

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035545**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.07.06

(21) Номер заявки
201691694

(22) Дата подачи заявки
2015.02.27

(51) Int. Cl. **C07K 5/06** (2006.01)
C07K 5/037 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(54) **АМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ, ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ РНК- И/ИЛИ ДНК-СОДЕРЖАЩИМИ ВИРУСАМИ, И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(31) **2014109441**

(32) **2014.03.12**

(33) **RU**

(43) **2017.01.30**

(86) **PCT/RU2015/000121**

(87) **WO 2015/137846 2015.09.17**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ" (RU)**

(72) Изобретатель:

**Небольсин Владимир Евгеньевич,
Кримова Татьяна Александровна (RU)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) **RU-C1-2141483**

EA-018127

EA-B1-007474

EA-B1-013057

Database SA [on-line] CORTS, G.J.V. et al.
"Tetracyclic γ -carboline derivatives. Synthesis of 2,8-
substituted octahydroindolo [3,2-a] quinolizines. Recueil des

Travaux, 1966, 85(7), p. 744-52 (abstract), Retrieved from
STN, AN 65:73402, RN 7088-90-6

Database REGISTRY [on-line], RN 1492065-79-8,
10.12.2013, Retrieved from STN

Database REGISTRY [on-line], RN 1319066-64-2,
17.08.2011, Retrieved from STN

Database REGISTRY [on-line], RN 1322564-61-3,
24.08.2011, Retrieved from STN

Database REGISTRY [on-line], RN 1321930-55-5,
23.08.2011, Retrieved from STN

Database REGISTRY [on-line], RN 1321751-70-5,
23.08.2011, Retrieved from STN

Database REGISTRY [on-line], RN 1480462-48-3,
25.11.2013, Retrieved from STN

Database REGISTRY [on-line], RN 1317986-17-6,
15.08.2011, Retrieved from STN

Database REGISTRY [on-line], RN 1317809-56-5,
15.08.2011, Retrieved from STN

Database REGISTRY [on-line], RN 1317809-52-1,
15.08.2011, Retrieved from STN

Database REGISTRY [on-line], RN 1317743-10-4,
15.08.2011, Retrieved from STN

Database REGISTRY [on-line], RN 1317638-10-0,
14.08.2011, Retrieved from STN

Database REGISTRY [on-line], RN 1316373-86-0,
12.08.2011, Retrieved from STN

Database REGISTRY [on-line], RN 1288861-26-6,
02.05.2011, Retrieved from STN

Database REGISTRY [on-line], RN 1271646-06-0,
29.03.2011, Retrieved from STN

(57) Изобретение относится к медицине и включает способ профилактики или лечения заболеваний, вызываемых РНК- и ДНК-содержащими вирусами, и сопутствующих заболеваний, предусматривающий использование эффективного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. Изобретение также относится к способам получения указанных соединений, фармацевтическим композициям для профилактики или лечения заболеваний, вызываемых РНК- и ДНК-содержащими вирусами, содержащими эффективное количество соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. Посредством данного изобретения решена задача предоставления нового средства, эффективного в лечении заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфа-коронавирусов, ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов

B1**035545****035545 B1**

и семейству герпесвирусов, а также в профилактике и лечении обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита; в профилактике и лечении ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхиолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей.

035545 B1

035545 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к медицине, в частности к применению соединений общей формулы I или их фармацевтически приемлемых солей для профилактики и лечения заболеваний, вызываемых РНК- и/или ДНК-содержащими вирусами, и сопутствующих заболеваний.

Уровень техники

Вирусные инфекции являются огромной проблемой для здравоохранения. Антивирусные препараты в отношении большинства опасных и особо опасных вирусных инфекций не разработаны, а существующие нередко являются токсичными для человека или обладают недостаточной эффективностью. Большинство существующих или находящихся в разработке препаратов действуют через специфическое взаимодействие с определенными вирусными белками. Такие препараты имеют ограниченный спектр действия и способствуют быстрому появлению резистентных вариантов вирусов. В системе классификации вирусов по Балтимору к I классу относятся вирусы, геном которых представлен двухцепочечной ДНК, а к IV и V классам относятся вирусы, содержащие одноцепочечную (+) или (-) РНК. Одним из семейств I класса является семейство Аденовирусы, включающее род Мастоденовирус для которого известно семь групп от А до G. Аденовирусы человека вызывают целый ряд заболеваний, включая конъюнктивит, гастроэнтерит, гепатит, миокардит и пневмонию. Наиболее подвержены инфекции аденовирусом дети в возрасте до 5 лет. В мире от 5 до 7% всех респираторных инфекций у детей вызываются аденовирусами. Некоторые серотипы (например, 14) вызывают тяжелые потенциально смертельные пневмонии. Вирусы подгруппы А вызывают заболевания желудочно-кишечного тракта, тогда как вирусы подгрупп В и С связаны с инфекцией респираторного тракта. Вирусы подгрупп В (тип 3), D и E вызывают конъюнктивит. Вирусы подгруппы E также связаны с инфекцией респираторного тракта. Вирусы подгрупп F и G вызывают гастроэнтериты.

Еще одним семейством I класса является семейство герпесвирусы, включающее род симплексовирус, к которому принадлежат вирусы герпеса простого 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПП-2). После первичного инфицирования эти вирусы вызывают латентную инфекцию, которая сохраняется на протяжении всей жизни с периодической активацией. Инфекция детей может быть как бессимптомной, так и тяжелой с вовлечением центральной нервной системы. Особенно опасна инфекция ВПП новорожденных до родов или в момент родов, которая может вызвать заболевание глаз, кожи, центральной нервной системы или даже привести к диссеминированной инфекции. Инфицирование центральной нервной системы детей в возрасте до трех месяцев приводит к герпетическому энцефалиту, который в большинстве случаев вызывается ВПП-1. ВПП-2 вызывает генитальную инфекцию, в основном передающуюся половым путем. Подсчитано, что в 2012 году в мире 417 млн людей в возрасте 15-49 лет инфицированы вирусом ВПП-2, что составляет 11.3%. 267 млн из этого числа составляют женщины. При этом 19.2 млн из общего числа зараженных были инфицированы в 2012 году, что составляет 0.5%. Инфекция ВПП-2 характеризуется периодическим симптоматическим или асимптоматическим выделением вируса и появлением болезненных генитальных язв. Кроме того, было показано, что ВПП-2 в три раза повышает вероятность заражения вирусом иммунодефицита человека и ускоряет прогрессирование заболевания.

К классу IV принадлежит представитель рода энтеровирусов из семейства пикорнавирусов и семейство коронавирусов, а к классу V относятся респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и метапневмовирус семейства парамиксовирусов.

Перечисленные группы вирусов выработали эффективную стратегию подавления антивирусных программ клетки. Столь агрессивная стратегия подавления системы клеточной противовирусной защиты приводит к высокой контагиозности и патогенности данных групп вирусов.

Инфекция, обусловленная коронавирусом человека (CoV) (семейство коронавирусов), традиционно составляет низкий годовой процент инфекций верхних и нижних дыхательных путей. У пожилых людей с ослабленным иммунитетом и у детей наблюдается более тяжелое течение заболевания. Вирусы HCoV-OC43 (OC43) и HCoV-229E (229E) относятся к числу первых зарегистрированных коронавирусов человека. В последние годы отмечено появление еще двух вирусов HCoV-NL63 (NL63) и HCoV-NKU1 (NKU1). Эти четыре вируса обычно вызывают острую инфекцию верхних дыхательных путей и редко связаны с поражением нижних дыхательных путей. Тяжелые заболевания редки и, как правило, связаны с наличием сопутствующих заболеваний и/или иммуносупрессивных состояний.

Среди представителей рода энтеровирусов в настоящее время наибольшую проблему составляют человеческие риновирусы. Риновирусы вызывают у человека и животных воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, размножаясь в клетках слизистой оболочки носоглотки. Риновирусы ответственны как минимум за 80% простудных заболеваний. Помимо огромного экономического ущерба (20 млн человек/часов в США ежегодно), риновирусные инфекции вызывают большое количество осложнений, таких как синусит и воспаление среднего уха и часто обнаруживаются при вирусологическом обследовании детей, больных пневмонией. Также у детей-астматиков риновирусная инфекция является причиной обострения в 80% случаев. У взрослых риновирусы могут вызывать как обострение астмы, так и хронической обструктивной болезни легких, хронического бронхита, муковисцидоза. Риновирусы были изолированы у больных пневмонией при иммунодефицитных состояниях.

В связи с тем, что существует более 100 антигенных разновидностей риновирусов, создание эффективной вакцины не представляется возможным (Palmenberg, A.C.; Spiro, D.; Kuzmickas, R.; Wang, S.; Djikeng, A.; Rathe, J.A.; Fraser-Liggett, C.M.; Liggett, S.B. (2009). "Sequencing and Analyses of All Known Human rhinovirus Genomes Reveals Structure and Evolution". *Science* 324 (5923): 55-9. doi: 10.1126/science.1165557. PMID 19213880.). Кроме того, не существует эффективного химиотерапевтического средства для лечения риновирусной инфекции.

Энтеровирус типа 71 (EV71) был впервые выделен в 1970-1972 гг. от больных асептическим менингитом и больного энцефалитом в Калифорнии. Важно отметить, что в тяжелых случаях вирус приводит к развитию неврологических нарушений, таких как менингит, паралич и энцефалит. Вирус распространяется в условиях антисанитарии. При заражении вирусом EV71 поднимается температура, появляется сыпь на коже рук и ног, на ладонях, стопах, отек конечностей, возникают язвы в ротовой полости. В тяжелой форме энтеровирус может привести к летальному исходу. Как отмечается, энтеровирус-71 - один из наиболее "тяжелых" из общего числа энтеровирусов человека. Этот вирус может вызывать крупные вспышки с летальными исходами. Вакцины против энтеровируса-71 не существует, а неспецифическая терапия не разработана.

Коксакивирусная инфекция (НСХV) представляет собой большую группу заболеваний, характеризующихся выраженным клиническим полиморфизмом. Манифестация Коксакивирусной инфекции может выражаться менингитом, параличами, острыми респираторными расстройствами, пневмонией, геморрагическим конъюнктивитом, миокардитом, гепатитом, диабетом и другими синдромами. В соответствии с современной классификацией вирусов -энтеровирусы человека в составе рода *Enterovirus* разделены на пять видов (14): 1) полиовирус; 2) энтеровирус человека А; 3) энтеровирус человека В; 4) энтеровирус человека С; 5) энтеровирус человека D. Различные серотипы вируса Коксаки вошли в следующие виды энтеровирусов: энтеровирус человека А (Коксаки А2-8, 10, 12, 14, 16); энтеровирус человека В (Коксаки А9, Коксаки В1-6); энтеровирус человека С (Коксаки А1, 11, 13, 15, 17-22, 24).

Вирусы Коксаки, как и другие энтеровирусы человека, распространены повсеместно на земном шаре. Для стран умеренного климата характерен максимум их циркуляции в летне-осенний сезон. Вирусы обладают высокой степенью инвазивности, что обуславливает их быстрое распространение в человеческой популяции. Вирусы Коксаки часто являются причиной "внезапного" возникновения вспышек в организованных детских коллективах, больницах, наблюдается также внутрисемейное распространение инфекции. В эпидемиологии Коксакивирусной и других энтеровирусных инфекций человека важную роль играет высокий уровень изменчивости вирусного генома. Следствием этого является способность тех или иных серотипов вызывать в определенных обстоятельствах различную патологию. С другой стороны, один и тот же клинический синдром может быть обусловлен разными серотипами и разными видами энтеровирусов. В результате генетической изменчивости, селекции и быстрого распространения измененных вирусов возникают крупные вспышки заболеваний, в этиологии которых ранее данные вирусы не принимали участия, либо их циркуляция не наблюдалась в течение длительного времени.

Первичное размножение вируса Коксаки происходит в лимфоидной ткани носоглотки и кишечника. Он вызывает локальные поражения, выражающиеся симптоматикой ОРЗ, герпангины, фарингита и др. В глотке вирус определяется до 7 суток, а с фекалиями он экскретируется 3-4 недели (при иммунодефицитах - несколько лет). Вслед за первичным размножением наступает стадия виремии, в результате которой возбудитель проникает в органы-мишени. Для вирусов Коксаки это могут быть головной и спинной мозг, мягкие мозговые оболочки, верхние дыхательные пути, легкие, сердце, печень, кожа и др. Вирусы Коксаки В могут вызывать тяжелые генерализованные патологические процессы у новорожденных. При этом в сердце, головном и спинном мозге, печени, почках возникают очаги некрозов. Вирусы вызывают развитие следующих клинических синдромов: серозный менингит (Коксаки А2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, Коксаки В1-6); острое системное заболевание детей с миокардитом и менингоэнцефалитом (Коксаки В1-5); параличи (Коксаки А1, 2, 5, 7, 8, 9, 21, Коксаки В2-5); герпангина (Коксаки А2, 3, 4, 5, 6, 8, 10); острый фарингит (Коксаки А10, 21); контагиозный насморк (Коксаки А21, 24); поражение верхних дыхательных путей и пневмония (Коксаки А9, 16, Коксаки В2-5) (16); перикардит, миокардит (Коксаки В1-5); гепатит (Коксаки А4, 9, 20, Коксаки В5); диарея новорожденных и детей младшего возраста (Коксаки А18, 20, 21, 24); острый геморрагический конъюнктивит (Коксаки А24); ящуроподобное заболевание (Коксаки А5, 10, 16); экзантема (Коксаки А4, 5, 6, 9, 16); плевродиния (Коксаки В3, 5); сыпь (Коксаки В5); лихорадка (Коксаки В1-6). Для лечения Коксакивирусной инфекции специфические химиотерапевтические препараты отсутствуют. Осуществляется патогенетическая и симптоматическая терапия, зависящая от клинической формы болезни.

К семейству Парамиксовирусов относятся представители родов респировирусов (вирус парагриппа человека 1, 2, 3, 4 и 5 типов), пневмовирусов (респираторно-синтициальный вирус) и метапневмовирусов (метапневмовирус человека).

