)-4-аміно-N-(3-фенілпропан-1-ол-2-іл)-бензамід

9,1г (30,3ммоль) проміжного продукту приклада 39а піддавали аналогічно пункту 33б. Одержували 8,4г (100%) продукту

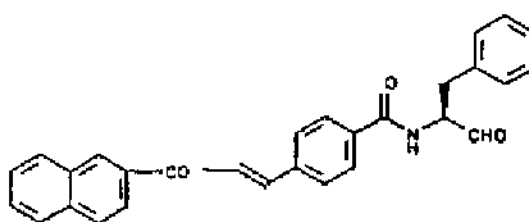
в) (S)-3-фенілсульфонамідо-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід 1г (3,7ммоль) проміжного продукту приклада 39б піддавали аналогічно пункту 35а взаємодії з хлорангідридом бензолсульфоїкислоти. Одержували 0,72г (48%) продукту

г) (S)-3-фенілсульфонамідо-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід 0,6г (1,5ммоль) проміжного продукту приклада 39в окисляли аналогічно пункту 21в. Одержували 0,55г (93%) продукту

Мас-спектр m/e = 408(M^+)

Приклад 40

(S)-4-(E-2-нафто-2-іл-1-етеніл)-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) 4-(E-2-нафто-2-іл-1-етеніл)-бензойна кислота

4,5г (26,4ммоль) 2-ацетилнафталіну і 4,3г (26,4) складного метилового ефіру 4-формілбензойної кислоти розчиняли в 100мл метанолу і до них підмешували 16мл 4М натрового лугу. Все перемешували біля 1 години. Після цього добавляли велику кількість води і перемешували ще 72 години. Суміш підкисляли концентрованою соляною кислотою, при цьому випадав осад. Цей осад відсмоктували і перекристалізовували з етанолу. Одержували 7,2г (90%) продукту

б) (S)-4-(E-2-нафто-2-іл-1-етеніл)-N-(3-фенілпропан-1-ол-2-іл)-бензамід

1,2г (7,6ммоль) (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолу піддавали взаємодії з 2,3г (7,6ммоль) проміжного продукту приклада 40а аналогічно пункту 7а. Одержували 2,1г (64%) продукту

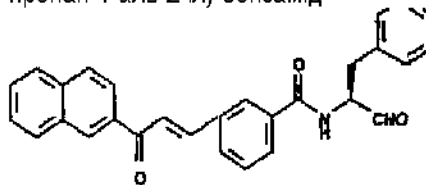
в) (S)-4-(E-2-нафто-2-іл-1-етеніл)-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід

0,7г (1,65ммоль) проміжного продукту приклада 40б окисляли аналогічно пункту 21в. Одержували 0,66г (92%) продукту

Мас-спектр m/e = 433(M^+)

Приклад 41

(S)-3-(E-2-нафто-2-іл-1-етеніл)-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) 4-(E-2-нафто-2-іл-1-етеніл)-бензойна кислота 4,5г (26,4ммоль) 2-ацетилнафталіну піддавали взаємодії з 4г (26,4ммоль) 3-формілбензойної кислоти аналогічно пункту 40а. Одержували 7,4г (93%) продукту

б) (S)-3-(E-2-нафто-2-іл-1-етеніл)-N-(3-фенілпропан-1-ол-2-іл)-бензамід

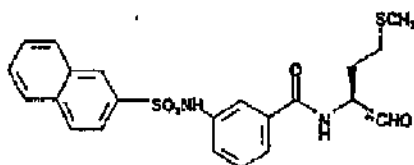
0,6г (4ммоль) (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолу піддавали взаємодії з 1,2г (4ммоль) проміжного продукту приклада 41а аналогічно пункту 7а. Одержували 1,5г (87%) продукту

в) (S)-3-(E-2-нафто-2-іл-1-етеніл)-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід 1г (2,3ммоль) проміжного продукту 41б піддавали реакції окислення аналогічно пункту 21в. Одержували 0,91г продукту

Мас-спектр m/e = 433(M^+)

Приклад 42

(S)-N-(4-метилтіо-1-бутаналь-2-іл)-3-(2-нафтилсульфонамідо)-бензамід



а) (S)-N-(4-метилтіо-1-бутанол-2-іл)-3-(2-нафтилсульфонамідо)-бензамід

2г (3,1ммоль) 3-(2-нафтилсульфонамідо)-бензойної кислоти (проміжного продукту приклада 22а) аналогічно пункту 7а піддавали взаємодії з (S)-2-аміно-4-метилтіо-1-бутанолом і одержували 1,6г (59%) продукту

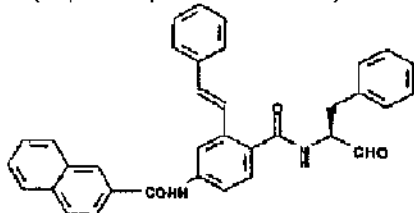
б) (S)-N-(4-метилтіо-1-бутанол-2-іл)-3-(2-нафтилсульфонамідо)-бензамід

1,0г (2,5ммоль) проміжного продукту приклада 42а окисляли аналогічно пункту 21в Одержували 0,74г (75%) продукту

Мас-спектр $m/e = 442(M^+)$

Приклад 43

(S)-4-(2-нафтил)амідо-2-(Е-2-фенілетен-1-іл)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) 2-бром-4-нітро-бензойна кислота

75г (0,35ммоль) 2-бром-4-нітро-толуолу, 12мл аліквату 336 і 39г (0,47ммоль) бісульфату натрію нагрівали в 1,5л води до 80°C При ретельному перемішуванні добавляли порціями 183г (1,16ммоль) перманганату калію Після цього все кип'ятили 45 із зворотним холодильником Суміш фільтрували на силікаті марки Celite і фільтрат концентрували у вакуумі до прибл 700мл Водний розчин підкисляли концентрованою соляною кислотою, при цьому продукт випадав в осад Одержували 45г (53%) продукту

