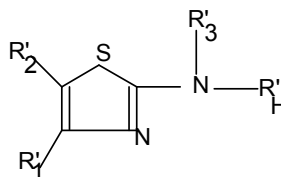


Настоящее изобретение относится к гетероциклическим производным, обладающим антагонистической активностью в отношении к ФАТ-ацетеру. В патенте ЕР-А-0 283390 описаны производные 2-аминотриазола формулы:



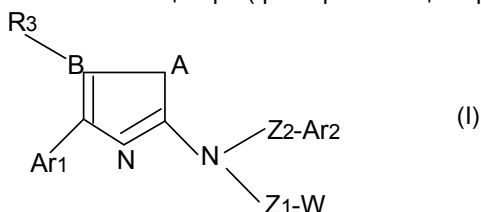
в которой R'_2 означает, в частности, ароматическую группу, R'_3 означает водород или алкильную группу C_1-C_4 , а R'_4 представляет собой амино алкильную группу, в которой азот аминогруппы может принадлежать, в частности, гетероциклу, такому как пиридин, пирролидин, пиперидин или пиперазин; эти соединения являются агонистами центральных мускариновых рецепторов и обладают активностью, стимулирующей холинэргическую передачу в центральной нервной системе.

Известны 2-амино-4, 5-дифенилоксазолы, дизамещенные на аминогруппе гидроксилом или алкилом, имеющие противотромбозную активность (патенты ФР-1538009), а также монозамещенные на аминогруппе алкилом и гидроксиалкилом, имеющие противовоспалительную активность (патенты DE-2518882).

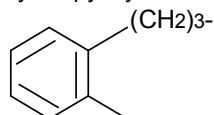
Среди производных 2-амино-4-фенил-1,2,4-тиазолов можно указать противомаларийные производные, описанные в J.Het. Chem., 10, 611 (1973), в которых аминofункция замещена диалкиламиноалкилом и тиадиазолилом, или анестезирующие средства, описанные в СН-497453, которые замещены на аминofункции алкилом и аминоалкилом.

Среди производных 2-амино-4-фенил-1,2,4-оксадиазола можно назвать местные анестезирующие средства и вазодилаторы (сосудорасширяющие средства), описанные в патенте ФР-2148430, которые являются дизамещенными на аминofункции диалкиламиноалкилом.

Соединения в соответствии с изобретением не имеют ни одну из этих активностей, однако являются антагонистами ФАТ-ацетера (фактор активации тромбоцитов); они отвечают формуле:



в которой: А представляет собой О или S; В представляет собой С или N; Z_1 представляет собой алкилен C_1-C_4 или фенилен; Z_2 представляет собой алкилен C_1-C_4 ; W представляет собой группу NR_1R_2 , где R_1 является Н или алкилом C_1-C_4 , а R_2 является Н, алкилом C_1-C_4 , $CONQ_1Q_2$ или $CSNQ_1Q_2$, в которых Q_1 и Q_2 представляют собой независимо друг от друга Н или алкил C_1-C_4 , SO_2Q_3 или COQ_3 , в которых Q_3 представляет собой алкил C_1-C_4 , $COOQ_4$, где Q_4 представляет собой алкил C_1-C_4 , или R_1 и R_2 , вместе с атомом азота образуют насыщенный гетероцикл морфолина, пирролидина, пиперидина или 4-(C_1-C_3)алкилпиперазина, или W означает N-оксид аминов NR_1R_2 , где R_1 и R_2 означают C_1-C_4 -алкил, или W означает C_1-C_4 -алкокси или C_1-C_4 -тиоалкоксигруппу, группу $COOQ_5$, где Q_5 означает C_1-C_5 -алкил, или W - группа $CONQ_1Q_2$, пиридил или имидазолил; R_3 - отсутствует, когда В - атом азота, или представляет собой атом водорода, C_1-C_8 -алкил или атом галогена; Ar_1 - фенил, который может быть замещен одной или несколькими группами, выбираемыми из хлора, C_1-C_4 -алкила, C_1-C_4 -алкокси, гидроксигруппы, карбоксигруппы, $COOQ_6$, где Q_6 - C_1-C_4 -алкил; карбоксамидогруппы, цианогруппы, аминогруппы, ацетиламиногруппы, нитрогруппы, трифторметила, или Ar_1 - тиенил, индолил, нафтил, бензил или циклогексил; или Ar_1 и R_3 , взятые вместе, образуют группу



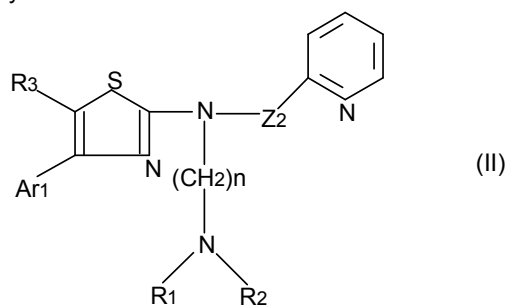
в которой углерод фенила является связанным с положением 4 гетероцикла, Ar_2 - хинолил, индолил или пиридил, которые могут быть замещены C_1-C_3 -алкилом или хлором; или соли этих производных с кислотами или основаниями.

Алкильная, алкиленовая, алкокси-, тиоалкокси-группа являются линейными или разветвленными.

Соли с фармацевтически приемлемыми кислотами или основаниями являются предпочтительными, однако соли, которые позволяют выделить соединения формулы I, в частности очистить их, также являются объектами изобретения.

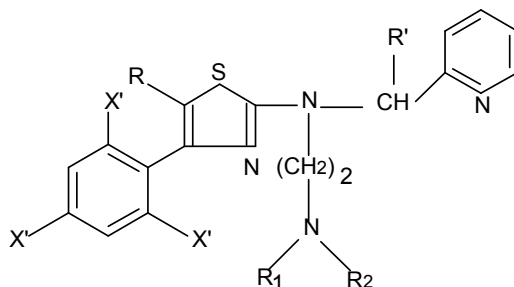
Предпочитают соединения, в которых В представляет собой атом углерода и, в частности, производные триазола, в которых Ar_1 представляет собой фенильное кольцо, по меньшей мере, орто-замещенное, или те, в которых Ar_1 представляет собой фенил без заместителя в орто-положении, а R_3 представляет собой галоген или алкил C_1-C_3 ; W является предпочтительно алкокси- или тиоалкоксигруппой C_1-C_3 или еще NR_1R_2 , где R_1 , R_2 представляют собой независимо друг от друга Н или алкил C_1-C_4 , или NR_1R_2 образуют насыщенный гетероцикл; наконец, предпочитают, чтобы Z_1 представлял собой этилен или пропилен.

Среди последних соединений предпочтительная группа соединений может быть представлена формулой II:



в которой R_1 и R_2 каждый представляют собой атом водорода или алкил C_1-C_3 или образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, пирролидинил или пиперидиногруппу, Z_2 представляет собой CH_2 или $CHCH_3$, R_3 представляет собой H, а Ar_1 представляет собой фенильную группу, несущую, по меньшей мере, один заместитель в орто-положении, или R_3 представляет собой Cl, Br или алкил C_1-C_6 , а Ar_1 представляет собой фенил, замещенный, в случае необходимости, причем заместители фенильных групп выбираются среди атомов галогена и алкильной или алкоксигрупп C_1-C_4 , а n равняется 2 или 3.

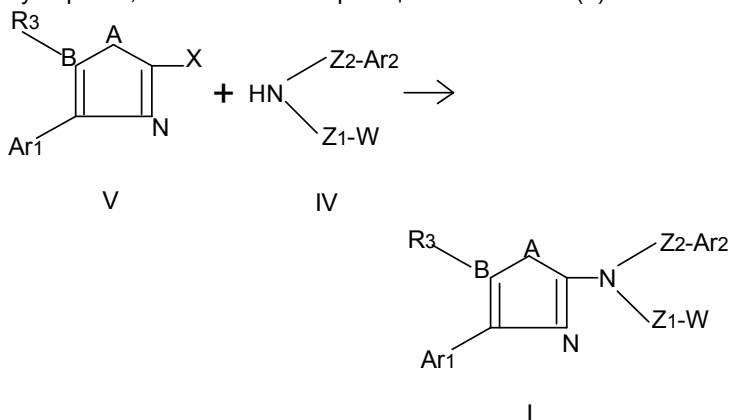
Соединения, представляющие особый интерес, отвечают формуле III:



в которой R_3 представляет собой H или галоген, такой как Br или Cl, R' представляет собой H или CH_3 , X' представляет собой алкил C_1-C_4 , а R_1 и R_2 каждый раздельно представляют собой H или алкил C_1-C_3 или вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пирролидинил или пиперидиногруппу, причем пиридинная группа замещена в положении 2 или 3.

Среди предпочтительных соединений можно указать, например, N-[N',N'-диметил-2-аминоэтил]-N-[3-пиридилметил]-2-амино-4-(2,4,6-триизопропилфенил)тиазол, N-[N',N'-диметил-2-амино-этил]-N-[3-пиридилметил]-2-амино-4-(2,4,6-триметилфенил)тиазол, N-[N',N'-диметил-2-аминоэтил]-N-[3-пиридилметил]-2-амино-4-(2,4-дихлорфенил)-5-метилтиазол (или оксазол) и N-[N',N'-диметил-2-аминоэтил]-N-[3-пиридилметил]-2-амино-4-(2,4,6-триизопропилфенил)-5-хлор-(или бром) тиазол.

Соединения формулы I могут быть получены в результате реакции вторичного амина формулы IV с гетероциклом формулы V, содержащим заместитель X, который является нуклеофугом, таким как галоген или сульфонат, в соответствии с реакционной схемой (а):



в которой A, B, R_3 , Ar_1 , Z_2 , Ar_2 , Z_1 , W имеют те же самые значения, что и для формулы I, за исключением того, что R_3 -галоген, или Ar_1 , Ar_2 , W представляют собой соответствующие группы, в которых реакционно-способные функции были защищены классическим образом, когда A представляет собой O или S, а B представляет собой C, то предпочитают, чтобы X являлся Br, и замещение осуществляют в апротонном растворителе, обычно неполярном, таком как алифатический или ароматический углеводород, предпочтительно в присутствии основания для нейтрализации образуемой кислоты; когда A представляет собой O или S, а B представляет собой N, то предпочитают, чтобы X означал Cl, и замещение

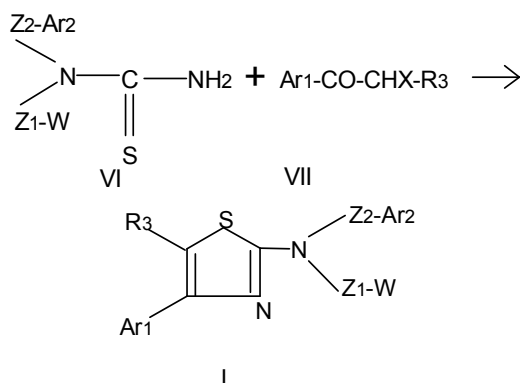
осуществляют в инертном растворителе, таком как спирт, алифатический или ароматический углеводород, кетон или хлорсодержащий растворитель, как например, метиленхлорид.

Можно также получать соединения формулы I, исходя из соединений формулы V, в две стадии, проводя сначала реакцию с первичным амином $Ar_2-Z_2-NH_2$ или $W-Z_1-NH_2$, а затем действуя галогенидом или сульфатом соответственно формулы $W-Z_1-Y$ или Ar_2-Z_2-Y на полученный вторичный амин, предпочтительно в присутствии основания. Когда А представляет собой О, а В представляет собой N, то в соединении формулы V, используемом на первой стадии, X может представлять собой CCl_3 .

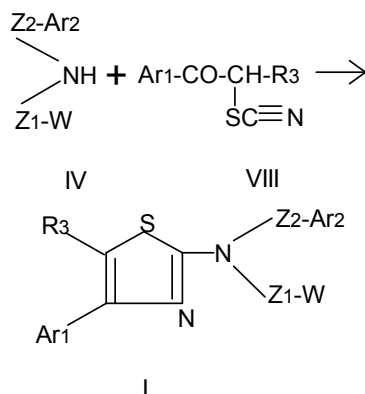
В случае, когда соединения формулы I содержат тиазол в качестве гетероцикла, можно также получать непосредственно аминотиазол, замещенный соответствующим образом:

либо в результате реакции тиомочевины, замещенной соответствующим образом, с альфа-галогенированным кетоном,

либо в результате реакции вторичного амина с альфа-тиоцианатокетоном в соответствии с реакционной схемой (b):



в которой W, R_3 , Z_1 , Z_2 , Ar_1 и Ar_2 имеют те же самые значения, что и для формулы I, за исключением значения галогена для R_3 или того, что W, Ar_1 , Ar_2 представляют собой соответствующие группы, в которых реакционно-способные функции были защищены классическим образом, а X представляет собой атом галогена, особенно хлор или бром, а предпочтительно - бром, или в соответствии с реакционной схемой (c):



в которой W, R_3 , Z_1 , Z_2 , Ar_1 и Ar_2 имеют те же самые значения, что и для формулы I, за исключением значения галогена для R_3 или того, что W, Ar_1 , Ar_2 представляют собой соответствующие группы, в которых реакционно-способные функции были защищены классическим образом.

В случае схемы (b) можно, в случае необходимости, использовать соединение VII, защитив предварительно карбонильную функцию в виде ацетальной группы, которая будет отщепляться в ходе циклообразующей конденсации; реакционные условия являются такими, которые обычно используются в реакции этого типа, и можно сослаться в этом случае на журнал: G. Vernin, *Heterocyclic Compounds*, 34, (I), 165-269 (1979) J.V. Metzger Ed. J. Wiley and Sons.

В частности, реакция осуществляется в полярном растворителе при температуре, заключенной между 40°C и 100°C . Среди подходящих растворителей можно назвать спирты, такие как этанол, метанол или изопропанол; алифатические кислоты, такие как уксусная кислота; нитрилы, такие как ацетонитрил; простые эфиры, такие как диоксан или тетрагидрофуран. Предпочтительно добавляют сильную кислоту в реакционную среду для ускорения реакции, если тиомочевины формулы VI не распадаются в кислой среде.

В случае схемы (c), как правило, раствор соединений IV и VIII в инертном растворителе, таком как алифатический или ароматический углеводород, выдерживается в течение нескольких часов при перемешивании при температуре, заключенной между комнатной температурой, т.е. примерно 20°C , и температурой дефлегмации выбранного растворителя, предпочтительно, при температуре, заключенной между 60°C и 110°C .

Если используемые соединения формул IV-VIII содержат функции, которые могли бы реагировать в рабочих условиях, применяемых для получения соединений формулы I, то эти функции предварительно защищаются; так, когда W представляет собой NR_1R_2 , а R_1 и/или R_2 являются H, то можно блокировать аминофункцию в виде карбамата, в частности, фиксируя на азоте трет-бутоксикарбонильную группу, которая, как известно, легко отщепляется при действии безводной кислоты, такой как трифторуксусная кислота или хлороводородная кислота; если Ar_1 , Ar_2 или W содержат кислотную функцию, то предварительно получают соединение формулы I, содержащее соответствующую функцию сложного эфира алкила C_1 - C_4 , которая гидролизуеться обычным образом в основной среде или, в случае необходимости, в кислой среде; если Ar_1 или Ar_2 содержат функцию первичного амина, то можно предварительно получить соединение формулы I, содержащее ацетамидную функцию, которую гидролизуют в кислой или основной среде.

Вместе с тем, в случаях, когда W представляет собой NR_1R_2 , где R_2 является группой $CONQ_1Q_2$, $CSNQ_1Q_2$, SQ_2Q_3 , COQ_3 , можно получать соединения формулы I, исходя из соединений, в которых R_2 представляет собой H.

Соединения формулы I, в которых R_3 является атомом галогена, получают при действии галогена, Cl_2 , Br_2 или HCl , на соответствующее соединение формулы I, в котором R_3 представляет собой H, применяя, в частности, метод, описанный для тиазолов в J. Am. Chem. Soc., 68, 453-458 (1946).

Продукты формулы I выделяют из реакционной среды и очищают классическими методами с учетом их физико-химических свойств и, в частности, их основного характера. Некоторые из этих продуктов являются маслянистыми жидкостями, и тогда их предпочитают выделять в виде соли присоединения минеральной или органической кислоты, соли, которая иногда находится в виде гидрата или сольвата; соли получают при действии кислоты на соединение формулы I в растворе, например, в спирте или простом эфире, и выделяют либо путем осаждения, либо путем выпаривания растворителя; можно превращать в соль все аминофункции молекулы или только некоторые в зависимости от условий реакции и используемой кислоты.

N-оксид аминофункции может быть получен при действии подходящего окислителя на соединение формулы I, в частности, при действии 2-(фенилсульфонил)-3-фенилоксазиридина, в соответствии со способом, описанным в J. Org. Chem., 53, p. 5856 (1988).

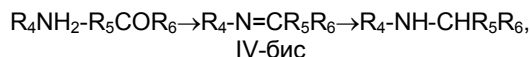
В этих условиях атомы азота гетероцикла и Ar_2 не окисляются.

Большинство продуктов формул IV-VIII не выпускается в продажу, а некоторые являются новыми, но они могут быть получены при помощи способов, принцип которых известен сам по себе и осуществление которых было описано для аналогичных продуктов.

Так, вторичные амины формулы IV могут быть получены, исходя из первичных аминов $Ar_2-Z_2-NH_2$ или $W-Z_1-NH_2$, в которых реакционно-способные функции, в случае необходимости, защищены:

либо в результате реакции нуклеофильного замещения, в которой на первичный амин действуют, в зависимости от случая, соединением формулы Ar_2-Z_2-Y или формулы $W-Z_1-Y$, где Y представляет собой атом галогена или сульфатную группу ZSO_2 , в которой Z представляет собой алкил C_1 - C_4 или фенил, замещенный, в случае необходимости;

либо в результате конденсации первичного амина с кетоном или альдегидом в дегидратирующей среде с последующим восстановлением образованного имина классическим образом при помощи гидрида металла или при помощи водорода в присутствии катализатора, такого как Pd, согласно следующей реакционной схеме (d):



в которой R_4 представляет собой Z_2Ar_2 , в случае, когда $-CHR_5R_6$ представляет собой Z_1W , или R_4 представляет собой Z_1W в случае, когда $-CHR_5R_6$ представляет собой Z_2Ar_2 , в соответствии со способом, описанным, в частности, в Methoden Org. Chem. ic IV (Id) 355-363, (1981).

