

Даний винахід стосується нових сполук, які є інгібіторами зв'язування фібриногену з рецепторами тромбоцитів Gr II/IIIa і які можна застосовувати в терапії як протитромботичні агенти.

При патологічних процесах, що ведуть до утворення тромбу (зсідка), а потім до його збільшення, ключовим етапом є агрегація тромбоцитів, оскільки саме вона призводить до того, що це явище стає небезпечним. Конкретно, з початку утворення тромбу, зокрема в артеріальних кровоносних судинах, в результаті кількох незалежних одна від одної біохімічних реакцій відбувається агрегація все більш зростаючої кількості тромбоцитів внаслідок перетворення розчинного фібриногену в нерозчинні фібринові волокна, що веде до збільшення розміру маси тромбоцитів спочатку у тому місці, де відбулася патологічна зміна артеріальної судини, а потім ця маса все більше заповнює просвіт судини.

У цьому механізмі агрегації тромбоцитів активація рецепторів Gr IIb/IIIa є джерелом підсилення агрегації тромбоцитів. Фібриноген, який може зв'язуватися за допомогою двох своїх димерів з цими рецепторами, підсилює зв'язування тромбоцитів між собою й у такий спосіб викликає утворення маси тромбоцитів, що формує тромб, у місці розриву атеросклеротичної бляшки.

Цей механізм агрегації тромбоцитів особливо активний при всіх артеріальних тромбозах незалежно від того, з'являються вони під час проведення операції на судинах серця (черезшкірна пластична операція на судинах, що виконується через просвіт судини; уведення стентів), під час операції на серці (аортокоронарне шунтування; операція на серцевих клапанах), під час гострих хвороб серця (інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, гострі коронарні синдроми і т.п.) чи під час церебральної ішемії, або, зрештою, під час ішемії міокарда, які можуть ускладнити проведення протитромботичного лікування.

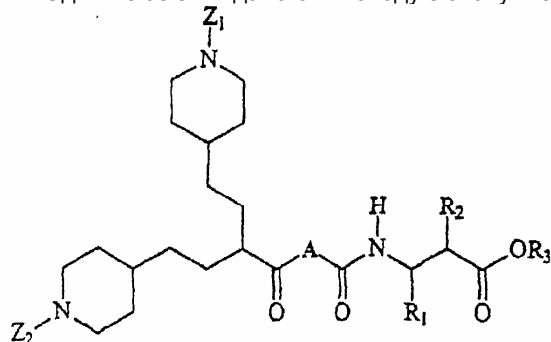
Зменшення або запобігання активації тромбоцитів, що перебувають у контакті з пошкодженою антисклеротичною бляшкою, таким чином, являє собою новий і ефективний терапевтичний підхід до лікування тромбозу, зокрема артеріального тромбозу, а, отже, ефективний спосіб запобігання гострим коронарним синдромам, включаючи нестабільну стенокардію та інфаркт міокарда.

Сполуки, які інгібують зв'язування фібриногену з його рецепторами, описані в EP-A-0 478362 та в J. Med. Chem., 1995, 38, 3332.

Даний винахід спрямований на створення нових конкурентних інгібіторів зв'язування фібриногену з рецепторами Gr IIb/IIIa.

Даний винахід спрямований також на одержання сполук, які можна вводити пероральним шляхом, що дозволяє забезпечити їх пролонговану дію та уникнути ризику кровотечі.

Одним з об'єктів даного винаходу є сполуки загальної формули (I):



Формула I

в якій:

1) R₁ або відбирають з

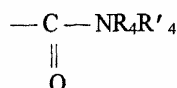
C₁-C₄-алкільної, C₃-C₁₂-моно- або біциклічної циклоалкільної, C₂-C₄-алкенільної або C₂-C₄-алкінільної груп, причому ці групи необов'язково заміщені групами, відібраними з галогенів та гідроксильної групи;

моно-, бі- або трициклічних C₆-C₈-арильних груп; гетероарильних груп, відібраних з піридинної, тієнільної, фурильної, хіноліної, бензодіоксанільної, бензодіоксолільної, бензотієнільної, бензофурильної і піразинільної груп;

феніл (C₁-C₄)-алкільної і нафтил (C₁-C₄)-алкільної груп, необов'язково заміщених арильним кільцем;

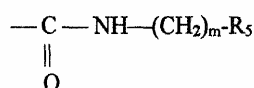
арильної і гетероарильної груп, які можуть бути заміщені однією або більше групами, незалежно відібраними з галогенів, C₁-C₄-алкільної, трифторметильної, C₁-C₄-алкілтіо-, C₁-C₄-алкілсульфонільної, C₁-C₄-алкілоксильної груп, нітрогрупи і груп -COOR, -CH₂COOR або -O-CH₂-COOR, причому R являє собою C₁-C₄-алкільну групу;

груп формули:



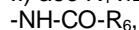
в якій R₄ і R'₄ відбирають з C₁-C₈-алкільної і моно- або поліциклічних C₃-C₁₂-циклоалкільних груп, причому ці групи необов'язково заміщені групами, відібраними з галогенів і гідроксильної групи, R'₄ також може являти собою водень, або, як альтернатива, R₄ і R'₄ разом утворюють тетраметилєнову або пентаметилєнову групу, причому ці останні дві групи самі можуть бути заміщені, зокрема, C₆-C₁₄-арильним або (C₆-C₁₄) арил (C₁-C₄)алкільним залишком;

груп формули:



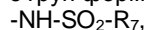
в якій m являє собою число від 1 до 4, а R₅ відбирають з фенільної, метоксифенільної, індолільної, бензодіоксолільної, бензодіоксанільної, бензотієнільної і бензофурильної груп; і R₂ являє собою водень;

II) або R₁ являє собою водень, а R₂ відбирають з груп формули:



причому R₆ відбирають з C₁-C₄-алкоксильної, C₃-C₇-циклоалкоксильної, бензилоксильної, метоксифенільної, диметоксифенільної, бензодіоксолільної і бензодіоксанільної груп; і

з груп формули:



причому R₇ відбирають з

C₁-C₆-алкільних груп, необов'язково заміщених однією або більше групами, відібраними з галогенів, гідроксильних груп і трифторметильної групи;

C₂-C₅-алкенільних груп;

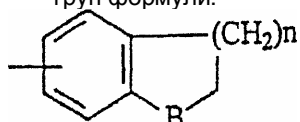
моно- або біциклічних C₃-C₁₂-циклоалкільних груп;

моно-, бі- або трициклічних C₆-C₁₂-арильних груп;

гетероарильних груп, відібраних з піридинільної, фурильної, тієнільної, хінолільної, бензодіоксанільної, бензодіоксолільної, ізоксазолільної, бензодіоксинільної, бензотієнільної, тіазолільної, піразолільної, бензофурильної і бензотіазолільної груп;

феніл (C₁-C₄)-алкільної і нафтил (C₁-C₄)-алкільної груп; і

груп формули:

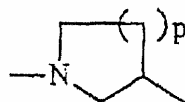


в якій n=1, 2 або 3, а B відбирають з -CH₂-, O або S і -NH-,

причому арильні або гетероарильні групи необов'язково заміщені однією або більше групами, незалежно відібраними з галогенів, C₁-C₄-алкільної, C₃-C₇-циклоалкільної, трифторметильної груп, C₁-C₄-алкілтіогрупи, C₁-C₄-алкілоксильної, C₁-C₄-алкілсульфонільної груп, нітрогрупи, ді((C₁-C₄) алкіл) аміногрупи і груп -COOR, -CH₂COOR або -O-CH₂COOR, а R являє собою C₁-C₄-алкільну групу, фенільну і нафтильну групи і гетероарильні групи, відібрані з тієнільної, фурильної і піридинільної груп;

III) R₃ відбирають з атома водню, C₁-C₄-алкільної групи і феніл(C₁-C₄)-алкільної групи;

IV) A відбирають з груп -NH-CHR₁₀-, -NH-CHR₁₀-CH₂- і



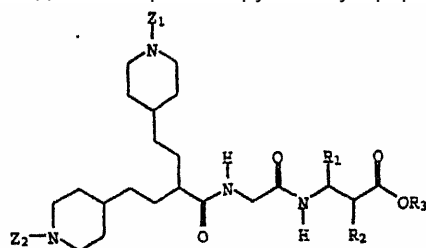
де p=1 або 2,

R₁₀ відбирають з водню, C₁-C₄-алкільної групи і C₆-C₁₄-арильної групи;

V) як Z₁ так і Z₂ являють собою водень або амінозахисну групу; і

їхні адитивні солі з фармацевтично прийнятними кислотами.

Одна з конкретних груп сполук формули (I) подана сполуками формули (Ia):



Формула Ia

в якій R_i або відбирають з

C₁-C₄-алкільної, C₃-C₁₂-моно- або біциклічної, циклоалкільної, C₂-C₄-алкенільної або C₂-C₄-алкінільної груп, причому ці групи необов'язково заміщені групами, відібраними з галогенів та гідроксильної групи;

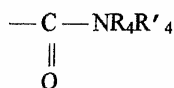
моно-, бі- або трициклічної C₆-C₁₄-арильних груп;

гетероарильних груп, відібраних з піридинільної, тієнільної, фурильної, хінолільної, бензодіоксанільної, бензодіоксолільної, бензотієнільної, бензофурильної і піразинільної груп;

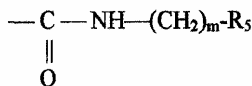
феніл (C₁-C₄)-алкільної і нафтил (C₁-C₄)-алкільної груп, необов'язково заміщених арильним кільцем;

арильної і гетероарильної груп, які можуть бути заміщені однією або більше групами, незалежно відібраними з галогенів, C₁-C₄-алкільної, трифторметильної, C₁-C₄-алкілтіо-, C₁-C₄-алкілсульфонільної, C₁-C₄-алкілоксильної груп, нітрогрупи і груп -COOR, -CH₂COOR або -O-CH₂-COOR, причому R являє собою C₁-C₄-алкільну групу;

груп формули:



в якій R_4 і R'_4 відбирають з C_1 - C_8 -алкільної і моно- або поліциклічних C_3 - C_{12} -циклоалкільних груп, причому ці групи необов'язково заміщені групами, відібраними з галогенів і гідроксильної групи, R'_4 також може являти собою водень, або, як альтернатива, R_4 і R'_4 разом утворюють тетраметиленову або пентаметиленову групу, причому ці останні дві групи самі можуть бути заміщені, зокрема, C_6 - C_{14} -арильним або (C_6 - C_{14}) арил (C_1 - C_4) алкільним залишком; груп формули:

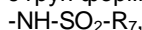


в якій m являє собою число від 1 до 4, а R_5 відбирають з фенільної, метоксифенільної, індолільної, бензодіоксолільної, бензодіоксанільної, бензотієнільної і бензофурильної груп; і R_2 являє собою водень;

II) або R_1 являє собою водень, а R_2 відбирають з груп формули:



причому R_6 відбирають з C_1 - C_4 -алкоксильної, C_3 - C_7 -циклоалкоксильної, бензилоксильної, метоксифенільної, диметоксифенільної, бензодіоксолільної і бензодіоксанільної груп; і з груп формули:



причому R_7 відбирають з:

C_1 - C_5 -алкільних груп, необов'язково заміщених однією або більше групами, відібраними з галогенів, гідроксильних груп і трифторметильної групи;

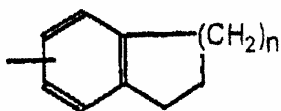
моно- або біциклічних C_3 - C_{12} -циклоалкільних груп;

моно-, бі- або трициклічних C_6 - C_{14} -арильних груп;

гетероарильних груп, відібраних з тридольної, тієнільної, хінолільної, бензодіокса-нільної, бензодіоксолільної та ізоксазолільної груп;

феніл (C_1 - C_4)-алкільної і нафтил (C_1 - C_4)-алкільної груп; і

груп формули:



в якій $n=1, 2$ або 3 ,

причому арильна або гетероарильна групи необов'язково заміщені однією або більше групами, незалежно відібраними з галогенів, C_1 - C_4 -алкільної, трифторметильної, C_1 - C_4 -алкілтіогрупи, C_1 - C_4 -алкілоксильної, C_1 - C_4 -алкілсульфонільної групи, нітрогрупи, ді((C_1 - C_4) алкіл) аміногрупи і груп —COOR , $\text{—CH}_2\text{COOR}$ або $\text{—O—CH}_2\text{COOR}$, причому R являє собою C_1 - C_4 -алкільну групу;

III) R_3 відбирають з атома водню, C_1 - C_4 -алкільної групи і феніл(C_1 - C_4)-алкільної групи;

IV) як Z_1 так і Z_2 являють собою водень або амінозахисну групу; і їхні адитивні солі з фармацевтично прийнятними кислотами.

Одна з більш прийнятних груп сполук подана сполуками, в яких R_1 являє собою H , а R_2 являє собою групу формули $\text{—NH—SO}_2\text{—R}_7$.

Найбільш прийнятними сполуками є такі, в яких R_7 являє собою групу, відібрану з нафтильної, заміщеної нафтильної, біфенільної та фенілтієнільної груп.

Як приклади арильних груп можна згадати фенільну, α -нафтильну, β -нафтильну, флуоренільну та біфенільну групи.

C_1 - C_5 -алкільні групи можуть бути лінійними або розгалуженими. Як приклади можна згадати металъну, етильну, пропильну, ізопропильну, бутильну, ізобутильну, трет.-бутильну і пентильну групи.

Моноциклічні циклоалкільні групи можуть, наприклад, являти собою циклопентильну або циклогексильну групи.

Поліциклічні циклоалкільні групи можуть, наприклад, являти собою адамантильну, норборнільну і камфорильну групи.

Алкінільні групи можуть, наприклад, являти собою етинильну, пропаргильну або бутинильну групи.

Алкенільні групи можуть, наприклад, являти собою вінільну, пентенільну або алільну групи.

C_1 - C_4 -алкоксильні групи також можуть бути лінійними або розгалуженими. Як приклади можна згадати метоксильну, етоксильну, пропоксильну, ізопропоксильну, бутоксильну, ізобутоксильну і трет.-бутоксильну групи.

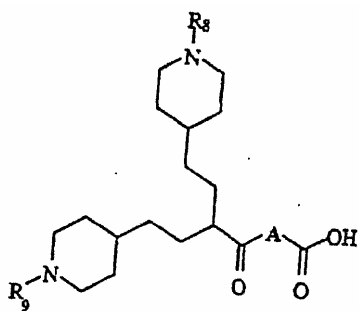
Галогени можна відібрати з фтору, хлору, бромі і йоду.

Амінозахисними групами, які можна згадати, є етоксикарбонільна, бензилокси-карбонільна, n -нітробензилкарбонільна і t -бутоксикарбонільна групи.

"Адитивні солі з фармацевтично прийнятними кислотами" означають солі, що мають біологічні властивості вільних основ і не виявляють небажаних ефектів. Ці солі можуть бути, зокрема, солями, утвореними з мінеральними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота або фосфорна кислота; кислими солями металів, такими як динатрійортофосфат і монокалійсульфат, а також органічними кислотами.

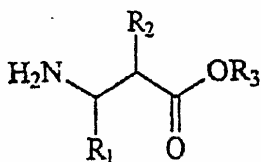
Сполуки формули (I) можна одержати шляхом:

a) проведення реакції кислоти формули:



Формула II

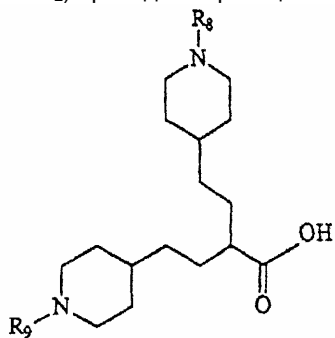
в якій R_8 і R_9 являють собою захисні групи, з аміном формули



Формула III

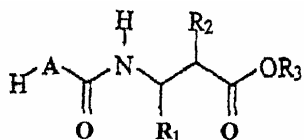
або

а₂) проведення реакції кислоти формули:



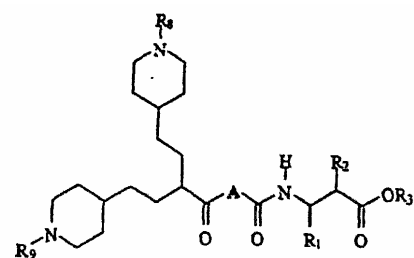
Формула IV

в якій R_8 і R_9 являють собою захисні групи, з аміном формули



Формула V

з одержанням сполук формули (Ib):



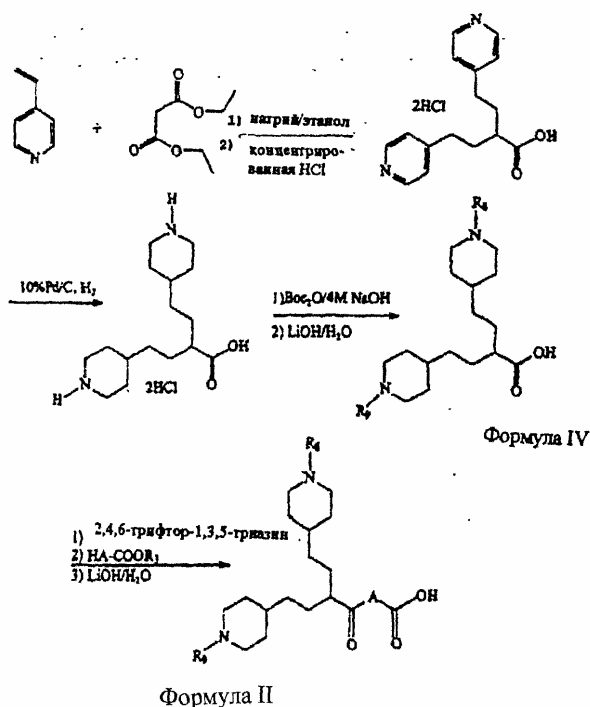
Формула Ib

б) необов'язково, шляхом перетворення групи R_2 в іншу групу R_2 ,

с) і, необов'язково, шляхом вилучення захисних груп.