б) Складний етиловий ефір 2-бром-4-нітро-бензойної кислоти 44,5г (0,18ммоль) проміжного продукту приклада 43а подавали в 450мл етанолу і обережно домішували 45мл концентрованої сірчаної кислоти Після цього все кип'ятили протягом 4 годин із зворотним холодильником Потім суміш виливали на крижану воду і екстрагували етилацетатом Органічну фазу промивали водним розчином бісульфату натрію і водою, сушили і концентрували у вакуумі Одержували 50,4г(100%) продукту

в) Складний етиловий ефір 4-нітро-2-(Е-2-фенілетен-1-іл)бензойної кислоти

50г (0,18ммоль) проміжного продукту приклада 43б аналогічно пункту 31а піддавали взаємодії зі стролом у диметилформаміді при температурі флегми Одержували 35г (65%) продукту

г) 4-нітро-2(Е-2-фенілетен-1-іл)бензойна кислота

35г (0,12ммоль) проміжного продукту приклада 43в омиляли аналогічно пункту 31б у присутності натрового луку Одержували 29г (92 %) продукту

д) (S)-4-нітро-2-(Е-2-фенілетен-1-іл)-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

5,6г (37,1ммоль) (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолу аналогічно пункту 7а піддавали взаємодії з 10г (37,1ммоль) проміжного продукту приклада 43г Одержували 11,3г (76%) продукту

е) (S)-4-аміно-2-(Е-2-фенілетен-1-іл)-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

10г (24,9ммоль) проміжного продукту приклада 43д підрували в 200мл тетрагідрофурану в присутності 3г нікелі Ренея Після цього реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі Після перекристалізації з етанолу одержували 6,2г (69%) продукту

ж) (S)-4(2-нафтил)амідо-2-(Е-2-фенілетен-1-іл)-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

1г (2,7ммоль) проміжного продукту приклада 43е аналогічно пункту 10а піддавали взаємодії з хлорангідридом 2-нафтоїної кислоти Одержували 1,2г (86%) продукту

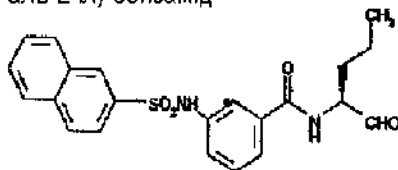
з) (S)-4(2-нафтил)амідо-2-(Е-2-фенілетен-1-іл)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

1,0г (1,9ммоль) проміжного продукту приклада 43ж окисляли аналогічно пункту 21в Одержували 0,75г (76%) продукту

Мас-спектр $m/e = 524(M^+)$

Приклад 44

(S)-3-(2-нафтил)сульфоніламідо-N-(пентан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) (S)-3-(2-нафтил)сульфоніламідо-N-(пентан-1-ол-2-іл)-бензамід

2г (6,1ммоль) 3(2-нафтилсульфонамідо)-бензойної кислоти (проміжного продукту приклада 22а) аналогічно пункту 7а піддавали взаємодії з D,L-2-аміно-1-пентанолом, при цьому одержували 1,9г (76%) продукту

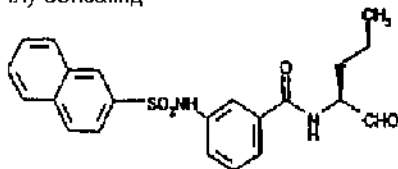
б) (S)-3-(2-нафтил)сульфоніламідо-N-(пентан-1-аль-2-іл)-бензамід

1,3г (3,2ммоль) проміжного продукту приклада 44а окисляли аналогічно пункту 21в Одержували 1,3г (100%) продукту

1H -ЯМР(D_6 -DMCO) $\delta = 0.9(3H)$, 1.1-1.9(4H), 4.1(1H), 7.1-8.1(10H), 8.3(1H), 8.6(1H), 9.4(1H) і 10.5(1H)млн д

Приклад 45

3-(2-нафтил)сульфоніламідо-N-(бутан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) 3-(2-нафтил)сульфоніламідо-N-(бутан-1-ол-2-іл)-бензамід

2г (6,1ммоль) 3(2-нафтилсульфонамідо)-бензойної кислоти (проміжного продукту приклада 22а) аналогічно пункту 7а піддавали реакції взаємодії з D,L-2-аміно-1-бутанолом, при цьому одержували 1,3г (54%) продукту

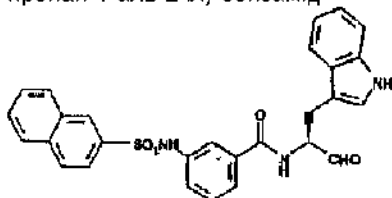
б) 3-(2-нафтил)сульфоніамідо-N-(бутан-1-аль-2-іл)-бензамід

1г (2,5ммоль) проміжного продукту приклада 45а окисляли аналогічно пункту 21в Одержували 0,55г продукту

¹H-ЯМР(D₆-ДМСО) δ = 1 0(3H), 1 7(1H), 1 9(1H), 4 1(1H), 7 1-8 1(8H), 8 3(2H), 8 6(1H), 9 5(1H) і 10 6(1H)млн д

Приклад 46

3-(2-нафтил)сульфонамідо-N-(3-індол-3-іл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) 3-(2-нафтил)сульфонамідо-N-(3-індол-3-іл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

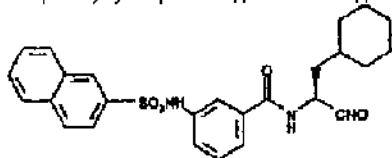
1г (3,1ммоль) 3(2-нафтилсульфонамідо)-бензойної кислоти (проміжного продукту приклада 22а) аналогічно пункту 7а піддають взаємодії з D,L-3-індол-3-іл-пропан-1-олом, при цьому одержували 0,9г (60%) продукту

б) 3-(2-нафтил)сульфонамідо-N-(3-індол-3-іл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід 0,8г (1,6ммоль) проміжного продукту приклада 46а окисляли аналогічно пункту 21в Одержували 0,71г (90%) продукту

Мас-спектр m/e = 497(M⁺)