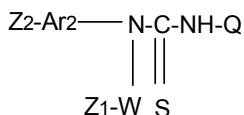
Кетоны формулы VII могут быть получены в результате галогенирования кетонов формулы $Ar_1COCH_2R_3$, которые обычно являются известными и часто имеются в торговле; в противном случае они могут быть получены, в частности, по реакции Фриделя-Крафтса между Ar_1H и R_3CH_2COCl в присутствии кислоты Льюиса.

Альфа-бромированные кетоны получают, исходя из $Ar_1COCH_2R_3$, в частности, при действии брома в растворителе, таком как уксусная кислота, четыреххлористый углерод или простой эфир, такой как этиловый эфир, при действии бромида двухвалентной меди, применяя метод, описанный в J. Org. Chem. 29, p. 3459-3461 (1964), под действием трибромида четвертичного аммония, как описано в Bull. Chem. Soc. Japan., 60, 1159-1160 и 2667-2668 (1987); альфа-хлорированные кетоны могут быть получены под действием дихлориодатов четвертичного аммония, как описано в Synthesis, p. 545-546 (1988).

В некоторых случаях преимущественным является получение альфа-бромированных кетонов согласно реакции Фриделя-Крафтса между ароматическим производным формулы Ar_2H и хлорангидридом кислоты $R_3-CHBr-COCl$, применяя метод, описанный в Methoden der Org. Chemie, VII (2a), p. 110-132 (1977).

Наконец, когда R_3 представляет собой H, то можно исходить из хлорангидрида кислоты Ar_1COCl , на который воздействуют диазометаном, с последующей реакцией гидролиза полученного диазокетона под действием водородной кислоты, по методу, описанному, в частности, в Org. Synth. Coll. vol. 3, p. 119-120.

Тиомочевины формулы VI могут быть получены при посредничестве соединения с формулой IX:



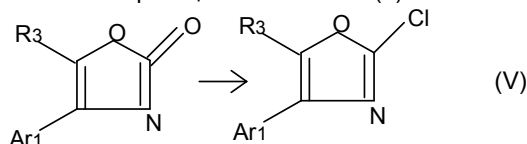
получающегося при реакции между вторичным амином формулы IV и изотиоцианатом формулы Q-N=C=S , где Q представляет собой ацильную группу, способную к отщеплению в кислой среде, в частности, группу ацетил, бензоил или триметилацетил, а предпочтительно - триметилацетил; само производное Q-N=C=S получается при действии хлорангидрида карбоновой кислоты на тиоцианат металла в безводном растворителе, таком как ацетон или метилэтилкетон.

Соединение формулы IV получают при действии сильной кислоты на соединения формулы IX, например, при действии водного раствора HCl при температуре от 10°C до 100°C, в частности, при действии 2н HCl.

Тиоцианатокетоны формулы VIII могут быть получены при действии тиоцианата металла на соответствующий альфа-галогенированный кетон формулы VII в безводном растворителе, применяя способ Черняка, описанный, в частности, в *Heterocyclic Compounds*, 34 (I), p. 271-273 (1979).

2-Галогентиазолы формулы V, в которой A является S, а B является C, могут быть получены при действии в безводной среде галогеноводородной кислоты на раствор тиоцианатокетона формулы VIII в соответствии со способом, описанным в *Heterocyclic Compounds*, 34 (I), p. 273-276 (1979).

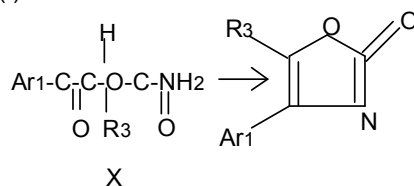
2-Галогеноксазолы формулы V, в которой A является O, а B является C, могут быть получены, исходя из оксазолин-2-она, в частности, при действии фосфорилхлорида в присутствии третичного амина в соответствии с реакционной схемой (e):



как описано в *Chem. Ber.*, 92, 1928 (1959).

Что касается способов получения оксазолинонов можно сослаться на статью Y.S. Rao и R. Filler в журнале *Heterocyclic Compounds*, 45, p 660-665 (1986), I.J. Turchi, Ed.J. Wiley and Sons.

Можно, в частности, получить их в результате циклодегидратации карбаматов формулы X в соответствии с реакционной схемой (f):



причем сами карбаматы получают, исходя из альфа-гидроксилированных кетонов $\text{Ar}_1\text{-CO-CH(OH)-R}_3$.

5-Хлор-1,2,4-тиадиазолы могут быть получены при действии перхлорметилмеркаптана на амидин $\text{Ar}_1\text{C(NH)NH}_2$ в соответствии с известным способом, описанным в частности, в *Chem. Ber.*, 90, 182-187 (1957).

5-Хлор-1,2,4-оксадиазолы могут быть получены при действии агента хлорирования на 1,2,4-оксадиазолин-5-он, в частности, при действии оксихлорида фосфора в присутствии амина, как описано в *Yaku gaku Zasshi*, 84, 1061-1064 (1964) (*Chem. Abs.*, 62, 5270 d).

Наконец, 5-трихлорметил-1,2,4-оксадиазолы могут быть получены при действии трихлоруксусного ангидрида на амидоксим $\text{Ar}_1\text{C(NOH)NH}_2$, как описано в *Helv. Chem. Acta* 46, 1067-1073 (1963).

Примеры получения промежуточных соединений и соединений формулы I, а также их физико-химические характеристики даны ниже.

Специалист сам выберет способ, наиболее соответствующий получению данного соединения формулы I, учитывая имеющиеся в наличии исходные вещества, реакционную способность промежуточных соединений и их стабильность.

Соединения формулы I и их соли являются антагонистами ФАТ-ацетера. Этот фосфолипид является биологическим медиатором, химическая структура которого была определена в 1979 г., как структура 1-О-гексадецил-2-О-ацетил-Sn-глицеро-3-фосфорилхолина, однако высвобождение которого базофилами в ходе анафилактических реакций было выявлено еще в 1972 г. Этот медиатор имеет различные физиологические активности, среди которых можно указать потенцилизирующий эффект агрегации тромбоцитов, эффект конструктора гладкой мускулатуры и бронхов и вызывающий воспаление эффект, а также гипотензивную активность.

Можно сослаться на статью, опубликованную в *ISI Atlas of Science Pharmacology* 1(3), p. 187-198 (1987), которая рассматривает виды физиологической активности ФАТ и терапевтическое применение антагонистов этого фосфолипида, ответственного за многочисленные патологии, в частности, в качестве фактора, усложняющего патофизиологию.

Известны различные методы выявления антагонистической активности по отношению к ФАТ.

Так, *in vitro* изучалось ингибирование агрегации тромбоцитов у кролика, вызванной ФАТ-ацетером в соответствии с методом, описанным в *Thrombosis Research* 41, 211-226 (1986). В этом опыте большинство

соединений формулы I или их соли имеют показатель Cl_{50} (концентрацию, ингибирующую 50% агрегации, вызванной ФАТ, введенным в среду с концентрацией 4×10^{-10} М) менее 10^{-6} М, а для многих продуктов он составляет порядка 10^{-9} М, тогда как при тех же самых условиях соединения, называемое WEB 2086, являющееся известным антагонистом, описанным в J. Pharmacol. Exper. Therap. 241, 974-981 (1987), имеет показатель Cl_{50} около $5 \cdot 10^{-8}$ М. Среди наиболее активных соединений, у которых Cl_{50} составляет порядка 10^{-3} М и которые имеют продолжительность действия, большую, чем у WEB 2086, можно указать соединения формулы II, которая описана выше.

В тех же самых экспериментальных условиях соединения формулы I при концентрации 10^{-4} М являются неактивными по отношению к агрегации, вызванной арахидоновой кислотой при концентрации 10^{-4} М, или 5'-аденозиндифосфатом при концентрации 10^{-5} М.

Были использованы также разные методы выявления у животных ингибирования антагонистами эффектов, вызванных ФАТ, например, ингибирование бронхоспазма, вызванного у морской свинки, которое описано в Thromb. Haemostas., 56 (I), 40-44 (1986), и ингибирование защиты против системного летального шока у мышей, которое описано в J. Pharmacol. Exper. Ther., 247, (2), 617-23 (1988).

Так, соединения формулы III, описанной выше, полностью ингибируют бронхоспазм, вызванный инъекцией внутривенным путем 100 мг/кг ФАТ, когда они вводятся за 1 час до инъекции, либо внутривенной инъекцией дозы 1 мг/кг, либо оральным путем с дозой 3 мг/кг; эти же самые соединения уменьшают на 50% смертность мышей, если они вводятся (за 1 час до внутривенной инъекции мышам 100 мг/кг ФАТ) с дозой порядка 0,5 мг/кг внутривенным путем и с дозой 10 мг/кг оральным путем. Среди таких соединений, соединение N-[N',N'-диметил-2-аминоэтил]-N-[3-пиридилметил]-2-амино-4-[2,4,6-триизопропилфенил]тиазол полностью ингибирует бронхоспазм, вызванный у морских свинок, при введении его с дозой 1 мг/кг внутривенным путем или с дозой 3 мг/кг через рот, на период в течение более 96 часов.

С другой стороны, при оральной дозе 5 мг/кг следующие соединения: N-[N',N'-диметил-2-аминоэтил]-N-[3-пиридилметил]-2-амино-4-[2,4,6-триизопропилфенил]тиазол, N-[N',N'-диметил-2-аминоэтил]-N-[3-пиридилметил]-2-амино-4-[2,4,6-триизопропилфенил]-5-хлор- (или 5-бром) тиазол, N-[N',N'-диметил-2-аминоэтил]-N-[3-пиридилметил]-2-амино-4-[2,4-дихлорфенил]-5-метилтиазол (или оксазол) защищают мышей от общего летального шока, вызванного ФАТ при дозе 100 мг/кг.

Соединения согласно изобретению могут входить в качестве активного компонента в фармацевтические композиции в комбинации с эксципиентами, используемыми обычно для введения оральным, ректальным, парентеральным путем или через слизистую оболочку. Единичные и дневные дозы зависят от соединения, от природы и тяжести болезни, от больного, а также от пути введения; в общем случае для орального пути единичная доза для взрослого может составлять от 5 до 500 мг, тогда как для внутривенного пути она составляет от 0,05 мг до 10 мг, причем эти дозы являются сопоставимыми с дозами, при которых фармакологическая активность этих соединений проявляется у животных без видимого токсического эффекта.

Композиции приемлемы, в частности, при лечении астмы, некоторых аллергических или воспалительных состояний, сердечно-сосудистых болезней, среди которых атеросклероз, тромбозы, гипотония или аритмии, церебральные и сердечные ишемии, и различных почечных патологий, среди которых гломерулонефриты, или в качестве контрацептивного агента.

В последующем изложении описано получение промежуточных соединений формул IV-VIII. Упомянутые температуры плавления ($T_{пл}$) являются мгновенными; температуры кипения ($T_{кип}$) были измерены в ходе перегонки при пониженном давлении.

Амины формулы IV

А) N,N-диизопропил-N'-(3-пиридилметил)этан-диамин, ($R_1=R_2=CH(CH_3)_2$; $Z_1=(CH_2)_2$; $Z_2=CH_2$; $Ar_2=3$ -пиридил).

В инертной атмосфере прибавляют 16,9 г 3-пиридилкарбоксальдегида к раствору, содержащему 25 г N,N-диизопропил-этандиамина в 150 мл толуола, в присутствии молекулярного сита (цеолита) 4 А.

После 1 часа выдерживания при комнатной температуре отфильтровывают цеолит и выпаривают растворитель при пониженном давлении около 30°C ; извлекают остаточное жидкое масло посредством 150 мл безводного метанола и охлаждают раствор между 0 и 10°C . Затем прибавляют порциями 6 г боргидрида натрия и возвращают к комнатной температуре; после нескольких часов перемешивания вводят в реакционную среду 10 мл 1н водного раствора HCl, затем прибавляют 10 н водный раствор NaOH до pH=8 перед проведением экстракции конечного продукта метилхлоридом. Органическую фазу сушат на сульфате натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении около 70°C . Полученное жидкое масло перегоняют под вакуумом. Получают 30,1 г ожидаемого соединения.

$T_{кип}=115^\circ\text{C}/5\text{ Па}$

В) N,N-диметил-N'-(3-пиридилметил) этандиамин, $R_1=R_2=CH_3$; $Z_1=(CH_2)_2$; $Z_2=CH_2$; $Ar_2=3$ -пиридил).

В инертной атмосфере прибавляют 4 г N,N-диметилэтандиамина к охлажденному раствору, содержащему 4,7 г 3-пиридинкарбоксальдегида в 40 мл абсолютного этанола в присутствии цеолита 4 А.

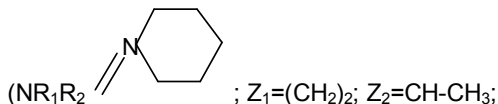
После 1 часа выдерживания при комнатной температуре отфильтровывают цеолит и к раствору, охлажденному между 0°C и 10°C , прибавляют 1,82 г боргидрида натрия. После 12 часов перемешивания при комнатной температуре концентрируют реакционную среду при пониженном давлении и приливают 10 мл 1 н водного раствора HCl к остатку; затем добавляют концентрированный раствор KOH до pH, превышающего 8, и экстрагируют реакционную среду этиловым эфиром; органическую фазу сушат и растворитель удаляют при пониженном давлении. Полученное жидкое масло перегоняют под вакуумом. Получают 5,4 г ожидаемого соединения,

$T_{\text{кип}}=84^{\circ}\text{C}/40\text{ Па}$.

С) N,N-диметил-N'-[1-(3-пиридил) этил] этандиамин, ($R_1=R_2=\text{CH}_3$; $Z_1=(\text{CH}_2)_2$; $Z_2=\text{CHCH}_3$; $\text{Ar}_2=3\text{-пиридил}$). В колбе, оборудованной сепаратором Дин Старк, нагревают с обратным холодильником в течение примерно 5 часов 30 г 3-ацетил-пиридина, 28,4 г N, N-диметилэтандиамина и 20 мг паратолуолсульфокислоты в 300 мл безводного бензола. После концентрирования при пониженном давлении около 50°C извлекают остаточное жидкое масло посредством 300 мл безводного метанола и при температуре, меньшей 10°C , прибавляют 10 г боргидрида натрия, затем обрабатывают реакционную среду в условиях, описанных в соответствии с пунктом А. После перегонки получают 38 г ожидаемого соединения.

$T_{\text{кип}}=96^{\circ}\text{C}/60\text{ Па}$.

Д) N-(пиперидиноэтил)-N-[1-(3-пиридил)этил] амин.



$\text{Ar}_2=3\text{-пиридил}$).

В колбе, оборудованной сепаратором Дин Старк, нагревают с обратным холодильником в течение примерно 3 часов 7,26 г 3-ацетил-пиридина, 8 г пиперидиноэтиламина, 0,2 г пара-толуол сульфокислоты в 100 мл толуола. Выпаривают под вакуумом растворитель при температуре около 60°C и извлекают жидкое масло в 100 мл безводного метанола; затем при температуре около 5°C прибавляют 2,3 г боргидрида натрия порциями. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре прибавляют 10 мл ацетона для разрушения избытка боргидрида и спустя 15 минут прибавляют 15 мл 5 н водного раствора NaOH. После концентрирования под вакуумом экстрагируют остаток посредством метиленхлорида 3 раза по 50 мл. Органические фазы сушат на безводном сульфате магния, фильтруют и концентрируют под вакуумом. После перегонки получают 11,5 г ожидаемого соединения.

$T_{\text{кип}}=115^{\circ}\text{C}/42\text{ Па}$.

Е) N,NN-[1-ди(3-пиридил) этил] амин.

($\text{W}=3\text{-пиридил}$; $Z_1=Z_2=\text{CHCH}_3$; $\text{Ar}_2=3\text{-пиридил}$)

При температуре около 5°C прибавляют порциями 8,8 г цианоборгидрида натрия к раствору, содержащему 24,3 г 3-ацетилпиридина и 157 г ацетата аммония в 600 мл метанола, и температуру доводят до примерно 20°C . После перемешивания в течение примерно 14 часов при комнатной температуре в реакционную среду вводят 50 г 3-ацетилпиридина, затем после нескольких часов перемешивания в реакционную среду, охлажденную до температуры 5°C , вводят 5 г цианоборгидрида натрия. Затем дают вернуться к комнатной температуре и после перемешивания в течение примерно 14 часов концентрируют досуха при температуре около 50°C . Затем остаток подкисляют под тягой до pH, близкого 2, путем добавления 12 н водного раствора HCl, фильтруют, а фильтрат доводят примерно до pH=8 в результате прибавления 10 н водного раствора NaOH. Водную фазу экстрагируют этилацетатом и после сушки органической фазы и удаления растворителя остаточное жидкое масло перегоняют под вакуумом при температуре около 140°C и давлении 21 Па. Получают таким образом 32 г амина. Хлоргидрат, полученный при действии HCl на амин в растворе в 400 мл изопропанола, плавится при температуре выше 250°C . Можно выделить 2 диастереоизомера в результате дробного осаждения в водном метаноле.

Ф) N,N-диметил-N'-[2-(3-пиридил)этил]этан-диамин, ($R_1=R_2=\text{CH}_3$; $Z_1=(\text{CH}_2)_2$; $Z_2=(\text{CH}_2)_2$; $\text{Ar}_2=3\text{-пиридил}$).

Нагревают в течение примерно 30 часов при температуре около 60°C 11 г хлоргидрата 2-хлорэтил-3-пиридина, 16,3 г N, N-диметилэтан-диамина, 18,5 г бикарбоната натрия и 13 г йодида калия в 150 мл этанола. Выпаривают растворитель и извлекают остаток посредством 100 мл воды перед тем, как прибавить 10 н водный раствор NaOH до pH=8; затем водную фазу экстрагируют 3 раза по 80 мл этилацетатом. Объединенные органические фазы сушат на сульфате магния, фильтруют и концентрируют под пониженным давлением. Остаточное жидкое масло перегоняют, в результате чего получают 6,7 г ожидаемого продукта.

$T_{\text{кип}}=100\text{-}107^{\circ}\text{C}/10\text{ Па}$

Г) N-(трет-бутилоксикарбонил)-N-метил-N'-(3-пиридилметил)этандиамин, ($R_1=\text{CH}_3$; $R_2=\text{трет-}\text{C}_4\text{H}_9\text{OCO}$; $Z_1=(\text{CH}_2)_2$; $Z_2=\text{CH}_2$; $\text{Ar}_2=3\text{-пиридил}$).