Сполуки формули (II) можна одержати відповідно до нижченаведеної схеми реакції (якщо R_8 і R_9 являють собою Boc):

СХЕМА 1



Адитивні солі одержують як звичайно, шляхом проведення реакції сполуки формули (I) з фармацевтично прийнятною кислотою у підходящому розчиннику. І навпаки, з адитивних солей можна одержати основи шляхом обробки сильною основою.

Нижченаведені приклади ілюструють одержання сполук формули (I).

А. Одержання кислоти формули IV

Синтез 4-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-2-[2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]етил]бутанової кислоти (сполука 3)

А-1. Синтез дигідрохлориду 4-(4-піридил)-2-[2-(4-піридил)етил]бутанової кислоти (сполука 1)

До розчину 4-вінілпіридину (165г, 1,49моля) і діетилмалонату (120г, 0,75моля) у 400мл етанолу додають натрій (3,5г, 0,15моля). Суміш піддають дефлегмації протягом 18 годин. Більшу частину етанолу випарюють, а залишок переносять в ефір (біля 300мл), а потім промивають соляним розчином. Розчинник випарюють, одержавши олію, яку піддають дефлегмації в 400мл 12N соляної кислоти протягом 12 годин. Одержану суміш випарюють до сухого стану, в результаті чого одержують червоно-коричневу олію, яку переносять приблизно в 1л ізопропанолу і дають відстоятися при кімнатній температурі. Одержаний розчин фільтрують, промивають ізопропанолом та ацетоном і висушують під вакуумом, в результаті чого одержують 190г твердої речовини бежевого кольору.

Вихід - 74%.

Температура плавлення =172°C.

¹H-ЯМР (400MHz, CD₃OD): δ 2.1 (m, 4H), 2.5 (m, 1H), 3.0 (t, 4H), 8.0 (d, 4H), 8.7 (d, 4H).

А-2. Синтез дигідрохлориду 4-(4-піридил)-2-[2-(4-піридил)етил]бутанової кислоти (сполука 2)

Суміш дигідрохлориду 4-(4-піридил)-2-[2-(4-піридил)етил]бутанової кислоти (118г, 0,344моля) у 1,5л оцтової кислоти гідрують за присутності 10%-ного паладію на вугіллі (10г), під тиском у 689,5 (100psi) кПа при температурі 60°C, протягом 24 годин. Суміш фільтрують і випарюють, в результаті одержують олію, яку емульгують в ефірі, одержавши суспензію. Цю суспензію фільтрують, промивають ефіром і висушують, в результаті чого одержують 126г твердої речовини бежевого кольору.

Вихід =104% (що містить оцтову кислоту).

Температура плавлення =180°C.

¹H-ЯМР (400MHz, CD₃OD): δ 1.35 (m, 8H), 1.6 (m, 6H), 2.0 (bd, 4H), 2.3 (m, 1H), 3.0 (bt, 4H), 3.4 (bd, 4H).

А-3. Синтез 4-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-2-[2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]етил]бутанової кислоти (сполука 3)

Ди-трет.-бутилдикарбонат (90г, 0,413моля) додають при кімнатній температурі до розчину дигідрохлориду 4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутанової кислоти (71,5г, 0,203моля) у 300мл (1,2моля) 4M NaOH і 300мл трет.-бутанолу. Перемішування продовжують протягом 4 годин. Органічну фазу виділяють, а потім промивають 1N HCl і водою, висушують над сульфатом натрію і випарюють, одержавши в результаті сирий продукт. Додають циклогексан, і суміш залишають для кристалізації при температурі біля 0°C. Потім продукт відфільтровують, промивають циклогексаном і висушують під вакуумом, в результаті чого одержують 71г білої твердої речовини.

Вихід =73%.

Температура плавлення =162°C.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.25 (m, 4H), 1.35 (m, 3H), 1.45 (s, 19H), 1.6 (bd, 6H), 2.25 (m, 1H), 2.88 (bt, 4H), 4.05 (bs, 4H).

В. Одержання сполук формули II

В-1. Синтез 2-[(4-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-2-{2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]етил}бутаноїл)аміно]оцтової кислоти (сполука 4)

2,4,6-Трифтор-1,3,5-триазин (3,6г, 26,7ммоль) додають при кімнатній температурі до розчину 4-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-2-{2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]етил}бутаноїл кислоти (18,6г, 38,6ммоль) у 150мл дихлорметану і піридину (3,1г, 32,2ммоль). Після перемішування, що тривало протягом 3 годин, додають воду. Органічну фазу промивають водою, висушують над сульфатом натрію, а потім фільтрують. Цей фільтрат відразу ж використовують на наступній стадії.

Розчин додають до суміші метилгліцинатгідрохлориду (4,9г, 39ммоль) і діізопропіл-етиламіну (11г, 85,3 ммоль) у 50мл дихлорметану. Перемішування продовжують при кімнатній температурі протягом однієї години, а потім додають 1N соляну кислоту. Органічну фазу промивають водою, висушують над сульфатом натрію і випарюють, в результаті чого одержують олію, яку відразу ж гідролізують.

Розчин продукту, одержаного як описано вище, у 150мл тетрагідрофурану, 30мл води і моногідрату гідроксиду літію (4,2г, 100ммоль) перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Органічний розчинник випарюють, а залишок переносять у воду, підкислюють до pH 2 і екстрагують етилацетатом. Екстракти промивають водою, висушують над сульфатом натрію і випарюють, в результаті чого одержують 18,2 г білої твердої речовини.

Вихід =88% (за три стадії).

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.95-1.65 (m, 36H), 2.04 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 4.0 (bd, 6H), 6.39 (bs, 1H).

Синтез В-1 використовували для одержання наступних сполук:

В-2: 3-[(4-[1-(трет.-Бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-2-{2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]етил}бутаноїл)аміно]пропанова кислота (сполука 5)

Вихідний матеріал: гідрохлорид етил-3-амінопропанату. Вихід =86%.

В-3: 3-[(4-[1-(трет.-Бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-2-{2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]етил}бутаноїл)аміно]-3-метилпропанова кислота (сполука 6)

Вихідний матеріал: етил-3-амінобутаноат.

Вихід =49%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.03 (m, 4H), 1.15 (m, 4H), 1.25 (d, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.63 (bd, 6H), 1.95 (m, 1H), 2.55 (dd, 2H), 2.65 (bt, 4H), 4.0 (bs, 4H), 4.35 (m, 1H), 6.25 (d, 1H).

В-4: 3-[(4-[1-(трет.-Бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-2-{2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]етил}бутаноїл)аміно]-3-фенілпропанова кислота (сполука 7)

Вихідний матеріал: гідрохлорид етил-3-аміно-3-фенілпропанату.

Вихід =68%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.9~1.35 (m, 10H), 1.45 (s, 20H), 1.58 (m, 6H), 2.00 (m, 1H), 2.60 (bq, 4H), 2.90 (dq, 2H), 4.0 (bd, 4H), 5.45 (q, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.25 (m, 5H).

В-5: (3R)-1-(4-[1-(трет.-Бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-2-{2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]етил}бутаноїл)гексагідро-3-піридинкарбонова кислота (сполука 8)

Вихідний матеріал: етил-(R)-ніпекотат-L-тарtrat.

Вихід =66%.

С Одержання сполук формули Ib

С-1. Одержання сполук формули Ib (R₁≠H, R₂=H)

1) трет.-Бутил-4-{3-[[1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил}аміно]карбоніл}-5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]пентил} тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 9)

Ізобутилхлорформіат (1,5г, 11 ммоль) додають при кімнатній температурі до розчину 4-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-2-{2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]етил}бутаноїл)аміно]оцтової кислоти (сполука 4) (5,4г, 10ммоль) у 50мл етилацетату і N-метилморфоліну (2,2г, 22ммоль). Після перемішування, що тривало протягом 10 хвилин, додають гідрохлорид етил-3-аміно-3-(1,3-бензодіоксол-5-іл)пропанату (2,8г, 10ммоль). Перемішування продовжують при 50°C протягом 2 годин, а потім додають 2N соляну кислоту. Органічну фазу промивають водою, висушують над сульфатом натрію, а потім очищають за допомогою флеш-хроматографії (дихлорметан/метанол, 20/1), в результаті чого одержують 6,7г білої твердої речовини.

Вихід =88%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.9-1,7 (m, 39H), 2.05 (m, 1H), 2.6 (bs, 4H), 2.8 (dq, 2H), 4.0 (m, 8H), 5.3 (q, 1H), 6.55 (t, 1H), 6.75 (m, 3H), 7.55 (d, 1H).

Описаний вище спосіб використовували для одержання наступних сполук:

2) трет.-Бутил-4-{5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[3-етоксі-1-(4-ізопропілфеніл)-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил}тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 10)

Вихідний матеріал: гідрохлорид етил-3-аміно-3-(4-ізопропілфеніл)пропанату.

Вихід: 82%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.9-1,7 (m, 45H), 2.05 (m, 1H), 2.6 (bs, 4H), 2.8 (m, 3H), 4.0 (m, 8H), 5.4 (q, 1H), 6.5 (t, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.45 (d, 1H).

3) трет.-Бутил-4-{5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[3-етоксі-1-(4-метоксифеніл)-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил}тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 11)

Вихідний матеріал: гідрохлорид етил-3-аміно-3-(4-метоксифеніл)пропанату.

Вихід =59%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.9-1.7 (m, 39H), 2.05 (m, 1H), 2.6 (bs, 4H), 2.8 (dq, 2H), 3.75 (s, 1H), 4.0 (m, 8H), 5.38 (q, 1H), 6.55 (t, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.45 (d, 1H).

4) трет.-Бутил-4-{5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[3-етоксі-1-(3,4-диметоксифеніл)-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил}тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 12)

Вихідний матеріал: гідрохлорид етил-3-аміно-3-(3,4-диметоксифеніл)пропанату. Вихід = 82%.

5) трет.-Бутил-4-{5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[3-етоксі-1-(3-етоксі-2-

оксоетокси)феніл]-3-оксопропіл]аміно}-2-оксоетил]аміно}карбоніл]пентил]-тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 13)

Вихідний матеріал: гідрохлорид етил-3-аміно-3-(3-(2-етоксі-2-оксоетокси)феніл) пропіонату.

Вихід: =61%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.9-1.7 (m, 42H), 2.05 (m, 1H), 2.6 (bs, 4H), 2.8 (dq, 2H), 4.0 (m, 8H), 4.28 (q, 2H), 4.6 (s, 2H), 5.4 (q, 1H), 6.5 (t, 1H), 6.8 (dd, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.45 (d, 1H).

6) трет.-Бутил-4-(5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[3-етоксі-1-(3-метоксифеніл)-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил)тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 14)

Вихідний матеріал: гідрохлорид етил-3-аміно-3-(3-метоксифеніл)пропіонату.

Вихід =78%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.9-1.7 (m, 39H), 2.05 (m, 1H), 2.6 (bs, 4H), 2.83 (dq, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (m, 8H), 5.4 (q, 1H), 6.5 (t, 1H), 6.8 (dd, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.45 (d, 1H).

7) трет.-Бутил-4-{3-[[1-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно}карбоніл]-5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]пентил]-тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 15)

Вихідний матеріал: гідрохлорид етил-3-аміно-3-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл) пропіонату.

Вихід =83%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.9-1.7 (m, 39H), 2.05 (m, 1H), 2.65 (bs, 4H), 2.8 (dq, 2H), 4.0 (m, 8H), 4.25 (s, 4H), 5.3 (m, 1H), 6.55 (t, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.5 (d, 1H).

8) трет.-Бутил-4-(5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[3-етоксі-1-(3-піридил)-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил)тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 16)

Вихідний матеріал: дигідрохлорид етил-3-аміно-3-(3-піридил)пропіонату.

Вихід =69%.

9) трет.-Бутил-4-(5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[3-етоксі-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил)тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 17)

Вихідний матеріал: гідрохлорид етил-3-амінопропіонату.

Вихід =69%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.2 (m, 4H), 1.25 (t, 3H), 1.3 (m, 2H), 1.4 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.5 (t, 2H), 2.6 (bt, 4H), 3.5 (q, 2H), 3.9 (d, 2H), 4.0 (bs, 4H), 4.15 (q, 2H), 6.4 (bt, 1H), 6.65 (bt, 1H).

10) трет.-Бутил-4-(5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[3-етоксі-1-метил-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил)тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 18)

Вихідний матеріал: гідрохлорид етил-3-амінобутаноату.

Вихід =70%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.0 (m, 4H), 1.1-1.35 (m, 13H), 1.4 (s, 19H), 1.55 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.6 (bt, 4H), 3.85 (m, 2H), 4.0 (bs, 4H), 4.1 (q, 2H), 4.3 (m, 1H), 6.4 (t, 1H), 6.75 (d, 1H).

11) трет.-Бутил-4-(5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[3-етоксі-3-оксо-1-фенетилпропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил)тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 19)

Вихідний матеріал: гідрохлорид етил-3-аміно-5-фенілпентаноату.

Вихід =27%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.0 (m, 4H), 1.1 ~ 1.3 (m, 10H), 1.4 (s, 19H), 1.55 (m, 6H), 1.85 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 2.5 (d, 2H), 2.6 (m, 6H), 3.85 (d, 2H), 4.0 (bs, 4H), 4.1 (q, 2H), 4.25 (m, 1H), 6.25 (t, 1H), 6.6 (d, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.2 (t, 2H).

12) Синтез трет.-бутил-4-{3-[[2-[[1-[[1-(адамантиламіно)карбоніл]-(18)-3-бензилокси-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно}карбоніл]-5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]пентил)тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 20)

Ізобутилхлорформіат (1,7г, 12,4ммоль) додають при кімнатній температурі до розчину 2-[[4-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-2-{2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]етил]бутаноїл]аміно]оцтової кислоти (сполука 4) (6,9г, 11ммоль) у 150мл етилацетату і N-метилморфоліну (5г, 49,5ммоль). Одержують суспензію білого кольору. Після перемішування, що тривало протягом 10 хвилин, додають розчин бензил-(3S)-3-аміно-4-(1-адамантиламіно)-4-оксобутаноат трифторацетату (6,9г, 11,2ммоль) у 20мл етилацетату. Перемішування продовжують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додають 2N соляну кислоту. Органічну фазу промивають водою, висушують над сульфатом натрію і випарюють, одержуючи сирий продукт, який очищають за допомогою флеш-хроматографії (дихлорметан/метанол, 20/1), в результаті чого одержують 6,6 г твердої речовини бежевого кольору.

Вихід =68%.

Описаний вище спосіб використовували для одержання наступних сполук:

13) трет.-Бутил-4-{3-[[2-[[1-[[2-(1H-індол-4-іл)етил]аміно]карбоніл]-(1S)-3-бензилокси-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно}карбоніл]-5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 21)

Вихідний матеріал: бензил-(3S)-3-аміно-4-[2-(1 H-індол-4-іл)етиламіно]-4-оксобутаноат трифторацетат.

Вихід =49%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.65 (m, 5H), 2.95 (m, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.78 (dq, 2H), 4.05 (bs, 4H), 4.8 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.3 (t, 1H), 6.8 (t, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.1 (t, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.35 (m, 6H), 7.6 (d, 1H), 8.2 (s, 1H).

14) трет.-Бутил-4-{3-[[2-[[1-[[4-метоксифенетил]аміно]карбоніл]-(1S)-3-бензилокси-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно}карбоніл]-5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 22)

Вихідний матеріал: бензил-(3S)-3-аміно-4-[[4-метоксифенетил]аміно]-4-оксобутаноат трифторацетат.

Вихід =59%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.65 (m, 7H),

3.05 (dd, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (d, 2H), 4.05 (bs, 4H), 4.78 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 6.4 (t, 1H), 6.8 (m, 3H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.4 (m, 5H).

15) трет.-Бутил-4-{3-([2-([1-([3-фенілпропіл)аміно]карбоніл)-(1S)-3-бензилокси-3-оксопропіл)аміно)-2-оксоетил]аміно}карбоніл)-5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]пентил}тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 23)

Вихідний матеріал: бензил-(3S)-3-аміно-4-([3-фенілпропіл)аміно]-4-оксобутаноат трифторацетат.

Вихід =79%.

16) трет.-Бутил-4-{3-([2-([1-([1,3-бензодіоксол-5-ілметил)аміно]карбоніл)-(1S)-3-бензилокси-3-оксопропіл)аміно)-2-оксоетил]аміно}карбоніл)-5-[1-(трет.-бутокси-карбоніл)-4-піперидил]пентил}тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 24)

Вихідний матеріал: бензил-(3S)-3-аміно-4-([1,3-бензодіоксол-5-ілметил)аміно]-4-оксобутаноат трифторацетат.

Вихід =54%.