Приклад 47

(S)-N-(3-циклогексил-пропан-1-аль-2-іл)-3-(2-нафтил)сульфонамідо-бензамід



а) (S)-N-(3-циклогексил-пропан-1-аль-2-іл)-3-(2-нафтил)сульфонамідо-бензамід

1,5г (4,6ммоль) 3(2-нафтилсульфонамідо)-бензойної кислоти (проміжний продукт приклада 22а) аналогічно пункту 7а піддавали взаємодії з (S)-2-аміно-3-циклогексил-пропан-1-олом, при цьому одержували 1,8г (77%) продукту

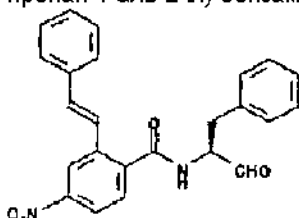
б) (S)-N-(3-циклогексил-пропан-1-аль-2-іл)-3-(2-нафтил)сульфонамідо-бензамід

1,4г (3ммоль) проміжного продукту приклада 47а піддавали окисненню аналогічно пункту 21в Одержували 1,35г (100%) продукту

¹H-ЯМР(D₆-ДМСО) δ = 0 8-1 9(13H), 4 2(1H), 7 0-8 1(10H), 8 2(1H), 8 6(1H), 9 3(1H) і 10 5(1 H) млн д

Приклад 48

(S)-4-нітро-2-(Е-феніл-1-етеніл)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

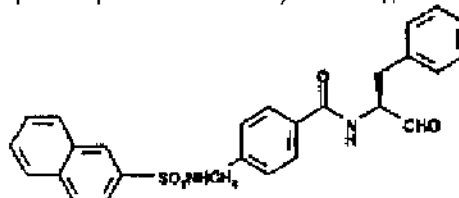


0,4г (1ммоль) (S)-4-нітро-2-(Е-2-фенілетен-1-іл)-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензаміду (проміжного продукту 43д) окисляли аналогічно пункту 21в Одержували 0,35г (88%) продукту

Мас-спектр m/e = (M⁺)

Приклад 49

(S)-4(2-нафтилсульфонамідо)метил-M-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) 4-(2-нафтилсульфонамідо)метилбензойна кислота

3,8г (25ммоль) 4-(амінометил)бензойної кислоти аналогічно пункту 48 піддавали взаємодії з хлорангідридом 2-нафталінсульфоїкислоти, при цьому одержували 6,1г (72%) продукту

б) (S)-4-(2-нафтилсульфонамідо)метил-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

3,1г (9ммоль) проміжного продукту приклада 49а аналогічно пункту 7а піддавали взаємодії з (S)-2-аміно-3-циклогексил-пропан-1-олом і одержували 2,4г (62%) продукту

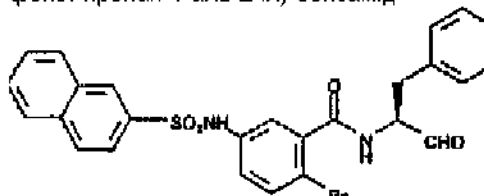
в) (S)-4-(2-нафтилсульфонамідо)метил-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

1,6г (3,6ммоль) проміжного продукту 49б окисляли аналогічно пункту 21в При цьому одержували 1,0г (64%) продукту

¹H-ЯМР(D₆-ДМСО) δ = 2 9(1H), 3 3(1H), 4 02H), 4 5(1H), 7 0-8 5(17H), 8 8(1H) і 9 5(1H) млн д

Приклад 50

(S)-6-бром-3-(2-нафтил)сульфоніамідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) Складний етиловий ефір 2-бром-5-нітробензойної кислоти 22,9г (0,1моль) складного етилового ефіру 2-бромбензойної кислоти обережно вводили в 55мл сірчаної кислоти При 0°C добавляли по краплях 16,5мл впробальної кислоти (виготовленої з 5,5мл 98%-ної азотної кислоти і 11мл 97%-ної сірчаної кислоти при 0°C) і після цього приблизно 1 годину перемішували Потім реакційну суміш обережно випливали на крижану воду Осад, що випав, перекристалізували з етанолу Після цього одержували 17,7г (64%) продукту

б) Складний етиловий ефір 5-аміно-2-бромбензойної кислоти 10г (36ммоль) проміжного продукту приклада 50а розчиняли в 200мл крижаної оцтової кислоти і нагрівали до 80°C Потім порціями обережно добавляли 12г (21,5ммоль) залізного порошку (дуже сильна реакція) Виниклий осад відсмоктували і фільтрат концентрували у вакуумі Цей залишок підкисляли соляною кисло-

тою і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили і концентрували під вакуумом. Одержували 6г (68%) продукту.

в) Складний етиловий ефір 6-бром-3-(2-нафтил)сульфоніамідо-бензойної кислоти 5,5г (22,5ммоль) проміжного продукту прикладу 50б аналогічно пункту 4б піддавали взаємодії з хлорангідридом 2-нафтил-сульфокислоти. Після хроматографічного очищення (розчинник: толуол/етанол = 17/3) одержували 7г (72%) продукту.

г) 6-бром-3-(2-нафтил)сульфоніамідо-бензойна кислота

3г (6,9ммоль) проміжного продукту прикладу 50в гідролізували аналогічно пункту 3б. Одержували 2,5г (89%) продукту.

д) (S)-6-бром-3-(2-нафтил)сульфоніамідо-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

1г (2,5ммоль) проміжного продукту прикладу 50г аналогічно пункту 7а піддавали взаємодії з (S)-2-аміно-3-феніл-пропан-1-олом, при цьому після хроматографічного очищення (розчинник: етилацетат/н-гептан = 2/1) одержували 0,87г (87%) продукту.

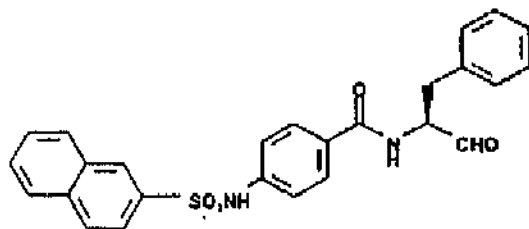
е) (S)-6-бром-3-(2-нафтил)сульфоніамідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

0,72г (1,3ммоль) проміжного продукту прикладу 50д окисляли аналогічно пункту 21в. Одержували 0,6г (86%) продукту.