При перемешивании к смеси, состоящей из 6 г N-метил-N'-(3-пиридилметил) этандиамина, 95 мл диоксана, 20 мл воды и 1,74 г оксида магния, прибавляют очень медленно при температуре около 3°C , 5,9 г дикарбоната дитретбутила в 60 мл диоксана. Спустя 15 минут в реакционную среду вводят 15 мл примерно 2 н раствора гидроксида натрия; затем осадок отделяют, а фильтрат концентрируют при пониженном давлении; остаток растворяют в примерно 200 мл этилацетата, затем сушат на карбонате калия, и растворитель удаляют при пониженном давлении после фильтрования твердых веществ. Остаточное жидкое масло очищают методом хроматографии на кремнеземе при элюировании этиловым эфиром, а затем смесью метиленхлорид/метанол (95/5 об/об). N,N'-дикарбамат элюируют первым, затем искомым продукт (вес 3,9 г) до карбамата, образованного на азоте, несущем метилпиридилную группу.

Н) N-(3-пиридилметил)-N'-(трет-бутилоксикарбонил)этандиамин, ($R_1=\text{CH}_3$; $R_2=\text{трет-}\text{C}_4\text{H}_9\text{OCO}$; $Z_1=(\text{CH}_2)_2$; $Z_2=\text{CH}_2$; $\text{Ar}_2=3\text{-пиридил}$).

При температуре около 5°C вводят 2,92 г 3-пиридилкарбоксальдегида в раствор, содержащий 4,82 г N-(трет-бутилоксикарбонил) этандиамина в 50 мл толуола в присутствии дегидратирующего агента (цеолит 4 А).

Диамин может быть получен в соответствии с методом, описанным в J. Med. Chem., 31, 898 (1988). После выдерживания в течение 4 часов при комнатной температуре цеолит отделяют, и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаточное жидкое масло растворяют в 30 мл безводного метанола, затем вводят в раствор при температуре между 0°C и 5°C 0,68 г боргидрида натрия. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре вводят в реакционную среду 10 мл ацетона, затем выпаривают растворители при пониженном давлении. Остаток растворяют в 50 мл метиленхлорида, насыщенного водой с 0,5 г KOH; затем органическую фазу сушат, растворитель удаляют при пониженном давлении, а остаток хроматографируют на кремнеземе; элюирование осуществляют смесью метиленхлорид/метанол (90/10 - об/об).

Выделяют таким образом 5,1 г амина в виде жидкого масла.

Амины из табл. 1 были получены при использовании одной из методик, приведенных выше.

Таблица 1

Амины IV-бис: $R_4NHCR_5R_6$

R_4	R_5	R_6	Ткип °C/давление Па
N,N-диметил-2-аминоэтил	2-пиридил	H	99-101/70
N,N-диметил-2-аминоэтил	4-пиридил	H	110/70
N,N-диметил-2-аминоэтил	4-пиридил	CH ₃	80/40
N,N-диметил-2-аминобутил	3-пиридил	H	137/50
N,N-диметил-1-амино-2-пропил	3-пиридил	H	113/40
N,N-диметил-3-амино-пропил	3-пиридил	H	103-108/10
N,N-диметил-3-амино-пропил	3-пиридил	CH ₃	107-110/20
3-морфолин-пропил	3-пиридил	H	140/2
3-(1-имидазолил)пропил	3-пиридил	H	175/5
3-(1-имидазолил)пропил	3-пиридил	CH ₃	169/10
N,N-диэтил-2-аминоэтил	3-пиридил	H	104/10
N,N-диэтил-2-аминоэтил	3-пиридил	CH ₃	103/6
N,N-диизопропил-2-аминоэтил	3-пиридил	CH ₃	116/7

Продолжение табл. 1

N,N-дибутил-2-аминоэтил	3-пиридил	CH ₃	143/2
2-(1-пирролидинил)этил	3-пиридил		115-117/80
2-(1-пирролидинил)этил	3-пиридил	CH ₃	127/70
2-морфолино-этил	3-пиридил		123/5
2-морфолино-этил	3-пиридил	CH ₃	130/4
2-пиперидино-этил	3-пиридил	H	114/52
4-метил-2-пиперазинилэтил	3-пиридил	H	170-175/3
N-метил-N-фенил-2-аминоэтил	3-пиридил	H	135/4
(1-этил)-2-пирролидинилэтил	3-пиридил	CH ₃	115/70

2-пиридилметил	3-пиридил	H	135/4
3-пиридилметил	3-пиридил	H	142/5
N,N-диметил-4-аминофенил	3-пиридил	H	160-166/40
N,N-диметил-2-аминоэтил	3-хинолил	H	165-170/40
N,N-диметил-2-аминоэтил	(N-метил)-3-пиридил	H	140/5
N,N-диметил-2-аминоэтил	3-пиридил	H	126/120
2-метоксиэтил	3-пиридил	H	78/94
2-этилтиозил	3-пиридил	H	70/13
N,N-диметил-карбамилметил	3-пиридил	H	142/4

Тиомочевины формулы VI

1) N-(N',N'-диметил-2-аминоэтил)-N-(3-пиридилметил) тиомочевина, ($R_1=R_2=CH_3$; $Z_1=(CH_2)_2$; $Z_2=CH_2$; $Ar_2=3$ -пиридил).

а) триметилацетилизотиоцианат: медленно прибавляют 18,7 г триметилацетилхлорида к охлажденной до температуры примерно 4°C суспензии, содержащей 15,1 г тиоцианата калия в 150 мл безводного ацетона. Оставляют с перемешиванием в течение примерно 3 часов при той же температуре.

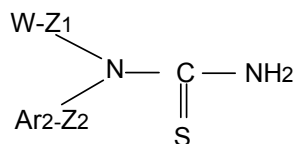
б) в предыдущую реакционную среду медленно прибавляют, выдерживая температуру менее 10°C, 20 г N-(диметил-2-аминоэтил)-N-(3-пиридилметил) амина. После одного часа выдерживания при комнатной температуре выпаривают реакционную среду досуха при пониженном давлении и температуре около 60°C и извлекают остаток в метиленхлориде перед тем, как промыть разбавленным раствором аммиака; выпаривают растворитель при пониженном давлении и извлекают полученное жидкое масло посредством примерно 100 мл концентрированной хлороводородной кислоты, которую доводят до температуры примерно 80°C в течение 1 часа. После охлаждения доводят до pH=8 путем прибавления ледяного раствора аммиака, затем экстрагируют 3 раза метиленхлоридом; органические фазы сушат на сульфате магния, удаляют твердые вещества и концентрируют при пониженном давлении и температуре около 60°C. Полученное жидкое масло (41 г) может использоваться в таком виде на следующей стадии или очищаться методом хроматографии при обычном давлении на кремнеземе (элюент: метиленхлорид/метанол - 8/2 об/об). Чистый продукт кристаллизуется в этилацетате.

$T_{пл}=104^{\circ}C$.

Тиомочевины как промежуточные вещества для синтеза соединений были получены при использовании этой методики; температуры плавления некоторых из них фигурируют в табл. 2.

Таблица 2

Тиомочевины:



W-Z ₁	Ar ₁ -Z ₂	T _{пл} °C
2-пиридилметил	3-пиридилметил	143
3-пиридилметил	3-пиридилметил	140
N,N-диметил-2-аминоэтил	1-(3-пиридил)этил	89
N,N-диэтил-2-аминоэтил	3-пиридилметил	78
N,N-диизопропил-2-аминоэтил	3-пиридилметил	86
N,N-диизопропил-2-аминоэтил	1-(3-пиридил)этил	122
2-(1-пиперидинил)этил	3-пиридилметил	107
2-морфолин-этил	3-пиридилметил	136-137
2-морфолин-этил	1-(3-пиридил)этил	145-146
N,N-диметил-3-аминопропил	3-пиридилметил	70
N,N-диметил-3-аминопропил	1-(3-пиридил)этил	90

3-морфолино-пропил	3-пиридилметил	146
3-(1-имидазолил)пропил	3-пиридилметил	136-138
N,N-диметил-4-аминофенил	3-пиридилметил	180
N,N-диметил-4-аминобутил	3-пиридилметил	82
N,N-диметил-2-аминоэтил	(2-хлор)-3-пиридилметил	162

Альфа-бромкетоны формулы VII

J) (2,4,6-триметил)фенил-(2-бром)этанон (VII: $Ar_1=2, 4, 6-(CH_3)_3-C_6H_2$; $R_3=H$; $X=Br$).

Медленно вводят 52 г брома при температуре 10°C в раствор, содержащий 50 г (2, 4, 6-триметилфенил) этанона в 100 мл уксусной кислоты. После перемешивания в течение 1 часа при этой температуре и в течение 2 часов при температуре около 20°C реакционную среду приливают к объему ледяной воды и экстрагируют этиловым эфиром. Декатированную органическую фазу промывают 5% водным раствором $NaHCO_3$, затем водой и после сушки на $MgSO_4$ концентрируют при пониженном давлении и температуре около 60°C. Получают 66 г жидкого масла, которое может быть очищено дистилляцией или кристаллизацией в пентане при температуре около 20°C.

$T_{пл} < 50^\circ C$.

K) (2-трифторметил)фенил-(2-бром)этанон (VII: $Ar_1=2-(CF_3)-C_6H_4$; $R_3=H$; $X=Br$).

В инертной атмосфере вводят при температуре кипения с обратным холодильником 28,2 г тонко измельченного бромида двухвалентной меди в раствор, содержащий 8,5 г (2-трифторметил) фенилэтанона в 25 мл этилацетата и 25 мл хлороформа; при температуре кипения с обратным холодильником реакционную среду выдерживают в течение 3 часов, затем твердые вещества отделяют и фильтрат концентрируют, затем дистиллируют при пониженном давлении. Получают таким образом 10,7 г кетона.

$T_{кип}=80^\circ C/3 \text{ Па}$.

L) (2,4,6-триизопропил) фенил-(2-бром) этанон (VII: $Ar_1=2,4,6-[(CH_3)_2CH]-C_6H_2$; $R_3=H$; $X=Br$)

В инертной атмосфере при температуре 0°C вводят в суспензию, содержащую 16,5 г безводного хлорида алюминия в 200 мл 1, 2-дихлорэтана, раствор, содержащий 25 г 1,3,5-триизопропил-бензола в 50 мл 1,2-дихлорэтана.

После перемешивания в течение 30 минут при этой температуре медленно вводят 20,7 г бромацетилхлорида в реакционную среду, затем дают вернуться к комнатной температуре и после перемешивания в течение 5 часов приливают реакционную среду к 2 объемам смеси воды и льда. (50/50); спустя 15 минут прибавляют 1 объем метилхлорида и декантируют органическую фазу. Последнюю промывают водным раствором $NaHCO_3$ (6% вес/об), затем водой и сушат на $MgSO_4$. После удаления растворителей перегонкой при температуре около 70°C остаточное жидкое масло очищают дистилляцией при пониженном давлении. $T_{кип}=116-124^\circ C/1 \text{ Па}$. Получают 29,8 г кетона, который плавится при температуре 56-58°C.

M) (2,4-диметил-6-метокси)фенил-(2-бром)этанон (VII: $Ar_1=2, 4-(CH_3)_2-6-(OCH_3)-C_6H_2$; $R_3=H$; $X=Br$).

а) При температуре менее 10°C вводят 2,9 г ацетилхлорида в смеси, состоящей из 3,5-диметиланизола и 4,9 г безводного хлорида алюминия в 50 мл 1,2-дихлорэтана. После перемешивания в течение 3-4 часов при комнатной температуре приливают реакционную среду к 2 объемам смеси воды и льда. Затем прибавляют объем метилхлорида и отделяют органическую фазу. Последнюю сушат, затем концентрируют при пониженном давлении и температуре примерно 60°C. Остаточное жидкое масло очищают дистилляцией при пониженном давлении.

$T_{кип}=81^\circ C/50 \text{ Па}$.

б) Этот кетон бромруют при помощи $CuBr_2$, применяя методику K.

$T_{пл}=68^\circ C$.

N) (3,5-дитретбутил-4-гидрокси)фенил-3-метил-(2-бром) бутанон-I.

Этот кетон получают в соответствии со способом M, исходя из изовалерилхлорида.

$T_{пл}=110^\circ C$.

Промежуточный гидроксилированный кетон плавится при температуре 109°C.

O) 3,5-диметил-4-(2-бром-1-оксоэтил)ацет-анилид (VII: $Ar_1=3, 5-(CH_3)_2-4-(NH-COCH_3)-C_6H_2$; $R_3=H$; $X=Br$).

При температуре около -5°C медленно вводят в раствор, содержащий 3,4 г 3, 5-диметил-4-ацетилацетанилида, полученного в соответствии с методом, описанным в J. Org. Chem., 18, 496-500 (1963), в 40 мл тетрагидрофурана, 6,24 г трибромида фенилтриметиламмония, растворенного в 40 мл тетрагидрофурана.

После выдерживания в течение 30 минут при температуре около 5°C прибавляют при температуре 20°C 3 мл водного раствора гидросульфита натрия (0,5% - вес/об) и 30 мл воды. Органическую фазу отделяют, а водную фазу экстрагируют посредством 30 мл этилового эфира. Растворители выпаривают из объединенных органических фаз; выделяют таким образом 3 г искомого продукта, плавящегося при 142°C.

P) 3,5-диметил-4-(2-бром-1-оксоэтил)бензо-нитрил (VII: $Ar_1=3, 5-(CH_3)_2-4-(CN)-C_6H_2$; $R_3=H$; $X=Br$).

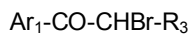
При температуре около -5°C медленно вводят 4,6 г брома в раствор, содержащий 4 г 4-ацетил-3, 5-диметилбензонитрила, полученного в соответствии с методом, описанным в J. Chem. Soc. Perkin Trans., II, p. 943-949 (1988), в 10 мл диэтилового эфира и 5 мл диоксана. Дают вернуться смеси к комнатной

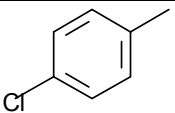
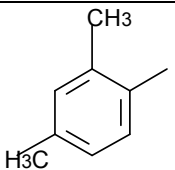
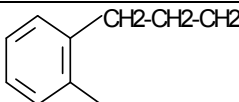
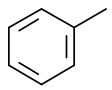
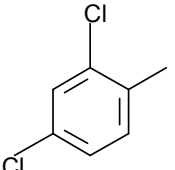
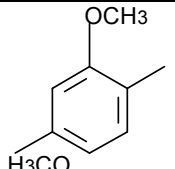
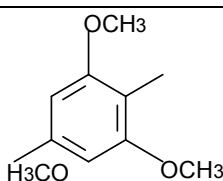
температуре и после перемешивания в течение 1 часа вводят туда 15 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Органическую фазу отделяют и растворитель удаляют при пониженном давлении, в результате чего получают 4,8 г искомого продукта.

$T_{пл}=76^{\circ}\text{C}$.

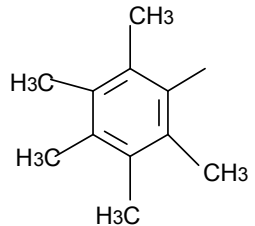
Альфа-бромкетоны из табл. 3, полученные в соответствии с одной из предыдущих методик, были выделены в чистом виде, другие использовались в неочищенном виде.

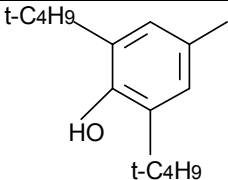
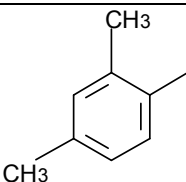
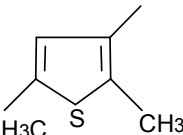
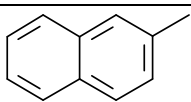
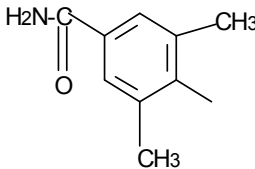
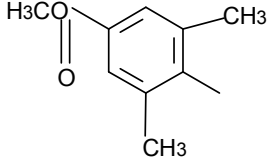
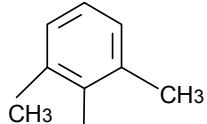
Таблица 3



Ar ₁	R ₃	Способ	Физическая константа
	CH ₃	I	$T_{пл}=77^{\circ}\text{C}$
	CH ₃	I	$T_{кип}=74^{\circ}\text{C}/35\text{ Pa}$
		I	$T_{кип}=120^{\circ}\text{C}/45\text{ Pa}$
	n-C ₆ H ₁₃	J	$T_{кип}=110^{\circ}\text{C}/1\text{ Pa}$
	H	J	$T_{пл}<50^{\circ}\text{C}$
	H	J	$T_{пл}=80^{\circ}\text{C}$
	H	J	$T_{пл}=76^{\circ}\text{C}$

Продолжение табл. 3

Ar ₁	R ₃	Способ	Физическая константа
	H	J	$T_{пл}=110^{\circ}\text{C}$

	H	J	$T_{пл}=140^{\circ}\text{C}$
	H	K	$T_{кип}=60^{\circ}\text{C}/15\text{ Pa}$
	H	J	$T_{пл}=65^{\circ}\text{C}$
	H	O	$T_{пл}=83^{\circ}\text{C}$
	H	P	$T_{пл}=145^{\circ}\text{C}$
	H	P	$T_{пл}=117^{\circ}\text{C}$
	H	P	$T_{пл}<30^{\circ}\text{C}$

Альфа-тиоцианатокетоны формулы VIII

а) (2,4,6-триметил)фенил-(2-тиоцианато) этанон.

Выдерживают при температуре около 50°C в течение 3 часов смесь, состоящую из 7 г безводного тиоцианата калия, 16 г (2,4,6-триметил)фенил-(2-бром) этанона и 180 мл ацетонитрила. Образованный осадок фильтруют при температуре около 15°C и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Приливают к остатку 250 мл этилового эфира, отделяют твердое вещество и удаляют эфир. Остаточное жидкое масло растворяют в изопропиловом эфире и раствор охлаждают до температуры 0°C . Образованный осадок отделяют. Получают таким образом 13,1 г искомого продукта, который плавится при температуре 73°C .

Применяя ту же методику к (2,4,6-три-изопропил) фенил-(2-бром) этанону, получают (2,4,6-триизопропил) фенил-2-тиоцианатозетанон, который плавится при 86°C .