Парамиксовирусы являются важным классом вирусов, которые связаны с респираторными заболеваниями. Респираторно-синтициальный вирус (РСВ), как известно, является доминирующим патогеном нижних дыхательных путей во всем мире.

РСВ является важным патогеном новорожденных и детей раннего возраста и ответственен за ~70% тяжелых вирусных бронхитов и/или пневмоний, большая часть из которых характеризуется свистящим дыханием и одышкой. Данные бронхиты являются наиболее распространенной причиной госпитализации в зимний сезон в течение первого года жизни ребенка. Также РСВ вызывает бронхит, пневмонию и хроническую обструктивную болезнь легких у людей всех возрастов и в значительной степени способствует избыточной смертности в зимний сезон.

РСВ занимает лидирующее место по количеству смертельных исходов среди вирусных инфекций. Только в США более 2,4 млрд долларов расходуется на лечение вирусных заболеваний нижнего респираторного тракта у детей. К первому году жизни 50-65% детей заражаются этим вирусом, и к двум годам заражаются почти 100% детей. К группе повышенного риска, помимо недоношенных новорожденных и пожилых, относятся люди, имеющие заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной и иммунной систем. Основываясь на опубликованных и неопубликованных данных, было подсчитано, что в мире РСВ вызывает 33,8 млн случаев эпизодических острых инфекций нижнего респираторного тракта (ИНРТ), 3,4 млн тяжелых случаев ИНРТ, требующих госпитализации и 66000-99000 смертельных случаев среди детей в возрасте до 5 лет (Nair H., Nokes D.J., Gessner B.D., Dherani M., Madhi S.A., Singleton R.J., O'Brien K.L., Roca A., Wright P.F., Bruce N., Chandran A., Theodoratou E., Sutanto A., Sedyaningsih E.R., Ngama M., Munywoki P.K., Kartasmita C., Simoes E.A., Rudan I., Weber M.W., Campbell H. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*; 375:1545-55). Только в США ежегодно в лечении нуждаются 90000 недоношенных новорожденных, 125000 госпитализированных новорожденных, более 3,5 млн детей в возрасте до 2 лет и 175000 госпитализированных взрослых (Storey S. Respiratory syncytial virus market. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2010; 9:15-6.). Примерно у трети детей, госпитализированных с острым бронхитом, в первый год жизни возникает эпизодическая одышка и отмечается повышенная чувствительность к общим аллергенам (Schauer U., Hoffjan S., Bittscheidt J., Kochling A., Hemmis S., Bongartz S., Stephan V. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur. Respir. J.* 2002; 20:1277-83). Эти симптомы могут повторяться в последующие годы (Sigurs N., Gustafsson P.M., Vjarnason R., Lundberg F., Schmidt S., Sigurbergsson F., Kjellman B. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171:137-41). Бронхит может быть вызван также риновирусом, коронавирусом, вирусом гриппа, парагриппа и аденовирусом, однако РСВ является наиболее частой причиной госпитализации по поводу бронхита среди всех перечисленных вирусов. Адаптивный иммунитет, формирующийся в результате перенесенной РСВ инфекции как у детей (с еще незрелой иммунной системой), так и у взрослых, является краткосрочным и не обеспечивает полную противовирусную защиту. Этот факт приводит к появлению реинфекций, наблюдаемых на протяжении всей жизни. В крови новорожденных в первые месяцы жизни содержатся материнские анти-РСВ антитела.

Наиболее близко к респираторно-синцитиальному вирусу расположен метапневмовирус человека (HMPV). Этот вирус был впервые выявлен в 2001 году в Нидерландах у детей с бронхитом. HMPV также содержит геномную (-) ssРНК и относится к роду пневмовирусов. HMPV циркулирует по всему миру и вызывает почти универсальную инфекцию у детей. Подобно гриппу и респираторно-синцитиальному вирусу, активность HMPV наиболее высока в зимний период в умеренном климате. Большинство имеющихся данных о клинических проявлениях HMPV инфекции свидетельствуют о том, что вирус вызывает инфекции верхних дыхательных путей, бронхит и пневмонию. Реинфекции с HMPV происходят на протяжении всей взрослой жизни. Болезнь, как правило, протекает мягко, а у молодых взрослых часто бессимптомно. К группе повышенного риска относятся престарелые, взрослые с заболеваниями легких и с неполноценной иммунной системой. Вспышки HMPV были зарегистрированы в стационарах, при этом смертность достигала 50% среди ослабленных пожилых людей. Кроме того, наблюдалось 6-12% обострений хронической обструктивной болезни легких. У реципиентов трансплантатов кровеносных стволовых клеток HMPV был связан с тяжелыми идиопатическими пневмониями.

В общем числе острых инфекций дыхательных путей вирусы парагриппа составляют около 20% у взрослого населения и 30-40% у детей раннего возраста, уступая по частоте только респираторно-синцитиальному вирусу. В настоящее время известно 4 типа вирусов парагриппа (1, 2, 3, 4а и 4b), выделенных от человека. Им не свойственна, как вирусам гриппа, вариабельность антигенной структуры. У большинства больных парагрипп протекает как кратковременное заболевание (не более 3-6 дней) без выраженной общей интоксикации. Однако у детей часто наблюдается гипоксия, инфекция нижних дыхательных путей и неврологические проявления, которые требуют госпитализации. Кроме того, заболевания могут протекать в форме крупа, бронхита и пневмонии. Вирусы парагриппа 1- и 2-го типов чаще всего ассоциируются с крупом, тогда как наиболее патогенными считаются вирусы парагриппа 3- и 4-го типов, которые чаще других вызывают бронхиты, бронхиты и пневмонии. (Frost H.M., Robinson S.C., Dominguez S.R. Epidemiology and clinical presentation of parainfluenza type 4 in children: a 3-year comparative study to parainfluenza types 1-3. *J. Infect. Dis.* 2014 Mar 1; 209(5):695-702. doi: 10.1093/infdis/jit552. Epub 2013 Oct 16). Особенно уязвимы для парагриппа дети 1-го года жизни. В связи с этим необходимо отметить роль парагриппозной инфекции в смертности детей раннего возраста и им-

муносупрессивных взрослых пациентов, поскольку, осложняясь бактериальной инфекцией, парагрипп является причиной смертности от инфекций нижних дыхательных путей в 25-30% случаев в этих группах. Реинфекция парагриппа возможна на протяжении всей жизни.

Наиболее частая причина катарального воспаления верхних дыхательных путей - бактериальная или вирусная инфекция (например, назофарингит, фарингит, ларингит, насморк), таким образом, воспаление слизистой оболочки носоглотки, чаще всего инфекционной этиологии. К данному заболеванию относят также острые и инфекционные риниты, а также ринорею (острый насморк).

Назофарингит является наиболее частым проявлением острой респираторной инфекции, связанным с ограничением активности и необходимостью получения консультативной помощи врача. 82% всех острых назофарингитов вызываются риновирусами.

За последние десятилетия идентифицированы вирусы, определяющие тяжелое течение острых респираторных заболеваний с обструкцией дыхательных путей, особенно у детей первых лет жизни. Особое внимание уделяется роли респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, коронавируса, бокавируса, риновируса, парагриппа в развитии обструктивного синдрома дыхательных путей. Их роль в развитии острого обструктивного синдрома дыхательных путей у детей неоспорима, вместе с этим существуют данные, свидетельствующие об их роли в развитии бронхиальной астмы у генетически предрасположенных лиц.

Респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус, риновирус, парагрипп, коронавирусы, аденовирусы и вирус герпеса могут вызывать первичную пневмонию, бронхит, бронхолит. Вирусные заболевания респираторного тракта часто сопровождаются бактериальной инфекцией. Респираторные бактериальные патогены часто присутствуют в носоглотке у здоровых людей. Повреждение дыхательных путей в результате вирусной инфекции может привести к повышению бактериальной адгезии в инфицированном респираторном тракте и к вторичной бактериальной пневмонии, бронхиту, бронхолиту, тонзиллиту, являющихся тяжелыми осложнениями.

В подавляющем большинстве случаев ларинготрахеит имеет инфекционную природу - его вызывают вирусы (аденовирус, вирусы гриппа, парагриппа) или бактерии (стафилококк, стрептококк, пневмококк, микоплазма и т.д.). Ларинготрахеит может возникнуть как самостоятельное заболевание или как осложнение воспалительного процесса в других отделах дыхательных путей (ринит, тонзиллит, синусит и т.д.).

Определяющее значение в формировании хронического бронхита у детей придаётся инфекционным факторам. При воздействии вирусов на незрелые тканевые структуры развитие хронического воспаления в бронхах возможно уже в раннем детском возрасте. Острые респираторные вирусные инфекции способствуют присоединению бактериального воспаления. Размножение микроорганизмов способствует дальнейшему прогрессированию воспаления как за счёт самостоятельного повреждения структуры бронха, так и вследствие активации энзимов воспалительных клеток. Следствием этого является нарушение мукоцилиарного очищения. Это приводит к развитию панбронхита и перибронхита, способствует формированию деформирующего бронхита.

Следует отметить, что единственным химиотерапевтическим средством, оказывающим некоторый положительный эффект при инфекциях, вызываемых (+) и (-) РНК-содержащими вирусами, является рибавирин. Однако рибавирин является относительно токсичным средством, часто вызывающим анемию. Основной его особенностью является длительное депонирование в эритроцитах. В результате следы рибавирина обнаруживаются даже через 6 месяцев после окончания курса терапии. Упоминается также о тератогенном действии рибавирина. Эффективных препаратов для лечения аденовирусной инфекции не существует. Для лечения ВГП используют лицензированный препарат ацикловир и другие дериваты нуклеозидных аналогов, однако есть острая необходимость в создании новых более эффективных противовирусных средств.

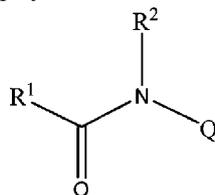
Часто респираторные заболевания могут вызываться смешанными инфекциями, т.е. инфекционными процессами, развивающимися в организме при одновременном сочетанном воздействии двух и более возбудителей, например ассоциациями вирусов, что говорит о необходимости в разработке лекарственных средств, эффективных одновременно в отношении таких инфекций.

Этиологическими агентами смешанных инфекций могут быть микроорганизмы одного и того же семейства или более крупных таксонов и царств в сочетаниях типа вирус-вирус, вирус-бактерия и т.д.

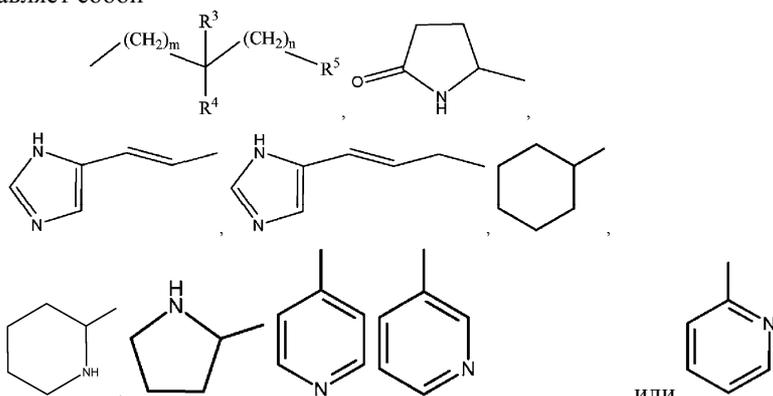
В последнее время часто выявляются смешанные респираторно-вирусные инфекции, обусловленные в том числе риновирусами, вирусом Коксаки, респираторно-синцитиальным вирусом, метапневмовирусом человека, парагриппом, коронавирусом, аденовирусом человека, вирусом герпеса простого 1- или 2-го типа.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям общей формулы I или их фармацевтически приемлемым солям для профилактики и лечения заболеваний, вызываемых РНК- и/или ДНК-содержащими вирусами, причем общая формула I имеет следующий вид:



где R¹ представляет собой



m представляет собой целое число 0, 1 или 2;

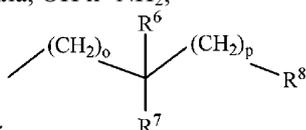
n представляет собой целое число 0, 1 или 2;

R² представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

R³ и R⁴ каждый независимо представляет собой H, O, C₁-C₆-алкил, -NH₂, -NHC(=O)CH₃, OH и -NHC(O)CH₂COOH;

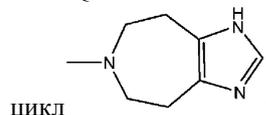
R⁵ представляет собой -COOH, -C(O)NH₂, NH₂S(O)₂-, (NH₂)₂CHNH- или CH₃C(O)NH-;

R⁵ может быть необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из бензила, бензил-OC(O)-, C₁-C₆-алкила, OH и -NH₂;

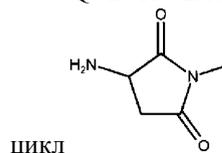


Q представляет собой

Q и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать



Q и R¹ вместе с фрагментом -C(O)N-, к которому они присоединены, могут образовывать



, необязательно замещенный по аминогруппе группой -C(O)CH₃;