¹H-ЯМР(D₆-DMSO) δ = 2,8(1H), 3,2(1H), 4,5(1H), 7,0-8,1(12H), 8,4(1H), 8,9(1H), 9,6(1H) і 10,8(1H)мплн д.

Приклад 51

(S)-4-(2-нафтил)сульфоніамідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) Складний етиловий ефір 4-(2-нафтилсульфонамідо)-бензойної кислоти 10г (60,5ммоль) складного етилового ефіру 4-амінобензойної кислоти і 13,7г (60,5ммоль) хлорангідриду 2-нафтилсульфонових кислот піддавали реакції аналогічно пункту 4б, при цьому одержували 13,6г (64%) продукту.

б) 4-(2-нафтилсульфонамідо)-бензойна кислота

13,2г (37,1ммоль) проміжного продукту прикладу 51а гідролізували аналогічно пункту 3б за допомогою гідроксиду літію. Одержували 11,1г (95%) продукту.

в) (S)-4-(2-нафтил)сульфонамідо-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

1,5г (4,6ммоль) проміжного продукту 51б аналогічно пункту 7а піддавали реакції взаємодії з (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолом, при цьому одержували 1,7г (81%) продукту.

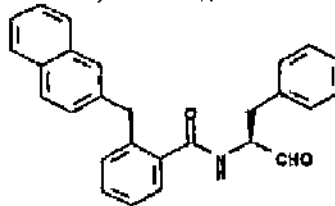
г) (S)-3-(2-нафтил)сульфонамідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

1,4г (3ммоль) проміжного продукту прикладу 22б окисляли аналогічно пункту 1в за допомогою диметилсульфоксиду/ангідриду трифтороцтової кислоти. Після хроматографічного очищення (розчинник: толуол/ацетон = 1/1) одержували 0,12г продукту.

¹H-ЯМР(D₆-DMSO) δ = 2,9(1H), 3,2(1H), 4,3(1H), 7,0-8,1(14H), 8,4(2H), 8,6(1H), 9,5(1H) і 11,7(1H)мплн д.

Приклад 52

(S)-2-(2-нафтилметил)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) 4,4-диметил-2-(2-(нафт-2-іл)-гідроксиметил)феніл-2-оксазолін

До 25г (0,14ммоль) 4,4-диметил-2-феніл-2-оксазоліну і 0,1г трифенілметану в 400мл безводного тетрагідрофурану повільно підводили по краплях при -78°C 104мл 1,6-мольного розчину бутиллітію.

Все перемішували протягом 1 години. Після цього реакційну суміш нагрівали до 30°C і добавляли по краплях розчин 20,3г (0,13ммоль) 2-нафталъдепду в 200мл безводного тетрагідрофурану. Перемішували ще приблизно 1 годину при -20 до -30°C. Потім реакційний розчин нагрівали до кімнатної температури і видаляли під вакуумом розчинник. Залишок виливали на крижану воду і екстрагували діетиловим ефіром. Органічну фазу сушили і концентрували у вакуумі. Залишок піддавали хроматографічному очищенню (розчинник: н-гептан/ацетон = 40/3), після чого одержували 25,3г (54%) продукту.

б) 3-нафт-2-іл-фталід

22г (66ммоль) проміжного продукту прикладу 52а кипітили в суміші 250мл етанолу і 100мл 1М соляної кислоти 2 години зі зворотним холодильником. Потім етанол видаляли у вакуумі і отриманий осад відсмоктували. Одержували 16,4г (95%) продукту.

в) 2-нафт-2-іл-бензойна кислота

16г (61,5ммоль) проміжного продукту прикладу 52б розчиняли в суміші 100мл тетрагідрофурану і 250мл етанолу і після добавки 5г суміші паладію і сульфату барію підрували. Після цього фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок піддавали перекристалізації з толуолу. Одержували 13,6г (85%) продукту.

г) (S)-2-(2-нафтилметил)-N-(3-феніл-пропан-1-ол-2-іл)-бензамід

1г (3,8ммоль) проміжного продукту 51в аналогічно пункту 7а піддавали взаємодії з (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолом, при цьому одержували 1,2г (80%) продукту.

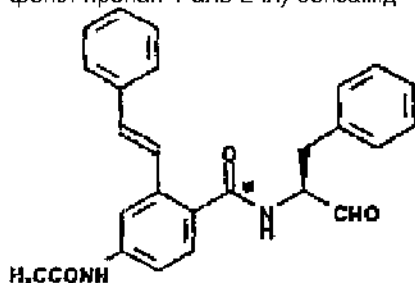
е) (S)-2-(2-нафтилметил)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

1г (2,5ммоль) проміжного продукту прикладу 51г окисляли аналогічно пункту 21в і одержували 1,0г (89%) продукту.

^1H -ЯМР(D_6 -ДМСО) δ = 2,8(1H), 3,2(1H), 4,1(12H), 4,4(1H), 7,0-8,0(16H), 8,8(1H) і 9,4(1H) млн д

Приклад 53

(S)-4-ацетамідо-2-(E-2-феніл-1-етеніл)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) (S)-4-ацетамідо-2-(E-2-феніл-1-етеніл)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

1г (2,7ммоль) (S)-4-аміно-2-(E-2-фенілетен-1-іл)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензаміду (проміжний продукт 43е суспендували в 50мл тетрагідрофурану і при 100°C домішували 0,25мл (2,7ммоль) ангідриду оцтової кислоти. Все перемішували 16 годин. Після цього реакційну суміш концентрували під вакуумом і залишок перекристалізовували з етанолу. Одержували 0,78г (71%) продукту.