17) трет.-Бутил-4-{3-([2-([1-([3-метоксифенетил)аміно]карбоніл)-(1S)-3-бензилокси-3-оксопропіл)аміно)-2-оксоетил]аміно}карбоніл)-5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]пентил}тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 25)

Вихідний матеріал: бензил-(3S)-3-аміно-4-([3-метоксифенетил)аміно]-4-оксобутаноат трифторацетат.

Вихід =65%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.95-1.25 (m, 7H), 1.25-1.5 (m, 23H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.65 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 3.05 (dd, 1H), 3.45 (q, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.85 (d, 2H), 4.05 (bs, 4H), 4.78 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 6.48 (t, 1H), 6.75 (m, 3H), 6.9 (t, 1H), 7.4 (m, 6H).

18) трет.-Бутил-4-{3-([2-([1-([2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]карбоніл)-(1S)-3-бензилокси-3-оксопропіл)аміно)-2-оксоетил]аміно}карбоніл)-5-[1-(трет.-бутокси-карбоніл)-4-піперидил]пентил} тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 26)

Вихідний матеріал: бензил-(3S)-3-аміно-4-([2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]-4-оксобутаноат трифторацетат.

Вихід =34%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 5H), 1.15-1.35 (m, 12H), 1.45 (s, 20H), 1.65 (m, 7H), 2.1 (m, 1H), 2.62 (m, 6H), 3.08 (dd, 1H), 3.5 (q, 2H), 3.8 (dd, 2H), 4.0 (bs, 4H), 4.8 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.8 (m, 6H).

19) трет.-Бутил-4-{3-([2-([1-([1-ізопропіл-2-метилпропіл)аміно]карбоніл)-(1S)-3-бензилокси-3-оксопропіл)аміно)-2-оксоетил]аміно}карбоніл)-5-[1-(трет.-бутокси-карбоніл)-4-піперидил]пентил}тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 27)

Вихідний матеріал: бензил-(3S)-3-аміно-4-([1-ізопропіл-2-метилпропіл)аміно]-4-оксобутаноат трифторацетат.

Вихід =59%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.9 (m, 9H), 1.0-1.35 (m, 11H), 1.4 (s, 20H), 1.6 (bs, 6H), 1.79 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.65 (m, 6H), 3.1 (dd, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.9 (d, 2H), 4.05 (bs, 5H), 4.82 (m, 1H), 5.15 (dd, 2H), 6.3 (t, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.3 (m, 6H).

20) трет.-Бутил-4-{3-([2-([1S)-3-(бензилокси)-3-оксо-1-[(4-бензилпіперидино)карбоніл]пропіл)аміно)-2-оксоетил]аміно}карбоніл)-5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]пентил}тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 28)

Вихідний матеріал: бензил-(3S)-3-аміно-4-оксо-4-(4-бензилпіперидино)бутаонат трифторацетат.

Вихід =55%.

C-2. Одержання сполук формули Ib (R₁=H, R₂≠H)

1) Синтез трет.-бутил-4-[(10S)-3-{2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]етил}-10-(етоксикарбоніл)-4,7,12-триоксо-14-феніл-13-окса-5,8,11 -триазатетрадек-1-іл]тетра-гідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 29)

Ізобутилхлорформіат (13г, 95,2ммоль) Додають при кімнатній температурі до розчину 2-[(4-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-2-[2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]етил]бутаноїл)аміно]оцтової кислоти (сполука 4) (46г, 85,2ммоль) у 550мл етилацетату і N-метилморфоліну (19г, 188ммоль) і одержують суспензію. Після перемішування, що тривало протягом 20 хвилин, додають гідрохлорид етил-(2S)-3-аміно-2-[(бензилокси)карбоніл]аміно]пропаноату (26,3г, 86,9ммоль). Перемішування продовжують протягом 18 годин при кімнатній температурі, а потім реакційне середовище промивають водою, 1N соляною кислотою і водою, після чого висушують над сульфатом натрію і випарюють, одержуючи в результаті сирий продукт, який очищають за допомогою флеш-хроматографії (дихлорметан/метанол, 20/1), і в результаті одержують 61г білої твердої речовини.

Вихід =91%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.0 (m, 4H), 1.15 (m, 4H), 1.25 (m, 5H), 1.4 (s, 20H), 1.65 (m, 6H), 2.0 (m, 1H), 2.62 (bt, 4H), 3.62 (bs, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.05 (bs, 4H), 4.2 (bt, 2H), 4.4 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.95 (d, 1H), 6.4 (bs, 1H), 6.9 (bs, 1H), 7.4 (bs, 5H).

Описаний вище спосіб використовували для одержання наступних сполук:

2) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-([2-([2-[(циклогексил-сульфоніл)аміно]-3-метокси-3-оксопропіл)аміно)-2-оксоетил]аміно}карбоніл]пентил] тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 30)

Вихідний матеріал: метил-3-аміно-2-[(циклогексилсульфоніл)аміно]пропаноат трифторацетат.

Вихід =81%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.1-1.5 (m, 31H), 1.6 (m, 6H), 1.7 (bd, 1H), 1.85 (bd, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.2 (bt, 2H), 2.60 (bt, 4H), 2.85 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 4.05 (bs, 4H), 4.2 (m, 1H), 5.7 (d, 1H), 6.55 (t, 1H), 6.95 (t, 1H).

3) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-([2-([2-[(ізопропіл-сульфоніл)аміно]-3-етокси-3-

оксопропіл}аміно)-2-оксоетил}аміно}карбоніл)пентил] тетрагідро-1(2Н)-піридинкарбоксилат (сполука 31)

Вихідний матеріал: етил-3-аміно-2-[(ізопропілсульфоніл)аміно]пропаноат трифторацетат.

Вихід =60%.

¹Н-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.2 (m, 4H), 1.3 (t, 3H), 1.35 (dd, 6H), 1.45 (s, 21H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 3.15 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.95 (t, 2H), 4.05 (bs, 4H), 4.20 (m, 1H), 4.25 (q, 2H), 5.6 (d, 1H), 6.45 (t, 1H), 6.85 (t, 1H).

4) трет.-Бутил-4-{3-[(2-[(1,3-бензотіазол-2-ілсульфоніл)аміно]-3-етоксі-3-оксопропіл)аміно)-2-оксоетил}аміно}карбоніл)-5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]пентил]тетрагідро-1(2Н)-піридинкарбоксилат (сполука 32)

Вихідний матеріал: гідрохлорид етил-3-аміно-2-[(1,3-бензотіазол-2-ілсульфоніл)аміно]пропаноату.

Вихід =43%.

¹Н-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.15 (t, 3H), 1.20 (m, 4H), 1.3 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.60 (m, 6H), 2.10 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 3.70 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.95 (d, 2H), 4.05 (m, 6H), 4.55 (dd, 1H), 6.50 (t, 1H), 6.85 (bs, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H).

5) трет.-Бутил-4-[(11S)-3-{2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]етил}-11-(етоксикарбоніл)-4,8,13-триоксо-15-феніл-14-окса-5,9,12-триазапентадек-1-іл]тетрагідро-1(2Н)-піридинкарбоксилат (сполука 33)

Вихідний матеріал: сполука 5 і гідрохлорид етил-(2S)-3-аміно-2-[(бензилокси)карбоніл]аміно]пропаноату.

Вихід =65%.

¹Н-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.0 (m, 4H), 1.15 (m, 4H), 1.25 (t, 5H), 1.4 (s, 20H), 1.55 (m, 6H), 1.9 (m, 1H), 2.3 (bt, 2H), 2.60 (bq, 4H), 3.4 (m, 2H), 3.6 (t, 2H), 4.0 (bs, 4H), 4.2 (q, 2H), 4.4 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.95 (d, 1H), 6.4 (t, 1H), 6.55 (t, 1H), 7.3 (s, 5H).

6) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[(3-етокси-2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно]-3-оксопропіл)аміно)-1-метил-3-оксопропіл]аміно}карбоніл)пентил]тетрагідро-1(2Н)-піридинкарбоксилат (сполука 34)

Вихідні матеріали: сполука 6 і гідрохлорид етил-(2S)-3-аміно-2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно]пропаноату.

Вихід =75%.

¹Н-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.9 (t, 3H), 1.05 (m, 3H), 1.20 (m, 8H), 1.30 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.60 (m, 6H), 1.95 (m, 1H), 2.40 (dq, 2H), 2.65 (bt, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.05 (m, 5H), 4.30 (m, 1H), 6.05 (d, 1H), 6.65 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)

7) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[(3-етокси-2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно]-3-оксопропіл)аміно)-3-оксо-1-фенілпропіл]аміно}карбоніл)пентил]тетрагідро-1(2Н)-піридинкарбоксилат (сполука 35)

Вихідні матеріали: сполука 7 і гідрохлорид етил-(2S)-3-аміно-2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно]пропаноату.

Вихід =77%.

¹Н-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.95 (t, 3H), 1.0 (m, 4H), 1.10 (m, 4H), 1.30 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.60 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.65 (bd, 4H), 2.70 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 4.00 (m, 6H), 5.40 (m, 1H), 5.85 (d, 1H), 6.40 (m, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.65 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.40 (d, 1H).

8) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[(3R)-3-[(3-етокси-2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно]-3-оксопропіл)аміно}карбоніл]тетрагідро-1(2Н)-піридиніл]карбоніл]пентил]тетрагідро-1(2Н)-піридинкарбоксилат (сполука 36)

Вихідні матеріали: сполука 8 і гідрохлорид етил-(2S)-3-аміно-2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно]пропаноату.

Вихід =67%.

9) Синтез гідрохлориду трет.-Бутил-4-{3-[(2-[(2S)-2-аміно-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно)-2-оксоетил]аміно}карбоніл)-5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]пентил]тетрагідро-1(2Н)-піридинкарбоксилату (сполука 37)

Суміш трет.-бутил-4-[(10S)-3-{2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]етил}-10-(етоксикарбоніл)-4,7,12-триоксо-14-феніл-13-окса-5,8,11-триазатетрадек-1-іл]тетрагідро-1(2Н)-піридинкарбоксилату (сполука 29) (60г, 76,1ммоль), 10% паладію на вугіллі (5г) у 400мл етанолу і 77мл 1N хлористоводневого етанолу гідрогенізують при кімнатній температурі під тиском біля 170кПа (25psi) протягом 30 хвилин. Одержану суміш фільтрують і випарюють, в результаті чого одержують 52г твердої речовини бежевого кольору.

Вихід =99%.

¹Н-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.0 (m, 4H), 1.18 (m, 4H), 1.27 (t, 5H), 1.42 (s, 20H), 1.58 (m, 6H), 2.0 (m, 1H), 2.6 (bt, 4H), 3.35 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.9 (d, 2H), 4.02 (bs, 4H), 4.18 (q, 2H), 6.38 (bt, 1H), 6.72 (bt, 1H).

Описаний вище спосіб використовували для одержання наступних сполук:

10) Синтез трет.-Бутил-4-{3-[(3-[(2S)-2-аміно-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно)-3-оксо-пропіл]аміно}карбоніл)-5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]пентил]тетрагідро-1(2Н)-піридинкарбоксилату (сполука 38)

Вихідний матеріал: сполука 33.

Вихід =97%.

11) Синтез трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[(2-[(2S)-3-етоксі-3-оксо-2-[(фенілсульфоніл)аміно]пропіл]аміно)-2-оксоетил]аміно}карбоніл)пентил]тетрагідро-1(2Н)-піридинкарбоксилат (сполука 39)

трет.-Бутил-4-{3-[(2-[(2S)-2-аміно-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно)-2-оксоетил]аміно}карбоніл)-5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]пентил]тетрагідро-1(2Н)-піридинкарбоксилат (сполука 37) (3,31г, 4,8ммоль) розчиняють в 50мл дихлорметану, що містить триетиламін (1,04г, 5ммоль), а потім додають бензолсульфонілхлорид (0,9г, 5ммоль) при температурі біля 5°C. Після витримання протягом 2 годин при кімнатній температурі додають воду. Органічну фазу промивають 1N HCl, а потім водою, висушують над сульфатом натрію, після чого випарюють, одержуючи сирий продукт, який очищують за допомогою флеш-хроматографії (дихлорметан/метанол, 15/1), одержуючи в результаті 2,8г білої твердої речовини.

Вихід =74%.

¹Н-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 7H), 1.25 (m, 6H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.08 (m, 1H), 2.6 (bs, 4H),

3.5 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 4.0 (m, 9H), 6.28 (t, 1H), 6.62 (t, 1H), 7.1 (t, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.82 (d, 2H).

Описаний вище спосіб використовували для одержання наступних сполук:

12) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-([2-((2S)-3-етоксі-3-оксо-2-[(1,3-бензодіоксол-5-ілкарбоніл)аміно]пропіл)аміно]-2-оксоетил)аміно]карбоніл)пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 40)

Вихідний матеріал: хлорид піперонілової кислоти.

Вихід =74%.

13) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-([2-((2S)-3-етоксі-3-оксо-2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно]пропіл)аміно]-2-оксоетил)аміно]карбоніл)пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 41)

Вихідний матеріал: 2-нафтилсульфонілхлорид.

Вихід =74%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.95 (t, 3H), 1.05 (ш, 4H), 1.2 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.63 (bt, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (q, 2H), 4.0 (m, 7H), 6.3 (bs, 1H), 6.55 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.4 (s, 1H).

14) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-([2-((2S)-3-етоксі-3-оксо-2-[(4-пропілфенілсульфоніл)аміно]пропіл)аміно]-2-оксоетил)аміно]карбоніл)пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 42)

Вихідний матеріал: 4-пропілфенілсульфонілхлорид.

Вихід =78%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.95 (t, 3H), 1.05-1.4 (m, 15H), 1.5 (s, 18H), 1.65 (m, 8H), 2.15 (m, 1H), 2.65 (bt, 6H), 3.45 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 4.0 (m, 9H), 6.0 (d, 1H), 6.55 (t, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.75 (d, 2H).

15) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-([2-((2S)-3-етоксі-3-оксо-2-[(1,1'-біфеніл)-4-ілсульфотл)аміно]пропіл)аміно]-2-оксоетил)аміно]карбоніл)пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 43)

Вихідний матеріал: 4-біфенілсульфонілхлорид.

Вихід =81%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 7H), 1.15 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.4 (s, 20H), 1.55 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.6 (bt, 4H), 3.5 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.85-4.1 (m, 9H), 6.25 (bs, 1H), 6.6 (bt, 1H), 7.05 (bt, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.55 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.85 (d, 2H).

16) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-([2-((2S)-3-етоксі-3-оксо-2-[(1-нафтилсульфоніл)аміно]пропіл)аміно]-2-оксоетил)аміно]карбоніл)пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 44)

Вихідний матеріал: 1-нафтилсульфонілхлорид.

Вихід =92%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.9 (t, 3H), 1.05 (m, 4H), 1.2 (m, 4H), 1.3 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.6 (bt, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (m, 5H), 6.3 (d, 1H), 6.4 (bt, 1H), 6.75 (bt, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.7 (t, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.65 (d, 1H).

17) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-([2-((2S)-3-етоксі-3-оксо-2-[(4-(метилсульфоніл)фенілсульфоніл)аміно]пропіл)аміно]-2-оксоетил)аміно]карбоніл)пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 45)

Вихідний матеріал: 4-(метилсульфоніл)фенілсульфонілхлорид.

Вихід =80%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.0 (m, 4H), 1.1 (t, 3H), 1.2 (m, 4H), 1.3 (m, 2H), 1.4 (m, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, ш), 2.65 (bt, 4H), 3.1 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.9 (d, 2H), 4.0 (m, 7H), 6.6 (bt, 2H), 7.05 (bt, 1H), 8.05 (dd, 4H).

18) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-([2-((2S)-3-етоксі-3-оксо-2-[(2-тієнілсульфоніл)аміно]пропіл)аміно]-2-оксоетил)аміно]карбоніл)пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 46)

Вихідний матеріал: 2-тієнілсульфонілхлорид.

Вихід =78%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.0 (m, 4H), 1.15 (m, 7H), 1.3 (m, 2H), 1.4 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.6 (bt, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (dq, 2H), 4.05 (m, 7H), 6.25 (bs, 1H), 6.55 (bt, 1H), 6.95 (bt, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.55 (dd, 2H).

19) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-([2-((2S)-2-[(4-хлорфеніл)сульфоніл)аміно]-3-етоксі-3-оксопропіл)аміно]-2-оксоетил)аміно]карбоніл)пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 47)

Вихідний матеріал: 4-хлорфенілсульфонілхлорид.

Вихід =63%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.15 (t, 3H), 1.2 (m, 4H), 1.3 (m, 2H), 1.4 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.6 (bt, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 4.0 (m, 9H), 6.1 (bd, 1H), 6.45 (bt, 1H), 6.95 (bt, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.75 (d, 2H).

20) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-([2-((2S)-2-[(4-фторфеніл)сульфоніл)аміно]-3-етоксі-3-оксопропіл)аміно]-2-оксоетил)аміно]карбоніл)пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 48)

Вихідний матеріал: 4-фторфенілсульфонілхлорид.

Вихід =82%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.15 (t, 3H), 1.2 (m, 4H), 1.3 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 4.1 (m, 9H), 6.2 (bs, 1H), 6.55 (bt, 1H), 7.0 (bt, 1H), 7.2 (t, 2H), 7.85 (dd, 2H).

21) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-([2-((2S)-3-етоксі-3-оксо-2-[(6-метокси-2-нафтилсульфоніл)аміно]пропіл)аміно)-2-оксоетил]аміно]карбоніл)пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 49)

Вихідний матеріал: 6-метокси-2-нафтилсульфонілхлорид.