2-Галогентиазолы формулы V

Р) 2-бром-4-(2,4,6-триизопропилфенил)тиазол.

Охлаждают до температуры 0°C раствор, содержащий 2 г (2, 4, 6-триизопропил) фенил-2-тиоцианатозетанона в 80 мл ацетонитрила, и насыщают этот раствор при той же самой температуре бромоводородной кислотой путем барботирования. Затем реакционную среду доводят до температуры 50°C , при которой ее выдерживают в течение 2 часов в атмосфере, насыщенной бромоводородной кислотой, затем охлаждают до температуры 10°C , отфильтровывают появившийся осадок под током азота. Получают таким образом 2,2 г бромгидрата ожидаемого соединения.

$T_{пл}=236^{\circ}\text{C}$.

Применяя ту же самую методику к (2,4,6-триметил)фенил-2-тиоцианатозетанону, получают бромгидрат 2-бром-4-(2,4,6-триметилфенил) тиазола, который плавится при 270°C .

Вводя в реакционную среду газообразную хлороводородную кислоту вместо бромоводородной кислоты, получают хлоргидрат 2-хлор-4-(2,4,6-триметилфенил) тиазола, который плавится при температуре 216°C.

2-Галогеноксазолы формулы V

S) 2-хлор-4-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-оксазол.

а) 2-гидрокси-1-(2,4-дихлорфенил)пропанон-1.

Вводят 26,1 г фенилидоацетата в 150 мл раствора, содержащего 15 г 2,4-дихлор-пропиофенона в безводном метаноле, в инертной атмосфере, затем при температуре около 0°C вводят 12,4 г КОН в 60 мл метанола. Реакционную среду оставляют при перемешивании в течение 16 часов при комнатной температуре, затем растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток извлекают посредством 100 мл воды и 150 мл метилхлорида; органическую фазу затем отделяют, промывают водой и растворитель выпаривают. Приливают к остатку 100 мл 5% водного раствора серной кислоты (об/об), затем спустя 20 минут прибавляют 100 мл дихлорметана. Органическую фазу отделяют и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток хроматографируют на кремнеземе при элюировании гептаном, а затем смесью гептан/этилацетат (99/1 - об/об). Получают таким образом 7 г описанного продукта.

б) 4-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-2-оксазо-линон.

В инертной атмосфере вводят при температуре около -50°C в раствор, содержащий 6 г гидроксикетона, полученного в соответствии с (а) и 8,2 мл диметиланилина в 80 мл безводного толуола, раствор 3,6 мл трихлорметилхлорформиата в 20 мл безводного толуола. После перемешивания в течение 1 часа при этой температуре дают вернуться к комнатной температуре и выдерживают ее при этой температуре в течение 5 часов. Затем через реакционную среду в течение 1 часа барботируют газообразный NH_3 , далее оставляют при перемешивании в течение 2 часов перед удалением осадка. Органическую фазу промывают водой, сушат и концентрируют при пониженном давлении до объема примерно 20 мл. Образованный осадок отделяют, затем очищают методом хроматографии на кремнеземе при элюировании смесью изопропилового эфира и гептана (8/2 - об/об). Выделяют таким образом 3,1 г искомого продукта, который плавится при 170°C.

б) 2-хлор-4-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-оксазол.

Растворяют 3 г оксазолинона, полученного в б), в 15 мл оксихлорида фосфора. При температуре 0°C вводят в этот раствор 1,75 мл триэтиламина, затем смесь выдерживают в течение 6 часов при температуре дефлегмации. Потом летучие продукты отгоняют при пониженном давлении, а остаток нейтрализуют путем прибавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия при температуре около 10°C. Водную фазу экстрагируют три раза по 80 мл этилацетата; объединенные органические фазы концентрируют, в результате чего получают 2,8 г ожидаемого продукта, который плавится при температуре 78°C.

Теми же самыми способами получают 4-(4-метилфенил)-5-метилоксазолинон-2, который плавится при температуре 169°C, и 2-хлор-4-(4-метилфенил)-5-метилоксазол, который плавится, по меньшей мере, при 50°C.

5-Хлортиадиазолы формулы V

T) 5-хлор-3-(2,4,6-триметилфенил)-1,2,4-тиа-диазол.

а) 2,4,6-триметилбензамидин.

В инертной атмосфере медленно доводят до температуры 100°C 5 г 2,4,6-триметилбензо-нитрила и 2,68 г амида натрия в 80 мл толуола, затем дают смеси вернуться к комнатной температуре и оставляют при этой температуре в течение примерно 16 часов. Потом вводят в реакционную среду, охлажденную до температуры около 10°C, 10 мл этанола, затем 100 мл воды и 200 мл этилацетата.

Органическую фазу отделяют, растворитель испаряют при пониженном давлении и остаток очищают методом хроматографии на кремнеземе при элюировании метилхлоридом, а затем 25%-ым (вес/об) водным раствором NH_4OH в смеси с метанолом (2/8 - об/об). Получают таким образом 2 г амидина, плавящегося при 178°C.

б) 5-хлор-3-(2,4,6-триметилфенил)-1,2,4-тиа-диазол.

В инертной атмосфере при температуре около -20°C в раствор, содержащий 2 г 2,4,6-триметилбензамидина в 16 мл дихлорметана, вводят 2,2 г трихлорметансульфенилхлорида, затем медленно при температуре около -10°C вводят 2 г NaOH, растворенного в 3,2 мл воды. После 1 часового выдерживания при температуре около -5°C образованный осадок выделяют, а органическую фазу отделяют и промывают 6 мл воды. После сушки на K_2CO_3 ее концентрируют при пониженном давлении, в результате чего получают 2,8 г искомого продукта в виде жидкого масла, который может применяться без последующей очистки.

5-Хлороксадиазолы формулы V

I) 5-хлор-3-(2,4-диметилфенил)-1,2,4-окса-диазол.

а) 2,4-диметилбензамидоксим.

Выдерживают в течение 16 часов при температуре кипения с обратным холодильником 25 г 2,4-диметилбензонитрила, 14,6 г хлоргидрата гидроксидамина, 29 г карбоната калия в 150 мл этанола и 35 мл воды. Затем прибавляют 7,3 г хлоргидрата гидроксиламина, потом 14,5 г карбоната калия и продолжают кипятить с обратным холодильником в течение 5 часов.

Затем реакционную среду концентрируют до 70 мл в результате выпаривания при пониженном давлении и к ней прибавляют 100 мл воды и 100 мл метилхлорида. Органическую фазу отделяют, а водную фазу экстрагируют 2 раза по 100 мл метилхлорида. Растворитель удаляют из 3 объединенных

органических растворов в результате дистилляции при пониженном давлении, затем остаток очищают методом хроматографии на колонке с кремнеземом при элюировании смесью циклогексан/этилацетат (95/5 - об/об, затем 50/50 - об/об). Получают таким образом 17 г твердого вещества, которое после перекристаллизации в этилацетате плавится при 150°C.

б) 3-(2,4-диметилфенил)-1,2,4-оксадиазолин-5-он.

В инертной атмосфере растворяют 10,5 г 2,4-диметилбензамидоксима в 40 мл безводного толуола; прибавляют 6,5 мл пиридина и 7,6 г этилхлорформата.

Реакционную среду выдерживают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 5 часов, затем при комнатной температуре образованный осадок отделяют, потом вновь растворяют в смеси из 100 мл воды и 100 мл этилацетата; после перемешивания и декантации органическую фазу отделяют и концентрируют при пониженном давлении. Получают таким образом 7,6 г искомого продукта, который плавится при 170°C.

с) 5-хлор-3-(2,4-диметилфенил)-1,2,4-окса-диазол.

При температуре около 100°C выдерживают в течение 24 часов 2 г продукта, полученного в соответствии с б) с 0,5 мл пиридина, 0,5 мл диметилформамида и 15 мл оксихлорида фосфора. Реакционную среду после охлаждения приливают к 50 г льда, а образованную водную фазу экстрагируют 3 раза по 50 мл этилового эфира. Органическую фазу объединяют, промывают водой, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток, растворенный в смеси гептан-этилацетат 90/10 - об/об), фильтруют на кремнеземе. После выпаривания растворителя выделяют 1,3 г искомого соединения, которое плавится при 54°C.

В последующем описании описываются примеры осуществления изобретения; спектры ЯМР были зарегистрированы при 250 МГц за исключением противоположного указания; химические сдвиги выражаются в ppm по отношению к тетраметилсилану (метод замещения); температуры плавления являются мгновенными.

Пример 1. N-/2-(1-пирролидинил)-этил-N-/1-(3-пиридил)-этил-/2-амино-4-/2,4,6-триметилфенил-/тиазол.

(Формула 1: A=S; B=O; Ar₁=2, 4, 6-/CH₃/3-C₆H₂; R₃=H; Ar₂=3-пиридил; Z₁=CH₂/2; Z₂=CH-CH₃; W=1-пирролидинил)

В инертной атмосфере при температуре около 70°C выдерживают 2,4 г N-/2-(1-пирролидинил)-этил-/N-/1-(3-пиридил)-этил-/тиомочевины, 2,04 г 1-/2,4,6-триметилфенил-/2-бромэтанона и 0,3 мл примерно 12 н водного раствора HCl в 60 мл этанола. Затем реакционная среда концентрируется путем перегонки при пониженном давлении и к остатку приливают 50 мл 1 н водного раствора HCl. После промывания водной фазы два раза по 20 мл метилхлорида прибавляют 4 н водный раствор NaOH до pH 8. Затем экстрагируют 3 раза по 50 мл метилхлоридом и после сушки концентрируют органические фазы.

Остаточное жидкое масло (3,7 г) очищается методом хроматографии на колонке с кремнеземом при среднем давлении в результате элюирования смесью этилацетата и метанола (50/50, затем 30/70 об./об.). Получают таким образом 3,05 г искомого продукта в виде жидкого масла.

ЯМР-¹H /ДМСО-*d*₆-амин: δ=8,58 /м, 1 H/; 8,49/м, 1 H/; 7,77 /м, 1 H/; 7,38/м, 1 H/; 6,86/с, 2 H/; 6,51 /с, 1 H/; 5,40/кв. 1 H/; 3,42 /м, 2 H/; 2,65 /м, 1 H/; 2,37 /м, 5 H/; 2,23 /с, 3 H/; 2,03 /с, 6 H/; 1,63/м, 7 H/.

Хлоргидрат этого соединения получается при добавлении к раствору, содержащему 2,85 г жидкого масла в 2 мл безводного метанола, 11 мл 2 н раствора HCl в CH₃CO-OC₂H₅. Соль изолируется после удаления растворителей при пониженном давлении. После сушки при 50°C и давлении 0,1 Па изолируют 3,57 г моногидратированного трихлоргидрата. T_{пл}=155°C.

Пример 2. N-/N,N'-диметил-2-аминоэтил-/N-/3-пиридилметил-/2-амино-4-/2,4,6-триизопропилфенил-/тиазол.

(Формула 1: A=S; B=C; Ar₁=2, 4, 6-/CH(CH₃)₂/3-C₆H₂; R₃=H; Ar₂=3-пиридил; Z₁=CH₂/2; Z₂=CH₂; W=N/CH₃/2)

В инертной атмосфере при температуре флегмы выдерживают в течение примерно 20 ч 9,8 г 1-/2,4,6-триизопропилфенил-/2-бромэтанона, 5 г N-/3-пиридилметил-/N-/N', N'-диметил-2-аминоэтил-/тиомочевины в 100 мл безводного этанола. Затем отгоняют летучие продукты при пониженном давлении и приливают к остатку 100 мл 2 н водного раствора NaOH; водная фаза экстрагируется 3 раза по 100 мл метилхлорида и органические фазы после промывания водой и сушки концентрируются при пониженном давлении. Остаточное жидкое масло растворяется в примерно 50 мл смеси метилхлорид/метанол (9/1-об./об.) и фильтруется на кремнеземе. Фильтрат доводится досуха и остаток, растворенной в 30 мл ацетона, смешивается с 50 мл 1 М раствора щавелевой кислоты в ацетоне. Образованный осадок изолируется спустя 30 мин. Получают таким образом диоксалат конечного продукта.

T_{пл}=156-158°C.

Аминофункции освобождаются при действии NaOH на водный раствор диоксалата. Продукт кристаллизуется в петролейном эфире.

T_{пл}=84°C.

ЯМР-¹H /ДМСО-*d*₆-амин: δ=8,55 /с, 1 H/; 8,47 /м, 1 H/; 7,7 /м, 1 H/; 7,33 /м, 1 H/; 7,00 /с, 2 H/; 6,51 /с, 1 H/; 4,74 /с, 2 H/; 3,54 /м, 2 H/; 2,87 /м, 1 H/; 2,71 /м, 2 H/; 2,48 /м, 2 H/; 2,15 /с, 6 H/; 1,22 /д, 6 H/; 1,06 /д, 12 H/.

Можно получить монофумарат при действии 1,2 эквивалентов фумаровой кислоты на 10% (p/v) раствор основания в изопропанол.

T_{пл}=195°C.

Монометансульфонат, который кристаллизуется с 2 молекулами воды, может быть получен в смеси этилового эфира и изопропанола (10/1- v/v).

T_{пл}=180°C.

Трималеат, полученный в смеси этиловый эфир/ацетон (2/7 - об./об.), плавится при 115°C.

Трихлоргидрат, который кристаллизуется с 3 молекулами воды, может быть получен в этиловом эфире.

$T_{пл}=140^{\circ}\text{C}$.

Соединения с формулой I, в которой $A=S$, $B=C$, из примеров с 3 по 63, которые фигурируют в табл. 4, были получены при использовании одной из предыдущих методик. Характеристики спектров ЯМР этих соединений фигурируют в табл. 6.

Пример 64. N-/2-пиперидиноэтил-/N-/3-пиридилметил-/2-амино-4-/2,4,6-триметилфенил-/тиазол.

(Формула I: $A=S$; $B=C$; $Ar_1=2, 4, 6\text{-CH}_3\text{/}_3\text{-C}_6\text{H}_2$; $R_3=H$; $Ar_2=3\text{-пиридил}$; $Z_1=CH_2\text{/}_2$; $Z_2=CH_2$; $W=\text{пиперидино}$)

При 50°C выдерживают в течение 48 ч 2,3 г 1-/2,4,6-триметилфенил-/2-тиоцианатозтанона и 2,1 г N-пиперидино-N'/3-пиридилметил-/этандиамина в 40 мл безводного толуола. При комнатной температуре экстрагируют посредством 50 мл 1 н водного раствора HCl органическую фазу; после промывания 2 раза по 20 мл метиленхлорида водной фазы последняя доводится до pH около 8 путем прибавления 10 н водного раствора NaOH, затем экстрагируется 3 раза по 30 мл метиленхлорида. Органические фазы концентрируются после сушки и остаточное жидкое масло очищается методом хроматографии на колонке с кремнеземом при элюировании этиловым эфиром, а затем смесью метиленхлорид/метанол (96/4-v/v).

Конечный продукт является жидким маслом, из которого получают оксалат при действии 0,65 г дигидратированной щавелевой кислоты на 1,08 г масла в 35 мл ацетона. Изолируют таким образом моногидратированную соль, которая содержит 2 молекулы кислоты на одну молекулу продукта с формулой I и которая плавится при 100°C .

ЯМР- ^1H /ДМСО- D_6 / - соль: $\delta=8,53$ /м, 2 H/; 7,75 /м, 1 H/; 7,40 /м, 1 H/; 6,68 /с, 2 H/; 6,63 /с, 1 H/; 4,73 /м, 2 H/; 3,91 /м, 2 H/; 3,31 /м, 2 H/; 3,16 /м, 4 H/; 2,34 /с, 3 H/; 2,06 /с, 6 H/; 1,61 /м, 4 H/; 1,46 /м, 2 H/.

Пример 65. N-/N-трет-бутилоксикарбонил-/N'-метил-2-аминоэтил-/N-/3-пиридилметил-/2-амино-4-/2,4,6-триизопропилфенил-/тиазол.

(Формула I: $A=S$; $B=O$; $Ar_1=2, 4, 6\text{-CH(CH}_3\text{)}_2\text{/}_3\text{-C}_6\text{H}_2$; $R_3=H$; $Ar_2=3\text{-пиридил}$; $Z_1=CH_2\text{/}_2$; $Z_2=CH_2$; $W=N\text{CH}_3\text{/COOC/CH}_3\text{/}_2$)

При 65°C выдерживают в течение 72 ч 4,2 г N-/трет-бутилоксикарбонил-/N-метил-/N'-3-пиридил-метил-/этандиамина и 4,8 г 1-/2,4,6-триизопропилфенил-/2-тиоцианатозтанона в 50 мл толуола. Затем удаляют растворитель при пониженном давлении и очищают остаточное жидкое масло методом хроматографии на колонке с кремнеземом при элюировании сначала смесью этилового эфира и метиленхлорида (50/50 - v/v) и затем метиленхлоридом. Изолируют таким образом 4,53 г ожидаемого продукта в виде жидкого масла.

ЯМР- ^1H / CDCl_3 -амин: $\delta=8,59$ /м, 2 H/; 7,66 /м, 1 H/; 7,25 /м, 1 H/; 7,03 /с, 2 H/; 6,27 /с, 1 H/; 4,77 /с, 2 H/; 3,50 /м, 4 H/; 2,87 /с, 3 H/; 2,9-2,74 /м, 3 H/; 1,44 /с, 9 H/; 1,26 /д, 6 H/; 1,14 /д, 12 H/.

Пример 66. N-/N'-метил-2-аминоэтил-/N-/3-пиридилметил-/2-амино-4-/2,4,6-триизопропилфенил-/тиазол.

(Формула I: $A=S$; $B=C$; $Ar_1=2, 4, 6\text{-CH(CH}_3\text{)}_2\text{/}_3\text{-C}_6\text{H}_2$; $R_3=H$; $Ar_2=3\text{-пиридил}$; $Z_1=CH_2\text{/}_2$; $Z_2=CH_2$; $W=NHCH_3$)

В инертной атмосфере растворяют 1,9 г предыдущего соединения в 20 мл безводного этилацетата с 5 мл анизола и при 5°C прибавляют медленно 5 н раствор HCl в этилацетате. Дают вернуться к комнатной температуре и после перемешивания в течение 2 ч охлаждают при температуре около 5°C перед прибавлением 5 н водного раствора NaOH до щелочного значения pH. Затем органическая фаза декантируется, сушится и концентрируется при температуре около 70°C и пониженном давлении. Остаточное жидкое масло растворяется в 60 мл изопропанола и обесцвечивается при помощи 50 мг активированного угля, затем прибавляют 50 мл 0,5 М раствора дигидратированной щавелевой кислоты в изопропаноле; осажденная соль изолируется путем фильтрования. Получают таким образом 1,5 г оксалата, содержащего две молекулы полугидратированной щавелевой кислоты.