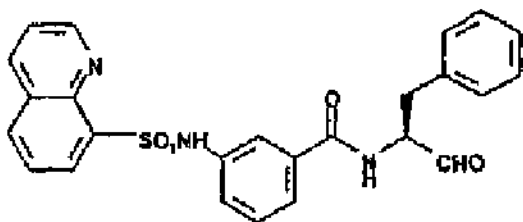
б) (S)-4-ацетамідо-2-(E-2-феніл-1-етеніл)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

0,65г (1,6ммоль) проміжного продукту прикладу 53а піддавали окисненню аналогічно пункту 21в. Одержували 0,5г (77%) продукту.

^1H -ЯМР(D_6 -ДМСО) δ = 2,9(1H), 3,2(1H), 4,6(1H), 7,7-7,7(14H), 8,0(1H), 8,8(1H), 9,7(1H) і 10,1(1H) млн д

Приклад 54

(S)-3-(8-хінолінілсульфонамідо)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



а) (S)-3-(8-хінолінілсульфонамідо)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід

1,2г (4,6ммоль) (S)-4-аміно-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензаміду (проміжного продукту прикладу 39б) піддавали взаємодії аналогічно пункту 10а з хлорангідридом 8-хінолінсульфоїкислоти. Одержували 1г продукту.

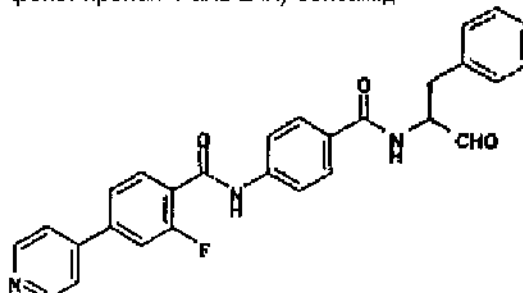
б) (S)-3-(8-хінолінілсульфонамідо)-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід 0,9г (1,95ммоль) проміжного продукту прикладу 54а піддавали окисненню аналогічно пункту 21в. Одержували 0,69г (77%) продукту.

^1H -ЯМР(D_6 -ДМСО) δ = 2,9(1H), 3,2(1H), 4,3(1H), 7,0-7,9(11H), 8,2(1H), 8,3(1H), 8,5(1H), 8,7(1H), 9,1(1H), 9,5(1H) і 10,2(1H) млн д

Аналогічно вищеведеним прикладам були отримані також і інші сполуки відповідно до винаходу.

Приклад 55

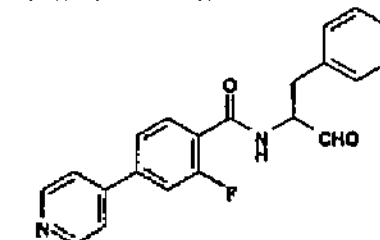
(S)-4-(2-фтор-4-піридил-феніл)амідо-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-бензамід



^1H -ЯМР(CF_3COOD) δ = 3,2(2H), 4,8(1H), 6,7(1H), 7,2-8,4(14H), 9,0(2H) і 11,8(1H) млн д

Приклад 56

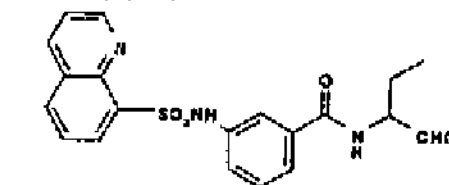
(S)-2-фтор-N-(3-феніл-пропан-1-аль-2-іл)-4-(4-піридил)-бензамід



^1H -ЯМР(CDCl_3) δ = 3,3(2H), 4,95(1H), 7,2-7,6(10H), 8,2(1H), 8,7(1H) і 9,7(1H) млн д

Приклад 57

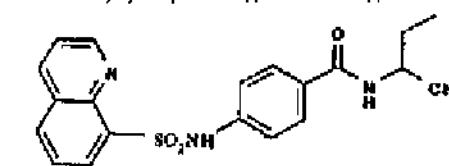
N-(бутан-1-аль-2-іл)-3-(8-хінолініл)сульфонамідо-бензамід



Мас-спектр m/e = 441 (M^+)

Приклад 58

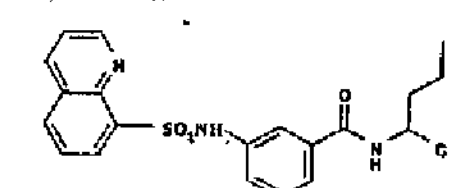
N-(бутан-1-аль-2-іл)-4-(8-хінолініл)сульфонамідо-бензамід



Мас-спектр m/e = 397 (M^+)

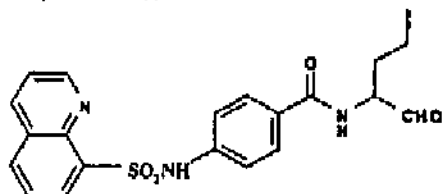
Приклад 59

3-(8-хінолініл)сульфонамідо-N-(пентан-1-аль-2-іл)-бензамід



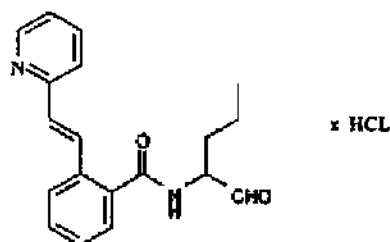
^1H -ЯМР(CDCl_3) δ = 1,3(3H), 1,75(2H), 2,0(2H), 4,7(1H), 6,55(1H), 7,2-7,7(6H), 8,0(1H), 8,3(2H), 8,7(шир), 9,1(1H) і 9,7(1H) млн д

Приклад 60
4-(8-хінолініл)сульфонамідо-N-(пентан-1-аль-2-іл)-бензамід



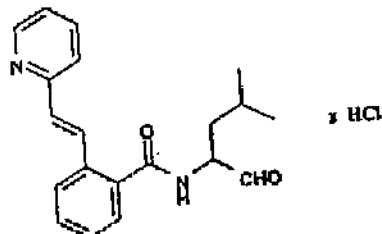
^1H -ЯМР(D_6 -ДМСО), δ = 1.2(3H), 1.4(2H), 1.75(2H), 4.1(1H), 7.15(2H), 7.5-7.8(4H), 8.3(1H), 8.4-8.7(3H), 9.1(1H), 9.3(1H) і 10.5(1H) млн д