Вихід = 71%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.95 (t, 3H), 1.0 (m, 4H), 1.15 (m, 4H), 1.25 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.6 (bt, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.75 (q, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.0 (m, 8H), 6.05 (bd, 1H), 6.45 (bt, 1H), 6.75 (bt, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.75 (m, 3H), 8.25 (s, 1H).

22) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-([2-((2S)-3-етоксі-3-оксо-2-[(мезитилсульфоніл)аміно]пропіл)аміно)-2-оксоетил]аміно]карбоніл)пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 50)

Вихідний матеріал: мезитилсульфонілхлорид.

Вихід = 67%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.0 (m, 4H), 1.10 (t, 3H), 1.20 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.65 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.65 (s, 6H), 2.67 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.85-4.15 (m, 9H), 5.90 (d, 1H), 6.40 (bt, 1H), 6.70 (bt, 1H), 6.90 (s, 2H).

23) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-([2-((2S)-3-етоксі-3-оксо-2-[(бутилсульфоніл)аміно]пропіл)аміно)-2-оксоетил]аміно]карбоніл)пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 51)

Вихідний матеріал: n-бутилсульфонілхлорид.

Вихід = 66%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.9 (t, 3H), 1.0 (m, 4H), 1.15 (m, 4H), 1.25-1.4 (s, 27H), 1.6 (m, 6H), 1.75 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 3.0 (t, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.9 (t, 2H), 4.05 (bs, 4H), 4.2 (m, 3H), 5.85 (d, 1H), 6.55 (bt, 1H), 7.0 (bt, 1H).

24) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-([2-((2S)-3-етоксі-3-оксо-2-[(4-метилфенілсульфоніл)аміно]пропіл)аміно)-2-оксоетил]аміно]карбоніл)пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 52)

Вихідний матеріал: 4-метилфенілсульфонілхлорид.

Вихід = 68%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.0 (m, 4H), 1.15 (t, 3H), 1.2 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.65 (bt, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.85-4.15 (m, 9H), 5.95 (bd, 1H), 6.5 (bt, 1H), 6.85 (bt, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.7 (d, 2H).

25) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-([2-((2S)-3-етоксі-3-оксо-2-[(3-метилфенілсульфоніл)аміно]пропіл)аміно)-2-оксоетил]аміно]карбоніл)пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 53)

Вихідний матеріал: 3-метилфенілсульфонілхлорид.

Вихід = 86%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.0 (m, 4H), 1.05 (t, 3H), 1.1 (m, 4H), 1.3 (m, 2H), 1.4 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.65 (bt, 4H), 3.4 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.85-4.1 (m, 9H), 5.9 (bs, 1H), 6.45 (bt, 1H), 6.8 (bt, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.6 (m, 2H).

26) трет.-Бутил-4-[(10S)-3-{2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]етил}-10-(етоксикарбоніл)-4,7,12,12-тетраоксо-13-феніл-12λ⁶-тіа-5,8,11-триазатридек-1-іл]тетра-гідро-1 (2H)-піридинкарбоксилат (сполука 54)

Вихідний матеріал: 4-бензилсульфонілхлорид.

Вихід = 49%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.0 (m, 4H), 1.2 (m, 4H), 1.25 (m, 5H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.6 (bt, 4H), 3.5 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.0 (bs, 4H), 4.2 (q, 2H), 4.3 (q, 2H), 5.75 (bd, 1H), 6.4 (bt, 1H), 6.75 (bt, 1H), 7.55 (m, 5H).

27) трет.-Бутил-4-[(10S,13E)-3-{2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидиніл]етил}-10-(етоксикарбоніл)-4,7,12,12-тетраоксо-14-феніл-12λ⁶-тіа-5,8,11-триаза-13-тетрадецен-1-іл]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 55)

Вихідний матеріал: транс-β-стиролсульфонілхлорид.

Вихід = 57%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.0 (m, 4H), 1.1-1.2 (m, 7H), 1.3 (m, 2H), 1.45 (m, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.6 (bt, 4H), 3.5 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.85-4.15 (m, 9H), 5.95 (bs, 1H), 6.5 (bt, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.95 (bt, 1H), 7.35-7.5 (m, 6H).

28) трет.-Бутил-4-[(10S)-3-{2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидиніл]етил}-10-(етоксикарбоніл)-4,7,12,12-тетраоксо-14-феніл-12λ⁶-тіа-5,8,11-триазатетрадек-1-іл]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 56)

Вихідний матеріал: продукт гідрогенізування сполуки 55.

Вихід = 96%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.0 (m, 4H), 1.15 (m, 4H), 1.25 (m, 5H), 1.4 (s, 20H), 1.55 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.6 (bt, 4H), 3.0-3.3 (m, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.9 (d, 2H), 4.05 (bs, 5H), 4.25 (d, 2H), 6.0 (bs, 1H), 6.55 (bt, 1H), 7.0 (bt, 1H), 7.1-7.5 (m, 5H).

29) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-([2-((2S)-3-етоксі-3-оксо-2-((3-трифторметил)феніл)сульфоніл)аміно]пропіл)аміно)-2-оксоетил]аміно]карбоніл)пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 57)

Вихідний матеріал: 3-трифторметилфенілсульфонілхлорид.

Вихід = 77%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.0 (m, 7H), 1.15 (m, 4H), 1.25 (m, 2H), 1.4 (s, 20H), 1.55 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.55 (bt, 4H), 3.5 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.85-4.05 (m, 9H), 6.4 (bs, 1H), 6.55 (bt, 1H), 7.0 (bt, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.05 (s, 1H).

30) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2S]-3-етокси-2-[[3-нітрофеніл]сульфоніл]аміно]-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 58)

Вихідний матеріал: 3-нітрофенілсульфонілхлорид.

Вихід =55%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.0 (m, 4H), 1.15 (t, 3H), 1.2 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 3.65 (m, 2H), 3.9-4.2 (m, 9H), 6.65 (bt, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.7 (t, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.7 (s, 1H).

31) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2S]-3-етокси-2-[[3-метоксифеніл]сульфоніл]аміно]-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 59)

Вихідний матеріал: 4-метоксифенілсульфонілхлорид.

Вихід =55%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.0 (m, 4H), 1.15 (t, 3H), 1.2 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.65 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.9-4.1 (m, 9H), 5.9 (bs, 1H), 6.5 (bt, 1H), 6.85 (bt, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.75 (d, 2H).

32) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2S]-3-етоксі-3-оксо-2-[[8-хінолілсульфоніл]аміно]пропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 60)

Вихідний матеріал: 8-хінолінсульфонілхлорид.

Вихід =55%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.9 (t, 3H), 1.05 (m, 4H), 1.2 (m, 4H), 1.3 (m, 2H), 1.45 (m, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 3.5 (m, 1H), 3.65-4.2 (m, 10H), 6.35 (bt, 1H), 6.65 (bt, 1H), 7.2 (bs, 1H), 7.55 (q, 1H), 7.65 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.05 (d, 1H).

33) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2S]-2-[[3,5-диметил-4-ізоксазоліл]сульфоніл]аміно]-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 61)

Вихідний матеріал: 3,5-диметил-4-ізоксазолілсульфонілхлорид.

Вихід =81%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.2 (m, 7H), 1.3 (m, 2H), 1.45 (m, 20H), 1.65 (in, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 2.65 (bt, 4H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.85-4.1 (m, 9H), 6.4 (bs, 1H), 6.55 (bt, 1H), 7.0 (bt, 1H).

34) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2S]-2-[[5-(диметиламіно)-1-нафтил]сульфоніл]аміно]-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 62)

Вихідний матеріал: 5-диметиламіно-1-нафтилсульфонілхлорид.

Вихід =73%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.9 (t, 3H), 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 2H), 1.45 (m, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.6 (bt, 4H), 2.85 (s, 6H), 3.45 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.8 (m, 4H), 3.9-4.1 (m, 5H), 6.15 (bs, 1H), 6.35 (bt, 1H), 6.6 (bt, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.6 (t, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.55 (d, 1H).

35) трет.-Бутил-4-[3-[[2-[[2S]-2-[[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]сульфо-ніл]аміно]-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]-5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 63)

Вихідний матеріал: 2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-ілсульфонілхлорид.

Вихід =64%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.15~1.4 (m, 9H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (bd, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.65 (bt, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.9-4.2 (m, 9H), 6.85 (bt, 1H), 7.2 (bt, 1H).

36) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2S]-2-[[3-хлорпропіл]сульфоніл]аміно]-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 64)

Вихідний матеріал: 3-хлорпропілсульфонілхлорид.

Вихід =68%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.2 (m, 4H), 1.35 (m, 5H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.65 (bt, 4H), 3.2 (t, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.95 (d, 2H), 4.05 (bs, 4H), 4.25 (q, 3H), 6.1 (bd, 1H), 6.6 (bt, 1H), 7.1 (bt, 1H).

37) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2S]-2-[[4-метокси-1-нафтил]сульфоніл]аміно]-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 65)

Вихідний матеріал: 4-метокси-1-нафтилсульфонілхлорид.

Вихід =71%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.9 (t, 3H), 1.05 (m, 4H), 1.15 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.75~4.05 (m, 9H), 4.1 (s, 3H), 6.2 (d, 1H), 6.35 (bt, 1H), 6.65 (bt, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.7 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.6 (d, 1H).

38) диметокси-2-нафтил]сульфоніл]аміно]-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 66)

Вихідний матеріал: 6,7-диметокси-2-нафтилсульфонілхлорид.

Вихід =63%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.0 (t, 3H), 1.05 (m, 4H), 1.2 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.8-4.1 (m, 15H), 6.0 (d, 1H), 6.5 (bt, 1H), 6.9 (bt, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.25 (s, 1H).

39) трет.-Бутил-4-{5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2-(2S)-2-[[2,4-диметил-1,3-тіазол-5-іл]сульфоніл]аміно]-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл}пентил}тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 67)

Вихідний матеріал: 2,4-диметил-1,3-тіазол-5-ілсульфонілхлорид.

Вихід =54%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.2 (m, 7H), 1.35 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.6 (s, 3H), 2.7 (m, 7H), 3.55 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.85-4.15 (m, 9H), 6.35 (d, 1H), 6.5 (bt, 1H), 6.95 (bt, 1H).

40) трет.-Бутил-4-{5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2-(2S)-2-[[3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]сульфоніл]аміно]-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл}пентил}тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 68)

Вихідний матеріал: 3,5-диметил-1H-піразол-4-ілсульфонілхлорид.

Вихід =50%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.2 (m, 7H), 1.3 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.65 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.4 (s, 6H), 2.65 (bt, 4H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (bs, 2H), 4.05 (m, 6H), 6.4 (bd, 1H), 6.75 (bt, 1H), 7.15 (bs, 1H), 11.8 (bs, 1H).

41) трет.-Бутил-4-{5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2-(2S)-3-етоксі-3-оксо-2-[[3-піридилсульфоніл]аміно]пропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл}пентил}тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 69)

Вихідний матеріал: 3-піридинсульфонілхлорид.

Вихід =61%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.15 (t, 3H), 1.2 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.45 (m, 20H), 1.65 (m, 6H), 2.1 (m, ш), 2.75 (bt, 4H), 3.6 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.9-4.15 (m, 9H), 6.65 (bt, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.15 (bt, 1H), 7.45 (q, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.8 (d, 1H), 9.05 (s, 1H).

42) трет.-Бутил-4-{3-[[2-[[2-(2S)-2-[[1,3-бензодіоксол-5-ілсульфоніл]аміно]-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл}-5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]пентил}тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 70)

Вихідний матеріал: 1,3-бензодіоксол-5-ілсульфонілхлорид.

Вихід =61%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.2 (m, 7H), 1.3 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.65 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.85-4.1 (m, 9H), 6.05 (d, 1H), 6.1 (s, 2H), 6.55 (bt, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.9 (bt, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.4 (d, 1H).

43) трет.-Бутил-4-{5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2-(2S)-2-[[2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілсульфоніл]аміно]-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл}пентил}тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 71)

Вихідний матеріал: 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілсульфонілхлорид.

Вихід =61%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.2 (m, 7H), 1.35 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.65 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.9-4.1 (m, 9H), 4.3 (dd, 4H), 5.95 (bs, 1H), 6.5 (bt, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.3 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H).

44) трет.-Бутил-4-{3-[[2-[[2-(2S)-2-[[1-бензотіофен-2-ілсульфоніл]аміно]-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл}-5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]пентил}тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 72)

Вихідний матеріал: 1-бензотіофен-2-ілсульфонілхлорид.

Вихід =74%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.95 (t, 3H), 1.05 (m, 4H), 1.2 (m, 4H), 1.3 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.85 (m, 4H), 4.05 (m, 5H), 6.45 (bt, 2H), 6.9 (bt 1H), 7.5 (m, 2H), 7.9 (d, ш), 8.2 (d, 1H), 8.25 (s, 1H).

45) трет.-Бутил-4-{5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2-(2S)-2-[[2,5-диметил-3-фурил]сульфоніл]аміно]-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл}пентил}тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 73)

Вихідний матеріал: 2,5-диметил-3-фурилсульфонілхлорид.

Вихід =78%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.2 (m, 7H), 1.3 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.65 (bt, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.85-4.15 (m, 9H), 5.9 (bs, 1H), 6.1 (s, 1H), 6.45 (bt, 1H), 6.85 (bt, 1H).

46) трет.-Бутил-4-{5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2-(2S)-2-[[4-циклогексилфеніл]сульфоніл]аміно]-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл}пентил}тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 74)

Вихідний матеріал: 4-циклогексилфенілсульфонілхлорид.

Вихід =64%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.1 (m, 7H), 1.15-1.5 (m, 30H), 1.6 (m, 6H), 1.8 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.65 (m, 5H), 3.45 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.85-4.15 (m, 9H), 5.9 (bs, 1H), 6.45 (bt, 1H), 6.85 (bt, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.75 (d, 2H).

47) трет.-Бутил-4-{5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2-(2S)-3-[[4-фтор-1-нафтил]сульфоніл]аміно]-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл}пентил}тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 75)

Вихідний матеріал: 4-фтор-1-нафтилсульфонілхлорид.

Вихід =64%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.9 (t, 3H), 1.05 (m, 4H), 1.2 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 3.5 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.8 (q, 2H), 3.85 (bd, 2H), 4.05 (m, 5H), 6.3 (bs, 1H), 6.45 (bt, 1H), 6.8 (bt, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.7 (t, 1H), 7.75 (t, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.65 (d, 1H).

48) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2(2S)-3-етокси-2-[[4-хлор-1-нафтил]сульфоніл]аміно]-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 76)

Вихідний матеріал: 4-хлор-1-нафтилсульфонілхлорид.

Вихід = 63%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.9 (t, 3H), 1.1 (m, 4H), 1.2 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 3.5 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.8 (q, 2H), 3.85 (bd, 2H), 3.95-4.15 (m, 5H), 6.4 (bt, 2H), 6.8 (bt, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 8.4 (d, 1H), 8.7 (d, 1H).

49) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2(2S)-2-[[2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл]сульфоніл]аміно]-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 77)

Вихідний матеріал: 2,3-Дигідро-1-бензофуран-5-ілсульфонілхлорид.

Вихід = 74%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.2 (m, 7H), 1.35 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 3.25 (t, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.85-4.1 (m, 9H), 4.65 (t, 2H), 5.8 (d, 1H), 6.45 (bt, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.65 (s, 1H).

50) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2(2S)-3-етоксі-3-оксо-2-[[4-(2-тієніл)феніл]сульфоніл]аміно]пропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 78)

Вихідний матеріал: 4-(2-тієніл)-фенілсульфонілхлорид.

Вихід = 78%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.1 (m, 7H), 1.2 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.65 (bq, 4H), 3.5 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.9-4.1 (m, 9H), 6.1 (d, 1H), 6.5 (bt, 1H), 6.9 (bt, 1H), 7.1 (t, 1H), 7.4 (dd, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.85 (d, 2H).

51) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2(2S)-3-етоксі-3-оксо-2-[[2-(2-тієніл)феніл]сульфоніл]аміно]пропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 79)

Вихідний матеріал: 2-(2-тієніл)-фенілсульфонілхлорид.

Вихід = 63%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.2 (m, 7H), 1.3 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.65 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 3.5 (m, 2H), 3.8-4.1 (m, 9H), 5.3 (d, 1H), 6.25 (bt, 1H), 6.4 (bt, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.5 (m, 4H), 7.6 (t, 1H), 8.1 (d, 1H).

52) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2(2S)-3-етоксі-3-оксо-2-[[4-(2-фурил)феніл]сульфоніл]аміно]пропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 80)

Вихідний матеріал: 4-(2-фурил)-фенілсульфонілхлорид.

Вихід = 62%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.1 (m, 7H), 1.2 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.65 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 3.5 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.85-4.1 (m, 9H), 6.05 (bs, 1H), 6.5 (bt, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.8 (d, 2H).

53) трет.-Бутил-4-[3-[[2-[[2(2S)-2-[[1-бензофуран-2-іл]сульфоніл]аміно]-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]-5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 81)

Вихідний матеріал: 1-бензофуран-2-ілсульфонілхлорид.

Вихід = 52%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.1 (m, 7H), 1.2 (m, 4H), 1.3 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 3.65 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.9-4.15 (m, 8H), 4.25 (m, 1H), 6.45 (bt, 1H), 6.9 (bt, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.7 (d, 1H).

54) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2(2S)-3-етоксі-3-оксо-2-[[2-нафтилметил]сульфоніл]аміно]пропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 82)

Вихідний матеріал: 2-нафтилметансульфонілхлорид.

Вихід = 61%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.1 (t, 3H), 1.2 (m, 4H), 1.3 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, ш), 2.65 (bt, 4H), 3.4 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.75-4.1 (m, 9H), 4.4 (q, 2H), 5.7 (bs, 1H), 6.4 (bt, 1H), 6.7 (bt, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.8 (m, 4H).

55) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2(2S)-2-[[2,3-дигідро-1H-інден-5-іл]сульфоніл]аміно]-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 83)

Вихідний матеріал: 5-індансульфонілхлорид.

Вихід = 62%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.1 (t, 3H), 1.2 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.1 (t, 2H), 2.65 (bt, 4H), 2.95 (t, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.85-4.1 (m, 9H), 5.85 (d, 1H), 6.45 (bt, 1H), 6.8 (bt, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.65 (s, 1H).

56) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-[[2-[[2(2S)-3-етоксі-3-оксо-2-[[5-феніл-2-тієніл]сульфоніл]аміно]пропіл]аміно]-2-оксоетил]аміно]карбоніл]пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 84)

Вихідний матеріал: 5-феніл-2-тіофенсульфонілхлорид.

Вихід = 60%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.15 (t, 3H), 1.2 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H),

2.05 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.9-4.15 (m, 9H), 6.4 (bt, 1H), 6.8 (bt, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.55 (m, 3H).

57) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-([2-((2S)-3-етоксі-3-оксо-2-((5,6,7,8-тетрагідро-2-нафтенілсульфоніл)аміно)пропіл]аміно)-2-оксоетил]аміно}карбоніл)пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 85)

Вихідний матеріал: 5,6,7,8-тетрагідро-2-нафталінсульфонілхлорид.

Вихід = 12%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.1 (t, 3H), 1.2 (m, 4H), 1.3 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 1.8 (bs, 4H), 2.1 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 2.8 (bs, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.85-4.15 (m, 9H), 5.9 (bs, 1H), 6.5 (ht, 1H), 6.85 (bt, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.65 (s, 1H).

58) трет.-Бутил-4-[(10S,13E)-3-{2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]етил}-10-(етоксикарбоніл)-4,7,12,12-тетраоксо-12λ⁶-тіа-5,8,11-триаза-13-гептпдецен-1-іл]тетра-гідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 86)

Вихідний матеріал: (E)-1-пентенілсульфонілхлорид.

Вихід = 21%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.9 (t, 3H), 1.05 (m, 4H), 1.2 (m, 4H), 1.27 (t, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.2 (q, 2H), 2.65 (bt, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.85-4.10 (m, 7H), 4.2 (q, 2H), 5.65 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 6.45 (bt, 1H), 6.75 (dt, 1H), 6.8 (bt, 1H).

59) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-пшеридил]-3-([3-((3S)-3-етоксі-2-((2-нафтилсульфоніл)аміно)-3-оксопропіл]аміно)-3-оксопропш]аміно}карбоніл)пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 87)

Вихідний матеріал: сполука 38 і 2-нафтилсульфонілхлорид.

Вихід = 76%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.95 (t, 3H), 1.05 (m, 4H), 1.2 (m, 4H), 1.30 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.0 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.65 (bq, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.85 (q, 2H), 4.0 (bs, 4H), 4.1 (bs, 1H), 6.0 (bd, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.95 (d,2H),8.4(s, 1H).

60) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-([3-((3S)-3-етоксі-3-оксо-2-[(фенілсульфоніл)аміно]пропіл]амшо)-3-оксопропіл]амшо}карбонш)пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 88)

Вихідний матеріал: сполука 38 і 2-бензолсульфонілхлорид.

Вихід = 76%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.05 (m, 4H), 1.1 (t, 3H), 1.2 (m, 4H), 1.30 (m, 2H), 1.45 (s, 20H), 1.6 (m, 6H), 2.0 (m, 1H), 2.4 (t, 2H), 2.65 (bt, 4H), 3.4 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 4.0 (q, 2H), 4.05 (bs, 4H), 5.9 (d, ш), 6.5 (m, 2H), 7.5 (t, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.85 (d, 1H).

61) трет.-Бутил-4-[(10S)-3-{2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]етил]-13-(7,7-диметил-2-оксобіцикло[2.2.1]гепт-1-ил)-10-(етоксикарбоніл)-4,7,12,12-тетраоксо-12λ⁶-тіа-5,8,11-триазатридек-1-іл]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 89)

Відповідно до способу, описаного для сполуки 29, починаючи з гідрохлориду етил-(2S)-3-аміно-2-([(7,7-диметил-2-оксобіцикло[2.2.1]гепт-1-ил)метил]сульфоніл)аміно)пропа-ноату і сполуки 4.

Вихід = 78%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.90 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.05 (m, 4H), 1.20 (m, 4H), 1.30 (t, 5H), 1.45 (s, 20H), 1.55 (m, 6H), 1.95 (t, 3H), 2.05 (m, 2H), 2.15 (t, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.65 (bt, 4H), 3.00 (d, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.95 (dq, 2H), 4.05 (bs, 4H), 4.20, (q, 2H), 4.30 (m, 1H), 6.40 (t, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.70 (t, 1H).

62) (2R)-3-([2-([4-[1-(трет.-Бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-2-{2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]етил]бутаноїл]аміно]ацетил]аміно)-2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно]пропанова кислота (сполука 90).

Ізобутилхлорформіат (3,3г, 24,2ммоль) додають при кімнатній температурі до розчину 2-[(4-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-2-{2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]етил]бутаноїл]аміно]оцтової кислоти (сполука 4) (10,8г, 20ммоль) у 200мл THF (тетрагідрофурану) і N-метилморфоліну (5г, 49,5ммоль). Одержують суспензію. Після 20-хвилинного перемішування додають суміш (2R)-3-аміно-2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно]пропанової кислоти (8г, 25ммоль) і води (80мл), при 0°C. Перемішування продовжують при температурі 0~5°C протягом 30 хвилин, а потім при кімнатній температурі протягом 18 годин. Тетрагідрофуран випарюють, а водний розчин підкислюють до pH 2 1N соляною кислотою. Суміш екстрагують ефіром. Екстракти промивають водою, висушують над сульфатом натрію і випарюють, одержуючи в результаті сирий продукт, який очищають за допомогою флеш-хроматографії (дихлорметан/метанол/оцтова кислота, у співвідношенні 10:0,5:0,5), з одержанням 8,3г твердої речовини бежевого кольору.

Вихід = 51%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 1.0 (m, 4H), 1.15 (m, 4H), 1.25 (m, 2H), 1.4 (s, 20H), 1.55 (bd, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.6 (bq, 4H), 3.6 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.8-4.1 (m, 7H), 6.6 (d, 1H), 6.95 (bt, 1H), 7.25 (bt, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.85 (t, 2H), 7.95 (t, 2H), 8.45 (s, 1H).

D. Одержання сполук формули Ib згідно з шляхом реакції a₂: реакція кислоти формули IV з аміном формули V

63) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-([2-([3-етоксі-2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно]-3-оксопропіл]аміно)-2-оксо-1-фенілетил]аміно}карбоніл)пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 91)

Гідрохлорид етил-3-[(2-аміно-2-фенілетаноїл)аміно]-2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно]пропаноату (1,7г, 3ммоль) і діізопропілетиламін (0,8г, 6,2ммоль) додають при кімнатній температурі до розчину 4-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-2-{2-[1-(¹H)-4-піперидил]етил]бутаноїлфториду (див. синтез B-1) (1,55г, 3ммоль) у 50мл дихлорметану. Після перемішування, що тривало протягом 3 годин, додають воду. Органічну фазу промивають водою, висушують над сульфатом натрію і випарюють, одержуючи сирий продукт, який очищають

за допомогою флеш-хроматографії (дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1), одержавши у результаті 1,2г білої твердої речовини.

Вихід =44%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.95 (m, 3H), 1.00 (m, 4H), 1.20 (m, 4H), 1.40 (m, 2H), 1.47 (s, 20H), 1.60 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.60 (bd, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.99 (m, 4H), 5.45 (m, 1H), 5.75 (dd, 1H), 6.40 (dt, 1H), 6.85 (dd, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.52 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.95 (m, 3H), 8.37 (d, 1H).

Цей спосіб використовували для одержання наступної сполуки:

64) трет.-Бутил-4-[5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-3-{{2-{{3-етокси-2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно]-3-оксопропіл}аміно)-1-метил-2-оксоетил}аміно}карбоніл] пентил]тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 92)

Вихідний матеріал: гідрохлорид етил-3-[(2-амінопропаноїл)аміно]-2-[(2-нафтил-сульфон і л)аміно] пропаноату.

Вихід =71%.

¹H-ЯМР (400MHz, CDCl₃): δ 0.95 (t, 3H), 1.05 (m, 4H), 1.20 (m, 4H), 1.30 (d, 5H), 1.45 (s, 20H), 1.60 (m, 6H), 2.00 (m, 1H), 2.65 (bs, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 4.08 (m, 4H), 4.50 (m, 1H), 6.10 (bd, 1H), 6.30 (d, ш), 6.90 (t, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)

Приклад 1

Гідрохлорид етил-3-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-3-[[2-{{4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно}ацетил]аміно]пропаноату (CRL42725)

трет.-Бутил-4-{3-[[1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил}аміно карбоніл]-5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]пентил} тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилат (сполука 9) (3,3г, 4,35ммоль) розчиняють у 5мл діоксану, а потім додають 10мл 4N розчину діоксан-соляної кислоти. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, а потім відокремлюють діоксан шляхом відстоювання. Додають ефір і потім відокремлюють його також за допомогою відстоювання, після чого одержаний матеріал випарюють до сухого стану. Одержують білий порошок, який розчиняють приблизно у 150мл води, потім фільтрують, і фільтрат піддають сушінню виморожуванням, одержуючи в результаті 2,4г білої твердої речовини.

Вихід =87%.

MS (ES): m/z 559 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, CD₃OD): δ 1.1 (m, 7H), 1.25 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (m, 6H), 3.2 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 4.0 (q, 2H), 5.12 (q, 1H), 6.0 (s, 2H), 6.8 (dd, 2H), 6.95 (s, 1H), 8.1 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.8 (bs, 2H), 9.1 (bs, 2H).

Спосіб, описаний у прикладі 1, використовували для одержання наступних сполук:

Приклад 2

Дигідрохлоридетил-3-[3-(2-етоксі-2-оксоетокси)феніл]-3-[[2-{{4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно}ацетил]аміно]пропаноату (CRL42640)

Вихідний матеріал: сполука 13.

Вихід =92%.

¹H-ЯМР (400MHz, CD₃OD): δ 1.3 (t, 3H), 1.45 (m, 13H), 1.7 (m, 4H), 1.95 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 3.0 (m, 6H), 3.4 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.8 (s, 2H), 5.42 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.35 (t, 1H).

Приклад 3

Дигідрохлоридетил-3-[3-(3-метоксифеніл)-3-[[2-{{4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно}ацетил]аміно]пропаноату (CRL42661)

Вихідний матеріал: сполука 14.

Вихід =93%.

¹H-ЯМР (400MHz, CD₃OD): δ 1.3 (t, 3H), 1.5 (m, 17H), 2.0 (m, 4H), 2.33 (m, ш), 3.0 (m, 6H), 3.4 (m, 4H), 3.9 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 4.2 (m, 2H), 5.42 (t, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.05 (bs, 2H), 7.32 (t, 1H).

Приклад 4

Дигідрохлорид етил-(2S)-2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно]-3-[[2-{{4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно}ацетил]аміно]пропаноату (CRL42968)

Вихідний матеріал: сполука 41.

Вихід =100%.

[α]_D²⁰ -16.5 (C=0.97, H₂O).

MS (ES): m/z 644 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 0.85 (t, 3H), 1.1 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.2 (m, 5H), 3.3 (m, 1H), 3.6 (m, 4H), 3.95 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 8.0~8.2 (m, 5H), 8.4 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.85 (bd, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 5

Дигідрохлорид 3-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-3-[[2-{{4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно}ацетил]аміно]пропаної кислоти (CRL42630)

1г (23,8ммоль) моногідрату гідроксиду літію додають до розчину трет.-бутил-4-{3-[[1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-3-етоксі-3-оксопропіл]аміно]-2-оксоетил}амінокарбоніл]-5-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]пентил}тетрагідро-1(2H)-піридинкарбоксилату (сполука 9) (7,6г, 10ммоль) у 80мл тетрагідрофурану та 20мл води. Після 4 годин витримання при кімнатній температурі органічний розчинник випарюють. Додають воду, і суміш підкислюють до pH 2, а потім екстрагують етилацетатом. Екстракти промивають водою і висушують над сульфатом натрію. Фільтрат випарюють, одержуючи 6,3г кислоти.

Одержану в такий спосіб кислоту розчиняють у 10мл етилацетату, а потім додають 50мл 3N розчину етилацетат-соляної кислоти. Перемішування продовжують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Суміш розділяють шляхом відстоювання. Після додавання води (біля 200мл), з наступним сушінням

виморожуванням, одержують 4,7г білої твердої речовини.

Вихід =78%.

MS(ES):m/z531(M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, CD₃OD): δ 1.5 (m, 12H), 1.95 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.75 (bs, 2H), 2.9 (m, 4H), 3.3 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 5.29 (bs, 1H), 5.95 (s, 2H), 6.8 (d, 2H), 6.85 (m, 3H).

Спосіб, описаний у прикладі 5, використовували для одержання наступних сполук:

Приклад 6

Дигідрохлорид 3-(4-ізопропілфеніл)-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL42548)

Вихідний матеріал: сполука 10.

Вихід =98%.

MS-Cl: m/z 529 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, CD₃OD): δ 1.5 (m, 16H), 1.65 (m, 4H), 1.95 (m, 5H), 2.35 (m, 1H), 3.0 (m, 6H), 3.4 (m, 4H), 3.95 (m, 2H), 5.4 (t, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.38 (d, 2H).

Приклад 7

Дигідрохлорид 3-(4-метоксифеніл)-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL42549)

Вихідний матеріал: сполука 11.

Вихід =98%.

MS-Cl: m/z 517(M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, CD₃OD): δ 1.5 (m, 14H), 1.95 (m, 4H), 2.16 (m, 1H), 2.9 (dq, 2H), 3.0 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 5.35 (t, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.35 (d, 2H).

Приклад 8

Дигідрохлорид 3-(3,4-диметоксифеніл)-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL42590)

Вихідний матеріал: сполука 12.

Вихід =80%.

MS-Cl:m/z 547(M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, CD₃OD): δ 1.15-1.65 (m, 14H), 1.8 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.85 (m, 6H), 3.3 (bs, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 5.25 (t, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.95 (d, 1H).

Приклад 9

Дигідрохлорид 3-[(3-карбоксиметокси)феніл]-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL42639)

Вихідний матеріал: сполука 13.

Вихід =79%.

¹H-ЯМР (400MHz, CD₃OD): δ 1.2-1.65 (m, 14H), 1.85 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.7-3.0 (m, 6H), 3.3 (bs, 4H), 3.78 (d, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.3 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.25 (t, 1H).

Приклад 10

Дигідрохлорид 3-(3-метоксифеніл)-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL42660)

Вихідний матеріал: сполука 14.

Вихід =81%.

MS(ES):m/z 517(M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, CD₃OD): δ 1.4 (m, 8H), 1.55 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.95 (bs, 4H), 2.3 (m, 1H), 2.9 (dd, 2H), 3.0 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 5.4 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.3 (t, 1H).

Приклад 11

Дигідрохлорид 3-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-3-[[2-((4-(4-шперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL42718)

Вихідний матеріал: сполука 15.

Вихід =84%.

MS (ES): m/z 545 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆+D₂O): δ 1.1 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 2.75 (m, 4H), 3.15 (bd, 4H), 3.7 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 5.05 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.78 (d, 2H).

Приклад 12

Тригідрохлорид 3-(3-піридил)-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-пшеридил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL42722)

Вихідний матеріал: сполука 16.

Вихід =95%.

MS (ES): m/z 488 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.85 (m, 4H), 2.9 (bd, 2H), 3.15 (m, 4H), 3.7 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 8.1 (bs, 1H), 8.25 (bs, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.85 (bs, 1H), 8.95 (m, 4H), 9.2 (bs, 2H).

Приклад 13

Дигідрохлорид 3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетал]аміно]пропанової кислоти (CRL43040)

Вихідний матеріал: сполука 17.

Вихід =100%.

MS(ES):m/z411(M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (bd, 4H), 2.15 (m, ш), 2.35 (t, 2H), 2.75 (bq, 4H), 3.15 (bd, 4H), 3.25 (q, 2H), 3.65 (d, 2H), 7.9 (t, 1H), 8.15 (t, 1H), 8.85 (bq,2H), 9.15 (bd,2H).

Приклад 14
Дигідрохлорид 3-{{2-{{4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно}ацетил} аміно}бутанової
кислоти (CRL43041)
Вихідний матеріал: сполука 18.
Вихід =100%.
MS (ES): m/z 425 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (d, 3H), 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.25 (q, 1H), 2.45 (q, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.15 (bd, 4H), 3.6 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.1 (t, 1H), 8.8 (bq, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 15
Дигідрохлорид 5-феніл-3-{{2-{{4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно}ацетил}аміно}пентанової кислоти (CRL43042)
Вихідний матеріал: сполука 19.
Вихід =100%.
MS(ES):m/z515(M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (m, 6H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.15 (bd, 4H), 3.7 (bq, 2H), 4.05 (m, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.25 (t, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.2 (t, 1H), 8.8 (bs, 2H), 9.15 (bd, 2H).