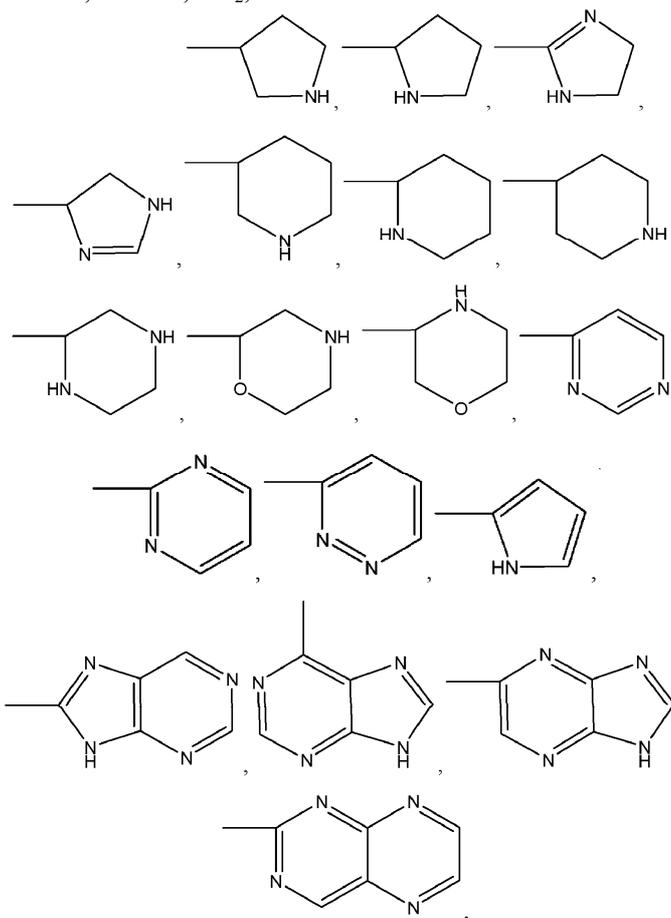
o представляет собой целое число 0 или 2;

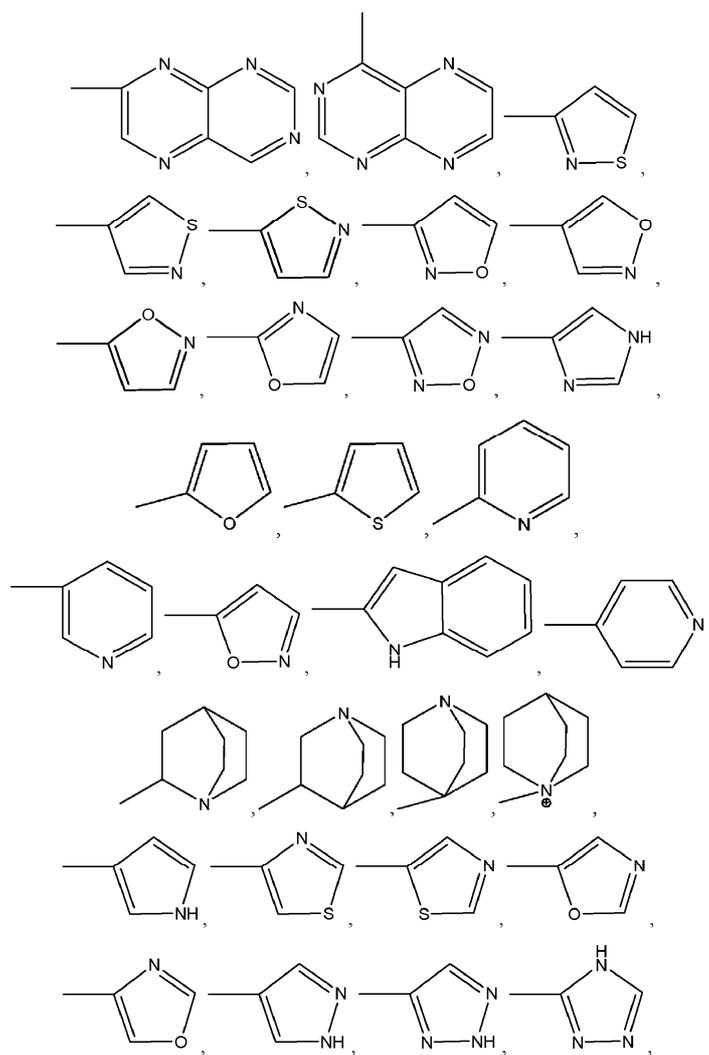
p представляет собой целое число от 0 до 3;

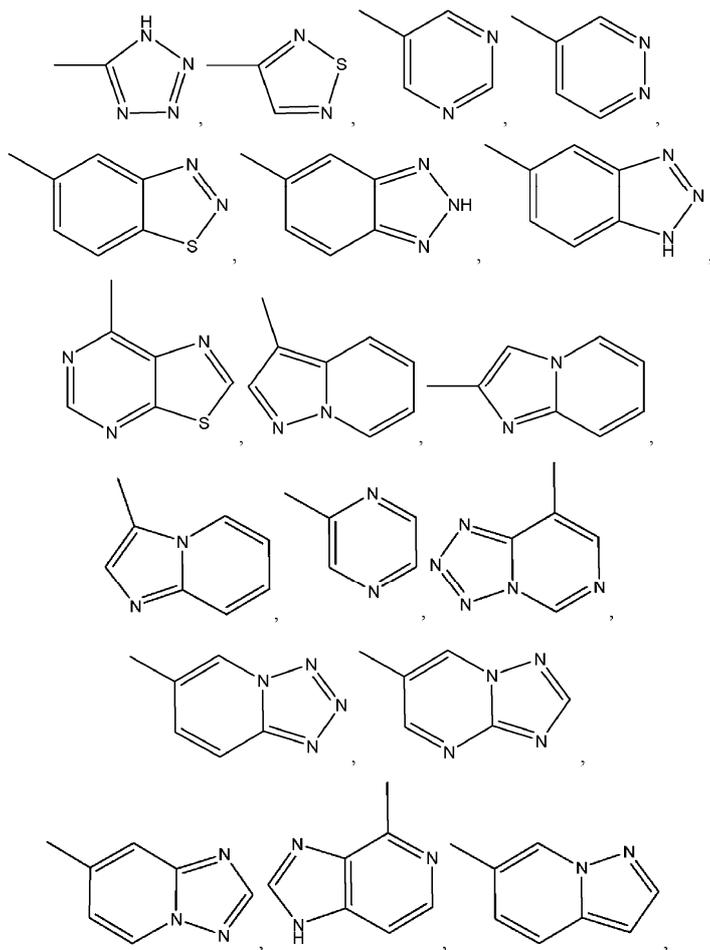
R⁶ и R⁷ каждый независимо представляет собой H, C₁-C₆-алкил, -C(O)NH₂, -COOH, -CH₂OH или C₁-C₆ алкил-NH₂;

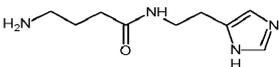
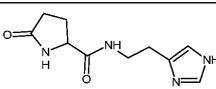
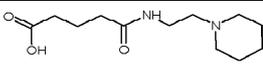
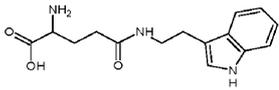
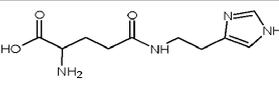
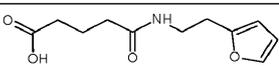
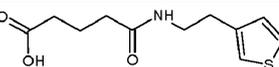
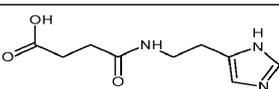
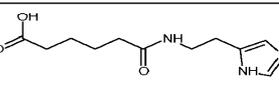
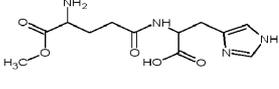
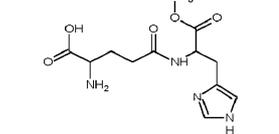
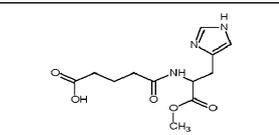
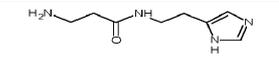
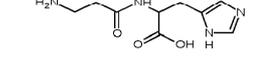
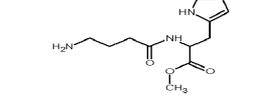
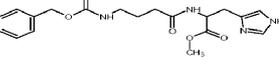
где R⁶ и R⁷ могут быть необязательно замещены одним или двумя C₁-C₆-алкилами, -CH(CH(OH)CH₃)(C(O)OC₂H₅), -CH(CH(OH)CH₃)(COOH), CH(CH(CH₃)₂)(C(O)OCH₃), -CH(CH(CH₃)₂)(C(O)NH₂), -CH(CH₃)C(O)OCH₃, -CH(CH₃)C(O)NH₂, -CH(CH₂CH(CH₃)₂)(C(O)OCH₃), -CH(CH₂CH(CH₃)₂)(C(O)ONH₂), -CH(CH₂OH)(COOH), -CH(CH(OH)CH₃)(C(O)OCH₃),

-CH(CH₂(OH))(C(O)OCH₃), -CH(C(O)NH₂)(CH₂OH), -CH₂CH(OH)CH₃, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₃OH,
 -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂COOH, -C(O)OCH₃ или -CH(C(O)NH₂)(CH(OH)CH₃);
 R⁸ представляет собой H, -COOH, NH₂,

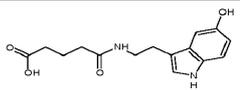
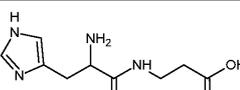
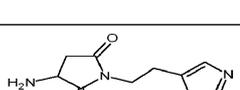
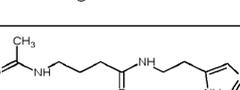
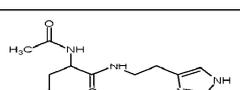
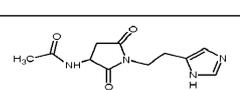
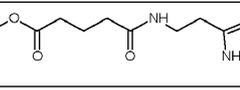
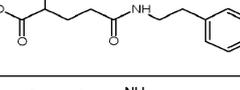
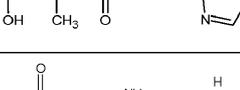
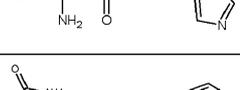
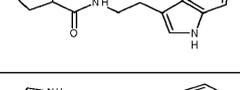
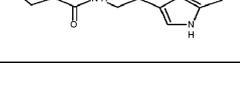




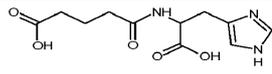
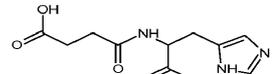
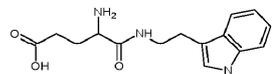
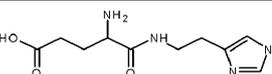
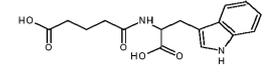
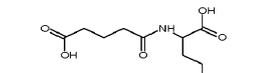
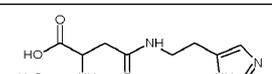
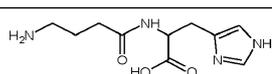
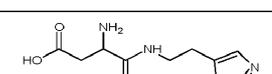
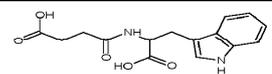
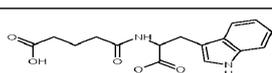
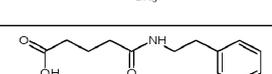


| Номер по заявке | Формула |
|-----------------|--|
| 211 |  |
| 212 |  |
| 213 |  |
| 214 |  |
| 215 |  |
| 216 |  |
| 217 |  |
| 218 |  |
| 219 |  |
| 220 |  |
| 221 |  |
| 222 |  |
| 223 |  |
| 224 |  |
| 225 |  |
| 226 |  |

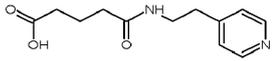
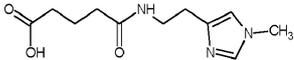
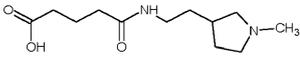
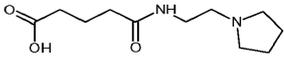
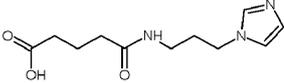
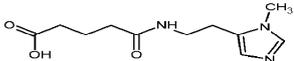
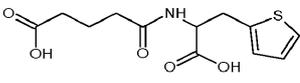
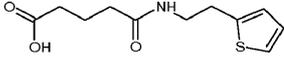
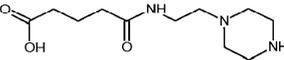
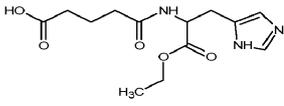
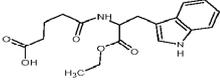
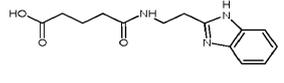
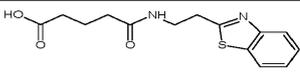
| | |
|-----|--|
| 227 | |
| 228 | |
| 229 | |
| 230 | |
| 231 | |
| 232 | |
| 233 | |
| 234 | |
| 235 | |
| 236 | |
| 237 | |
| 238 | |

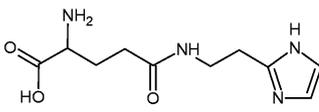
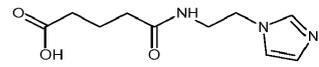
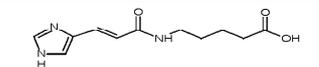
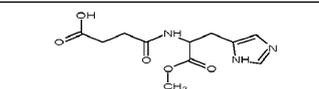
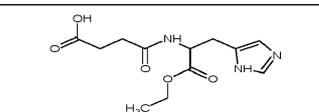
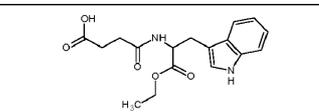
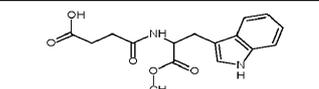
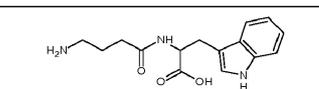
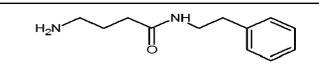
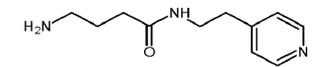
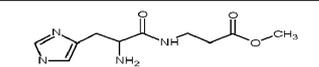
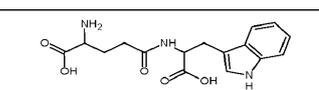
| | |
|-----|--|
| 239 |  |
| 240 |  |
| 241 |  |
| 242 |  |
| 243 |  |
| 244 |  |
| 245 |  |
| 246 |  |
| 247 |  |
| 248 |  |
| 249 |  |
| 250 |  |