$T_{пл}=130^{\circ}\text{C}$.

ЯМР- ^1H /ДМСО- D_6 /-соль: $\delta=8,53$ /м, 2 H/; 7,72 /м, 1 H/; 7,39 /м, 1 H/; 7,02 /с, 2 H/; 6,63 /с, 1 H/; 4,75 /м, 2 H/; 3,75 /т, 2 H/; 3,22 /т, 2 H/; 2,86 /с, 1 H/; 2,71 /с, 2 H/; 2,58 /с, 3 H/; 1,21 /д, 6 H/; 1,08 /д, 12 H/.

Пример 67. N-/N-трет-бутилоксикарбонил-/2-аминоэтил-/N-/3-пиридилметил-/2-амино-4-/2,4,6-триизопропилфенил-/тиазол.

(Формула I: $A=S$; $B=O$; $Ar_1=2,4, 6\text{-CH(CH}_3\text{)}_2\text{/}_3\text{-C}_6\text{H}_2$; $R_3=H$; $Ar_2=3\text{-пиридил}$; $Z_1=CH_2\text{/}_2$; $Z_2=CH_2$; $W=NH\text{COOC/CH}_3\text{/}_3$)

Этот продукт получают, применяя методику из примера 65 исходя из N-/трет-бутилоксикарбонил-/N'-3-пиридилметил-/этандиамина.

$T_{пл}=55^{\circ}\text{C}$.

ЯМР- ^1H /ДМСО- D_6 /-амин: $\delta=8,50$ /м, 2 H/; 7,7 /д, 1 H/; 7,33 /м, 1 H/; 7,00 /с, 3 H/; 6,54 /с, 1 H/; 4,74 /с, 2 H/; 3,43 /м, 2 H/; 3,20 /м, 2 H/; 2,86 /м, 1 H/; 2,70 /м, 2 H/; 1,37 /с, 9 H/; 1,21 /д, 6 H/; 1,05 /д, 12 H/.

Пример 68. N-/2-аминоэтил-/N-/3-пиридилметил-/2-амино-4-/2,4,6-триизопропилфенил-/тиазол.

(Формула I: $A=S$; $B=C$; $Ar_1=2, 4, 6\text{-CH(CH}_3\text{)}_2\text{/}_3\text{-C}_6\text{H}_2$; $R_3=H$; $Ar_2=3\text{-пиридил}$; $Z_1=CH_2\text{/}_2$; $Z_2=CH_2$; $W=NH_2$)

Соединение получено, исходя из соединения по примеру 67 при использовании методики, описанной в примере 66.

Полугидратированный диоксалат плавится при 187°C .

ЯМР- ^1H /ДМСО- D_6 /-соль: $\delta=8,53$ /м, 2 H/; 8,2 /с, 2 H/; 7,74 /м, 1 H/; 7,38 /м, 1 H/; 7,02 /с, 2 H/; 6,62 /с, 1 H/; 4,74 /с, 2 H/; 3,71 /м, 2 H/; 3,10 /м, 2 H/; 2,89 /м, 1 H/; 2,71 /м, 2 H/; 1,21 /д, 6 H/; 1,08 /д, 12 H/.

Соединение с формулой I из примеров 69-77, описанные в табл. 5, для которых $A=S$ и $B=C$, были получены при использовании методик из примеров 64-66; спектры ЯМР этих соединений фигурируют в табл. 6.

Пример 78. N-/2(N-метил-N'-фениламино)-этил/-N-/3-пиридилметил/-2-амино-4-/2,4,6-триметилфенил/-тиазол.

(Формула I: A=S; B=C; Ar₁=2, 4, 6-/CH₃/3-C₆H₅; R₃=H; Ar₂=3-пиридил; Z₁=/CH₂/2; Z₂=CH₂; W=NCH₃C₆H₅)

При температуре около 60°C в инертной атмосфере выдерживают в течение 96 ч, приблизительно 1 г N-фенил-N-метил-N'-/3-пиридилметил/-этандиамина и 1,5 г бромгидрата 2-бром-4-/2,4,6-триметилфенил/-тиазола в 50 мл толуола. Затем концентрируют при пониженном давлении и приливают в 20 мл 1 н водного раствора NaOH перед экстрагированием 3 раза по 20 мл метилен-хлорида. Органические фазы, промытые и высушенные, концентрируются при пониженном давлении и остаточное жидкое масло очищается методом хроматографии на колонке с кремнеземом при элюировании смесью метиленхлорида и метанола (99/1 - v/v). Изолируют таким образом 1,1 г конечного продукта в виде жидкого масла.

Трихлоргидрат, полученный при действии HCl в этиловом эфире, кристаллизуется с 1,5 молекулами воды: он плавится при 160°C.

ЯМР-¹H /ДМСО-Д6/-соль: δ=8,84 /м, 2 H/; 8,45 /м, 1 H/; 7,97 /м, 1 H/; 7,15 /м, 2 H/; 6,85 /м, 5 H/; 6,7 /с, 1 H/; 4,92 /с, 2 H/; 3,75 /м, 4 H/; 2,92 /с, 3 H/; 2,22 /с, 3 H/; 1,98 /с, 6 H/.

Пример 79. N-/N',N'-диметил-2-аминоэтил/-N-/3-пиридилметил/-2-амино-4-/2, 4-дихлорфенил/-5-метилоксазол.

(Формула I: A=O; B=C; Ar₁=2, 4-/Cl/2-C₆H₄; R₃=H; Ar₂=3-пиридил; Z₁=/CH₂/2; Z₂=CH₂; W=N/CH₃/2)

Раствор, содержащий 0,7 г 2-хлор-4-/2,4-ди-хлорфенил/-5-метилоксазола и 1,4 г N-/диметил-2-аминоэтил/-N-/3-пиридилметил/-амин в 40 мл безводного толуола, выдерживается в течение 80 ч при температуре около 95°C в инертной атмосфере. Затем растворитель выпаривается при пониженном давлении и приливают к остатку 3 мл метанола и насыщенный раствор бикарбоната натрия до щелочного значения pH для высвобождения амина. Затем концентрируют при пониженном давлении и остаток очищается методом хроматографии на колонке с кремнеземом при элюировании последовательно этиловым эфиром, метиленхлоридом и смесью метиленхлорид/этанол (98/2 - c/c).

Изолируют таким образом 0,45 г ожидаемого продукта в виде жидкого масла.

Его триполюксалят (1,5/COOH/2), полученный при действии гидратированной щавелевой кислоты в изопропанол, кристаллизуется с 3 H₂O.

T_{пл}=130°C.

ЯМР-¹H /ДМСО-Д6/-соль: δ=8,60 /с, 1 H/; 8,53 /м, 1 H/; 7,78 /м, 2 H/; 7,44 /м, 3 H/; 4,64 /с, 2 H/; 3,7 /т, 2 H/; 3,36 /т, 2 H/; 2,82 /с, 6 H/; 2,2 /с, 3 H/.

Пример 80. N-/N',N'-диметил-2-аминоэтил/-N-/3-пиридилметил/-2-амино-4-/4-метилфенил/-5-метилоксазол.

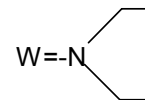
(Формула I: A=O; B=C; Ar₁=4-/CH₃/-C₆H₄; R₃=CH₃; Ar₂=3-пиридил; Z₁=/CH₂/2; Z₂=CH₂; W=N/CH₃/2)

Это соединение было получено при использовании способа из примера 79.

Диоксальт (2/COOH/2), закристаллизованный с 1,5 H₂O, плавится при 180-190°C.

ЯМР-¹H /ДМСО-Д6/-основание: δ=8,55 /м, 2 H/; 7,70 /м, 1 H/; 7,45 /м, 3 H/; 7,22 /м, 2 H/; 4,66 /с, 2 H/; 3,76 /м, 2 H/; 3,38 /м, 2 H/; 2,86 /с, 6 H/; 2,43 /с, 3 H/; 2,32 /с, 3 H/.

Пример 81. N-/2-пирролидиноэтил/-N-/3-пиридилметил/-2-амино-4-/2,4-дихлорфенил/-5-метил-оксазол.



(Формула I: A=O; B=C; Ar₁=2, 4-/Cl/2-C₆H₄; R₃=CH₃; Ar₂=3-пиридил; Z₁=/CH₂/2; Z₂=CH₂;

Это соединение было получено при использовании способа из примера 79.

Оксальт, закристаллизованный с 4 H₂O, плавится при 145°C.

ЯМР-¹H /ДМСО-Д6/-соль: δ=8,5 /м, 2 H/; 7,8 /м, 2 H/; 7,4 /м, 3 H/; 4,6 /с, 2 H/; 4,3 /м, 8 H/; 2,2 /с, 3 H/; 1,9 /м, 4 H/.

Пример 82. N-/N',N'-диметил-2-аминоэтил/-N-/2-(3-пиридил)-этил/-5-амино-3-/2,4,6-триметилфенил/-1, 2, 4-тиадиазол.

(Формула I: A=S; B=N; Ar₁=2, 4, 6-/CH₃/3-C₆H₅; R₃отсутствует; Ar₂=3-пиридил; Z₁=/CH₂/2; Z₂=CH₂; W=N/CH₃/2)

В инертной атмосфере при температуре около 55°C в течение 7 ч выдерживают 0,45 г 5-хлор-3-/2,4,6-триметилфенил/-1,2,4-тиадиазола и 1,2 г N,N-диметил-N'-/2-(3-пиридил)-этил/-этандиамина, растворенный в 10 мл этанола, затем при комнатной температуре прибавляют 0,5 мл 1 н водного раствора NaOH и 2 г кремнезема. Концентрируют досуха и остаток хроматографируют на колонке с кремнеземом при элюировании последовательно чистым дихлорметаном, затем смесью с метанолом (98/2-v/v). Получают таким образом 0,52 г искомого продукта в виде жидкого масла.

Диоксальт, полученный в ацетоне и закристаллизованный с 1 H₂O, плавится при 131°C.

ЯМР-¹H /ДМСО-Д6/-соль: δ=8,45 /м, 2 H/; 7,7 /м, 1 H/; 7,3 /м, 1 H/; 6,9 /с, 2 H/; 3,9 /м, 2 H/; 3,6 /м, 2 H/; 3,3 /м, 2 H/; 3 /м, 2 H/; 2,8 /с, 6 H/; 2,27 /с, 3 H/; 2,09 /м, 6 H/.

Соединения из примеров 83-86 были получены при использовании способа по примеру 82.

Пример 83. N-/N',N'-диметил-2-аминоэтил/-4-N-/3-пиридилметил/-5-аминоэтил-3-/2,4,6-триметилфенил/-1, 2, 6-тиадиазол.

(Формула I: A=S; B=N; Ar₁=2, 4, 6-/CH₃/3-C₆H₅; R₃отсутствует; Ar₂=3-пиридил; Z₁=/CH₂/2; Z₂=CH₂; W=N/CH₃/2)

Соль с 1,5 молекулами щавелевой кислоты, закристаллизованная с 0,5 молекулами воды и 0,5 молекул ацетона, плавится при температуре около 145°C.

Пример 84. N-/N',N'-диметил-2-аминоэтил-/N-/3-пиридилметил-/5-аминоэтил-3-фенил-1,2,4-тиа-диазол.
(Формула I: A=S; B=N; Ar₁=C₆H₅; R₃=отсутствует; Ar₂=3-пиридил; Z₁=/CH₂/; Z₂=CH₂; W=N/CH₃/)

Диоксалат этого соединения плавится при температуре 173°C.

Пример 85. N-/метоксиэтил-/N-/3-пиридил-метил-/5-аминоэтил-3-/2,4,6-триметилфенил-/1,2,4-тиадиазол.

(Формула I: A=S; B=N; Ar₁=2, 4, 6-/CH₃/₃-C₆H₃; R₃=отсутствует; Ar₂=3-пиридил; Z₁=/CH₂/; Z₂=CH₂; W=N/CH₃/)

В инертной атмосфере при комнатной температуре выдерживают при перемешивании в течение 16 ч 0,5 г 5-хлор-3-/2, 4-диметилфенил-/1,2,4-оксадиазола и 1,3 г N,N-диметил-N'-/3-пиридилметил-/этандиамина в 20 мл безводного толуола. Удаляют осадок путем фильтрования и прибавляют к фильтрату 10 мл 5% (p/v) аммиачного раствора; органическая фаза отделяется и рекстрагируется 2 раза с 15 мл этилацетата. Объединенные органические фазы концентрируются при пониженном давлении и остаток очищается методом хроматографии на колонке с кремнеземом при элюировании смесью метиленхлорида и метанола (98/2 – v/v). Получают таким образом 0,6 г ожидаемого продукта в виде жидкого масла.

Его диоксалат, полученный в ацетоне, плавится при 166°C.

ЯМП-¹H /ДМСО-Д₆)-соль; δ=8,62 /м, 1 H/; 8,53 /м, 1 H/; 7,7 /м, 2 H/; 7,4 /с, 1 H/; 7,16 /м, 2 H/; 4,77 /с, 2 H/; 3,9 /т, 2 H/; 2,82 /с, 6 H/; 2,47 /с, 3 H/; 2,31 /с, 3 H/.

Пример 87. N-/N',N'-диметил-2-аминоэтил-/N-/2-пиридилметил-/5-амино-3-/2, 4-диметилфенил-/1,2,4-оксадиазол.

(Формула I: A=O; B=N; Ar₁=2, 4-/CH₃/₂-C₆H₃; R₃=отсутствует; Ar₂=2-пиридил; Z₁=/CH₂/; Z₂=CH₂; W=N/CH₃/)

Соединение получено при использовании методики, описанной в примере 86.

Соль щавелевой кислоты, которая содержит 2,5 молекулы щавелевой кислоты, плавится при 148°C.

ЯМП-¹H /ДМСО-Д₆)-соль; δ=8,57 /д, 1 H/; 7,88 /т, 1 H/; 7,71 /д, 1 H/; 7,49 /д, 1 H/; 7,4 /м, 1 H/; 7,14 /м, 2 H/; 4,84 /с, 2 H/; 4,0 /т, 2 H/; 3,48 /т, 2 H/; 2,9 /с, 6 H/; 2,42 /с, 3 H/; 2,3 /с, 3 H/.

Пример 88. N-/N',N'-диметил-2-аминоэтил-/N-/3-пиридилметил-/5-амино-3-фенил-1,2,4-окса-диазол.

(Формула I: A=O; B=N; Ar₁=C₆H₅; R₃=отсутствует; Ar₂=3-пиридил; Z₁=/CH₂/; Z₂=CH₂; W=N/CH₃/)

1-N-/N',N'-диметил-2-аминоэтил-/5-амино-3-фенил-1,2,4-оксадиазол.

При 35°C выдерживают в течение примерно 65 часов смесь, состоящую из 1,5 г 5-трихлорметил-3-фенил-1,2,4-оксадиазола, полученного как описано в *Helv. Chem. Acta*, 46, 1067-1073 (1963), и 2,2 г N,N-диметилэтандиамина. Избыток амина удаляется перегонкой при пониженном давлении и приливают к остатку 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия; водная фаза экстрагируется 3 раза с 10 мл этилацетата и объединенные органические фазы концентрируются досуха после промывания водой и сушки.

Изолируют таким образом 1,32 г ожидаемого продукта в виде жидкого масла.

II-N-/N',N'-диметил-2-аминоэтил-/N-/3-пиридил-метил-/5-амино-3-фенил-1,2,4-оксадиазол.

Выдерживают при перемешивании в течение 16 ч смесь, состоящую из 1 г продукта, полученного в (I), 0,78 г 3-хлорметилпиридина, 25 мл метиленхлорида и 20 мл 50% (p/v) водного раствора NaOH.

Затем органическая фаза отделяется и водная фаза рекстрагируется одним объемом метиленхлорида. Объединенные органические фазы промываются водой, сушатся и концентрируются. Остаток хроматографируется на кремнеземе при элюировании последовательно этиловым эфиром, метиленхлоридом и смесью метиленхлорид/метанол (97/3 – v/v). Получают таким образом 0,8 г искомого продукта.

Диоксалат (2/COOH)₂, полученный в ацетоне и закристаллизованный с 0,5 H₂O, плавится при 125°C.

ЯМП-¹H /ДМСО-Д₆)-соль; δ=8,65 /с, 1 H/; 8,56 /м, 1 H/; 7,9 /м, 3 H/; 7,5 /м, 4 H/; 4,8 /с, 2 H/; 3,93 /с, 2 H/; 3,42 /т, 2 H/; 2,86 /с, 6 H/.

Пример 89. N-оксид соединения из примера 2.

(Формула I: A=S; B=C; Ar₁=2, 4, 6-/CH(CH₃)₂/-2, 4, 6-C₆H₂; R₃=H; Ar₂=3-пиридил; Z₁=/CH₂/; Z₂=CH₂; W=N/O//CH₃/)

Вводят 0,5 г соединения из примера 2 в 5 мл раствора, содержащего 0,56 г 2-/фенилсуль-фонил-/3-фенилоксапиридина в хлороформе, полученного как описано в *Org. Synth.*, 66, 203-210 (1987). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре в инертной атмосфере концентрируют реакционную среду при пониженном давлении и хроматографируют остаток на колонке с кремнеземом при элюировании последовательно смесью метиленхлорид/метанол (95/5, потом 90/10 v/v) и метиленхлорид/метанол NH₄OH-25% (p/v) водный раствор при соотношении (80/15/5-v/v/v).

Получают таким образом 0,35 г N-оксида, закристаллизованного с 2 молекулами воды, который плавится при 115°C.

ЯМП-¹H /ДМСО-Д₆)-основание; δ=8, 56 /д, 1 H/; 8,55 /м, 1 H/; 7,73 /м, 1 H/; 7,35 /м, 1 H/; 7,01 /с, 2 H/; 6,59 /с, 1 H/; 4,79 /с, 2 H/; 3,97 /м, 2 H/; 3,47 /м, 2 H/; 3,05 /с, 6 H/; 2,87 /м, 1 H/; 2,7 /м, 2 H/; 1,21 /д, 6 H/; 1,07 /д, 12 H/.