Приклад 16
Дигідрохлорид (3S)-4-(1-адамантиламіно)-4-оксо-3-{{2-{{4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно}ацетил}аміно}бутанової кислоти (CRL42592)
Вихідний матеріал: сполука 20.
Вихід =94%.
MS (ES): m/z 588 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, CD₃OD): δ 1.25 (m, 10H), 1.5 (m, 4H), 1.6 (s, 6H), 1.82 (bd, 4H), 1.9 (bs, 9H), 2.2 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.86 (bt, 4H), 3.25 (bd, 4H), 3.7 (d, 2H), 4.5 (t, 1H).

Приклад 17
Дигідрохлорид (3S)-4-{{2-{{1H-індол-4-іл}етил}аміно}-4-оксо-3-{{2-{{4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно}ацетил}аміно} бутанової кислоти (CRL42678)
Вихідний матеріал: сполука 21.
Вихід =100%.
MS (ES): m/z 597 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (m, 4H), 2.2 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.75 (m, 6H), 3.15 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.75 (bs, 2H), 4.6 (m, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.2 (bs, 2H), 8.9 (bs, 2H), 9.2 (bs, 2H), 10.9(bs, 1H).

Приклад 18
Дигідрохлорид (3S)-4-{{4-(метоксифеніл)етиламіно}-4-оксо-3-{{2-{{4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно}ацетил}аміно} бутанової кислоти (CRL42694)
Вихідний матеріал: сполука 22.
Вихід =97%.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.8 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.75 (bd, 4H), 3.15 (bd, 6H), 3.7 (s, 5H), 4.55 (m, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 8.1 (d, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.95 (bd, 2H), 9.2 (bd, 2H).

Приклад 19
Дигідрохлорид (3S)-4-(3-фенілпропіламіно)-4-оксо-3-{{2-{{4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно}ацетил}аміно} бутанової кислоти (CRL42719)
Вихідний матеріал: сполука 23.
Вихід =100%.
MS (ES): m/z 572 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (m, 6H), 2.15 (m, 1H), 2.55 (m, 4H), 2.75 (bd, 4H), 3.05 (m, 2H), 3.2 (bd, 4H), 3.7 (d, 2H), 4.55 (m, 1H), 7.2 (m, 5H), 8.15 (m, 3H), 8.9 (bs, 2H), 9.15 (bs, 2H).

Приклад 20
Дигідрохлорид (3S)-4-{{1,3-іоксол-5-ілметил}аміно}-4-оксо-3-{{2-{{4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]-бутаноїл}аміно}ацетил}аміно}бутанової кислоти (CRL42720)
Вихідний матеріал: сполука 24.
Вихід =90%.
MS (ES): m/z 588 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.55 (bs, 2H), 2.75 (bd, 4H), 3.15 (d, 4H), 3.7 (d, 2H), 4.15 (d, 2H), 4.6 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 6.7 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.55 (t, 1H), 8.9 (bs, 2H), 9.15 (bs, 2H).

Приклад 21
Дигідрохлорид (3S)-4-{{3-метоксифеніл}аміно}-4-оксо-3-{{2-{{4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно}ацетил}аміно}бутанової кислоти (CRL42721)
Вихідний матеріал: сполука 25.
Вихід =100%.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.5 (m, 4H), 2.7 (m, 6H), 3.15 (m, 6H), 3.7 (s, 5H), 4.55 (m, 1H), 6.75 (s, 3H), 7.15 (t, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.2 (bs, 2H), 8.9 (bs, 2H), 9.15 (bs, 2H).

Приклад 22

Дигідрохлорид (3S)-4-[(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]-4-оксо-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно]ацетил]аміно}бутанової кислоти (CRL42726)
Вихідний матеріал: сполука 26.
Вихід =100%.
MS (ES): m/z 526 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (m, 7H), 1.25 (m, 7H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.7 (bd, 4H), 3.1 (bd, 4H), 3.3 (q, 1H), 3.7 (bs, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 8.05-8.5 (m, 3H), 8.9 (bs, 2H), 9.15 (bs, 2H).

Приклад 23
Дигідрохлорид (3S)-4-[(1-ізопропіл)-2-метилпропіл]аміно]-4-оксо-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно]ацетил]аміно}бутанової кислоти (CRL42727)
Вихідний матеріал: сполука 27.
Вихід =89%.
MS (ES): m/z 552 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 0.8 (m, 9H), 1.15 (m, 11H), 1.25 (m, 4H), 1.85 (m, 6H), 2.15 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.75 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.7 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 8.3 (m, 2H), 8.95 (bs, 2H), 9.2 (bs, 2H).

Приклад 24
Дигідрохлорид (2S)-2-[[бензилокси]карбоніл]аміно]-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно]ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL42717)
Вихідний матеріал: сполука 29.
Вихід =97%.
[α]_D-8(C=2,2,H₂O).
MS (ES): m/z 560 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.8 (bd, 4H), 3.2 (bd, 4H), 3.3 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.1 (q, 1H), 5.05 (s, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.55 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (bs, 2H), 9.2 (bs, 2H).

Приклад 25
Дигідрохлорид 2-[(1,3-бензодіоксол-5-ілкарбонш)аміно]-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно]ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL42731)
Вихідний матеріал: сполука 40.
Вихід =100%.
MS (ES): m/z 574 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (m, 4H), 2.2 (m, 1H), 2.75 (m, 4H), 3.2 (bd, 4H), 3.48 (m, 1H), 3.65 (m, 3H), 4.45 (m, 1H), 6.1 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.25 (bd, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.95 (bs, 2H), 9.2 (bs, 2H).

Приклад 26
Дигідрохлорид 2-[(фенілсульфоніл)аміно]-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно]ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL42724)
Вихідний матеріал: сполука 39.
Вихід =95%.
MS-Cl: m/z 566 (M)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (m, 4H), 2.2 (m, 1H), 2.75 (m, 4H), 3.15 (bd, 4H), 3.25 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 7.6 (m, 3H), 7.8 (m, 2H), 8.05 (bd, 2H), 8.25 (d, 1H), 9.0 (bd, 2H), 9.25 (bd, 2H).

Приклад 27
Дигідрохлорид (2S)-2-[(2-нафтисульфоніл)аміно]-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно]ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL42796)
Вихідний матеріал: сполука 41.
Вихід =91%.
[α]_D-10,1 (C = 0,86, H₂O).
MS(ES):m/z616(M + H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.7 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bd, 4H), 3.2 (bd, 5H), 3.4 (m, 1H), 3.55 (dq, 2H), 3.95 (q, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 8.0 (m, 3H), 8.15 (dd, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.7 (bs, 2H), 8.95 (bd, 2H).

Приклад 28
Дигідрохлорид 2-[[4-пропілфеніл]сульфоніл]аміно]-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно]ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL42811)
Вихідний матеріал: сполука 42.
Вихід =94%.
MS (ES): m/z 608 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 0.85 (t, 3H), 1.15 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.35 (m, 4H), 1.6 (q, 2H), 1.7 (m, 4H), 2.1(m, 1H), 2.65 (t, 2H), 2.75 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.0 (t, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.8 (bd, 2H), 9.05(bd, 2H).

Приклад 29
Дигідрохлорид (3S)-4-оксо-4-(4-бензилпіперидино)-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-шперидил)етил]бутаноїл)аміно]ацетил]аміно}бутанової кислоти (CRL42591)
Вихідний матеріал: сполука 28.
Вихід =89%.
MS(ES):m/z612(M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, CD₃OD): δ 1.3-1.6 (m, 12H), 1.9 (m, 6H), 2.26 (m, 1H), 2.55 (m, 4H), 2.92 (m, 6H), 3.45 (m, 6H), 3.85 (bd, 2H), 4 (bt, 1H), 4.4 (bd, 1H), 5.2 (bs, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.25 (t, 2H).

Приклад 30
Дигідрохлорид 2-[[[1,1-біфеніл]-4-ілсульфоніл]аміно]-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL42913)
Вихідний матеріал: сполука 43.
Вихід =96%.
MS (ES): m/z 642 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.30 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.20 (bd, 5H), 3.40 (m, 1H), 3.60 (dq, 2H), 3.9 (m, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.5 (t, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.85 (s, 4H), 8.05 (bs, 2H), 8.3 (d, 1H), 8.9 (bq, 2H), 9.15 (bd, 2H).

Приклад 31
Дигідрохлорид 2-[[[1-нафтилсульфоніл]аміно]-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL42914)
Вихідний матеріал: сполука 44.
Вихід =96%.
MS(ES):m/z616(M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.05 (m, 4H), 1.2 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.1 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.15 (bd, 5H), 3.3 (m, 1H), 3.45 (dq, 2H), 3.85 (q, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.75 (bs, 2H), 9.0 (bd, 2H).

Приклад 32
Дигідрохлорид 2-[[[4-(метилсульфоніл)феніл]сульфоніл]аміно]-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL42969)
Вихідний матеріал: сполука 45,
Вихід =91%.
MS (ES): m/z 644 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.1 (m, 1H), 2.7 (bq, 4H), 3.15 (bd, 5H), 3.25 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.55 (dq, 2H), 3.9 (m, 1H), 7.95-8.1 (m, 6H), 8.55 (d, 1H), 8.8 (bq, 2H), 9.05 (bd, 2H).

Приклад 33
Дигідрохлорид 2-[[[2-тієнілсульфоніл]аміно]-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL42985)
Вихідний матеріал: сполука 46.
Вихід =97%.
MS (ES): m/z 572 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.05 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.7 (bq, 4H), 3.15 (bd, 5H), 3.35 (m, 1H), 3.55 (dq, 2H), 3.85 (q, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.9 (t, 1H), 8.0 (t, 1H), 8.05 (t, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.8 (bq, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 34
Дигідрохлорид 2-[[[4-хлорфеніл]сульфоніл]аміно]-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL42986) Вихідний матеріал: сполука 47.
Вихід =92%.
MS (ES): m/z 600 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.1 (m, 1H), 2.7 (bq, 4H), 3.15 (bd, 5H), 3.3 (m, 1H), 3.55 (dq, 2H), 3.8 (q, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.05 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.85 (bq, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 35
Дигідрохлорид 2-[[[4-фторфеніл]сульфоніл]аміно]-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL42999)
Вихідний матеріал: сполука 48.
Вихід =97%.
MS (ES): m/z 584 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.2 (bd, 5H), 3.35 (m, 1H), 3.6 (dq, 2H), 3.85 (m, 1H), 7.4 (t, 2H), 7.85 (dd, 2H), 8.05 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.8 (bq, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 36
Дигідрохлорид (2S)-2-[[[6-метокси-2-нафтил]сульфоніл]аміно]-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43000)
Вихідний матеріал: сполука 49.
Вихід =90%.
[α]_D-10(C=1, H₂O).
MS (ES): m/z 646 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.2 (bd, 5H), 3.35 (m, 1H), 3.6 (dq, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 7.3 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.05 (m, 3H), 8.25(d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.8(bq, 2H), 9.1(bd, 2H).

Приклад 37
Дигідрохлорид 2-[[[мезитилсульфоніл]аміно]-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43031)
Вихідний матеріал: сполука 50.
Вихід =98%.

MS (ES): m/z 608 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.55 (s, 6H), 2.75 (bq, 4H), 3.2 (bd, 5H), 3.35 (m, 1H), 3.55 (dq, 2H), 3.8 (q, 1H), 7.0 (s, 2H), 8.0 (m, 3H), 8.85 (bq, 2H), 9.15 (bd, 2H).

48

Приклад 38

Дигідрохлорид (2S)-2-[(бутилсульфоніл)аміно]-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно)ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43032)

Вихідний матеріал: сполука 51.

Вихід =90%.

[α]_D-10,5(C=1, H₂O).

MS (ES): m/z 546 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 0.9 (t, 3H), 1.15 (m, 4H), 1.25-1.5 (m, 12H), 1.6-1.75 (m, 6H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.0 (m, 2H), 3.15 (bd, 4H), 3.25 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.7 (dq, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.6 (d, 1H), 8.05 (t, 1H), 8.15 (t, 1H), 8.85 (bq, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 39

Дигідрохлорид 2-[(4-метилфеніл)сульфоніл]аміно-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно)ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43033)

Вихідний матеріал: сполука 52.

Вихід =87%.

MS (ES): m/z 580 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.75 (bq, 4H), 3.15 (bd, 5H), 3.35 (m, 1H), 3.55 (dq, 2H), 3.8 (q, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 8.0 (t, 1H), 8.05 (t, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.8 (bq, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 40

Дигідрохлорид 2-[(3-метилфеніл)сульфоніл]аміно-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил] бутаноїл}аміно)ацетил]аміно} пропанової кислоти (CRL43043)

Вихідний матеріал: сполука 53.

Вихід =99%.

MS (ES): m/z 580 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.1 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.7 (bq, 4H), 3.15 (bd, 5H), 3.3 (m, 1H), 3.5 (dq, 2H), 3.8 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 8.0 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.8 (bq, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 41

Дигідрохлорид 2-[(бензилсульфоніл)аміно]-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно)ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43055)

Вихідний матеріал: сполука 54.

Вихід =99%.

MS (ES): m/z 580 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.15 (bd, 4H), 3.35 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.7 (d, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.6 (d, 1H), 8.1 (t, 1H), 8.15 (t, 1H), 8.85 (bq, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 42

Дигідрохлорид 2-[(E)-2-фенілетеніл]сульфоніл]аміно-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно)ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43057)

Вихідний матеріал: сполука 55.

Вихід =100%.

MS (ES): m/z 592 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.15 (bd, 4H), 3.3 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (d, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.9 (bq, 2H), 9.15 (bd, 2H).

Приклад 43

Дигідрохлорид 2-[(2-фенетилсульфоніл)аміно]-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно)ацетил]аміно} пропанової кислоти (CRL43056)

Вихідний матеріал: сполука 56.

Вихід =96%.

MS (ES): m/z 594 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 2.95 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.15 (bd, 5H), 3.3 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.8 (d, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.9 (bq, 2H), 9.15 (bd, 2H).

Приклад 44

Дигідрохлорид 2-[(3-(трифторметил)феніл)сульфоніл]аміно-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-

піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43058)

Вихідний матеріал: сполука 57.

Вихід =93%.

MS (ES): m/z 634 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO): δ 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.75 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.2 (bd, 5H), 3.4 (m, 1H), 3.6 (dq, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.85 (t, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.05 (m, 4H), 8.6 (t, 1H), 8.85 (bq, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 45

Дигідрохлорид 2-({(3-нітрофеніл)сульфоніл)аміно}-3-{{2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43059)

Вихідний матеріал: сполука 58.

Вихід =90%.

MS (ES): m/z 611 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.2 (bd, 5H), 3.35 (m, 1H), 3.6 (dq, 2H), 3.9 (m, 1H), 7.9 (t, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.2 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.85 (bq, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 46

Дигідрохлорид 2-({(4-метоксифеніл)сульфоніл)аміно}-3-{{2-({4-(4-пшеридил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43060)

Вихідний матеріал: сполука 59.

Вихід =95%.

MS (ES): m/z 596 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.2 (bd, 5H), 3.35 (m, 1H), 3.6 (dq, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 7.1 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 8.05 (m, 3H), 8.85 (bq, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 47

Тригідрохлорид 2-({(8-хінолініл)сульфоніл)аміно}-3-{{2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43061)

Вихідний матеріал: сполука 60.

Вихід =100%.

MS(ES):m/z617(M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO): δ 1.15 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.2 (bd, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.55 (dq, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.75 (m, 3H), 8.0 (t, 1H), 8.1 (t, 1H), 8.3 (m, 2H), 8.6 (d, 1H), 8.9 (bd, 2H), 9.1 (m, 1H), 9.0 (bd, 2H).

Приклад 48

Дигідрохлорид 2-({(3,5-диметил-4-ізоксазоліл)сульфоніл)аміно}-3-{{2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43068)

Вихідний матеріал: сполука 61.

Вихід =85%.

MS(ES):m/z585(M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 2.75 (bq, 4H), 3.2 (bd, 5H), 3.4 (m, 1H), 3.6 (dq, 2H), 3.85 (m, 1H), 8.1 (t, 2H), 8.6 (d, 1H), 8.9 (bq, 2H), 9.15 (bd, 2H).

Приклад 49

Тригідрохлорид 2-({(5-(диметиламіно)-1-нафтил)сульфоніл)аміно}-3-{{2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43069)

Вихідний матеріал: сполука 62.

Вихід =100%.

MS (ES): m/z 659 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.2 (bs, 11H), 3.35 (m, 2H), 3.5 (q, 1H), 3.9 (q, 1H), 7.75 (q, 2H), 7.9 (bs, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.05 (t, 1H), 8.7 (dd, 2H), 8.9 (bq, 2H), 9.15 (bd, 2H).

Приклад 50

Дигідрохлорид 2-({[2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл]сульфоніл)аміно}-3-{{2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-пшеридил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43070)

Вихідний матеріал: сполука 63.

Вихід =100%.

MS (ES): m/z 644 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.8 (bq, 4H), 3.2 (bd, 5H), 3.4 (m, 1H), 3.6 (dq, 2H), 3.9 (m, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.85 (bq, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 51

Дигідрохлорид 2-({(3-хлорпропіл)сульфоніл)аміно}-3-{{2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43078)

Вихідний матеріал: сполука 64.