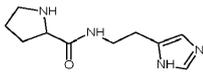
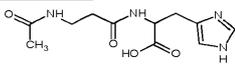
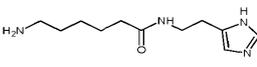
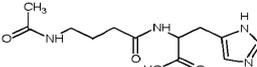
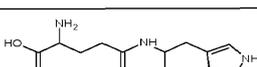
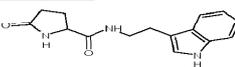
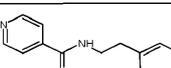
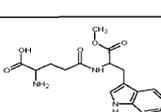
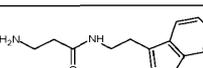
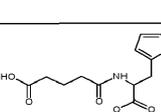
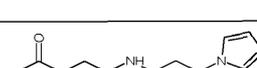
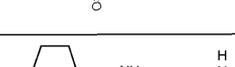
035545

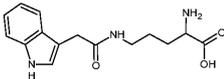
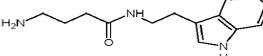
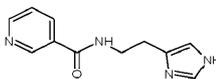
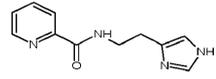
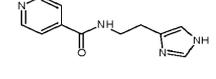
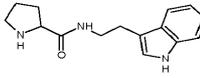
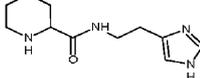
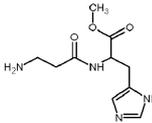
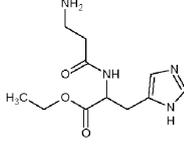
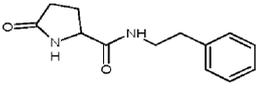
| | |
|-----|--|
| 251 |  |
| 252 |  |
| 253 |  |
| 254 |  |
| 255 |  |
| 256 |  |
| 257 |  |
| 258 |  |
| 259 |  |
| 260 |  |
| 261 |  |
| 262 |  |

035545

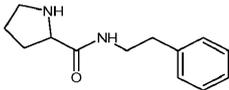
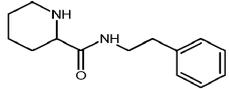
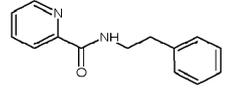
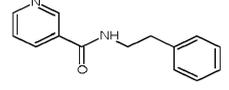
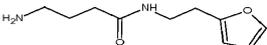
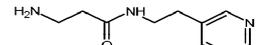
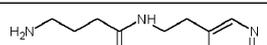
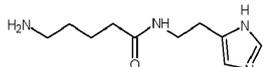
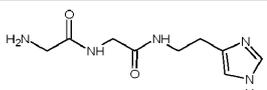
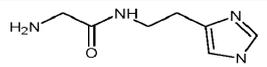
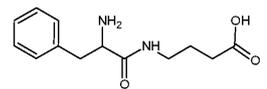
| | |
|-----|--|
| 263 |  |
| 264 |  |
| 265 |  |
| 266 |  |
| 267 |  |
| 268 |  |
| 269 |  |
| 270 |  |
| 271 |  |
| 272 |  |
| 273 |  |
| 274 |  |
| 275 |  |

| | |
|-----|--|
| 276 |  |
| 277 |  |
| 278 |  |
| 279 |  |
| 280 |  |
| 281 |  |
| 282 |  |
| 283 |  |
| 284 |  |
| 285 |  |
| 286 |  |
| 287 |  |

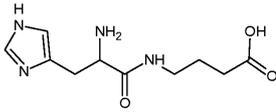
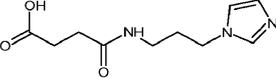
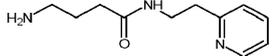
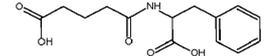
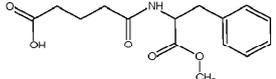
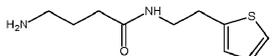
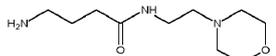
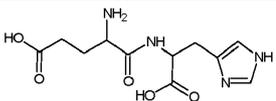
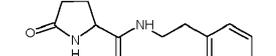
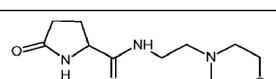
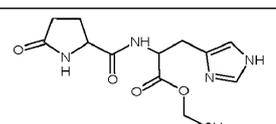
| | |
|-----|--|
| 288 |  |
| 289 |  |
| 290 |  |
| 291 |  |
| 292 |  |
| 293 |  |
| 294 |  |
| 295 |  |
| 296 |  |
| 297 |  |
| 298 |  |
| 299 |  |

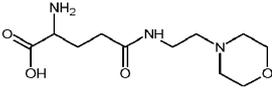
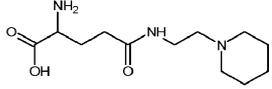
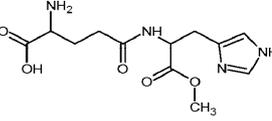
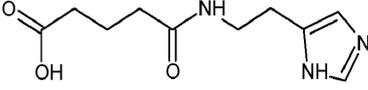
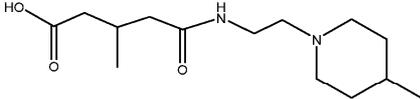
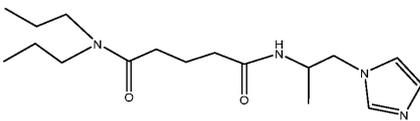
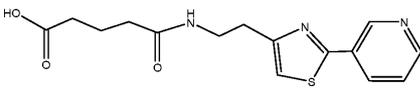
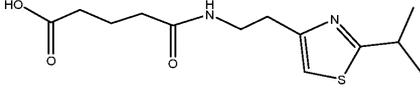
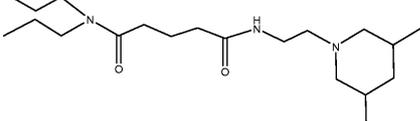
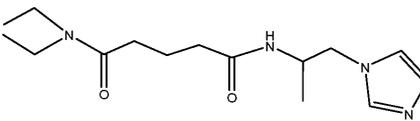
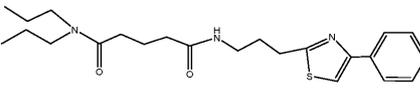
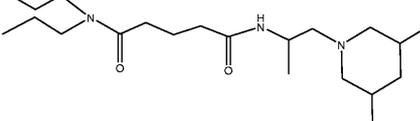
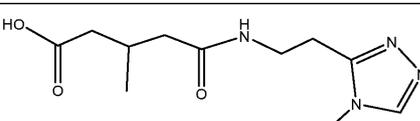
| | |
|-----|--|
| 300 |  |
| 301 |  |
| 302 |  |
| 303 |  |
| 304 |  |
| 305 |  |
| 306 |  |
| 307 |  |
| 308 |  |
| 309 |  |

035545

| | |
|-----|--|
| 310 |  |
| 311 |  |
| 312 |  |
| 313 |  |
| 314 |  |
| 315 |  |
| 316 |  |
| 317 |  |
| 318 |  |
| 319 |  |
| 320 |  |

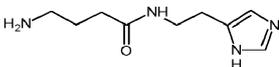
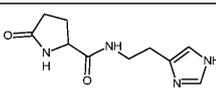
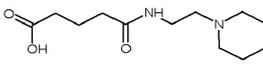
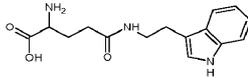
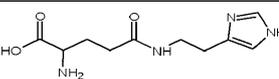
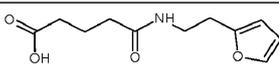
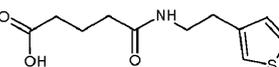
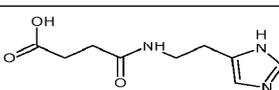
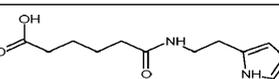
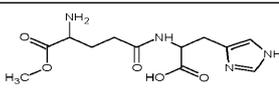
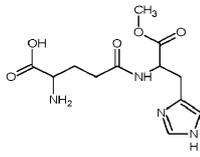
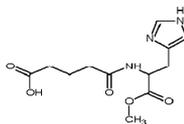
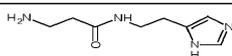
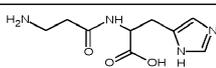
035545

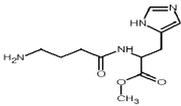
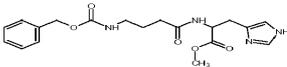
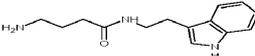
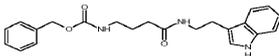
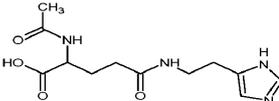
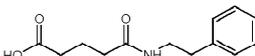
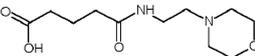
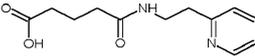
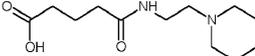
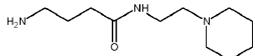
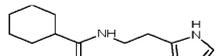
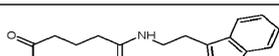
| | |
|-----|--|
| 321 |  |
| 322 |  |
| 323 |  |
| 324 |  |
| 325 |  |
| 326 |  |
| 327 |  |
| 328 |  |
| 329 |  |
| 330 |  |
| 331 |  |

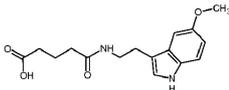
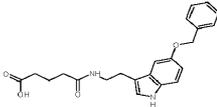
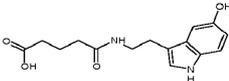
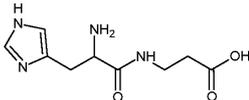
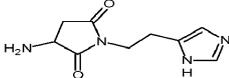
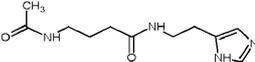
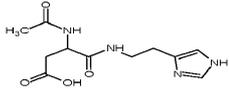
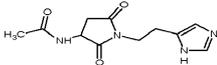
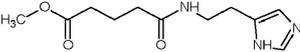
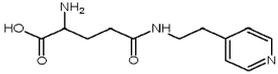
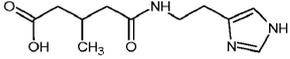
| | |
|-----|--|
| 332 |  |
| 333 |  |
| 334 |  |
| 335 |  |
| 343 |  |
| 344 |  |
| 345 |  |
| 346 |  |
| 347 |  |
| 348 |  |
| 349 |  |
| 350 |  |
| 351 |  |

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению ряда соединений формулы I, раскрытых ранее и подпадающих под общую структурную формулу соединений, раскрытых в публикации меж-

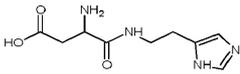
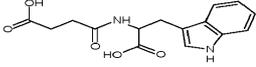
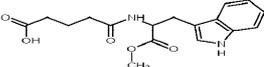
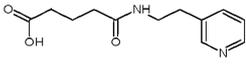
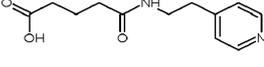
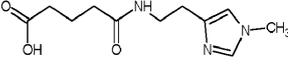
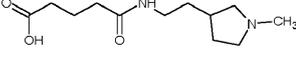
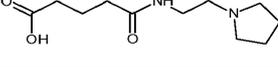
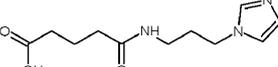
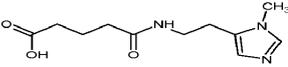
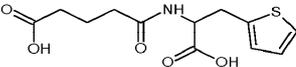
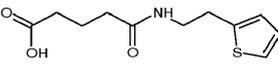
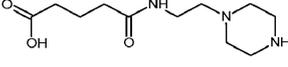
дународной заявки WO 99/01103, по новому назначению. Более конкретно, авторами изобретения неожиданно обнаружено, что соединения общей формулы I могут использоваться в качестве нетоксичных противовирусных средств при инфекциях, вызываемых вирусами, относящимися к роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов или семейству коронавирусов (без ограничения перечисленными). В частности, этими соединениями являются следующие соединения:

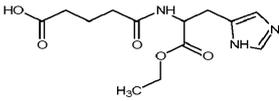
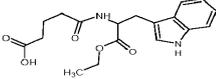
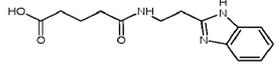
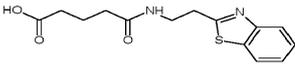
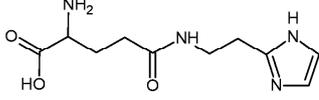
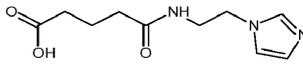
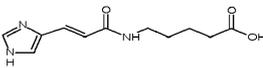
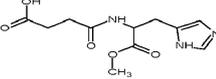
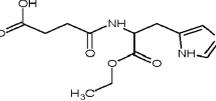
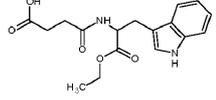
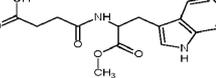
| Номер по заявке | Формула |
|-----------------|--|
| 211 |  |
| 212 |  |
| 213 |  |
| 214 |  |
| 215 |  |
| 216 |  |
| 217 |  |
| 218 |  |
| 219 |  |
| 220 |  |
| 221 |  |
| 222 |  |
| 223 |  |
| 224 |  |

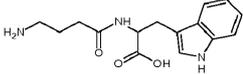
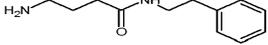
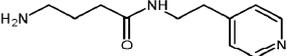
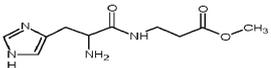
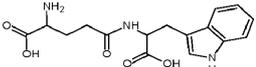
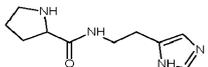
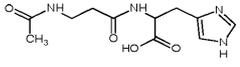
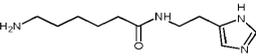
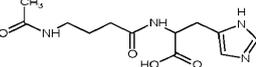
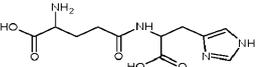
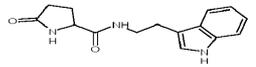
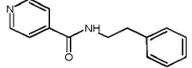
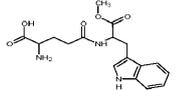
| | |
|-----|--|
| 225 |  |
| 226 |  |
| 227 |  |
| 228 |  |
| 229 |  |
| 230 |  |
| 231 |  |
| 232 |  |
| 233 |  |
| 234 |  |
| 235 |  |
| 236 |  |