Приклад 61
N-(пентан-1-аль-2-іл)-2-(Е-2-пірид-2-іл-етен-1-іл)-бензамід у виді гідрохлориду



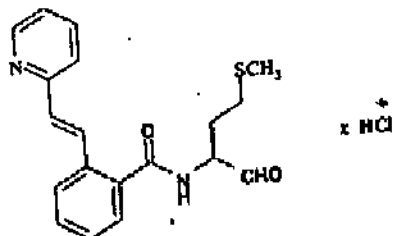
^1H -ЯМР(D_6 -ДМСО) δ = 0.9(3H), 1.4(2H), 1.6(1H), 1.8(1H), 4.4(1H), 7.3-8.5(9H), 8.7(1H), 8.9(1H) і 9.6(1H) млн д

Приклад 62
(S)-N-(4-метил-пентан-1-аль-2-іл)-2-(Е-2-пірид-2-іл-етен-1-іл)-бензамід у виді гідрохлориду



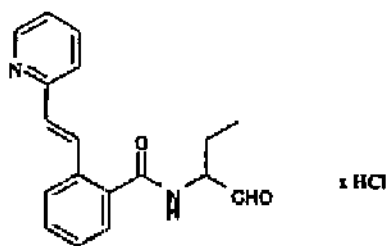
^1H -ЯМР(D_6 -ДМСО) δ = 0.9(3H), 1.5-1.9(3H), 4.4(1H), 7.4-8.2(9H), 8.4(1H), 8.8(1H), 9.0(1H) і 9.7(1H) млн д

Приклад 63
(S)-N-(4-метилгю-бутан-1-аль-2-іл)-2-(Е-2-пірид-2-іл-етен-1-іл)-бензамід у виді гідрохлориду



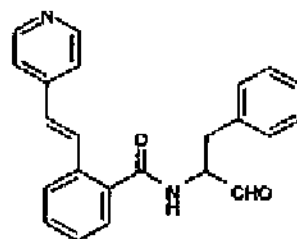
^1H -ЯМР(D_6 -ДМСО) δ = 2.0(1H), 2.3(1H), 2.55(3H), 2.7-3.0(2H), 4.4(1H), 7.5-8.5(10H), 8.8(1H), 9.2(1H), і 9.7(1H) млн д

Приклад 64
N-(буган-1-аль-2-іл)-2-(Е-2-пірид-2-іл-етен-1-іл)-бензамід у виді гідрохлориду



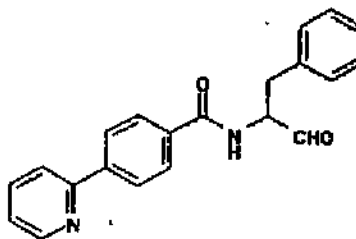
Мас-спектр m/e = 294(M^+)

Приклад 65
(S)-N-(3-феніл-проп-1-аль-2-іл)-2-(Е-2-пірид-4-іл-етен-1-іл)-бензамід



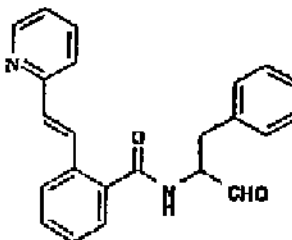
^1H -ЯМР(COCl_2) δ = 3.3(2H), 5.05(1H), 6.55(1H), 6.9-7.8(13H), 8.5(2H) і 9.8(1H) млн д

Приклад 66
(S)-N-(3-феніл-проп-1-аль-2-іл)-4-(2-піридил)-бензамід



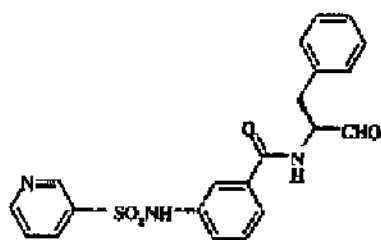
^1H -ЯМР(D_6 -ДМСО) δ = 3.0(1H), 3.3(1H), 4.5(1H), 7.1(1H), 7.25(3H), 7.35(1H), 7.9-8.2(6H), 8.7(1H), 9.0(1H) і 9.7(1H) млн д

Приклад 67
(S)-N-(3-феніл-проп-1-аль-2-іл)-2-(Е-2-пірид-2-іл-етен-1-іл)-бензамід



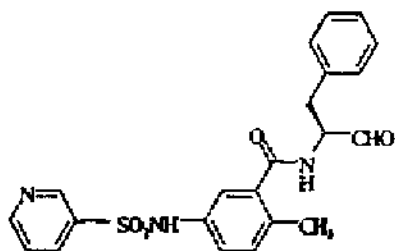
^1H -ЯМР(CF_3COOH) δ = 3.25(1H), 3.4(1H), 4.9(1H) і 7.2-8.8(16H) млн д

Приклад 68
(S)-N-(3-феніл-проп-1-аль-2-іл)-3-(3-піридилсульфонамідо)-бензамід



$^1\text{H-NMR}(\text{D}_6\text{-DMSO}) \quad \delta = 2.9(1\text{H}), \quad 3.05(1\text{H}),$
 4.6(1H), 7.0-7.7(13H), 8.8(1H) і 10.0(1H) мпн д

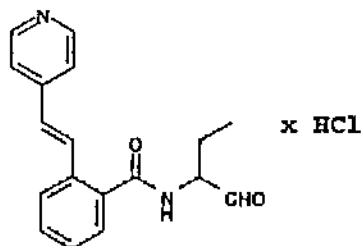
Приклад 69 (8)-2-метил-N-(3-феніл-проп-1-аль-2-іл)-5-(3-піридилсульфонамідо)-бензамід



$^1\text{H-NMR}(\text{D}_6\text{-DMSO}) \quad \delta = 2.0(3\text{H}), \quad 2.8(1\text{H}),$
 3.25(1H), 4.5(1H), 6.9-7.4(7H), 7.6(1H), 8.1(1H), 8.6-8.9(3H), 9.6(1H) і 10.5(1H) мпн д