Вихід =100%.

MS (ES): m/z 566 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (bd, 4H), 2.15 (m, 3H), 2.75 (bq, 4H), 3.15 (m, 7H), 3.45 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.8 (bq, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 52
Дигідрохлорид 2-[[{(4-метокси-1-нафтил)сульфоніл)аміно}-3-{[2-{{(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно}ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43079)
Вихідний матеріал: сполука 65.
Вихід =95%.
MS (ES): m/z 646 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.1 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.15 (bd, 5H), 3.3 (m, 1H), 3.45 (dq, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 7.1 (d, 2H), 7.60 (t, 1H), 7.7 (t, 1H), 7.9 (t, 1H), 8.0 (t, 1H), 8.1 (d, 2H), 8.3 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.85 (bs, 2H), 9.1 (bs, 2H).

Приклад 53
Дигідрохлорид 2-[[{(6,7-диметокси-2-нафтил)сульфоніл)аміно}-3-{[2-{{(4-піперидил)-2-Г2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно}ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43080)
Вихідний матеріал: сполука 66.
Вихід =86%.
MS (ES): m/z 676 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.15 (bd, 5H), 3.35 (m, 1H), 3.55 (dq, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.05 (bs, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.85 (bq, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 54
Дигідрохлорид 2-[[{(2,4-диметил-1,3-тіазол-5-іл)сульфоніл)аміно}-3-{[2-{{(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно}ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43120)
Вихідний матеріал: сполука 67.
Вихід =94%.
MS (ES): m/z 601 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.75 (bq, 4H), 3.2 (bd, 5H), 3.4 (m, 1H), 3.6 (dq, 2H), 3.9 (q, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.7 (d, 1H), 8.9 (bq, 2H), 9.15 (bd, 2H).

Приклад 55
Дигідрохлорид 2-[[{(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)сульфоніл)аміно}-3-{[2-{{(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно}ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43121)
Вихідний матеріал: сполука 68.
Вихід =98%.
MS (ES): m/z 584 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.3 (s, 6H), 2.75 (bq, 4H), 3.15 (bd, 5H), 3.3 (m, 1H), 3.6 (dq, 2H), 3.75 (m, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.0 (bt, 1H), 8.1 (bt, 1H), 8.8 (bq, 2H), 9.15 (bd, 2H).

Приклад 56
Тригідрохлорид 2-[[{(3-піридилсульфоніл)аміно}-3-{[2-{{(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно}ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43122)
Вихідний матеріал: сполука 69.
Вихід =69%.
MS (ES): m/z 567 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO): δ 1.1 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bd, 4H), 3.15 (bd, 5H), 3.45 (m, 1H), 3.55 (dq, 2H), 3.95 (q, 1H), 7.75 (t, 1H), 8.15 (bd, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.9 (bd, 1H), 8.95 (bd, 2H), 9.0 (s, 1H), 9.2 (bd, 2H).

Приклад 57
Дигідро хлорид 2-[[{(1,3-бензодіоксол-5-іл)сульфоніл)аміно}-3-{[2-{{(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно}ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43123)
Вихідний матеріал: сполука 70.
Вихід =91%.
MS(ES):m/z610(M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.15 (bd, 5H), 3.3 (m, 1H), 3.6 (dq, 2H), 3.75 (m, 1H), 6.1 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 8.05 (m, 3H), 8.75 (bd, 2H), 9.05 (bd, 2H).

Приклад 58
Дигідрохлорид 2-[[{(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл)аміно}-3-{[2-{{(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно}ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43124)
Вихідний матеріал: сполука 71.
Вихід =91%.
MS (ES): m/z 624 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.15 (bd, 5H), 3.3 (m, 1H), 3.6 (dq, 2H), 3.75 (q, 1H), 4.3 (dd, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 8.05 (m, 3H), 8.85 (bq, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 59
Дигідрохлорид 2-[[{(1-бензотіофен-2-іл)сульфоніл)аміно}-3-{[2-{{(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно}ацетил]аміно}пропанової кислоти (CRL43125)
Вихідний матеріал: сполука 72.
Вихід =99%.
MS (ES): m/z 622 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H),

3.15 (bd, 5H), 3.3 (m, 1H), 3.45 (dq, 2H), 3.9 (q, 1H), 7.5 (m, 2H), 8.0 (m, 2H), 8.1 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.9 (bq, 2H), 9.15 (bd, 2H).

Приклад 60

Дигідрохлорид 2-((2,5-диметил-3-фурил)сульфоніл)аміно-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL43131)

Вихідний матеріал: сполука 73.

Вихід =99%.

MS (ES): m/z 584 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.3 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.75 (bq, 4H), 3.2 (bd, 5H), 3.35 (m, 1H), 3.6 (dq, 2H), 3.8 (m, 1H), 6.2 (s, 1H), 8.05 (m, 3H), 8.8 (bq, 2H), 9.05 (bd, 2H).

Приклад 61

Дигідрохлорид 2-((4-циклогексилфеніл)сульфоніл)аміно-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL43132)

Вихідний матеріал: сполука 74.

Вихід =94%.

MS (ES): m/z 648 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.0-1.5 (m, 20H), 1.75 (m, 8H), 2.15 (m, 1H), 2.6 (bt, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.2 (bd, 5H), 3.35 (m, 1H), 3.5 (dq, 2H), 3.85 (q, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.98 (t, 1H), 8.04 (t, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.8 (bq, 2H), 9.05 (bd, 2H).

Приклад 62

Дигідрохлорид 2-((4-фтор-1-нафтил)сульфоніл)аміно-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL431.33)

Вихідний матеріал: сполука 75.

Вихід =90%.

MS (ES): m/z 634 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.1 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.15 (bd, 5H), 3.3 (m, 1H), 3.5 (dq, 2H), 3.85 (q, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.0 (m, 2H), 8.15 (m, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.8 (bq, 2H), 9.05 (bd, 2H).

Приклад 63

Дигідрохлорид 2-((4-хлор-1-нафтил)сульфоніл)аміно-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL43134)

Вихідний матеріал: сполука 76.

Вихід =91%.

MS (ES): m/z 650 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.15 (bd, 5H), 3.35 (m, 1H), 3.5 (dq, 2H), 3.85 (q, 1H), 7.85 (m, 3H), 8.0 (m, 2H), 8.1 (t, 1H), 8.75 (m, 4H), 9.0 (bd, 2H).

Приклад 64

Дигідрохлорид 2-((2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)сульфоніл)аміно-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL43142)

Вихідний матеріал: сполука 77.

Вихід =94%.

MS (ES): m/z 608 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.2 (m, 7H), 3.3 (m, 1H), 3.6 (dq, 2H), 3.75 (q, 1H), 4.65 (t, 2H), 6.9 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.05 (t, 1H), 8.10 (t, 1H), 8.85 (bq, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 65

Дигідрохлорид 2-((4-(2-тієніл)феніл)сульфоніл)аміно-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL43143)

Вихідний матеріал: сполука 78.

Вихід =66%.

MS (ES): m/z 648 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.35 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.1 (bd, 5H), 3.3 (m, 1H), 3.55 (dq, 2H), 3.85 (m, 1H), 7.2 (bs, 1H), 7.65 (bs, 2H), 7.75 (dd, 4H), 8.05 (ra, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.85 (bq, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 66

Дигідрохлорид 2-((2-(2-тієніл)феніл)сульфоніл)аміно-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL43144)

Вихідний матеріал: сполука 79.

Вихід =97%.

MS (ES): m/z 648 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.1 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.15 (bd, 4H), 3.3 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.65 (dq, 2H), 3.8 (q, 1H), 7.1 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.6 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.8 (bq, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 67

Дигідрохлорид 2-((4-(2-фурил)феніл)сульфоніл)аміно-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL43146)

Вихідний матеріал: сполука 80.

Вихід =84%.

MS (ES): m/z 632 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.2 (bd, 5H), 3.35 (m, 1H), 3.6 (dq, 2H), 3.85 (q, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.85 (m, 3H), 8.1 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.85 (bq, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 68

Дигідрохлорид 2-[(1-бензофуран-2-ілсульфоніл)аміно]-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно}ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL43147)

Вихідний матеріал: сполука 81.

Вихід =94%.

MS (ES): m/z 606 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (m, 4H), 1.2 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.75 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.15 (bd, 5H), 3.5 (m, 1H), 3.55 (dq, 2H), 4.05 (m, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.05 (bs, 2H), 8.8 (bd, 3H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 69

Дигідрохлорид 2-[(2-нафтилметил)сульфоніл)аміно]-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно}ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL43158)

Вихідний матеріал: сполука 82.

Вихід =88%.

MS (ES): m/z 630 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.2 (m, 7H), 1.45 (m, 4H), 1.7 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.1 (bd, 4H), 3.4 (m, 2H), 3.7 (d, 2H), 4.05 (q, 1H), 4.5 (s, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.95 (m, 4H), 8.05 (t, 1H), 8.1 (t, 1H), 8.6 (bq, 2H), 8.85 (bd, 2H).

Приклад 70

Дигідрохлорид 2-[(2,3-Дигідро-1H-інден-5-ілсульфоніл)аміно]-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно}ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL43159)

Вихідний матеріал: сполука 83.

Вихід =94%.

MS (ES): m/z 606 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.05 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 2.9 (t, 4H), 3.15 (bd, 5H), 3.35 (m, 1H), 3.5 (dq, 2H), 3.8 (q, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.0 (m, 4H), 8.75 (bq, 2H), 9.0 (bd, 2H).

Приклад 71

Дигідрохлорид 2-[(5-феніл-2-тієніл)сульфоніл)аміно]-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно}ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL43160)

Вихідний матеріал: сполука 84.

Вихід =97%.

MS (ES): m/z 648 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.7 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.15 (bd, 5H), 3.4 (m, 1H), 3.6 (dq, 2H), 3.95 (q, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.55 (s, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.05 (bs, 2H), 8.55 (d, 3H), 8.85 (bq, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 72

Дигідрохлорид 2-[(5,6,7,8-тетрагідро-2-нафталінілсульфоніл)аміно]-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно}ацетил]аміно]пропанової кислота (CRL43161)

Вихідний матеріал: сполука 85.

Вихід =97%.

MS (ES): m/z 620 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (bs, 8H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bs, 8H), 3.2 (bd, 5H), 3.35 (m, 1H), 3.55 (dq, 2H), 3.8 (q, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 8.0 (m, 3H), 8.75 (bq, 2H), 9.0 (bd, 2H).

Приклад 73

Дигідрохлорид 2-[(E)-1-пентилсульфоніл)аміно]-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно}ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL43176)

Вихідний матеріал: сполука 86.

Вихід =93%.

MS (ES): m/z 558 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 0.9 (t, 3H), 1.15 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.45 (m, 6H), 1.75 (bd, 4H), 2.15 (q, 3H), 2.75 (bq, 4H), 3.2 (bd, 5H), 3.4-3.75 (m, 4H), 6.3 (d, 1H), 6.5 (dt, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.0 (t, 1H), 8.1 (t, 1H), 8.75 (bq, 2H), 9.0 (bd, 2H).

Приклад 74

Дигідрохлорид 2-[(циклогексилсульфоніл)аміно]-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно}ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL43190)

Вихідний матеріал: сполука 30.

Вихід =93%.

MS (ES): m/z 572 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.05-1.40 (m, 15H), 1.45 (m, 4H), 1.60 (bd, 1H), 1.75 (m, 6H), 2.0-2.25 (m, 3H), 2.75 (bq, 4H), 2.85 (m, 1H), 3.15 (bd, 4H), 3.25 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.85 (bd, 2H), 9.1 (bd, 2H).

Приклад 75

Дигідрохлорид 2-[(ізопропшсульфоніл)аміно]-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно}ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL43191)

Вихідний матеріал: сполука 31.

Вихід =97%.

MS (ES): m/z 532 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1-1.35 (m, 16H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (bd, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.1 (m, 1H), 3.2 (bd, 4H), 3.3 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 8.05 (t, 1H), 8.10 (t, 1H), 8.8 (bq, 2H), 9.05 (bd, 2H).

Приклад 76

Дигідрохлорид 2-[(1,3-бензотіазол-2-ілсульфоніл)аміно]-3-[[2-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно)ацетил]аміно]пропанової кислоти (CRL43194)

Вихідний матеріал: сполука 32.

Вихід =98%.

MS (ES): m/z 623 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (m, 4H), 1.30 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.70 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bd, 4H), 3.15 (bd, 4H), 3.25 (m, 1H), 3.60 (m, 3H), 4.20 (q, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.05 (bd, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.90 (bd, 2H), 9.20 (bd, 2H), 9.25 (d, 1H).

Приклад 77

Дигідрохлорид (2S)-2-[[бензилокси]карбоніл]аміно]-3-[[3-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно)пропаноїл]аміно]пропанової кислоти (CRL43022)

Вихідний матеріал: сполука 33.

Вихід =88%.

MS (ES): m/z 574 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.75 (M, 4H), 2.05 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 2.75 (bq, 4H), 3.15 (bd, 6H), 3.3 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 7.35 (s, 5H), 7.55 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.15 (t, 1H), 8.95 (bq, 2H), 9.15 (bs, 2H).

Приклад 78

Дигідрохлорид 2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно]-3-[[3-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно)пропаноїл]аміно]пропанової кислоти (CRL43021)

Вихідний матеріал: сполука 87.

Вихід =84%.

MS (ES): m/z 630 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.05 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.40 (m, 4H), 1.75 (bd, 4H), 2.05 (m, 3H), 2.75 (bq, 4H), 3.15 (m, 7H), 3.3 (m, 1H), 3.95 (q, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.9 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.1 (m, 3H), 8.3 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.0 (bd, 2H), 9.25 (bd, 2H).

Приклад 79

Дигідрохлорид 2-[(фенілсульфоніл)аміно]-3-[[3-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно)пропаноїл]аміно]пропанової кислоти (CRL43145)

Вихідний матеріал: сполука 88.

Вихід =86%.

MS (ES): m/z 580 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.05 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.40 (m, 4H), 1.70 (bd, 4H), 2.05 (m, 1H), 2.1 (q, 2H), 2.75 (bq, 4H), 3.15 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.85 (q, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.8 (d, 1H), 7.9 (t, 1H), 8.1 (t, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.9 (bd, 2H), 9.10 (bd, 2H).

Приклад 80

Дигідрохлорид 2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно]-3-[[3-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно)бутаноїл]аміно]пропанової кислоти (CRL43195)

Вихідний матеріал: сполука 34.

Вихід =100%.

MS (ES): m/z 644 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 0.9 (d, 3H), 1.05 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.40 (m, 4H), 1.70 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.15 (dd, 1H), 2.75 (bq, 4H), 3.05 (m, 1H), 3.20 (bd, 4H), 3.35 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.8 (d, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.10 (dd, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.75 (bt, 2H), 9.0 (bd, 2H).

Приклад 81

Дигідрохлорид 2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно]-3-[[3-феніл-3-({4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}аміно)пропаноїл]аміно]пропанової кислоти (CRL43196)

Вихідний матеріал: сполука 35.

Вихід =87%.

MS (ES): m/z 706 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.00 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.40 (m, 4H), 1.65 (dd, 4H), 2.10 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.75 (bd, 4H), 3.00 (m, 1H), 3.10 (bs, 4H), 3.25 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.98 (q, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.65 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.00 (t, 1H), 8.10 (m, 3H), 8.30 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.75 (bt, 2H), 9.05 (bt, 2H).

Приклад 82

Дигідрохлорид 2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно]-3-[[3-((3R)-1-{4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл}гексагідро-3-піридил)карбоніл]аміно]пропанової кислоти (CRL43197)

Вихідний матеріал: сполука 36.

Вихід =93%.

MS (ES): m/z 670 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.05 (m, 4H), 1.25-1.60 (m, 14H), 1.73 (bt, 4H), 2.00 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.75 (m, 6H), 3.10 (m, 5H), 3.35 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.30 (dd, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.10 (m, 3H), 8.40 (m, 2H), 8.85-9.25 (m, 4H).

Приклад 83

Дигідрохлорид 2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно]-3-[[2-феніл-2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)етаноїл]аміно} пропанової кислоти (CRL43210)

Вихідний матеріал: сполука 91.

Вихід =94%.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 0.95 (m, 1H), 1.0-1.5 (ra, 13H), 1.60 (bd, 2H), 1.70 (bd, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.70 (m, 4H), 3.15 (m, 5H), 3.25 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 5.50 (t, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.65 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.30 (q, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.50 (t, 2H), 8.75 (bs, 2H), 9.00 (bs, 2H).

Приклад 84

Дигідрохлорид 2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно]-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)пропаноїл]аміно} пропанової кислоти (CRL43214)

Вихідний матеріал: сполука 92.

Вихід =89%.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.00 (d, 3H), 1.08 (m, 4H), 1.27 (m, 6H), 1.42 (m, 4H), 1.70 (bd, 4H), 2.12 (m, 1H), 2.73 (bd, 4H), 3.00 (m, 1H), 3.20 (bs, 4H), 3.48 (m, 1H), 3.89 (q, 1H), 4.18 (t, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.15 (q, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.85 (m, 2H), 9.10 (bs, 2H).

Приклад 85

Дигідрохлорид 2-(((7,7-диметил-2-оксобіцикло[2.2.1]гепт-1-ил)метил)сульфоніл)аміно)-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно} пропанової кислоти (CRL43215)

Вихідний матеріал: сполука 89.