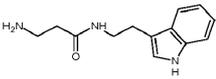
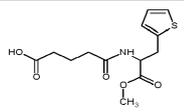
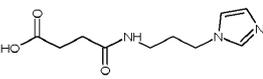
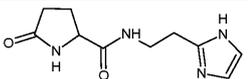
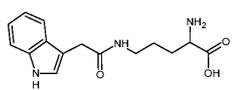
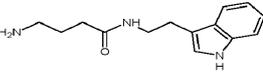
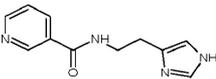
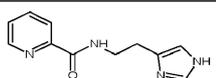
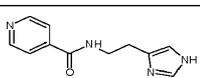
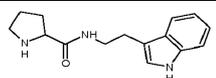
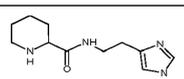
| | |
|-----|--|
| 237 |  |
| 238 |  |
| 239 |  |
| 240 |  |
| 241 |  |
| 242 |  |
| 243 |  |
| 244 |  |
| 245 |  |
| 246 |  |
| 247 |  |

| | |
|-----|--|
| 248 | |
| 249 | |
| 250 | |
| 251 | |
| 252 | |
| 253 | |
| 254 | |
| 255 | |
| 256 | |
| 257 | |
| 258 | |

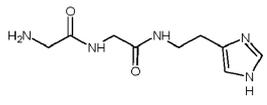
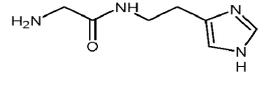
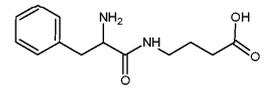
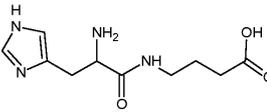
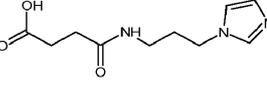
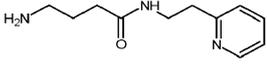
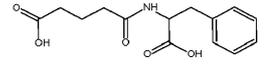
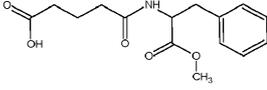
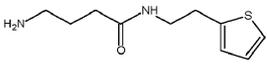
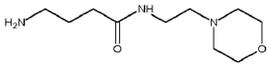
| | |
|-----|--|
| 259 |  |
| 260 |  |
| 261 |  |
| 262 |  |
| 263 |  |
| 264 |  |
| 265 |  |
| 266 |  |
| 267 |  |
| 268 |  |
| 269 |  |
| 270 |  |
| 271 |  |

| | |
|-----|---|
| 272 |  <chem>CCOC(=O)C(NC(=O)CCCC(=O)O)Cc1c[nH]n1</chem> |
| 273 |  <chem>CCOC(=O)C(NC(=O)CCCC(=O)O)Cc1c[nH]c2ccccc12</chem> |
| 274 |  <chem>NC(=O)CCCC(=O)OCCc1c[nH]c2ccccc12</chem> |
| 275 |  <chem>NC(=O)CCCC(=O)OCCc1nc2ccccc2s1</chem> |
| 276 |  <chem>NC(=O)C(N)CCCC(=O)OCCN1C=CN1</chem> |
| 277 |  <chem>NC(=O)CCCC(=O)OCCN1C=CN1</chem> |
| 278 |  <chem>NC(=O)CCCC(=O)OCC=Cc1c[nH]n1</chem> |
| 279 |  <chem>CCOC(=O)C(NC(=O)CCCC(=O)O)Cc1c[nH]n1</chem> |
| 280 |  <chem>CCOC(=O)C(NC(=O)CCCC(=O)O)Cc1c[nH]n1</chem> |
| 281 |  <chem>CCOC(=O)C(NC(=O)CCCC(=O)O)Cc1c[nH]c2ccccc12</chem> |
| 282 |  <chem>CCOC(=O)C(NC(=O)CCCC(=O)O)Cc1c[nH]c2ccccc12</chem> |

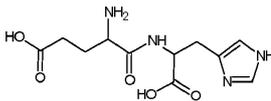
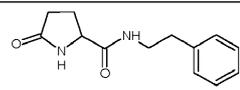
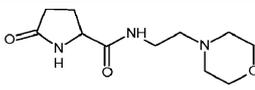
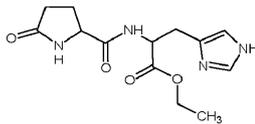
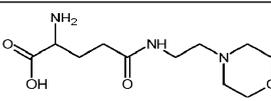
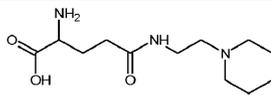
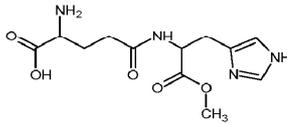
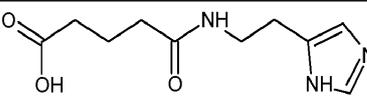
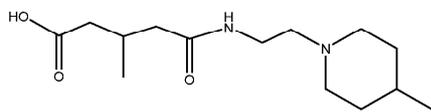
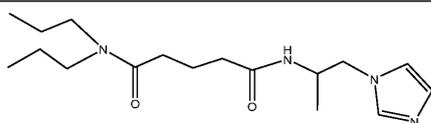
| | |
|-----|--|
| 283 |  |
| 284 |  |
| 285 |  |
| 286 |  |
| 287 |  |
| 288 |  |
| 289 |  |
| 290 |  |
| 291 |  |
| 292 |  |
| 293 |  |
| 294 |  |
| 295 |  |

| | |
|-----|--|
| 296 |  |
| 297 |  |
| 298 |  |
| 299 |  |
| 300 |  |
| 301 |  |
| 302 |  |
| 303 |  |
| 304 |  |
| 305 |  |
| 306 |  |

| | |
|-----|--|
| 307 | <p>Chemical structure 307: A central amide group is bonded to a 3-aminopropyl group (H₂N-CH₂-CH₂-CH₂-), a 2-methylpropanoyl group (CH₃-C(=O)-CH₂-), and a glycine derivative (NH-CH₂-) which is further substituted with an imidazole ring.</p> |
| 308 | <p>Chemical structure 308: A central amide group is bonded to a 2-aminoethyl group (NH₂-CH₂-CH₂-), a 2-methoxyacetyl group (H₃C-O-C(=O)-CH₂-), and a glycine derivative (NH-CH₂-) which is further substituted with an imidazole ring.</p> |
| 309 | <p>Chemical structure 309: A pyrrolidine ring is substituted at the 2-position with a carboxamide group (-C(=O)NH-), which is further substituted with a 2-phenylethyl group (-CH₂-CH₂-C₆H₅).</p> |
| 310 | <p>Chemical structure 310: A pyrrolidine ring is substituted at the 2-position with a carboxamide group (-C(=O)NH-), which is further substituted with a 2-phenylethyl group (-CH₂-CH₂-C₆H₅).</p> |
| 311 | <p>Chemical structure 311: A piperidine ring is substituted at the 2-position with a carboxamide group (-C(=O)NH-), which is further substituted with a 2-phenylethyl group (-CH₂-CH₂-C₆H₅).</p> |
| 312 | <p>Chemical structure 312: A pyridine ring is substituted at the 2-position with a carboxamide group (-C(=O)NH-), which is further substituted with a 2-phenylethyl group (-CH₂-CH₂-C₆H₅).</p> |
| 313 | <p>Chemical structure 313: A pyridine ring is substituted at the 3-position with a carboxamide group (-C(=O)NH-), which is further substituted with a 2-phenylethyl group (-CH₂-CH₂-C₆H₅).</p> |
| 314 | <p>Chemical structure 314: A propanamide derivative is substituted at the 2-position with a furfuryl group (-CH₂-CH₂-furfuryl) and at the 1-position with a 3-aminopropyl group (H₂N-CH₂-CH₂-CH₂-).</p> |
| 315 | <p>Chemical structure 315: A propanamide derivative is substituted at the 2-position with a 2-pyridylmethyl group (-CH₂-CH₂-pyridine) and at the 1-position with a 3-aminopropyl group (H₂N-CH₂-CH₂-CH₂-).</p> |
| 316 | <p>Chemical structure 316: A propanamide derivative is substituted at the 2-position with a 3-pyridylmethyl group (-CH₂-CH₂-pyridine) and at the 1-position with a 3-aminopropyl group (H₂N-CH₂-CH₂-CH₂-).</p> |
| 317 | <p>Chemical structure 317: A propanamide derivative is substituted at the 2-position with a 2-imidazolylmethyl group (-CH₂-CH₂-imidazole) and at the 1-position with a 3-aminopropyl group (H₂N-CH₂-CH₂-CH₂-).</p> |

| | |
|-----|--|
| 318 |  |
| 319 |  |
| 320 |  |
| 321 |  |
| 322 |  |
| 323 |  |
| 324 |  |
| 325 |  |
| 326 |  |
| 327 |  |

035545

| | |
|-----|--|
| 328 |  <chem>NC(=O)CCC(=O)NCC1=CN=CN1</chem> |
| 329 |  <chem>C1CCNC1C(=O)NCCc2ccccc2</chem> |
| 330 |  <chem>C1CCNC1C(=O)NCCN2CCOCC2</chem> |
| 331 |  <chem>CCOC(=O)C(=O)NCC1=CN=CN1</chem> |
| 332 |  <chem>NC(=O)CCC(=O)NCCN1CCOCC1</chem> |
| 333 |  <chem>NC(=O)CCC(=O)NCC1CCNCC1</chem> |
| 334 |  <chem>CCOC(=O)C(=O)NCC1=CN=CN1</chem> |
| 335 |  <chem>OC(=O)CCCCC(=O)NCC1=CN=CN1</chem> |
| 343 |  <chem>CC1CCN(C1)CC(=O)NCCC(=O)O</chem> |
| 344 |  <chem>CC1CCN(C1)C(=O)CCCC(=O)NCC2=CN=CN2</chem> |

| | |
|-----|--|
| 345 | |
| 346 | |
| 347 | |
| 348 | |
| 349 | |
| 350 | |
| 351 | |

С учетом изложенного настоящее изобретение относится к средству для лечения и/или профилактики заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфа-коронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, представляющему собой соединение общей формулы I.

Изобретение далее относится к способам получения соединений общей формулы I или их фармацевтически приемлемых солей, охватывает способ профилактики и лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфа-коронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, способу профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита, способу профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфа-коронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, способу профилактики или лечения ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхоолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей, предусматривающих, введение пациенту эффективного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Далее, изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфа-коронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, фармацевтической композиции для профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита, фармацевтической композиции для профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита, фармацевтической композиции для профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-

содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфа-коронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, фармацевтической композиции для профилактики или лечения ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхиолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей, содержащих эффективное количество соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение также относится к набору для лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфа-коронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, набору для профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита, набору для профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфа-коронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, набору для профилактики или лечения ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхиолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей, включающим композицию по изобретению и инструкции по ее применению.

Кроме этого, изобретение относится к применению соединений общей формулы I или их фармацевтически приемлемых солей для производства лекарственного средства для лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими к роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфа-коронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов.

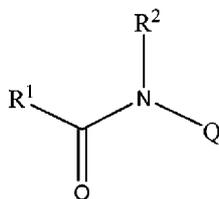
Изобретение также включает применение соединений общей формулы I или их фармацевтически приемлемых солей для производства лекарственного средства для профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита.

Изобретение также включает применение соединений общей формулы I или их фармацевтически приемлемых солей для производства лекарственного средства для профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфа-коронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов.

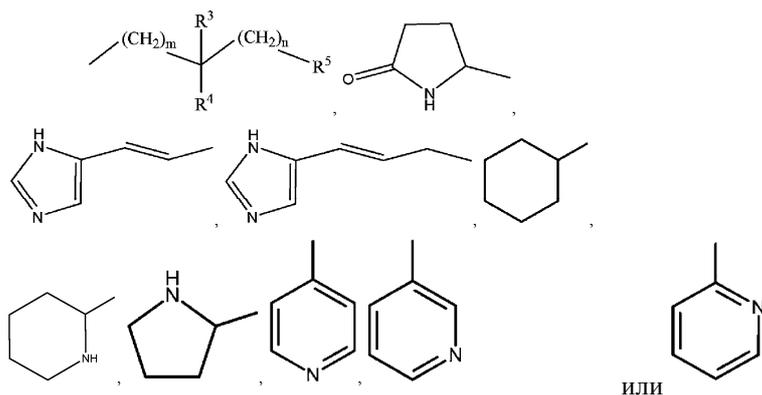
Изобретение также включает применение соединений общей формулы I или их фармацевтически приемлемых солей для производства лекарственного средства для профилактики или лечения ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхиолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей.