Пример 90. N-/N',N'-диметил-2-аминоэтил-/N-/3-пиридилметил-/2-амино-5-бром-4-/2,4,6-триизо-пропилфенил-/тиазол.

(Формула I: A=S; B=C; Ar₁=2, 4, 6-/CH(CH₃)₂/₃-C₆H₂; R₃=Br; Ar₂=3-пиридил; Z₁=/CH₂/; Z₂=CH₂; W=N/CH₃/)

Растворяют 2,3 г соединения из примера 2 в 100 мл 0,05 М водного раствора бромоводородной кислоты, вводят медленно 0,8 г брома и доводят смесь до образования флегмы в течение 30 мин перед

тем, как сконцентрировать досуха при пониженном давлении. Остаток, растворенный в смеси метиленхлорид/метанол (95/5-v/v), фильтруется на кремнеземе, а затем концентрируется.

Остаточное твердое вещество осаждается в этаноле при добавлении этилового эфира.

Получают таким образом 1,2 г моногидратированного дибромгидрата искомого соединения, который сублимируется при температуре около 250°C.

ЯМП-¹H /ДМСО-*d*₆-соль; δ =8,84 /м, 2 H/; 8,30 /м, 1 H/; 7,94 /м, 1 H/; 7,05 /с, 2 H/; 4,91 /с, 2 H/; 3,94 /т, 2 H/; 3,47 /т, 2 H/; 2,86 /с, 6 H/; 2,52 /м, 3 H/; 1,24 /д, 6 H/; 1,13 /д, 6 H/; 1,01 /д, 6 H/.

Пример 91. N-/N',N'-диметил-2-аминоэтил-/N-/3-пиридилметил-/2-амино-5-хлор-4-/2,4,6-триизо-пропилфенил-/тиазол.

Формула I: A=S; B=C; Ar₁=2, 4, 6-/CH(CH₂)_{2/3}-C₆H₂; R₃=Cl; Ar₂=3-пиридил; Z₁=/CH₂/; Z₂=CH₂; W=N/CH₂/.

Растворяют 2,3 г соединения из примера 2 в смеси, состоящей из 80 мл воды и 10 мл 1 н водного раствора HCl, вводят в раствор 0,36 г газообразного хлора. После выдерживания в течение ночи при комнатной температуре концентрируют досуха и приливают к остатку примерно 20 мл ледяного 2 н водного раствора NaOH до явно щелочного значения pH. Водная фаза экстрагируется метиленхлоридом; органическая фаза после промывания и сушки концентрируется и остаток очищается методом хроматографии на кремнеземе при элюировании смесью метиленхлорида и метанола (98/2 – об./об.).

Диоксалат, полученный в ацетоне, плавится при 178°C.

ЯМП-¹H /ДМСО-*d*₆-соль; δ =8,54 /м, 2 H/; 7,70 /м, 1 H/; 7,40 /м, 1 H/; 7,06 /с, 2 H/; 4,71 /с, 2 H/; 3,82 /т, 2 H/; 3,30 /т, 2 H/; 2,76 /с, 6 H/; 2,61 /м, 3 H/; 1,24 /д, 6 H/; 1,13 /д, 6 H/; 1,04 /д, 6 H/.

Пример 92. N-/N',N'-диметил-2-аминоэтил-/N-/3-пиридилметил-/2-амино-4-/4-карбокси-2,6-диметилфенил-/тиазол.

Формула I: A=S; B=C; Ar₁=4-/COOH-/2, 6-/CH₃/-C₆H₂; R₃H; Ar₂=3-пиридил; Z₁=/CH₂/; Z₂=CH₂; W=N/CH₂/.

Нагревают в течение 3 ч при температуре флегмы раствор, содержащий в 50 мл метанола 1,6 г соединения из примера 61, с раствором, содержащим 2,13 г KOH в 50 мл воды; нейтрализуют реакционную среду при добавлении 2 н водного раствора HCl, затем выпаривают метанол при пониженном давлении. Водная фаза экстрагируется метиленхлоридом, в результате чего получают 1,4 г искомого соединения, закристаллизованного с 0,5 H₂O, которое плавится при 125°C.

ЯМП-¹H /ДМСО-*d*₆-Д₂O-основание; δ =8,53 /м, 2 H/; 7,72 /м, 1 H/; 7,60 /с, 2 H/; 7,35 /м, 1 H/; 6,60 /с, 1 H/; 4,72 /с, 2 H/; 3,55 /т, 2 H/; 2,47 /т, 2 H/; 2,15 /с, 6 H/; 2,10 /с, 6 H/.

Пример 93. N-метил-N'-(3-пиридилметил-/N'-/4-(2,4,6-триизопропилфенил)-2-тиазолил-/2-аминоэтил)-ацетамид.

Формула I: A=S; B=C; Ar₁=2, 4, 6-/CH(CH₃)_{2/3}-C₆H₂; R₃H; Ar₂=3-пиридил; Z₁=/CH₂/; Z₂=CH₂; W=N/CH₂COCH₃/.

При температуре около 10°C в раствор, содержащий 0,35 г соединения из примера 66 и 0,2 мл триэтиламина в 20 мл дихлорметана, вводят 0,06 г ацетилхлорида. После выдерживания в течение 1 ч при комнатной температуре прибавляют 20 мл воды и отделяют органическую фазу, из которой экстрагируют 0,32 г ожидаемого соединения в виде жидкого масла.

Дифосфат, полученный в изопропанол, закристаллизованный с 1,5 H₂O, плавится при 165°C.

ЯМП-¹H /ДМСО-*d*₆-основание; δ =8,5 /м, 2 H/; 7,7 /м, 1 H/; 7,4 /м, 1 H/; 7 /с, 2 H/; 6,55 /м, 1 H/; 4,73 /с, 2 H/; 3,55 /м, 4 H/; 3-2,65 /м, 6 H/; 1,90 /с, 3 H/; 2,22 /д, 6 H/; 1,05 /д, 12 H/.

Пример 94. N-метил-N'-(3-пиридилметил-/N'-/4-(2,4,6-триизопропилфенил)-2-тиазолил-/2-аминоэтил)-метансульфонамид.

Формула I: A=S; B=C; Ar₁=2, 4, 6-/CH(CH₃)_{2/3}-C₆H₂; R₃H; Ar₂=3-пиридил; Z₁=/CH₂/; Z₂=CH₂; W=N/CH₂SOCH₃/.

Соединение получено при использовании способа по примеру 93 с метансульфонилхлоридом вместо ацетилхлорида.

Это соединение, закристаллизованное с 1/3 молекулы воды, плавится при 120°C.

ЯМП-¹H /ДМСО-*d*₆-основание; δ =8,55 /м, 2 H/; 7,72 /м, 1 H/; 7,30 /м, 1 H/; 7,02 /с, 2 H/; 6,28 /с, 1 H/; 4,78 /с, 2 H/; 3,69 /т, 2 H/; 3,40 /т, 2 H/; 2,86 /с, 3 H/; 2,80 /м, 3 H/; 2,76 /с, 3 H/; 1,26 /д, 6 H/; 1,14 /д, 12 H/.

Пример 95. N-метил-N'-метил-N'-(N"-/3-пиридилметил-/N"-/4-(2,4,6-триизопропилфенил)-2-тиазолил-/2-аминоэтил)-тиомочевина.

Формула I: A=S; B=C; Ar₁=2, 4, 6-/CH(CH₃)_{2/3}-C₆H₂; R₃H; Ar₂=3-пиридил; Z₁=/CH₂/; Z₂=CH₂; W=N/CH₂CSNHCH₃/.

Вводят 0,08 г метилизотиоцианата в 5 мл раствора, содержащего 0,5 г соединения из примера 66 в дихлорметане. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре концентрируют досуха и прибавляют к остатку 10 мл изопропилового эфира. Осадок изолируется и перекристаллизовывается в этилацетате, в результате чего получают 0,26 г искомого соединения, которое плавится при 160°C.

ЯМП-¹H /CDCl₃-основание; δ =8,63 /м, 2 H/; 7,90 /с, 1 H/; 7,70 /м, 1 H/; 7,38 /м, 1 H/; 7,04 /с, 2 H/; 6,35 /с, 1 H/; 4,61 /с, 2 H/; 3,55 /с, 4 H/; 3,26 /с, 3 H/; 2,90 /м, 1 H/; 2,70 /м, 2 H/; 2,07 /с, 3 H/; 1,22 /д, 6 H/; 1,11 /д, 12 H/.

Пример 96. N-метил-N'-метил-N'-(N"-/3-пиридилметил-/N"-/4-(2,4,6-триизопропилфенил)-2-тиазолил-/2-аминоэтил)-мочевина.

Формула I: A=S; B=C; Ar₁=2, 4, 6-/CH(CH₃)_{2/3}-C₆H₂; R₃H; Ar₂=3-пиридил; Z₁=/CH₂/; Z₂=CH₂; W=NCH₂CONHCH₃/.

Это соединение получается при использовании способа по примеру 95, заменяя метилизотиоцианат на метилизоцианат. Оно плавится при 138°C.

ЯМП-¹H /ДМСО-Д6)-основание; δ =8,51 /м, 2 H/; 7,69 /м, 1 H/; 7,35 /м, 1 H/; 7,02 /с, 2 H/; 6,58 /с, 1 H/; 6,48 /д, 1 H/; 4,71 /с, 2 H/; 3,55 /м, 2 H/; 3,3 /м, 2 H/; 2,72 /м, 3 H/; 2,69 /с, 3 H/; 2,15 /д, 3 H/; 1,18 /д, 6 H/; 1,05 /д, 12 H/.

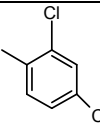
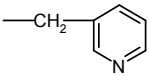
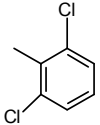
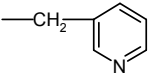
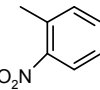
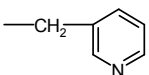

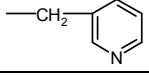
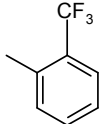
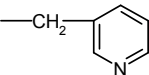
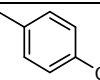
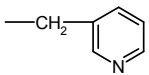
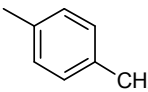
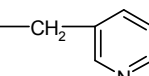
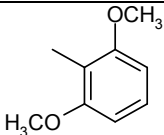
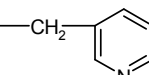
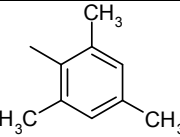
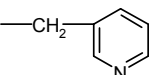
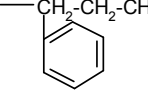
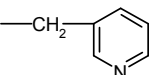
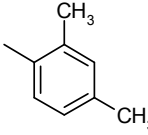
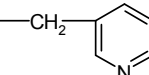
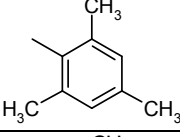
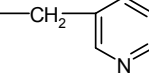
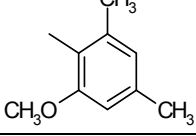
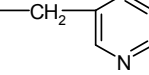
Пример 97. N-/N',N'-диметил-2-аминоэтил-/N-/3-пиридилметил-/2-амино-4-/4-амино-2,6-диметилфенил-/тиазол.

Формула I: A=S; B=C; Ar₁=4-NH₂-2, 6-/CH₃/₂-C₆H₂; R₃=H; Ar₂=3-пиридил; Z₁=/CH₂/₂; Z₂=CH₂; W=N/CH₃/₂).

Доводят до образования флегмы в течение 4 ч раствор, содержащий 0,8 г соединения из примера 55 в смеси 5 мл этанола и 2 мл 12 н водного раствора хлороводородной кислоты. Затем удаляют растворители, переводят в щелочную среду в результате прибавления ледяного 2 н водного раствора NaOH и экстрагируют этилацетатом. Жидкое масло, полученное при выпаривании органического растворителя, растворяется в ацетоне, из которого осаждают триоксалат искомого продукта при добавлении раствора, содержащего 0,3 г щавелевой кислоты (дигидрата). Получают указанным образом 0,6 г продукта, который плавится при 157°C.

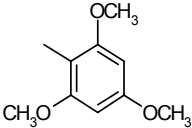
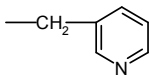
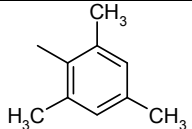
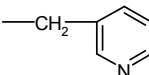
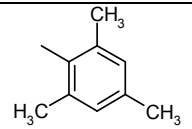
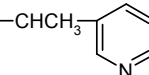
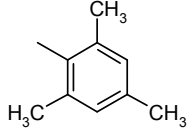
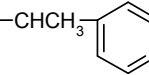
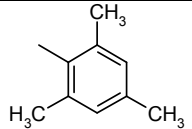
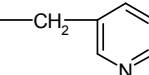
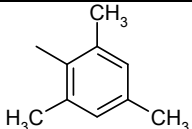
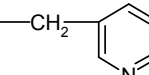
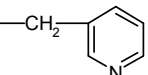
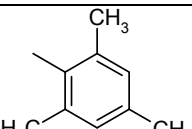
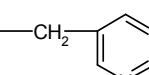
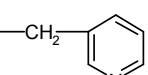
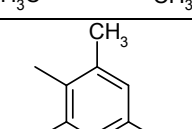
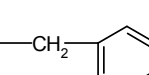

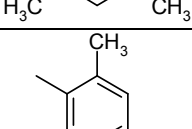
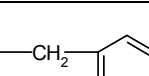

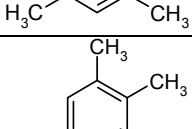
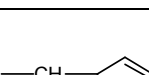
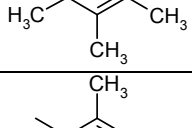
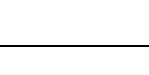
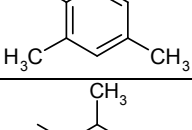
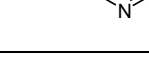
ЯМП-¹H /ДМСО-Д6)-соль; δ =8,55 /м, 2 H/; 7,73 /м, 1 H/; 7,41 /м, 1 H/; 6,51 /с, 1 H/; 6,29 /с, 2 H/; 4,72 /с, 2 H/; 3,86 /т, 2 H/; 3,3 /т, 2 H/; 2,81 /с, 6 H/; 1,96 /с, 6 H/.

Таблица 4

Пример	R ₃	Ar ₁	-Z ₂ -Ar ₂	-Z ₂ -W	Амин или соль	Тпл., °C
3	H			-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	2(COOH) ₂	182
4	H			-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	2(COOH) ₂	165
5	H			-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	2(COOH) ₂	182
6	H			-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	1,5(COOH) ₂ ·2H ₂ O	150
7	H			-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	2(COO) ₂	131
8	CH ₃			-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	3(COOH) ₂	176
9	CH ₃			-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	2(COOH) ₂ ·H ₂ O	170
10	H			-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	Фумаровая кислота	128
11	H			-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	(COOH) ₂ ·4H ₂ O	138
12	H			-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	Фумаровая кислота 0,5 H ₂ O	162
13	CH ₃			-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	1,5(COOH) ₂	154
14	H			-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	3HCl, 3H ₂ O	215-220
15	H			-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	Фумаровая кислота	178

Продолжение табл. 4

Пример	R ₃	Ar ₁	-Z ₂ -Ar ₂	-Z ₂ -W	Амин или соль	Тпл., °C
--------	----------------	-----------------	----------------------------------	--------------------	---------------	----------

16	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	Фумаровая кислота	147
17	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	3HCl, 2,5H ₂ O	130-135
18	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	3HCl, 3H ₂ O	190-195
19	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	3HCl, 3H ₂ O	180-190
20	H			$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2(фумаровая кислота)	168
21	H				3HCl, 3H ₂ O	158
22	H				3HCl, 3H ₂ O	210
23	H			$-(CH_2)_3-N$ 	3HCl, 2,5H ₂ O	140-150
24	H			$-(CH_2)_3-N$ 	1,5(фумаровая кислота)	151
25	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	Фумаровая кислота H ₂ O	166
26	H			$-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$	3HCl, 2,5H ₂ O	170-180
27	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	HCl, 3,5H ₂ O	135

Продолжение табл. 4

Пример	R ₃	Ar ₁	-Z ₂ -Ar ₂	-Z ₂ -W	Амин или соль	Тпл., °C
--------	----------------	-----------------	----------------------------------	--------------------	---------------	----------

28	H				1,5/(винная кислота) 5H ₂ O	90
29	H				1,5(фумаровая кислота)H ₂ O	81
30	H			$-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$	3HCl, 2H ₂ O	182-186
31	C ₆ H ₅			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	3HCl, 3H ₂ O	-
32	H				Амин	168
33	H				1,5(фумаровая кислота)H ₂ O	148
34	H				2HCl, H ₂ O	89
35	H				3HCl, 2H ₂ O	100-110
36	H			$-(CH_2)_2-N$ и $(C_3H_7)_2$	3HCl, 1,5H ₂ O	120
37	H			$-(CH_2)_2-N$ и $(C_3H_7)_2$	3HCl, 2H ₂ O	-
38	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	Фумаровая кислота	164
39	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	Амин	140

Продолжение табл. 4

Пример	R ₃	Ar ₁	-Z ₂ -Ar ₂	-Z ₂ -W	Амин или соль	Тпл., °C
40	H			$-(CH_2)_2-N(C_4H_9)_2$	3Br, 1,5H ₂ O	151

41	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	3HCl, 2H ₂ O	140
42	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	Амин	110
43	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	2(COOH) ₂ 0,5H ₂ O	144
44	H				Амин 0,5H ₂ O	97
45	H				2(COOH) ₂ 0,5H ₂ O	110
46	H				2(COOH) ₂ 1H ₂ O	156-158
47	H			$-(CH_2)_4-N(CH_3)_2$	2(COOH) ₂	148
48	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	2(COOH) ₂ H ₂ O	122
49	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	2(COOH) ₂	152

Продолжение табл. 4

Пример	R ₃	Ar ₁	-Z ₂ -Ar ₂	-Z ₂ -W	Амин или соль	Тпл., °С
50	CH ₃			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	2(COOH) ₂ 0,5H ₂ O	186
51	CH(CH ₃) ₇			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	2(COOH) ₂ H ₂ O	88
52	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	-	72



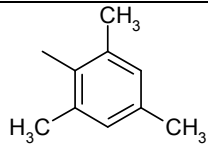
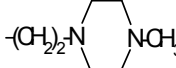