Приклад 70

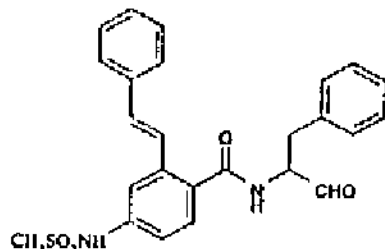
N-(бутан-1-аль-2-іл)-2-(E-2-пірид-2-іл-етен-1-іл)-бензамід у виді гідрохлориду



$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \quad \delta = 1.0(3\text{H}), \quad 1.8(1\text{H}), \quad 2.1(1\text{H}),$
 4.8(1H), 6.5(1H), 6.9-7.9(6H), 8.5(2H) і 9.7(1H) мпн д

Приклад 71

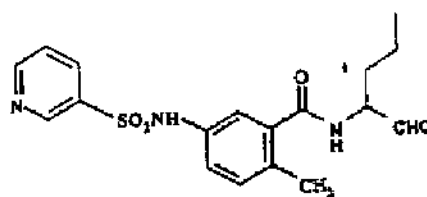
(S)-4-метансульфонамідо-2-(E-2-фенілетен-1-іл)-N-(3-феніл-проп-1-аль-2-іл)-бензамід



Мас-спектр $m/e = 448(\text{M}^+)$

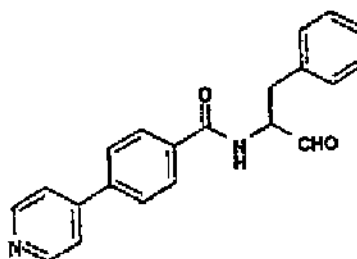
Приклад 72

6-метил-N-(пентан-1-аль-2-іл)-3-(3-піридилсульфонамідо)-бензамід



Мас-спектр $m/e = 375(\text{M}^+)$

Примар 73

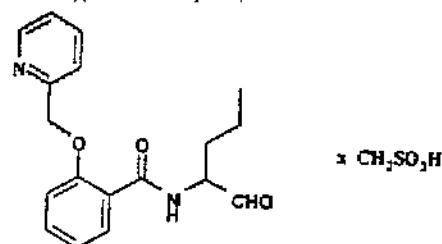


(S)-N-(3-феніл-проп-1-аль-2-іл)-4-(4-піридил)-бензамід

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \quad \delta = 3.35(2\text{H}), \quad 5.0(1\text{H}), \quad 6.8(1\text{H}),$
 7.2-7.9(11H), 8.7(2H), 9.75(1H) мпн д

Приклад 74

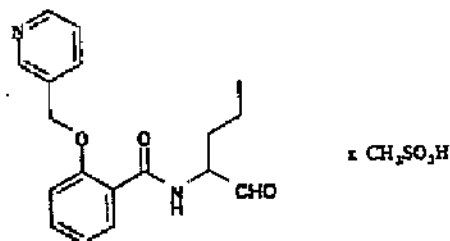
N-(пентан-1-аль-2-іл)-2-(2-піридилметокси)-бензамід х метансульфо кислота



$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \quad \delta = 0.9(3\text{H}), \quad 1.3(2\text{H}), \quad 1.7(1\text{H}),$
 1.9(1H), 4.7(1H), 5.3(2H), 7.0-7.9(6H), 8.2(1H), 8.6(1H), 8.9(1H), 9.6(1H) мпн д

Приклад 75

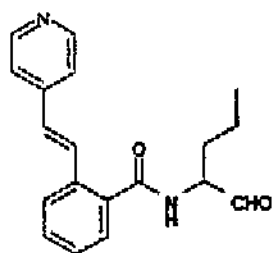
N-(пентан-1-аль-2-іл)-2-(3-піридил метокси)-бензамід х метансульфо кислота



Мас-спектр $m/e = 312(\text{M}^+)$

Приклад 76

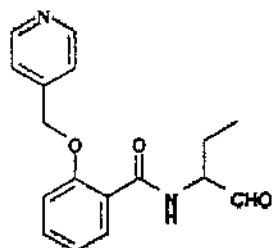
N-(пентан-1-аль-2-іл)-2-(E-2-пірид-4-іл-етен-1-іл)-бензамід



^1H -ЯМР(D_6 -ДМСО) δ = 1 0(3H), 1 4(2H), 1 7(1H), 2 1 (1H), 4 5(1H), 6 5(1H), 6 9-7 8(6H), 8 5(2H) і 9 7(1H) млн д

Приклад 77

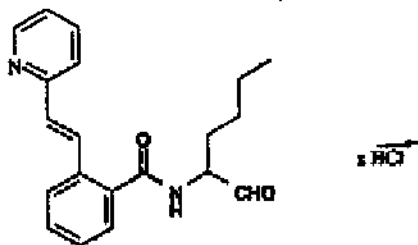
N-(бутан-1-аль-2-іл)-2-(4-пиридилметокси)-бензамід



^1H -ЯМР(CDCl_3) δ = 0 8(3H), 1 7(1H), 2 0(1H), 4 7(1 H), 5 25(2H), 7 0-7 6(5H), 8 2(1 H), 8 3(1H), 8 6(1H) і 9 6(1H) млн д

Приклад 78

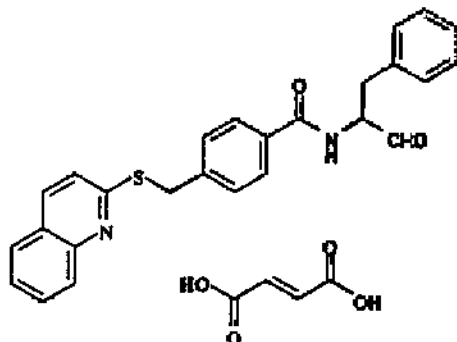
N-(гексан-1-аль-2-іл)-2-(Е-2-пирид-2-л-етен-1-іл)-бензамід у виді гідрохлориду