Осуществление изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы I, которое соответствует следующей формуле:



или их фармацевтически приемлемым солям,
где R¹ представляет собой

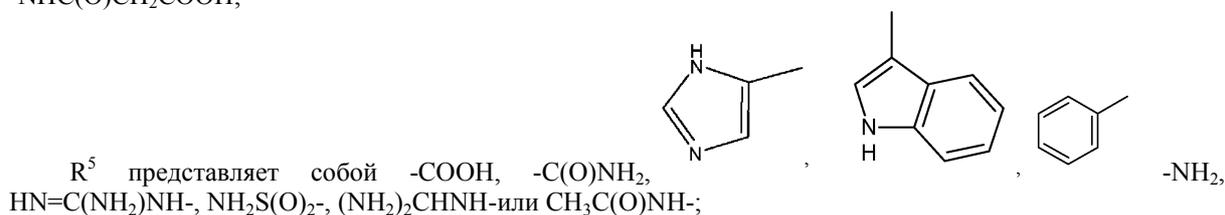


m представляет собой целое число 0, 1 или 2;

n представляет собой целое число 0, 1 или 2;

R^2 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил;

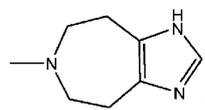
R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой H, O, C_1 - C_6 -алкил, $-NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, OH и $-NHC(O)CH_2COOH$;



R^5 представляет собой $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $NN=C(NH_2)NH-$, $NH_2S(O)_2-$, $(NH_2)_2CHNH-$ или $CH_3C(O)NH-$;

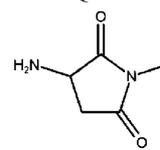
R^5 может быть необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из бензила, бензил- $OC(O)-$, C_1 - C_6 -алкила, OH и $-NH_2$;

Q представляет собой



Q и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать цикл

Q и R^1 вместе с фрагментом $-C(O)N-$, к которому они присоединены, могут образовывать цикл



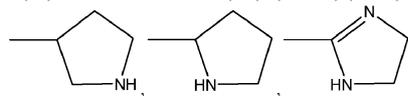
, необязательно замещенный по аминогруппе группой $-C(O)CH_3$;

o представляет собой целое число 0 или 2;

p представляет собой целое число от 0 до 3;

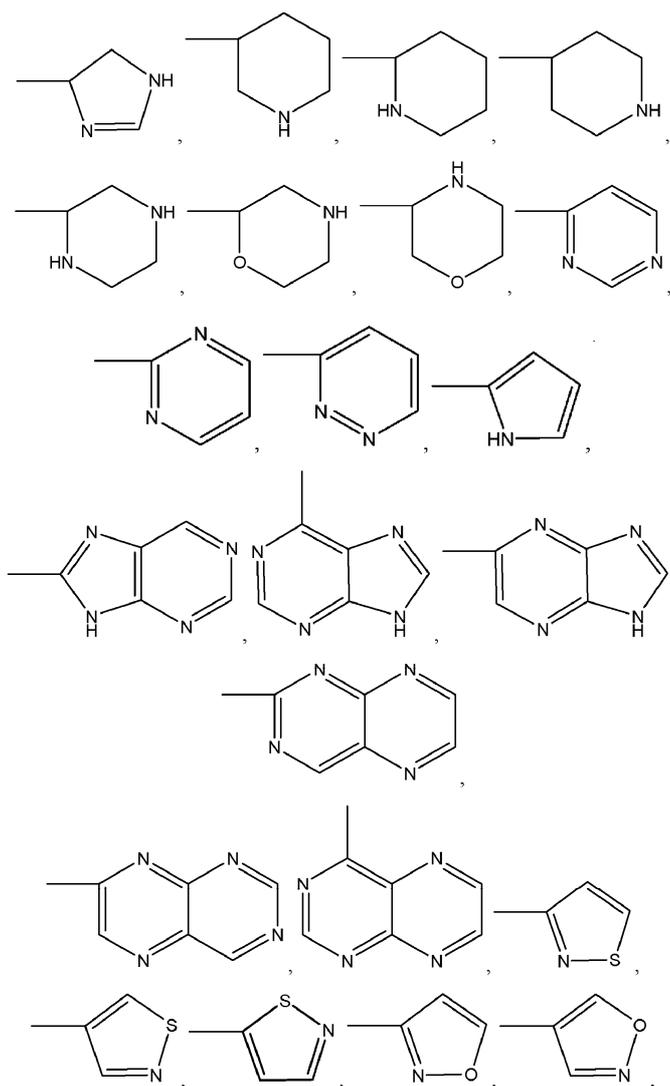
R^6 и R^7 каждый независимо представляет собой H, C_1 - C_6 -алкил, $-C(O)NH_2$, $-COOH$, $-CH_2OH$ или C_1 - C_6 алкил- NH_2 ;

R^6 и R^7 могут быть необязательно замещены одним или двумя C_1 - C_6 -алкилами, $-CH(CH(OH)CH_3)(C(O)OC_2H_5)$, $-CH(CH(OH)CH_3)(COOH)$, $-CH(CH(CH_3)_2)(C(O)OCH_3)$, $-CH(CH(CH_3)_2)(C(O)NH_2)$, $-CH(CH_3)C(O)OCH_3$, $-CH(CH_3)C(O)NH_2$, $-CH(CH_2CH(CH_3)_2)(C(O)OCH_3)$, $-CH(CH_2CH(CH_3)_2)(C(O)ONH_2)$, $-CH(CH_2OH)(COOH)$, $-CH(CH(OH)CH_3)(C(O)OCH_3)$, $-CH(CH_2(OH))(C(O)OCH_3)$, $-CH(C(O)NH_2)(CH_2OH)$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_3OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2COOH$, $-C(O)OCH_3$ или $-CH(C(O)NH_2)(CH(OH)CH_3)$;

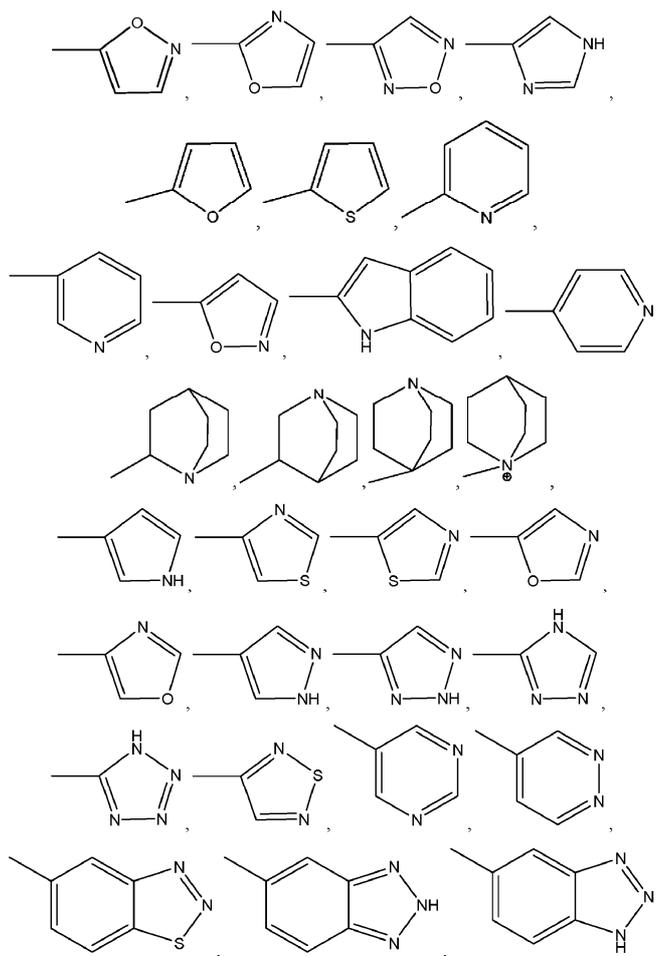


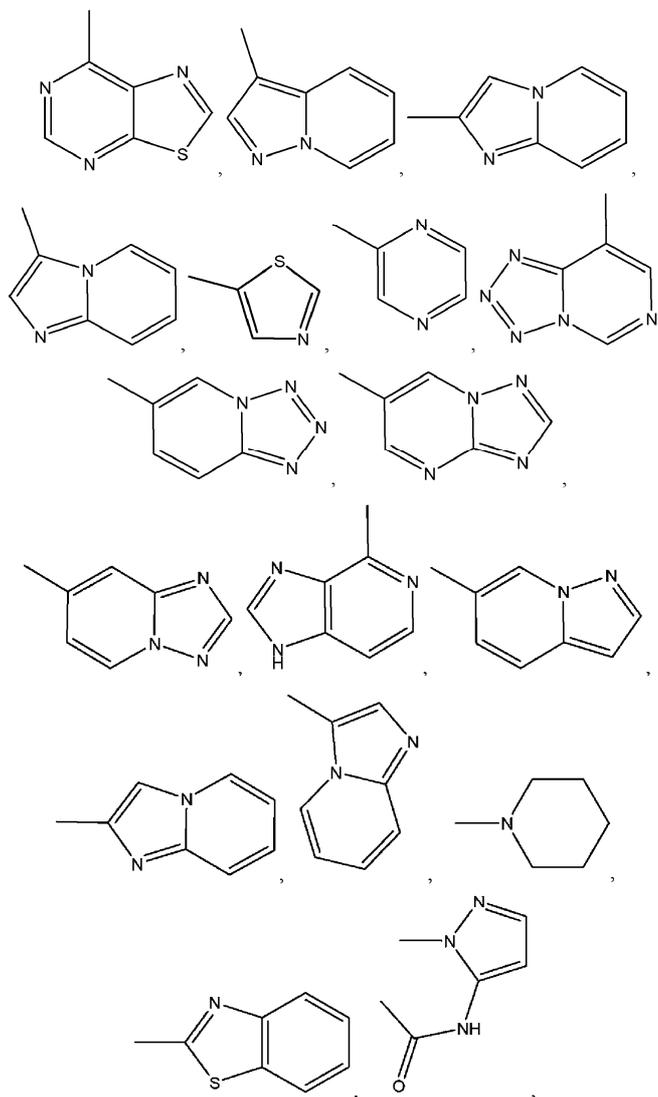
R^8 представляет собой H, $-COOH$, NH_2 ,

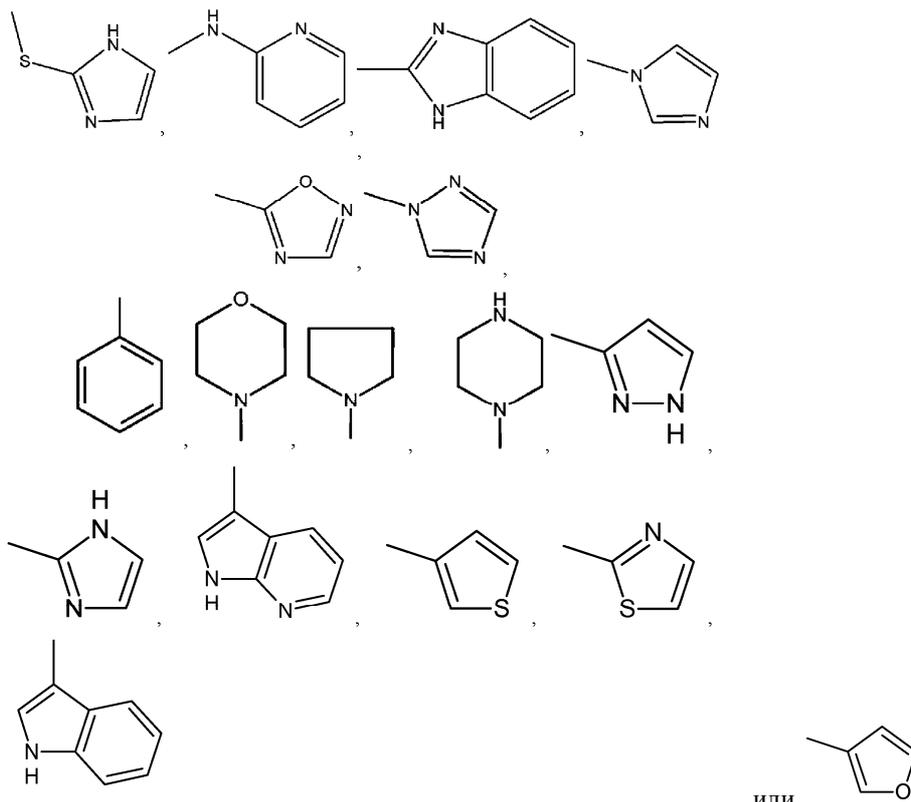
035545



035545





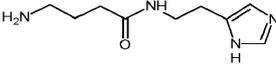
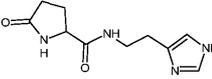
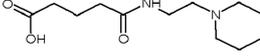
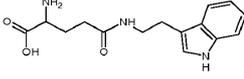
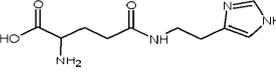
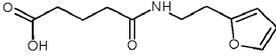
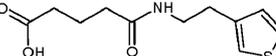
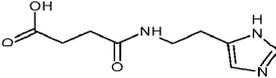
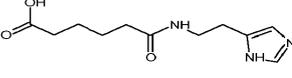
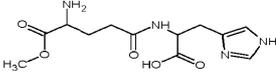


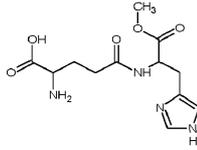
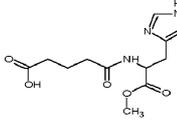
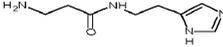
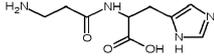
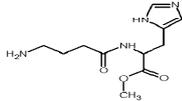
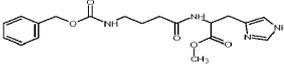
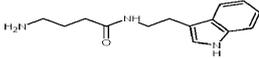
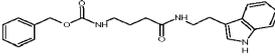
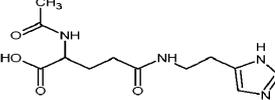
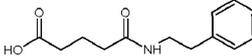
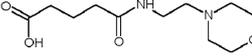
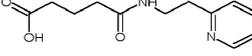
или

где R^5 может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, галогена, $-COOH$, $-OH$, пиридила, $-O$ -бензила и фенила; или соединению, выбранному из следующих структурных формул:

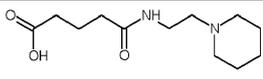
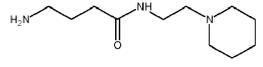
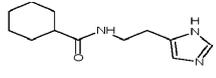
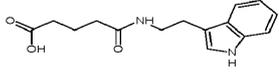
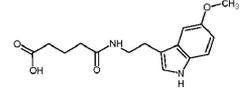
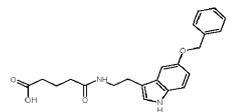
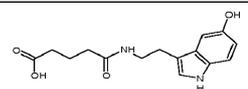
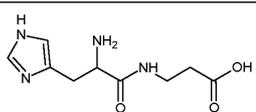
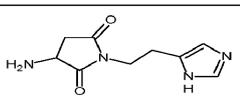
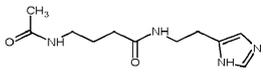
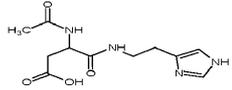
| | |
|----|--|
| 71 | |
| 72 | |