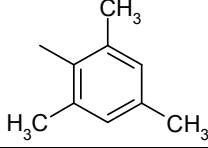
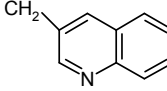
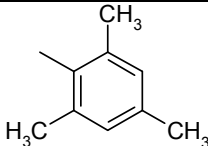

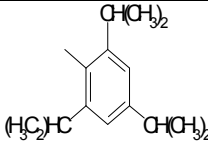
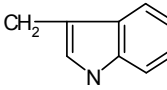
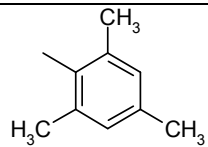

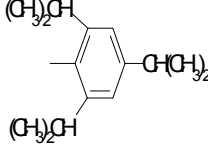
53	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$1,5(COOH)_2$ $0,75H_2O$	121
54	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$(COOH)_2 0,5H_2O$	179
55	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2 1,5H_2O$	98
56	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$(COOH)_2 2H_2O$	200
57	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2$ $0,5C_3H_7OH$	145
58	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2$	152
59	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2 0,5H_2O$	135
60	$CH(CH_3)_7$			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$3HCl, 4H_2O$	180-200

Продолжение табл. 4

Пример	R_3	Ar_1	$-Z_2-Ar_2$	$-Z_2-W$	Амин или соль	Тпл., °C
61	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$2(COOH)_2$	130
62	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$(COOH)_2 0,75H_2O$	145
63	H			$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$(COOH)_2$	158

Таблица 5

Пример	R_3	$-Z_1-W$	$-Z_2-Ar_2$	Ar_1	Амин или соль	Тпл., °C
--------	-------	----------	-------------	--------	---------------	----------

69	H	$-(CH_2)_2-N$ 	$-CH_2-$ 		$3(CF_3COOH)$	
70	H	$-(CH_2)_2-N$ 	$-CH_2-$ 		$2(COOH)_2$	202
71	H	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$			1,5(+)-винная кислота	110
72	H	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	$-CH_2-$ 		$2(COOH)_2$	164
73	H	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$			$2(COOH)_2 \times H_2O$	155
74	H	$-(CH_2)_2$ SC_2H_5	$-CH_2-$ 		$2HCl \times H_2O$	145

Продолжение табл. 5


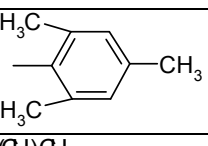

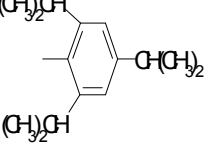

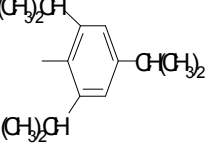
Пример	R ₃	-Z ₁ -W	-Z ₂ -Ar ₂	Ar ₁	Амин или соль	Тпл., °C
75	H	$-CH_2CON$ $(CH_3)_2$	$-CH_2-$ 		$2H_3PO_4 \times C_3H_7OH$	140
76	H	$-CH_2-COOCH_3$	$-CH_2-$ 		-	-
77	H	$-(CH_2)_2-OCH_3$	$-CH_2-$ 		-	94

Таблица 6

ЯМГ-¹H-250 МГц

Пример (амин или соль)	δ, ppm
3 Соль	ДМСО-Д6: 8,6 /с, 1 H/; 8,55 /м, 1 H/; 7,97 /м, 1 H/; 7,68 /м, 1 H/; 7,66 /м, 1 H/; 7,55-7,36 /м, 3 H/; 4,74 /с, 2 H/; 3,98 /м, 2 H/; 3,41 /м, 2 H/; 2,84 /с, 6 H/
4 Соль	ДМСО-Д6: 8,6 /с, 1 H/; 8,52 /м, 1 H/; 7,80 /м, 1 H/; 7,53 /м, 2 H/; 7,43 /м, 2 H/; 6,92 /с, 1 H/; 4,74 /с, 2 H/; 3,90 /т, 2 H/; 3,39 /т, 2 H/; 2,62 /с, 6 H/
5 Соль	ДМСО-Д6: 8,63 /м, 2 H/; 7,8-7,4 /м, 6 H/; 7,31 /с, 1 H/; 4,69 /с, 2 H/; 3,86 /т, 2 H/; 3,34 /т, 2 H/; 2,83 /с, 6 H/
6 Соль	ДМСО-Д6: 8,5 /м, 2 H/; 7,8 /м, 3 H/; 7,3 /м, 5 H/; 4,7 /с, 2 H/; 4 /т, 2 H/; 3,45 /т, 2 H/; 2,9 /с, 6 H/
7	ДМСО-Д6: 8,54 /м, 2 H/; 7,82-7,58 /м, 5 H/; 7,43 /м, 1 H/; 6,94 /с, 1 H/; 4,75 /с, 2

Соль	H/; 3,93 /т, 2 H/; 3,40 /т, 2 H/; 2,82 /с, 6 H/
8 Соль	ДМСО-Д6: 8,53 /м, 2 H/; 7,75 /м, 1 H/; 7,64 /м, 2 H/; 7,41 /м, 3 H/; 4,67 /с, 2 H/; 3,91 /т, 2 H/; 3,39 /т, 2 H/; 2,84 /с, 6 H/; 2,36 /с, 3 H/
9 Соль	ДМСО-Д6: 8,59 /м, 1 H/; 8,52 /м, 1 H/; 7,74 /м, 1 H/; 7,51 /м, 2 H/; 7,42 /м, 1 H/; 7,22 /м, 2 H/; 4,67 /с, 2 H/; 3,89 /т, 2 H/; 3,39 /т, 2 H/; 2,84 /с, 6 H/; 2,35 /с, 3 H/; 2,33 /с, 3 H/
10 Амин	ДМСО-Д6: 8,6 /м, 2 H/; 7,83 /м, 1 H/; 7,38 /м, 1 H/; 7,28 /т, 1 H/; 6,67 /д, 2 H/; 6,48 /с, 1 H/; 4,70 /с, 2 H/; 3,68 /с, 6 H/; 3,48 /т, 2 H/; 2,49 /м, 2 H/; 2,16 /с, 6 H/
11 Соль	ДМСО-Д6: 8,5 /м, 2 H/; 7,25 /м, 2 H/; 6,85 /с, 2 H/; 6,6 /с, 1 H/; 4,7 /с, 2 H/; 3,9 /т, 2 H/; 3,3 /т, 2 H/; 2,7 /с, 6 H/; 2,2 /с, 3 H/; 2 /с, 6 H/
12 Амин	ДМСО-Д6: 8,6 /с, 1 H/; 8,47 /м, 1 H/; 7,96 /м, 1 H/; 7,75 /м, 1 H/; 7,35 /м, 1 H/; 7,25-7,1 /м, 3 H/; 4,72 /с, 2 H/; 3,55 /м, 2 H/; 2,9-2,7 /м, 4 H/; 2,48 /м, 2 H/; 2,17 /с, 6 H/; 1,95 /м, 2 H/
13 Соль	ДМСО-Д6: 8,56 /с, 1 H/; 8,51 /м, 1 H/; 7,72 /м, 1 H/; 7,40 /м, 1 H/; 7,05 /м, 3 H/; 4,67 /с, 2 H/; 3,84 /м, 2 H/; 3,32 /м, 2 H/; 2,77 /с, 6 H/; 2,28 /с, 3 H/; 2,18 /с, 3 H/; 2,08 /с, 3 H/
14 Амин	ДМСО-Д6: 8,55 /с, 1 H/; 8,47 /м, 1 H/; 7,71 /м, 1 H/; 7,33 /м, 1 H/; 6,85 /с, 2 H/; 6,48 /с, 1 H/; 4,73 /с, 2 H/; 3,54 /м, 2 H/; 2,47 /м, 2 H/; 2,22 /с, 3 H/; 2,15 /с, 6 H/; 2,03 /с, 6 H/
15 Соль	ДМСО-Д6: 8,56 /с, 1 H/; 8,48 /м, 1 H/; 7,73 /м, 1 H/; 7,35 /м, 1 H/; 6,68 /с, 1 H/; 6,63 /с, 1 H/; 6,58 /с, 2 H/; 6,51 /с, 1 H/; 4,70 /с, 2 H/; 3,66 /с, 3 H/; 3,63 /м, 2 H/; 2,73 /м, 2 H/; 2,34 /с, 6 H/; 2,27 /с, 3 H/; 2,24 /с, 3 H/
16 Соль	ДМСО-Д6: 8,63 /с, 1 H/; 8,50 /м, 1 H/; 7,80 /м, 1 H/; 7,38 /м, 1 H/; 6,57 /с, 2 H/; 6,46 /с, 1 H/; 6,26 /с, 2 H/; 4,69 /с, 2 H/; 3,80 /с, 3 H/; 3,68 /с, 6 H/; 3,63 /м, 2 H/; 2,80 /м, 2 H/; 2,40 /с, 6 H/

Продолжение табл. 6

Пример (амин или соль)	δ, ppm
17 Соль	ДМСО-Д6: 8,95 /с, 1 H/; 8,90 /м, 1 H/; 8,55 /м, 1 H/; 8,05 /м, 1 H/; 6,88 /с, 2 H/; 6,77 /с, 1 H/; 5,07 /с, 2 H/; 3,75 /т, 2 H/; 3,1 /м, 2 H/; 2,72 /с, 6 H/; 2,23 /с, 3 H/; 2,15 /м, 2 H/; 2,02 /с, 6 H/
18 Соль	ДМСО-Д6: 8,9 /м, 2 H/; 8,6 /м, 1 H/; 8,1 /м, H/; 6,9 /с, 2 H/; 6,7 /с, 1 H/; 5,45 /к, 1 H/; 3,9 /т, 2 H/; 3,3 /т, 2 H/; 2,8 /с, 6 H/; 2,25 /с, 3 H/; 2,0 /с, 6 H/; 1,8 /д, 3 H/
19 Соль	ДМСО-Д6: 9 /м, 2 H/; 8,1 /м, 2 H/; 6,9 /с, 2 H/; 6,8 /с, 1 H/; 5,6 /м, 1 H/; 4,1 /т, 2 H/; 3,5 /м, 2 H/; 2,9 /с, 6 H/; 2,3 /с, 3 H/; 2 /с, 6 H/; 1,9 /д, 3 H/
20 Соль	ДМСО-Д6: 8,57 /с, 1 H/; 8,44 /м, 1 H/; 7,75 /м, 1 H/; 7,33 /м, 1 H/; 6,84 /с, 2 H/; 6,61 /с, 4 H/; 6,49 /с, 1 H/; 4,63 /с, 2 H/; 4,36 /к, 1 H/; 2,83 /м, 1 H/; 2,47 /м, 1 H/; 2,29 /с, 6 H/; 2,22 /с, 3 H/; 1,99 /с, 6 H/; 1,20 /д, 3 H/
21 Соль	ДМСО-Д6: 9,03 /с, 1 H/; 8,90 /м, 1 H/; 8,81 /м, 1 H/; 8,63 /м, 1 H/; 8,42 /м, 1 H/; 8,10 /м, 1 H/; 7,85 /м, 2 H/; 6,84 /с, 2 H/; 6,77 /с, 1 H/; 5,29 /с, 2 H/; 5,12 /с, 2 H/; 2,20 /с, 3 H/; 1,91 /с, 6 H/
22 Соль	ДМСО-Д6: 9 /м, 4 H/; 8,6 /м, 2 H/; 8,3 /м, 2 H/; 6,9 /с, 2 H/; 6,8 /с, 1 H/; 5,2 /с, 4 H/; 2,3 /с, 3 H/; 2,06 /с, 6 H/
23 Соль	ДМСО-Д6: 9,30 /с, 1 H/; 8,67 /м, 2 H/; 8,47 /м, 1 H/; 8,04 /м, 1 H/; 8,04 /м, 1 H/; 7,87 /с, 1 H/; 7,70 /с, 1 H/; 6,85 /с, 2 H/; 6,71 /с, 1 H/; 5,01 /с, 2 H/; 4,35 /т, 2 H/; 3,61 /т, 2 H/; 2,28 /м, 2 H/; 2,24 /с, 3 H/; 1,99 /с, 6 H/
24 Соль	ДМСО-Д6: 8,55 /с, 1 H/; 8,46 /м, 1 H/; 7,72 /м, 1 H/; 7,35 /м, 1 H/; 6,65 /с, 2 H/; 6,63 /с, 3 H/; 6,5 /с, 1 H/; 4,73 /с, 2 H/; 3,62 /м, 2 H/; 3,51 /м, 4 H/; 2,59 /м, 2 H/; 2,43 /м, 4 H/; 2,22 /с, 3 H/; 2,02 /с, 6 H/
25 Соль	ДМСО-Д6: 8,56 /с, 1 H/; 8,46 /м, 1 H/; 7,72 /м, 1 H/; 7,37 /м, 1 H/; 6,6 /с, 2 H/; 6,37 /с, 1 H/; 4,7 /с, 2 H/; 3,6 /м, 2 H/; 2,65 /м, 2 H/; 2,3 /с, 6 H/; 2,2 /с, 3 H/; 2,15 /с, 6 H/; 1,92 /с, 6 H/
26 Амин	ДМСО-Д6: 8,54 /м, 2 H/; 7,7 /м, 1 H/; 7,45 /м, 1 H/; 6,85 /с, 2 H/; 6,49 /с, 1 H/; 4,74 /с, 2 H/; 3,49 /т, 2 H/; 2,6 /м, 2 H/; 2,43 /к, 4 H/; 2,22 /с, 3 H/; 2,02 /с, 6 H/; 0,9 /т, 6 H/
27 Соль	ДМСО-Д6: 9 /с, 1 H/; 8,88 /м, 1 H/; 8,67 /м, 1 H/; 8,09 /м, 1 H/; 6,88 /с, 2 H/; 6,78 /с, 1 H/; 5,55 /к, 1 H/; 3,64 /т, 2 H/; 3,09 /т, 2 H/; 2,70 /с, 6 H/; 2,23 /с, 3 H/; 2,10 /м, 2 H/; 2,02 /с, 6 H/; 1,83 /д, 3 H/
28 Амин	ДМСО-Д6: 8,52 /с, 1 H/; 8,48 /м, 1 H/; 7,70 /м, 1 H/; 7,58 /с, 1 H/; 7,36 /м, 1 H/; 7,11 /с, 1 H/; 6,87 /с, 3 H/; 6,52 /с, 1 H/; 5,40 /к, 1 H/; 3,98 /т, 2 H/; 3,31 /т, 2 H/; 2,23 /с, 3 H/; 2,02 /с, 6 H/; 1,95 /м, 2 H/; 1,62 /д, 3 H/
29 Соль	ДМСО-Д6: 8,53 /м, 1 H/; 8,48 /м, 1 H/; 7,70 /м, 1 H/; 7,36 /м, 1 H/; 6,85 /с, 2 H/; 6,61 /с, 3 H/; 6,50 /с, 1 H/; 4,72 /с, 2 H/; 3,55 /м, 4 H/; 3,50 /т, 2 H/; 2,37 /м, 6 H/; 2,22 /с, 3 H/; 2,02 /с, 6 H/; 1,79 /м, 2 H/
30 Соль	ДМСО-Д6: 8,9 /м, 2 H/; 8,64 /м, 1 H/; 8,09 /м, 1 H/; 6,86 /с, 2 H/; 6,73 /с, 1 H/; 5,46 /к, 1 H/; 3,99 /т, 2 H/; 3,35 /м, 4 H/; 3,12 /м, 2 H/; 2,21 /с, 3 H/; 2 /с, 6 H/; 1,83

	/д, 3 Н/
31 Соль	ДМСО-Д6: 9,00 /с, 1 Н/; 8,89 /д, 1 Н/; 8,62 /д, 1 Н/; 8,1 /м, 1 Н/; 7,5-7,3 /м, 5 Н/; 4,98 /с, 2 Н/; 4 /т, 2 Н/; 3,43 /м, 2 Н/; 2,81 /с, 6 Н/; 2,74 /т, 2 Н/; 1,51 /м, 2 Н/; 1,25 /м, 6 Н/; 0,82 /т, 3 Н/
32 Амин	СДCl ₃ : 8,70 /м, 2 Н/; 8,55 /м, 2 Н/; 7,8 /м, 2 Н/; 7,30 /м, 2 Н/; 6,9 /с, 2 Н/; 6,25 /с, 1 Н/; 5,35 /к, 2 Н/; 2,35 /с, 3 Н/; 2,1 /с, 6 Н/; 1,6 /д, 6 Н/
33 Соль	ДМСО-Д6: 8,55 /с, 1 Н/; 8,5 /м, 1 Н/; 7,8 /м, 1 Н/; 7,35 /м, 1 Н/; 6,85 /с, 2 Н/; 6,61 /с, 3 Н/; 6,5 /с, 1 Н/; 5,31 /м, 1 Н/; 3,5 /м, 6 Н/; 2,52 /м, 1 Н/; 2,4 /м, 5 Н/; 2,21 /с, 3 Н/; 2,05 /с, 6 Н/; 1,65 /м, 3 Н/
34 Соль	ДМСО-Д6: 8,85 /м, 2 Н/; 8,50 /м, 1 Н/; 8,01 /м, 1 Н/; 6,86 /с, 2 Н/; 6,72 /с, 1 Н/; 5,35 /м, 1 Н/; 4,01 /м, 2 Н/; 3,88 /м, 1 Н/; 3,47 /м, 2 Н/; 3,04 /м, 2 Н/; 2,22 /с, 3 Н/; 2,15-1,7 /м, 13 Н/; 1,15 /м, 3 Н/
35 Соль	ДМСО-Д6: 8,9 /м, 2 Н/; 8,6 /м, 1 Н/; 8,07 /м, 1 Н/; 6,87 /с, 2 Н/; 6,72 /с, 1 Н/; 5,48 /к, 1 Н/; 4 /м, 2 Н/; 3,45 /м, 2 Н/; 3,28 /м, 2 Н/; 2,92 /м, 2 Н/; 2,23 /с, 3 Н/; 2,00 /с, 6 Н/; 1,81 /д, 3 Н/; 1,70 /м, 6 Н/
36 Соль	ДМСО-Д6: 8,96 /с, 1 Н/; 8,89 /м, 1 Н/; 8,57 /м, 1 Н/; 8,10 /м, 1 Н/; 6,87 /с, 2 Н/; 6,75 /с, 1 Н/; 5,09 /с, 2 Н/; 4,12 /м, 2 Н/; 3,61 /м, 2 Н/; 3,42 /м, 2 Н/; 2,22 /с, 3 Н/; 2,02 /с, 6 Н/; 1,33 /м, 12 Н/
37 Соль	ДМСО-Д6: 8,95 /с, 1 Н/; 8,89 /м, 1 Н/; 8,62 /м, 1 Н/; 8,10 /м, 1 Н/; 6,87 /с, 2 Н/; 6,72 /с, 1 Н/; 5,39 /м, 1 Н/; 4,04 /м, 2 Н/; 3,60 /м, 2 Н/; 3,30 /м, 2 Н/; 2,23 /с, 3 Н/; 2,02 /с, 6 Н/; 1,82 /м, 3 Н/; 1,33 /м, 3 Н/; 1,26 /м, 9 Н/
38 Соль	ДМСО-Д6: 8,64 /с, 1 Н/; 8,48 /м, 1 Н/; 7,8 /м, 1 Н/; 7,66 /с, 2 Н/; 7,35 /м, 1 Н/; 7,31 /с, 1 Н/; 7,17 /с, 1 Н/; 6,59 /с, 2 Н/; 4,73 /с, 2 Н/; 3,75 /м, 2 Н/; 2,75 /м, 2 Н/; 2,38 /с, 6 Н/; 1,3 /с, 18 Н/