Мас-спектр m/e = 322(M^+)

Приклад 79

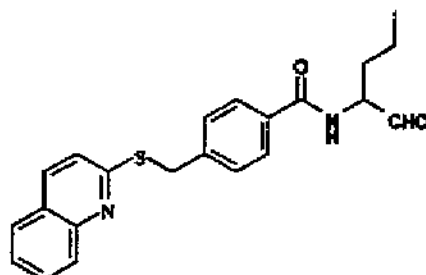
(S)-4-(хінолін-2-іл)тіометил-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід х фумарова кислота



^1H -ЯМР(D_6 -ДМСО), δ = 2 8-3 0(1H), 3 2-3 4(1H), 4 5(1H), 4 6(2H), 6 6(2H), 7 0-8 2(13H), 8 8(1 H) і 9 5(1H) млн д

Приклад 80

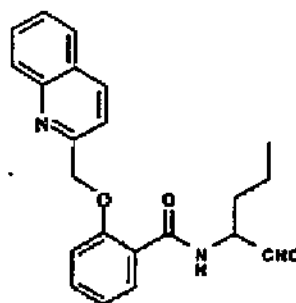
4-(хінолін-2-іл)тіометил-N-(3-пентан-1-аль-2-іл)-бензамід



^1H -ЯМР(D_6 -ДМСО) δ = 0 9(3H), 1 2-1 9(4H), 4 2(1H), 4 7(2H), 7 3-8 2 (10H), 8 8(1H) і 9 5(1H) млн д

Приклад 81

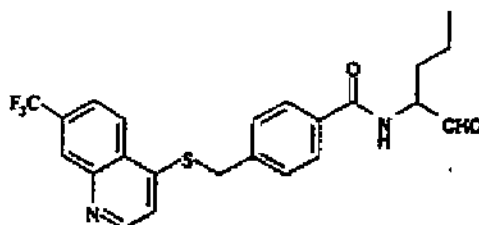
2-(2-хінолінілметокси)-N-(пентан-1-аль-2-іл)-бензамід



^1H -ЯМР(D_6 -ДМСО) δ = 0 7(3H), 1 2(2H), 1 3-1 8(2H), 4 3(1H), 5 5(2H), 7 0-8 0(9H), 8 4(1H), 8 8(1H) і 9 5(1H) млн д

Приклад 82

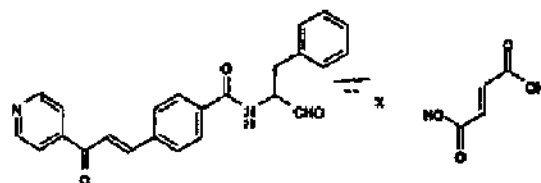
N-(3-пентан-1-аль-2-іл)-4-(7-трифторметил-хінолін-4-іл)тіометил-бензамід



^1H -ЯМР(D_6 -ДМСО) δ = 0 9(3H), 1 2-1 9(4H), 4 2(1H), 4 6(2H), 7 6(3H), 7 9(3H), 8 3(2H), 8 8(2H) і 9 5(1H) млн д

Приклад 83

(S)-4-(Е-2-ізонікотиноіл-1-етеніл)-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід фумарова кислота

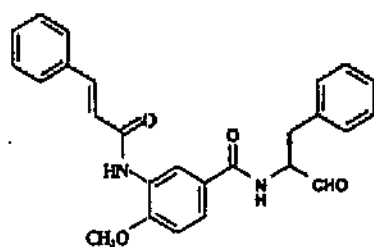


^1H -ЯМР(D_6 -ДМСО) δ = 2 7-3 0(2H), 4 2(1H), 6 7(2H), 7 25(5H), 7 75-8 1(8H), 8 3(2H), 8 8(2H), і 9 5(1H) млн д

Приклад 84

(S)-4-метокси-3-(Е-2-феніл-1-етеніл)амідо-N-(3-фенілпропан-1-аль-2-іл)-бензамід

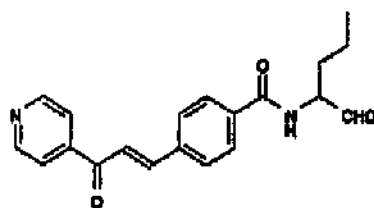
49



$^1\text{H-NMR}(\text{D}_6\text{-DMCO})$, $\delta = 2.9\text{--}3.1(1\text{H})$, $3.25(1\text{H})$, $4.0(3\text{H})$, $4.5(1\text{H})$, $7.1\text{--}7.7(14\text{H})$, $8.6(1\text{H})$, $8.8(1\text{H})$, $9.5(1\text{H})$ і $9.6(1\text{H})$ млн д

Приклад 85

4-(E-2-ізонікотиноіл-1-етеніл)-N-(пентан-1-аль-2-іл)-бензамід



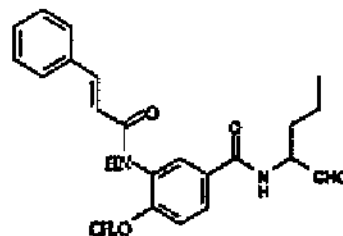
51753

50

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_6\text{-DMCO})$ $\delta = 1.0(3\text{H})$, $1.25\text{--}2.0(4\text{H})$, $4.3(1\text{H})$, $7.9\text{--}8.2(8\text{H})$, $8.9(2\text{H})$, $9.0(1\text{H})$ і $9.6(1\text{H})$ млн д,

Приклад 86

(S)-4-метокси-3-(E-2-феніл-1-етеніл)амідо-N-(пентан-1-аль-2-іл)-бензамід



$^1\text{H-NMR}(\text{D}_6\text{-DMCO})$ $\delta = 1.0(3\text{H})$, $1.25\text{--}2.0(4\text{H})$, $4.0(3\text{H})$, $4.25(1\text{H})$, $7.1\text{--}7.75(10\text{H})$, $8.6(1\text{H})$, $8.75(1\text{H})$ і $9.5(1\text{H})$ млн д

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71