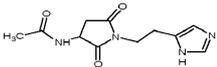
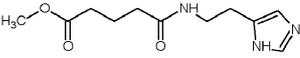
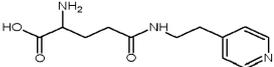
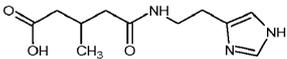
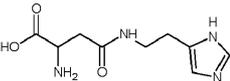
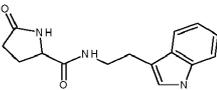
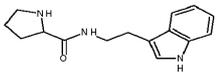
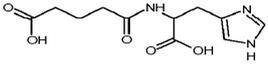
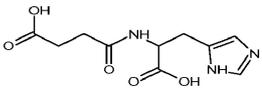
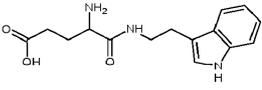
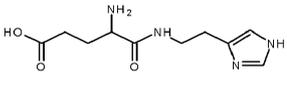
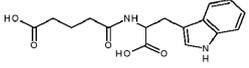
при условии, что соединение не выбрано из следующих соединений:

| Номер по заявке | Формула |
|-----------------|--|
| 211 |  |
| 212 |  |
| 213 |  |
| 214 |  |
| 215 |  |
| 216 |  |
| 217 |  |
| 218 |  |
| 219 |  |
| 220 |  |

| | |
|-----|--|
| 221 |  |
| 222 |  |
| 223 |  |
| 224 |  |
| 225 |  |
| 226 |  |
| 227 |  |
| 228 |  |
| 229 |  |
| 230 |  |
| 231 |  |
| 232 |  |

035545

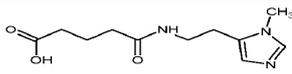
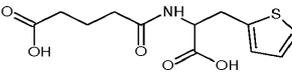
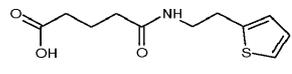
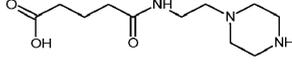
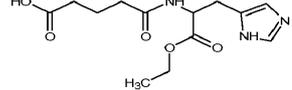
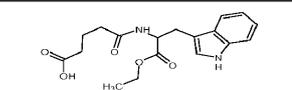
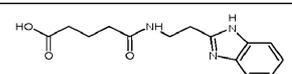
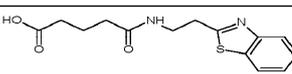
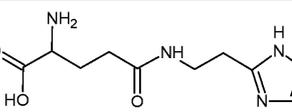
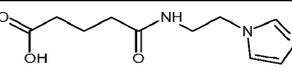
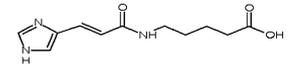
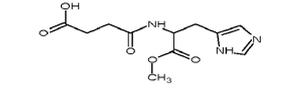
| | |
|-----|--|
| 233 |  |
| 234 |  |
| 235 |  |
| 236 |  |
| 237 |  |
| 238 |  |
| 239 |  |
| 240 |  |
| 241 |  |
| 242 |  |
| 243 |  |

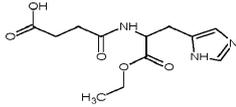
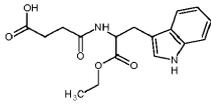
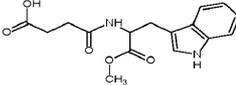
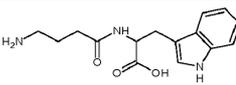
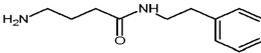
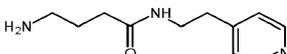
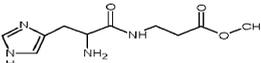
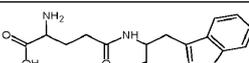
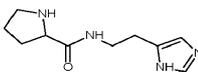
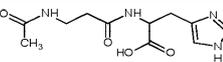
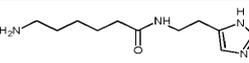
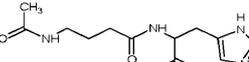
| | |
|-----|--|
| 244 |  |
| 245 |  |
| 246 |  |
| 247 |  |
| 248 |  |
| 249 |  |
| 250 |  |
| 251 |  |
| 252 |  |
| 253 |  |
| 254 |  |
| 255 |  |

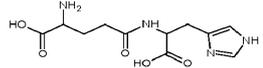
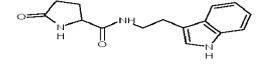
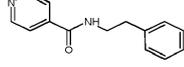
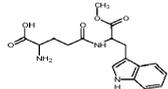
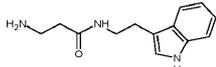
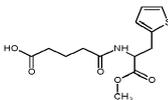
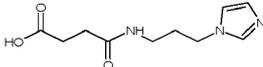
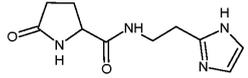
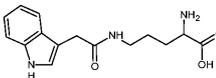
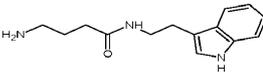
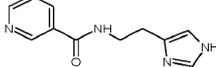
035545

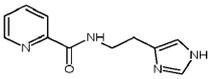
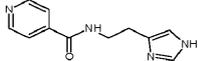
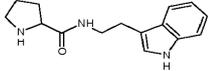
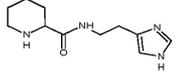
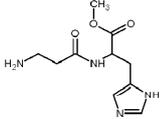
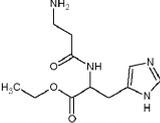
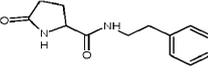
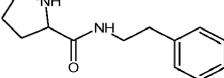
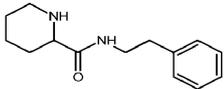
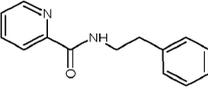
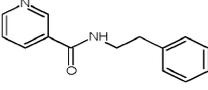
| | |
|-----|---|
| 256 | <chem>NC(CCC)C(=O)CCCC(=O)O</chem> |
| 257 | <chem>CNC(=O)C(C)C(=O)NCCC1=CN=C1</chem> |
| 258 | <chem>NCCCNC(=O)C(N)C(=O)NCCC1=CN=C1</chem> |
| 259 | <chem>NCCCNC(=O)C(N)C(=O)NCCC1=CN=C1</chem> |
| 260 | <chem>CNC(=O)C(C)C(=O)NCCC1=CN=C1</chem> |
| 261 | <chem>CNC(=O)C(C)C(=O)NCCC1=CN=C1</chem> |
| 262 | <chem>NCCCNC(=O)CCCC(=O)O</chem> |
| 263 | <chem>NCCCNC(=O)CCCC(=O)O</chem> |
| 264 | <chem>CN1C=NC=C1CCCNC(=O)CCCC(=O)O</chem> |
| 265 | <chem>CN1CCCN1CCCNC(=O)CCCC(=O)O</chem> |
| 266 | <chem>C1CCCN1CCCNC(=O)CCCC(=O)O</chem> |
| 267 | <chem>NCCCNC(=O)CCCC(=O)O</chem> |

035545

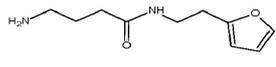
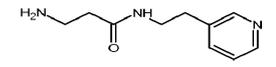
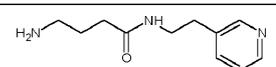
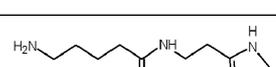
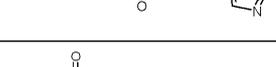
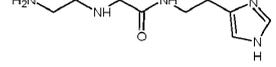
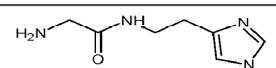
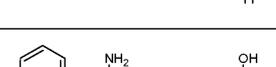
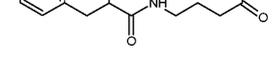
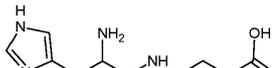
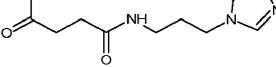
| | |
|-----|--|
| 268 |  |
| 269 |  |
| 270 |  |
| 271 |  |
| 272 |  |
| 273 |  |
| 274 |  |
| 275 |  |
| 276 |  |
| 277 |  |
| 278 |  |
| 279 |  |

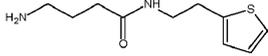
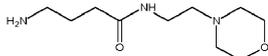
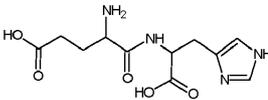
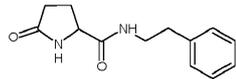
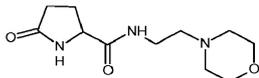
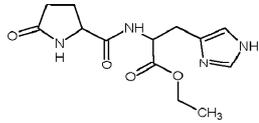
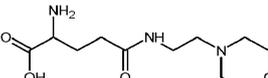
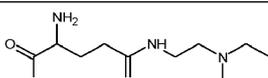
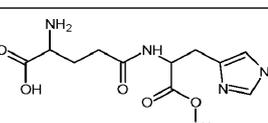
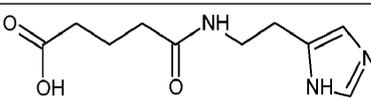
| | |
|-----|--|
| 280 |  |
| 281 |  |
| 282 |  |
| 283 |  |
| 284 |  |
| 285 |  |
| 286 |  |
| 287 |  |
| 288 |  |
| 289 |  |
| 290 |  |
| 291 |  |

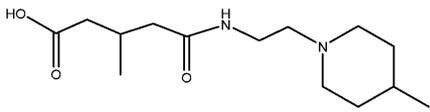
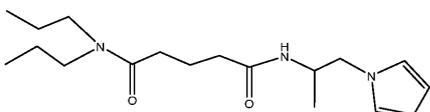
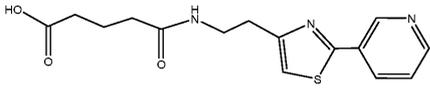
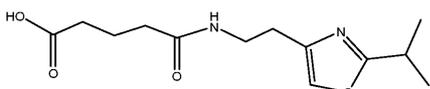
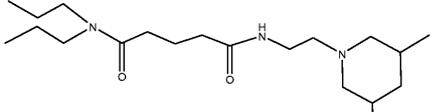
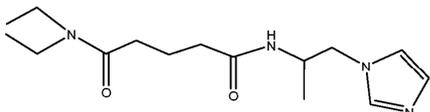
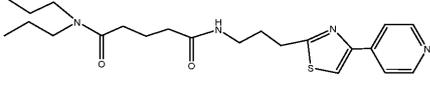
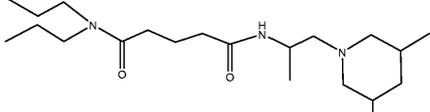
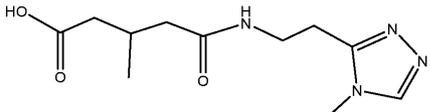
| | |
|-----|--|
| 292 |  |
| 293 |  |
| 294 |  |
| 295 |  |
| 296 |  |
| 297 |  |
| 298 |  |
| 299 |  |
| 300 |  |
| 301 |  |
| 302 |  |

| | |
|-----|--|
| 303 |  |
| 304 |  |
| 305 |  |
| 306 |  |
| 307 |  |
| 308 |  |
| 309 |  |
| 310 |  |
| 311 |  |
| 312 |  |
| 313 |  |

035545

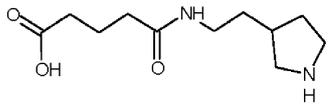
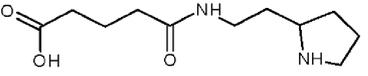
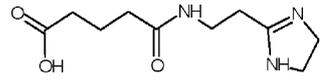
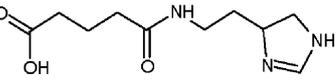
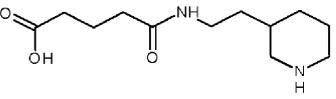
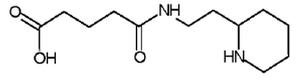
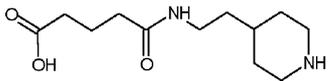
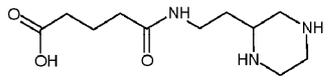
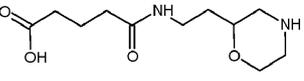
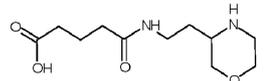
| | |
|-----|--|
| 314 |  |
| 315 |  |
| 316 |  |
| 317 |  |
| 318 |  |
| 319 |  |
| 320 |  |
| 321 |  |
| 322 |  |
| 323 |  |
| 324 |  |
| 325 |  |

| | |
|-----|--|
| 326 |  |
| 327 |  |
| 328 |  |
| 329 |  |
| 330 |  |
| 331 |  |
| 332 |  |
| 333 |  |
| 334 |  |
| 335 |  |

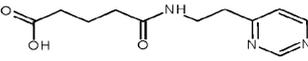
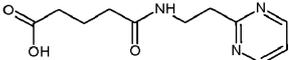
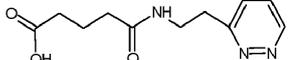
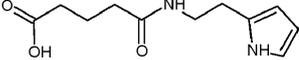
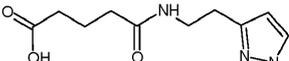
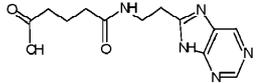
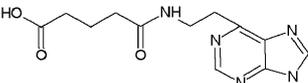
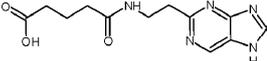
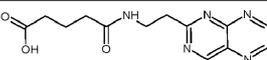
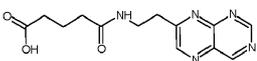
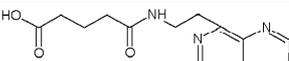
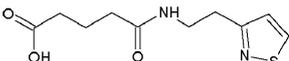
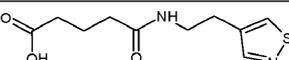
| | |
|-----|--|
| 343 |  |
| 344 |  |
| 345 |  |
| 346 |  |
| 347 |  |
| 348 |  |
| 349 |  |
| 350 |  |
| 351 |  |