Вихід =90%.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 0.80 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.15 (m, 4H), 1.30 (m, 6H), 1.45 (m, 6H), 1.75 (bd, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.05 (t, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.75 (bq, 4H), 3.05 (d, 1H), 3.20 (bd, 4H), 3.30 (m, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.70 (dq, 2H), 4.00 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.85 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H).

Приклад 86

Дигідрохлорид (2R)-2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно]-3-[[2-((4-(4-піперидил)-2-[2-(4-піперидил)етил]бутаноїл)аміно)ацетил]аміно} пропанової кислоти (CRL42956)

(2R)-3-[[2-[[4-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]-2-[2-[1-(трет.-бутоксикарбоніл)-4-піперидил]етил]бутаноїл]аміно)ацетил]аміно]-2-[(2-нафтилсульфоніл)аміно] пропанову кислоту (сполука 90) (8г, 9,8ммоль) розчиняють у 30мл етилацетату і додають 150мл 3N етилацетат-соляної кислоти при кімнатній температурі. Перемішування продовжують протягом 40 хвилин, а потім додають етилацетат. Шляхом висушування під вакуумом одержують білий порошок. Після додавання 500 мл води за допомогою сушіння виморожування одержують 5,92г білої твердої речовини.

Вихід =98%.

[α]_D+9,5 (C=0,15, H₂O).

MS(ES):m/z 616(M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.1 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.45 (m, 4H), 1.7 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (bd, 4H), 3.2 (bd, 5H), 3.4 (m, 1H), 3.55 (dq, 2H), 3.95 (q, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 8.0 (m, 3H), 8.15 (dd, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.4 (s, ш), 8.7 (bs, 2H), 8.95 (bd, 2H).

Вивчення інгібуючої активності сполук формули I щодо агрегації тромбоцитів проводили in vitro, тобто шляхом здійснення прямого контакту розчинів різних концентрацій цих сполук з тромбоцитами, свіжовиділеними із зразка суцільної крові, узятим в стандартизованих умовах у лабораторних тварин (морських свинок) та у здорових людей, що не отримували ніяких речовин або ліків, які могли б перешкодити згортанню крові. Активність, спрямовану проти агрегації тромбоцитів, вивчали також в умовах ex vivo/vitro, тобто після введення речовин, відповідно до даного винаходу, морським свинкам, щоб виміряти інтенсивність та тривалість антиагрегуючої дії, індукованої фракцією випробуваного продукту, яка адсорбована і циркулює в крові.

1. Фармакологічні випробування in vitro

1.1 Випробування на тромбоцитах морських свинок

Кров беруть за допомогою внутрішньосерцевої пункції у самців морських свинок лінії Dunkin-Hartley (з масою тіла біля 330г), у кількості по 4,5мл на 0,5мл тринатрій-цитрату (концентрація водного розчину 1,55%), щоб не допустити навіть слідів згортання. Збагачену тромбоцитами плазму (PRP) одержують за допомогою центрифугування пробірок з пробями суцільної крові протягом 15 хвилин при 150g.

PRP збирають у вигляді "пулів". Тромбоцити, що містяться в цих пулах, підраховують за допомогою автоматичного лічильника елементів крові Coulter ZM; при потребі здійснюють розбавлення, щоб концентрація тромбоцитів у плазмі складала між 200000 і 400000 тромбоцитів/мм³. Одночасно решта зразків з цих пулів служить для одержання збідненої тромбоцитами плазми (PPP), одержуваної за допомогою центрифугування при 1500 g протягом 15 хвилин.

Кінетичне дослідження агрегації тромбоцитів здійснюють шляхом додавання розчину колагену (1 мкг/мл) до обсягу PRP, з використанням агрегометра Chronolog Corporation (490-Di або 560 VS), у якому використовується принцип оптичного виявлення появи тромбу.

Визначення 50%-ної інгібуючої концентрації (IK₅₀) здійснюють шляхом додавання даного обсягу розчинника (контрольний варіант-еталон) і концентрацій, що збільшуються (1,5x10⁻⁸M, 7x10⁻⁸M, 1,5x10⁻⁷M, 3x10⁻⁷M, 7x10⁻⁷M, 1,5x10⁻⁶M і 7x10⁻⁵M) сполук до зразків пулів PRP. Виміри інгібування агрегації здійснюють після 3 хвилин контактування при 37°C із збовтуванням.

1.2. Випробування на людських тромбоцитах

Венозну кров беруть у групи, що складається з десяти здорових людей однакового віку, шляхом проколювання вени на ліктьовому згині, і збирають її в скляну пробірку, що містить водний 0,129 M розчин цитрату натрію (1 об'єм розчину цитрату на 9 об'ємів крові). Після цього кожну пробірку центрифугують перший раз при 20°C і 100 g протягом 15 хвилин, щоб одержати збагачену тромбоцитами плазму (PRP); після вилучення цієї PRP пробірку знову центрифугують, цього разу при 2000 g протягом 15 хвилин, щоб одержати

збіднену тромбоцитами плазму (PPP).

Для кожного ідентифікованого зразка PRP тромбоцити підраховують за допомогою лічильника Coulter ZM. Потім кожен зразок використовують для вивчення мінливості інгібування агрегації тромбоцитів, що викликається додаванням глюкозного розчину колагену (реагент Chromopar), фірми Coultronics (використовуваного в концентрації 5мкг/мл); мінливість спостерігається у результаті додавання концентрацій, що збільшуються, кожної сполуки в інтервалі від 10^{-8} М до 10^{-5} М (приклад концентрацій: 10^{-8} М, 5×10^{-7} М, 3×10^{-7} М, 10^{-7} М, 8×10^{-6} М, 6×10^{-6} М, 4×10^{-6} М, 2×10^{-6} М, 10^{-6} М, 5×10^{-5} М, 10^{-5} М). Для кожної сполуки заздалегідь готують водні розчини з концентрацією в 10^{-3} М. Контрольний тест з метою перевірки можливого впливу розчинників (еталонне значення) на агрегацію тромбоцитів включають у кожну серію вимірів, і виміри проводять після 3 хвилин контактування при 37°C із збовтуванням.

На основі даних про відсотки інгібування агрегації тромбоцитів, виміряних для кожної концентрації кожної сполуки, розраховують концентрацію, що викликає 50% інгібування (IK_{50}).

2. Фармакологічні випробування ex vivo/vitro на морських свинках

Оцінку активності сполук, спрямованої проти агрегації тромбоцитів, вивчають на таких самих морських свинках, про які говорилося вище (лінії Dunkin-Hartley). Введення кожної випробуваної сполуки в інтервалі доз від 150мг/кг до 10мг/кг і кожного носія (5мл/кг) здійснюють гастральним (шлунковим) способом (g. g.), за 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 8 годин або 12 годин до того, як у морських свинок, що голодували, беруть проби крові. Розподіл варіантів експерименту між тваринами рандомізований.

Беруть проби крові, а потім обробляють їх так, як описано вище для досліджень in vitro.

Результати інгібування агрегації тромбоцитів, одержані для кожної концентрації, що випробовувалася, дозволяють розрахувати концентрації IK_{50} для кожної випробуваної сполуки, а також кінетику інгібуючого впливу і тривалість його дії.

Одержані результати зведені у нижченаведеній таблиці:

Таблица

Приклади	Сполука CRL	IK_{50} (M) in vitro		% інгібування для морських свинок ex vivo при гастральному введенні			
		Морська свинка	Людина	Доза=150мг/кг		Доза=10мг/кг	
				1 година	2 години	1 година	2 години
6	42548	$1,4 \times 10^{-5}$	$2,7 \times 10^{-6}$	-9	-4	-	-
7	42549	10^{-5}		-39	0	-	-
8	42590	$3,5 \times 10^{-5}$	$1,6 \times 10^{-6}$	-10	-31	-	-
29	42591	$1,3 \times 10^{-5}$	10^{-5}	-35	-23		
16	42592	$3,5 \times 10^{-6}$	$8,5 \times 10^{-7}$	-54	-47	-5	-
5	42630	$2,0 \times 10^{-6}$	$2,8 \times 10^{-7}$	-63	-66	-15	-
9	42639	$5,0 \times 10^{-6}$	-	-53	-5	-	-
10	42660	$1,3 \times 10^{-5}$	$9,2 \times 10^{-7}$	-14	-18	-	-
17	42678	$7,4 \times 10^{-6}$	$6,0 \times 10^{-6}$	-19	-	-	-
12	42722	$9,8 \times 10^{-7}$	$1,5 \times 10^{-6}$	-74	-68	-	-
26	42724	$4,4 \times 10^{-7}$	$5,3 \times 10^{-7}$	-77	-68	-41	-20
25	42731	$2,9 \times 10^{-5}$	-	-33	-48	-	-
27	42796	$1,9 \times 10^{-8}$	$4,4 \times 10^{-8}$	-	-	-	-
28	42811	$1,5 \times 10^{-6}$	$1,1 \times 10^{-6}$	-73	-75	-18	-
30	42913	$1,2 \times 10^{-7}$	$1,4 \times 10^{-7}$	-	-72	-67	-
31	42914	$4,4 \times 10^{-8}$	$5,8 \times 10^{-7}$	-	-	-81	-81
32	42969	$1,2 \times 10^{-5}$	-	-	-	-8	-8
33	42985	$7,1 \times 10^{-7}$	$4,9 \times 10^{-7}$	-	-	-14	-5
34	42986	$5,0 \times 10^{-7}$	$8,9 \times 10^{-7}$	-	-	-19	-8
35	42999	$1,8 \times 10^{-6}$	$1,3 \times 10^{-6}$	-	-	-5	0
36	43000	$4,1 \times 10^{-8}$	$7,2 \times 10^{-8}$	-	-	-63	-69
78	43021	$4,6 \times 10^{-8}$	10^{-7}	-	-	-65	-73
37	43031	$1,4 \times 10^{-7}$	$1,3 \times 10^{-7}$	-	-	-9	-16
39	43033	$2,5 \times 10^{-7}$	-	-	-	-32	-10
15	43042	$4,3 \times 10^{-6}$	$1,5 \times 10^{-7}$	-84	-26	-	-
40	43043	$4,0 \times 10^{-7}$	-	-	-	-32	-10
41	43055	$8,6 \times 10^{-6}$	-	-	-	13	1
46	43056	$1,2 \times 10^{-6}$	-	-	-	-15	-4
42	43057	$4,2 \times 10^{-7}$	-	-	-	-14	-26
44	43058	$5,1 \times 10^{-7}$	-	-	-	-22	-35
45	43059	$5,0 \times 10^{-7}$	-	-	--	-36	-51
46	43060	$3,8 \times 10^{-7}$	-	-	-	-18	-31
47	43061	$1,9 \times 10^{-6}$	-	-	-	-4	-17
48	43068	$4,2 \times 10^{-7}$	-	-	-	-61	-15
49	43069	$4,9 \times 10^{-8}$	$5,6 \times 10^{-8}$	-	-	-69	-68
50	43070	$3,3 \times 10^{-6}$	-	-	-	-22	-39
51	43078	$1,1 \times 10^{-5}$	-	-	-	4	-21
52	43079	$3,5 \times 10^{-8}$	$9,3 \times 10^{-8}$			-58	-30

53	43080	$3,7 \times 10^{-8}$	$7,3 \times 10^{-8}$	-	-	-73	-9
54	43120	$1,3 \times 10^{-6}$	-	-	-	-40	-15
55	43121	$3,5 \times 10^{-6}$	-	-	-	-21	-17
56	43122	$2,3 \times 10^{-7}$	-	-	-	-61	-50
57	43123	$8,3 \times 10^{-7}$	-	-	-	-38	-24
58	43124	$5,9 \times 10^{-7}$	—	-	-	-36	-21
59	43125	$6,6 \times 10^{-8}$	$1,5 \times 10^{-7}$	-	-	-66	-34
60	43131	$6,6 \times 10^{-7}$	-	-	-	-53	-32
61	43132	$1,4 \times 10^{-6}$	-	-	-	-21	-9
62	43133	$9,5 \times 10^{-8}$	-	-	-	-69	-33
63	43134	$5,3 \times 10^{-8}$	10^{-6}	-	-	-69	-50
64	43142	$3,7 \times 10^{-7}$	-	-	-	-65	-5
65	43143	$2,0 \times 10^{-7}$	-	-	-	-65	-12
66	43144	$3,5 \times 10^{-7}$	-	-	-	-18	0
68	43147	$1,8 \times 10^{-7}$	-	-	-	-72	-71
69	43158	$1,9 \times 10^{-6}$	-	-	-	-69	-3
70	43159	$4,0 \times 10^{-7}$	-	-	-	-32	-34
71	43160	$6,3 \times 10^{-8}$	$1,9 \times 10^{-7}$	-	-	-72	-70
72	43161	$3,4 \times 10^{-7}$	-	-	-	-60	-67

- : даних немає.

Об'єктом даного винаходу, таким чином, також є фармацевтичні композиції, що включають ефективну кількість сполуки формули (I) або її солі з фармацевтично прийнятними кислотами.

Більш конкретно, об'єктом даного винаходу є композиції для інгібування агрегації тромбоцитів крові, що включають ефективну кількість однієї з цих сполук.

Об'єктом винаходу також є :

спосіб інгібування зв'язування фібриногену з тромбоцитами крові у свавця, що включає введення цьому свавцеві ефективної кількості однієї з цих сполук;

спосіб лікування тромбозу у пацієнта, що включає введення цьому пацієнту ефективної кількості однієї з цих сполук;

спосіб запобігання ризику утворення тромбу у пацієнта, що включає введення цьому пацієнту ефективної кількості однієї з цих сполук.

Сполуки формули (I) можна застосовувати зокрема у наступних областях:

(i) Екстрене запобігання ризику утворення тромбу під час хірургічної операції на серці (коронарне шунтування) або під час внутрішньовенної кардіологічної операції (черезшкірна пластикна операція на судинах, що виконується через просвіт судини; ендартеректомія, введення стента):

у цих ситуаціях дані сполуки додають до відомого превентивного лікування артеріального тромботичного ризику; здійснюють пероральне введення ацетилсаліцилової -кислоти, що розпочинається перед хірургічним втручанням (від 150 до 500мг/день, перорально), а потім, як зазначено нижче; здійснюють внутрішньовенне вливання нефракціонованого гепарину, що розпочинається під час хірургічного втручання, а потім триває протягом від 48 до 96 годин. Введення сполуки формули I можна здійснювати або перорально (від 0,5 до 1,5мг/кг) одночасно з введенням аспірину, або шляхом внутрішньовенного вливання (від 0,25 до 1мг/кг/24 години), що поєднується або не поєднується з болусом. Після 48-ої години, якщо введення проводилося внутрішньовенно, його замінюють на пероральне введення (від 0,25 до 10мг/кг, у два прийоми, з інтервалом у 12 годин), щоб покращати стаціонарне лікування, а потім амбулаторне лікування.

(ii) Повторна профілактика артеріального тромботичного ризику у пацієнтів, схильних до появи випадків нестабільної стенокардії або інфаркту міокарда: у цих ситуаціях висока біологічна доступність сполук за даним винаходом, тобто швидке одержання циркулюючих концентрацій, які є ефективними, оскільки вони здатні інгібувати зв'язування фібриногену з тромбоцитами, робить можливим введення заявлених медичних продуктів пероральним шляхом під час періоду, протягом якого для пацієнтів існує ризик артеріального тромбозу. У цих ситуаціях дані сполуки можна вводити переважно з періодичністю від 1 до 3 пероральних доз на день, виходячи з їх високої біологічної доступності і великої тривалості дії, причому дозу обирають в інтервалі від 0,5 до 10мг/кг.

Фармацевтичні композиції, що включають один з активних елементів, описаних у даній заявці на патент, включають активну речовину або у формі основи, або у формі фармацевтично прийнятної солі, або, як альтернатива, у формі проліків, що включають функціональну групу складного ефіру, причому ця функціональна група руйнується in vivo після перорального введення. Ці фармацевтичні композиції включають допоміжні засоби та носії, що застосовуються при виготовленні лікарських препаратів, відомі спеціалістам у даній галузі техніки. Останні обирають з ряду фармацевтичних засобів, визнаних фармакопеями. Як приклади засобів, що використовуються для виготовлення лікарських препаратів, призначених для перорального застосування, можна згадати крохмаль, стеарат магнію, тальк, желатин, агар, пектин, лактозу, поліетиленгліколи і т. п.

Лікарські форми, які можна використовувати, відбирають з наступних можливих форм: розщеплювані та нерозщеплювані таблетки, гелеві капсули, гранули, порошки. Відповідно до особливостей патології, що підлягає лікуванню, та морфології кожного пацієнта, щоденна пероральна доза складає від 0,02 до 50 мг/кг/день, яку приймають за 1-3 рази з однаковими інтервалами, щоб підтримувати ефективний рівень окупації рецепторів тромбоцитів GpIIb/IIIa. При внутрішньовенному введенні лікарські форми, призначені для

застосування у гострій фазі лікування, виготовлені таким чином, щоб можна було підібрати індивідуальне дозування на основі інгібування агрегації тромбоцитів, яке найбільш ефективне внаслідок того, що воно дозволяє проводити негайні зміни у післяопераційному лікуванні. У цьому контексті ліофілізат і готовий до застосування розчин для вливання роблять можливим індивідуальний добір доз в інтервалі від 0,01мг/кг/день до 20мг/кг/день.