Продолжение табл. 6

Пример (амин или соль)	δ , ppm
39 Амин	СДCl ₃ : 8,62 /м, 1 Н/; 8,53 /м, 1 Н/; 7,75 /м, 1 Н/; 7,65 /с, 2 Н/; 7,25 /м, 1 Н/; 6,54 /с, 1 Н/; 5,24 /с, 1 Н/; 4,79 /с, 2 Н/; 3,58 /т, 2 Н/; 2,59 /т, 2 Н/; 2,28 /с, 6 Н/; 1,46 /с, 18 Н/
40 Соль	ДМСО-Д6: 9,00 /с, 1 Н/; 8,95 /м, 1 Н/; 8,95 /м, 1 Н/; 8,64 /м, 1 Н/; 8,13 /м, 1 Н/; 6,87 /с, 2 Н/; 6,74 /с, 1 Н/; 5,35 /м, 1 Н/; 3,94 /м, 2 Н/; 3,32 /м, 2 Н/; 3,08 /м, 4 Н/; 2,22 /с, 3 Н/; 2,02 /с, 6 Н/; 1,81 /м, 3 Н/; 1,54 /м, 4 Н/; 1,21 /м, 4 Н/; 0,8 /т, 6 Н/
41 Амин	ДМСО-Д6: 8,56 /с, 1 Н/; 8,46 /м, 1 Н/; 7,74 /м, 1 Н/; 7,35 /м, 1 Н/; 6,99 /с, 2 Н/; 6,50 /с, 1 Н/; 5,40 /м, 1 Н/; 3,41 /м, 2 Н/; 2,88 /м, 1 Н/; 2,69 /м, 2 Н/; 2,5-2,3 /м, 2 Н/; 2,10 /с, 6 Н/; 1,65 /д, 3 Н/; 1,21 /м, 6 Н/; 1,05 /м, 12 Н/
42 Амин	ДМСО-Д6: 8,43 /м, 2 Н/; 7,64 /м, 1 Н/; 7,32 /м, 1 Н/; 7,02 /с, 2 Н/; 6,49 /с, 1 Н/; 3,64 /т, 2 Н/; 3,49 /т, 2 Н/; 2,99 /м, 2 Н/; 2,88 /м, 1 Н/; 2,73 /м, 2 Н/; 2,50 /м, 2 Н/; 2,22 /с, 6 Н/; 1,22 /д, 6 Н/; 1,09 /д, 12 Н/
43 Соль	ДМСО-Д6: 8,50 /м, 2 Н/; 7,70 /м, 1 Н/; 7,35 /м, 1 Н/; 7 /с, 2 Н/; 6,55 /с, 1 Н/; 4,75 /с, 2 Н/; 3,5 /т, 2 Н/; 3,05 /т, 2 Н/; 2,95 /м, 3 Н/; 2,75 /с, 6 Н/; 2,05 /м, 2 Н/; 1,2 /д, 6 Н/; 1,05 /д, 12 Н/
44 Амин	ДМСО-Д6: 8,55 /с, 1 Н/; 8,45 /м, 1 Н/; 7,73 /м, 1 Н/; 7,34 /м, 1 Н/; 7,00 /с, 2 Н/; 6,54 /с, 1 Н/; 4,72 /с, 2 Н/; 3,6 /м, 2 Н/; 3,35 /м, 2 Н/; 2,77 /м, 1 Н/; 2,7 /м, 2 Н/; 2,5 /м, 4 Н/; 1,65 /м, 4 Н/; 1,20 /д, 6 Н/; 1,06 /д, 12 Н/
45 Соль	ДМСО-Д6: 8,55 /м, 2 Н/; 7,71 /м, 1 Н/; 7,40 /м, 1 Н/; 7,01 /с, 2 Н/; 6,65 /с, 1 Н/; 4,74 /с, 2 Н/; 3,68 /м, 2 Н/; 3,30 /м, 2 Н/; 3,15 /м, 4 Н/; 2,87 /м, 1 Н/; 2,68 /м, 2 Н/; 1,65 /м, 4 Н/; 1,47 /м, 2 Н/; 1,20 /д, 6 Н/; 1,08 /д, 12 Н/
46 Соль	ДМСО-Д6: 8,44 /м, 2 Н/; 7,70 /м, 1 Н/; 7,30 /м, 1 Н/; 7,15 /м, 2 Н/; 7,01 /с, 2 Н/; 6,70 /м, 2 Н/; 6,45 /с, 1 Н/; 5,06 /с, 2 Н/; 2,91 /с, 6 Н/; 2,8 /м, 3 Н/; 1,20 /д, 6 Н/; 1,07 /д, 12 Н/
47 Соль	ДМСО-Д6: 8,55 /м, 2 Н/; 7,65 /м, 1 Н/; 7,26 /м, 1 Н/; 7,02 /с, 2 Н/; 6,25 /с, 1 Н/; 4,75 /с, 2 Н/; 3,39 /т, 2 Н/; 2,82 /м, 3 Н/; 2,33 /т, 2 Н/; 2,25 /с, 6 Н/; 1,70 /м, 2 Н/; 1,51 /м, 2 Н/; 1,24 /д, 6 Н/; 1,16 /д, 12 Н/
48 Соль	ДМСО-Д6: 8,52 /м, 2 Н/; 7,71 /м, 1 Н/; 7,40 /м, 1 Н/; 6,35 /с, 1 Н/; 4,85 /с, 2 Н/; 3,86 /т, 2 Н/; 3,34 /т, 2 Н/; 2,84 /с, 6 Н/; 1,92-1,37 /м, 1 Н/
49 Соль	ДМСО-Д6: 8,63 /с, 1 Н/; 8,5 /м, 1 Н/; 7,8 /м, 1 Н/; 7,4 /м, 1 Н/; 7,3 /с, 1 Н/; 7,1 /с, 2 Н/; 4,73 /с, 2 Н/; 4 /м, 2 Н/; 3,83 /с, 6 Н/; 3,68 /с, 3 Н/; 3,43 /м, 2 Н/; 2,89 /с, 6 Н/
50 Соль	ДМСО-Д6: 8,58 /с, 1 Н/; 8,5 /м, 1 Н/; 7,7 /м, 2 Н/; 7,5 /м, 3 Н/; 4,68 /с, 2 Н/; 3,8 /т, 2 Н/; 3,26 /т, 2 Н/; 2,73 /с, 6 Н/; 2,1 /с, 3 Н/
51 Соль	ДМСО-Д6: 8,5 /м, 2 Н/; 7,7 /д, 1 Н/; 7,4 /м, 1 Н/; 7 /м, 3 Н/; 4,7 /с, 2 Н/; 3,84 /м, 2 Н/; 3,35 /м, 2 Н/; 2,8 /с, 6 Н/; 2,5 /с, 3 Н/; 2,3 /с, 3 Н/; 1,1 /д, 6 Н/
52 Основание	ДМСО-Д6: 8,61 /м, 1 Н/; 8,48 /м, 1 Н/; 7,76 /м, 3 Н/; 7,36 /м, 1 Н/; 7,20 /м, 2 Н/; 7,07 /с, 1 Н/; 4,77 /с, 2 Н/; 3,60 /т, 2 Н/; 2,53 /т, 2 Н/; 2,15 /с, 6 Н/; 1,78 /м, 6 Н/
53 Соль	ДМСО-Д6: 8,35 /м, 1 Н/; 7,6 /м, 1 Н/; 7,42 /м, 1 Н/; 6,86 /с, 2 Н/; 6,62 /с, 1 Н/; 4,74 /с, 2 Н/; 3,9 /м, 2 Н/; 3,3 /м, 2 Н/; 2,73 /с, 6 Н/; 2,23 /с, 3 Н/; 2,01 /с, 6 Н/
54	ДМСО-Д6: 8,57 /м, 2 Н/; 7,73 /м, 1 Н/; 7,40 /м, 1 Н/; 6,99 /с, 1 Н/; 6,85 /с, 1 Н/;

Соль	4,73 /с, 2 Н/; 3,19 /т, 2 Н/; 3,31 /т, 2 Н/; 2,77 /с, 6 Н/; 2,77 /с, 6 Н/; 2,50 /с, 3 Н/; 2,35 /с, 3 Н/
55 Соль	ДМСО-Д6: 8,55 /м, 2 Н/; 7,70 /м, 1 Н/; 7,35 /м, 1 Н/; 7,15 /с, 2 Н/; 6,60 /с, 1 Н/; 4,70 /с, 2 Н/; 3,87 /т, 2 Н/; 3,30 /т, 2 Н/; 2,75 /с, 6 Н/; 2,02 /с, 6 Н/; 2,01 /с, 3 Н/
56 Соль	ДМСО-Д6: 8,53 /м, 2 Н/; 7,72 /м, 1 Н/; 7,57 /с, 2 Н/; 7,40 /м, 1 Н/; 6,80 /с, 1 Н/; 4,75 /с, 2 Н/; 3,88 /т, 2 Н/; 3,30 /т, 2 Н/; 2,75 /с, 6 Н/; 2,13 /с, 6 Н/
57 Соль	ДМСО-Д6: 8,53 /м, 2 Н/; 7,74 /м, 1 Н/; 7,59 /с, 2 Н/; 7,44 /м, 1 Н/; 6,72 /с, 1 Н/; 4,75 /с, 2 Н/; 3,85 /м, 2 Н/; 3,8 /м, 0,5 Н/; 3,37 /м, 2 Н/; 2,80 /с, 6 Н/; 2,13 /с, 6 Н/; 1,05 /д, 3 Н/
58 Соль	ДМСО-Д6: 8,53 /м, 2 Н/; 7,72 /м, 1 Н/; 7,41 /м, 1 Н/; 7,12 /м, 3 Н/; 6,66 /с, 1 Н/; 4,74 /с, 2 Н/; 3,90 /т, 2 Н/; 3,36 /т, 2 Н/; 2,80 /с, 6 Н/; 2,09 /с, 6 Н/
59 Соль	ДМСО-Д6: 8,55 /м, 2 Н/; 7,72 /м, 1 Н/; 7,27 /м, 6 Н/; 6,40 /с, 1 Н/; 4,84 /с, 2 Н/; 3,83 /м, 4 Н/; 2,75 /с, 2 Н/; 2,57 /с, 6 Н/
60 Соль	ДМСО-Д6: 8,86 /м, 2 Н/; 8,50 /м, 1 Н/; 8,04 /м, 1 Н/; 7,20 /с, 2 Н/; 4,87 /с, 2 Н/; 3,95 /м, 2 Н/; 3,42 /м, 2 Н/; 3,25 /м, 1 Н/; 2,87 /с, 6 Н/; 1,36 /с, 18 Н/; 1,23 /д, 6 Н/
61 Соль	ДМСО-Д6: 8,55 /м, 2 Н/; 7,74 /м, 1 Н/; 7,68 /с, 2 Н/; 7,40 /м, 1 Н/; 6,76 /с, 1 Н/; 4,75 /с, 2 Н/; 3,86 /м, 5 Н/; 3,40 /м, 2 Н/; 2,80 /с, 6 Н/; 2,16 /с, 6 Н/
62 Соль	ДМСО-Д6: 8,63-7,12 /м, 9 Н/; 6,95 /с, 1 Н/; 4,75 /с, 2 Н/; 3,99 /т, 2 Н/; 3,82 /с, 3 Н/; 3,43 /т, 2 Н/; 2,87 /д, 6 Н/
63 Соль	ДМСО-Д6: 8,64-7,49 /м, 11 Н/; 7,44 /с, 1 Н/; 4,78 /с, 2 Н/; 4,05 /т, 2 Н/; 3,47 /т, 2 Н/; 2,91 /с, 6 Н/

Продолжение табл. 6

Пример (амин или соль)	δ , ppm
69 Соль	ДМСО-Д6: 8,66 /с, 1 Н/; 8,63 /м, 1 Н/; 7,97 /м, 1 Н/; 7,63 /м, 1 Н/; 6,67 /с, 2 Н/; 6,65 /с, 1 Н/; 4,8 /с, 2 Н/; 3,86 /м, 2 Н/; 3,59 /м, 2 Н/; 3,48 /м, 2 Н/; 3,07 /м, 2 Н/; 2,23 /с, 3 Н/; 2,03 /с, 6 Н/; 1,95 /м, 2 Н/; 1,81 /м, 2 Н/
70 Соль	ДМСО-Д6: 8,54 /м, 1 Н/; 8,47 /м, 1 Н/; 7,72 /м, 1 Н/; 7,38 /м, 1 Н/; 6,66 /с, 2 Н/; 6,53 /с, 1 Н/; 4,74 /с, 2 Н/; 3,61 /т, 2 Н/; 3,07 /м, 4 Н/; 2,68 /м, 9 Н/; 2,23 /с, 3 Н/; 2,02 /с, 6 Н/
71 Амин	СДCl ₃ : 8,90 /м, 1 Н/; 8,10 /м, 2 Н/; 7,65-7,8 /м, 2 Н/; 7,55 /м, 1 Н/; 6,89 /с, 2 Н/; 6,27 /с, 1 Н/; 4,99 /с, 2 Н/; 3,59 /т, 2 Н/; 2,61 /т, 2 Н/; 2,28 /с, 3 Н/; 2,26 /с, 6 Н/; 2,17 /с, 6 Н/
72 Соль	ДМСО-Д6: 7,9 /м, 1 Н/; 7,5 /м, 1 Н/; 7,4 /м, 2 Н/; 7,0 /с, 2 Н/; 6,55 /с, 1 Н/; 4,8 /с, 2 Н/; 4,1 /т, 2 Н/; 3,45 /т, 2 Н/; 2,66 /с, 6 Н/; 2,65 /м, 3 Н/; 1,20 /д, 6 Н/; 1,05 /д, 12 Н/
73 Амин	ДМСО-Д6: 7,56 /д, 1 Н/; 7,42 /д, 1 Н/; 7,38 /с, 2 Н/; 7,18 /т, 1 Н/; 7,01 /т, 1 Н/; 6,89 /с, 2 Н/; 6,47 /с, 1 Н/; 4,80 /с, 2 Н/; 3,77 /с, 3 Н/; 3,40 /м, 2 Н/; 2,43 /м, 2 Н/; 2,25 /с, 3 Н/; 2,13 /с, 12 Н/
74 Соль	ДМСО-Д6: 8,85 /м, 2 Н/; 8,45 /м, 1 Н/; 8,02 /м, 1 Н/; 7,01 /с, 2 Н/; 6,72 /с, 1 Н/; 4,99 /с, 2 Н/; 3,78 /т, 2 Н/; 2,87 /м, 3 Н/; 2,60 /м, 4 Н/; 1,15 /м, 21 Н/
75 Соль	ДМСО-Д6: 8,55 /м, 2 Н/; 7,70 /м, 2 Н/; 7,37 /м, 2 Н/; 6,85 /с, 2 Н/; 6,50 /с, 1 Н/; 4,67 /с, 2 Н/; 4,40 /с, 2 Н/; 3,7 /м, 1 Н/; 2,95 /с, 3 Н/; 2,83 /с, 3 Н/; 2,22 /с, 3 Н/; 2,01 /с, 6 Н/; 1,03 /д, 6 Н/
76 Основание	ДМСО-Д6: 8,61 /д, 1 Н/; 8,50 /м, 1 Н/; 7,80 /д, 1 Н/; 7,38 /м, 1 Н/; 7,0 /с, 2 Н/; 6,58 /с, 1 Н/; 4,73 /с, 2 Н/; 4,36 /с, 2 Н/; 3,61 /с, 3 Н/; 2,85 /м, 1 Н/; 3,63 /м, 2 Н/; 1,20 /д, 6 Н/; 1,05 /д, 12 Н/
77 Основание	ДМСО-Д6: 8,48 /м, 2 Н/; 7,65 /м, 1 Н/; 7,34 /м, 1 Н/; 7,0 /с, 2 Н/; 6,53 /с, 1 Н/; 4,75 /с, 2 Н/; 3,59 /м, 4 Н/; 3,23 /с, 3 Н/; 2,80 /м, 3 Н/; 1,20 /д, 6 Н/; 1,06 /д, 12 Н/
83 Соль	ДМСО-Д6: 8,55 /м, 2 Н/; 7,75 /м, 1 Н/; 7,43 /д, 1 Н/; 6,90 /м, 2 Н/; 4,78 /с, 2 Н/; 3,49 /т, 2 Н/; 3,35 /т, 2 Н/; 2,77 /с, 6 Н/; 2,26 /с, 3 Н/; 2,09 /с, 3 Н/; 2,03 /с, 6 Н/
84 Соль	ДМСО-Д6: 8,63 /с, 1 Н/; 8,54 /м, 1 Н/; 8,12 /м, 2 Н/; 7,80 /м, 1 Н/; 7,40 /м, 4 Н/; 4,78 /с, 2 Н/; 4,05 /т, 2 Н/; 3,42 /т, 2 Н/; 2,85 /с, 6 Н/
85 Соль	ДМСО-Д6: 8,8 /м, 2 Н/; 8,37 /м, 1 Н/; 7,97 /м, 1 Н/; 6,85 /с, 2 Н/; 4,96 /с, 2 Н/; 3,7 /с, 3 Н/; 3,6 /м, 4 Н/; 2,2 /с, 3 Н/; 2 /с, 6 Н/