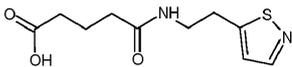
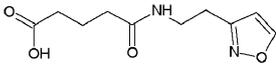
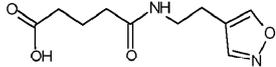
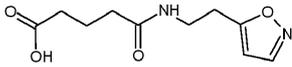
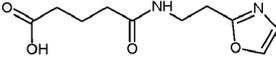
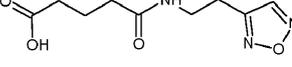
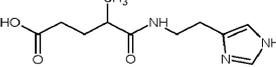
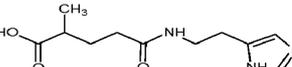
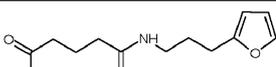
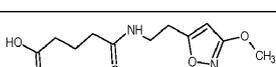
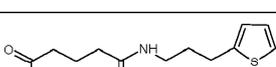
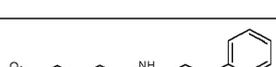
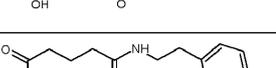
Наиболее предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются соединения, представленные в табл. 1

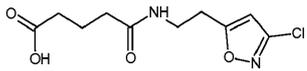
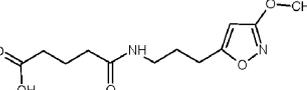
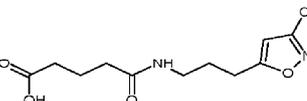
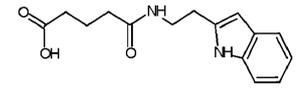
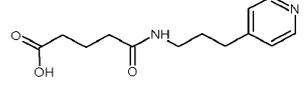
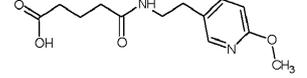
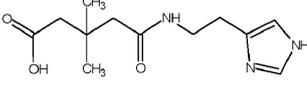
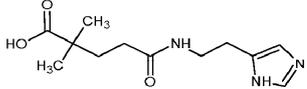
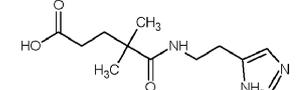
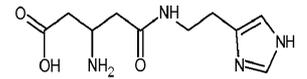
Таблица 1

| Номер по заявке | Формула |
|-----------------|--|
| 1 |  |
| 2 |  |
| 3 |  |
| 4 |  |
| 5 |  |
| 6 |  |
| 7 |  |
| 8 |  |
| 9 |  |
| 10 |  |

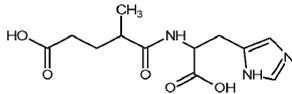
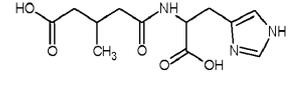
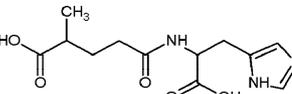
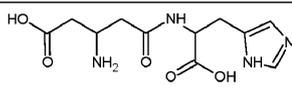
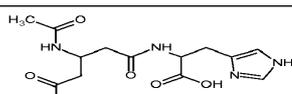
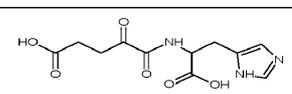
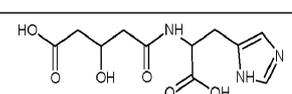
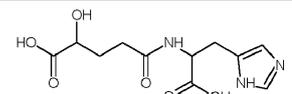
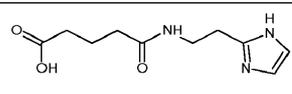
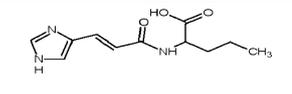
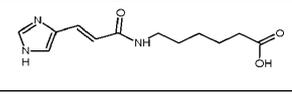
035545

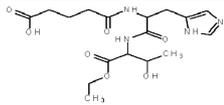
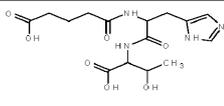
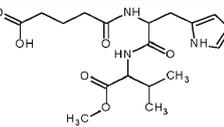
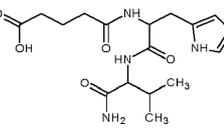
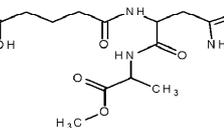
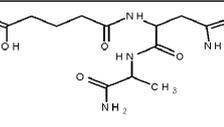
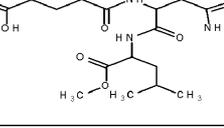
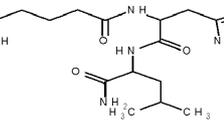
| | |
|----|--|
| 11 |  |
| 12 |  |
| 13 |  |
| 14 |  |
| 15 |  |
| 16 |  |
| 17 |  |
| 18 |  |
| 19 |  |
| 20 |  |
| 21 |  |
| 22 |  |
| 23 |  |

| | |
|----|--|
| 24 |  |
| 25 |  |
| 26 |  |
| 27 |  |
| 28 |  |
| 29 |  |
| 30 |  |
| 31 |  |
| 32 |  |
| 33 |  |
| 34 |  |
| 35 |  |
| 36 |  |

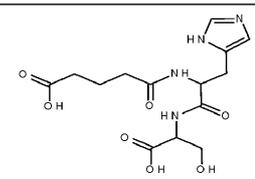
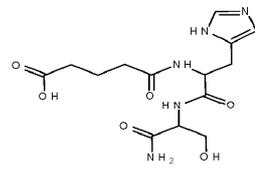
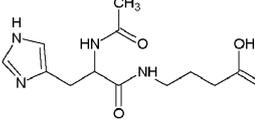
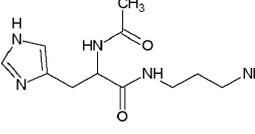
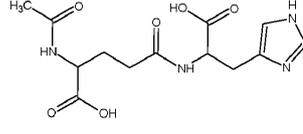
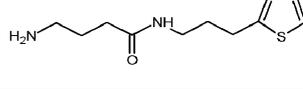
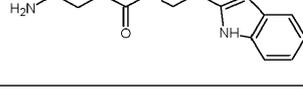
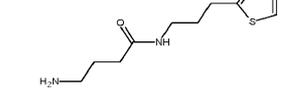
| | |
|----|---|
| 37 |  <chem>Clc1ncoc1CCNC(=O)CCCC(=O)O</chem> |
| 38 |  <chem>COC1=NC=NC=C1CCNC(=O)CCCC(=O)O</chem> |
| 39 |  <chem>Clc1ncoc1CCCNC(=O)CCCC(=O)O</chem> |
| 40 |  <chem>C1=CC=C2C(=C1)NCC2CCNC(=O)CCCC(=O)O</chem> |
| 41 |  <chem>C1=CC=NC=C1CCCNC(=O)CCCC(=O)O</chem> |
| 42 |  <chem>COC1=CN=CNC1CCNC(=O)CCCC(=O)O</chem> |
| 43 |  <chem>CN1C=CN=C1CCNC(=O)C(C)C(C)C(=O)O</chem> |
| 44 |  <chem>CN1C=CN=C1CCCNC(=O)C(C)(C)C(=O)O</chem> |
| 45 |  <chem>CN1C=CN=C1CCNC(=O)C(C)C(C)C(=O)O</chem> |
| 46 |  <chem>CN1C=CN=C1CCNC(=O)CC(N)C(=O)O</chem> |

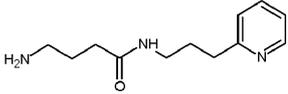
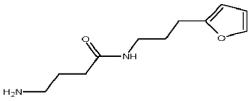
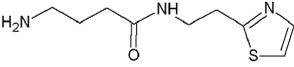
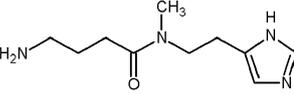
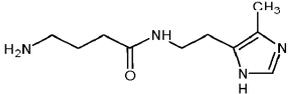
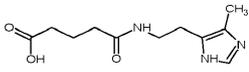
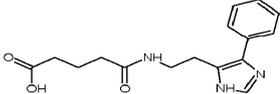
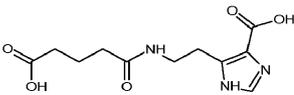
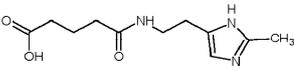
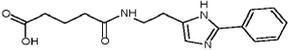
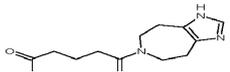
| | |
|----|--|
| 67 | <chem>OC(=O)CC(O)C(=O)NCC1=CN=C[NH1]</chem> |
| 68 | <chem>OC(=O)CCCN(C=O)CC1=CN=C[NH1]</chem> |
| 69 | <chem>OC(=O)CCCN(C=O)C=C1=CN=C[NH1]</chem> |
| 70 | <chem>OC(=O)CCCN(C=O)C=C1=CN=C[NH1]</chem> |
| 71 | <chem>OC(=O)CC(=O)OCC1=CN=C[NH1]</chem> |
| 72 | <chem>OC(=O)CCCOCC(=O)CC1=CN=C[NH1]</chem> |
| 73 | <chem>OC(=O)C(C)C(C)C(=O)NCC1=CN=C[NH1]</chem> |
| 74 | <chem>OC(=O)C(C)C(C)C(=O)NCC1=CN=C[NH1]</chem> |
| 75 | <chem>OC(=O)C(C)C(C)C(=O)NCC1=CN=C[NH1]</chem> |

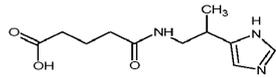
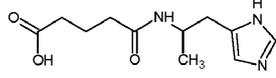
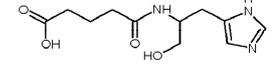
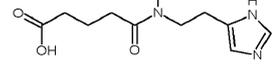
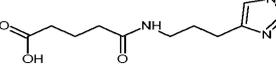
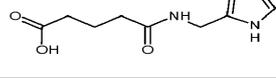
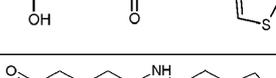
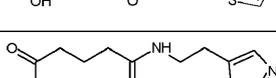
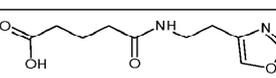
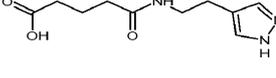
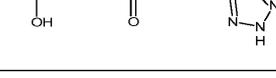
| | |
|----|--|
| 76 |  |
| 77 |  |
| 78 |  |
| 79 |  |
| 80 |  |
| 81 |  |
| 82 |  |
| 83 |  |
| 84 |  |
| 85 |  |
| 86 |  |

| | |
|----|--|
| 87 |  |
| 88 |  |
| 89 |  |
| 90 |  |
| 91 |  |
| 92 |  |
| 93 |  |
| 94 |  |

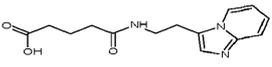
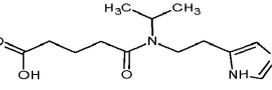
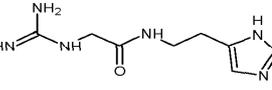
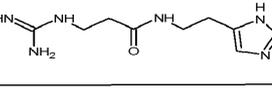
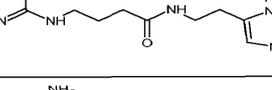
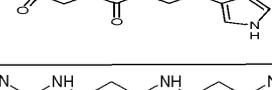
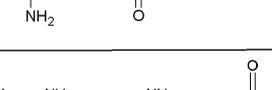
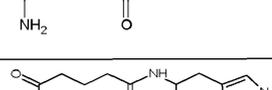
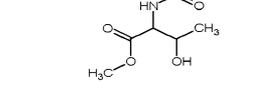
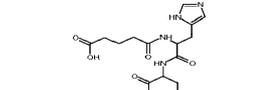
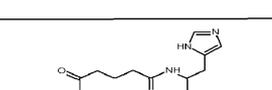
035545

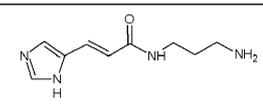
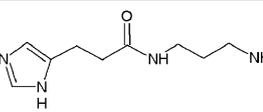
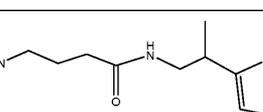
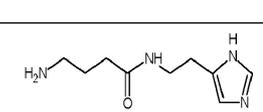
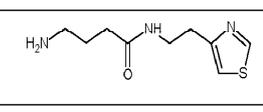
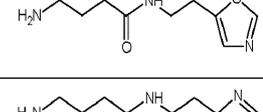
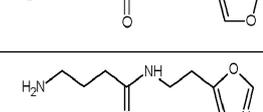
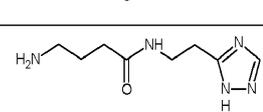
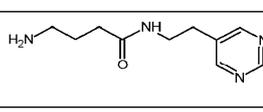
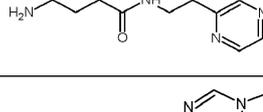
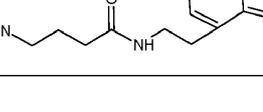
| | |
|-----|--|
| 95 |  |
| 96 |  |
| 97 |  |
| 98 |  |
| 99 |  |
| 100 |  |
| 101 |  |
| 102 |  |

| | |
|-----|--|
| 103 |  |
| 104 |  |
| 105 |  |
| 106 |  |
| 107 |  |
| 108 |  |
| 109 |  |
| 110 |  |
| 111 |  |
| 112 |  |
| 113 |  |

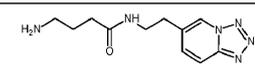
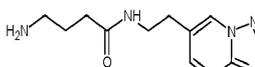
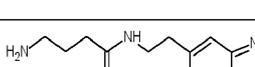
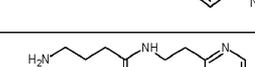
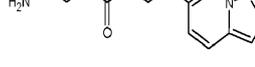
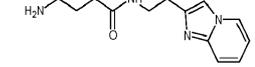
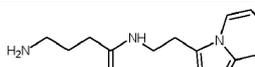
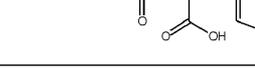
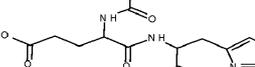
| | |
|-----|--|
| 114 |  |
| 115 |  |
| 116 |  |
| 117 |  |
| 118 |  |
| 119 |  |
| 120 |  |
| 121 |  |
| 122 |  |
| 123 |  |
| 124 |  |
| 125 |  |
| 126 |  |

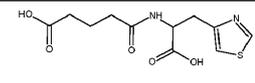
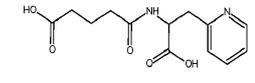
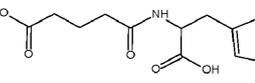
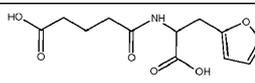
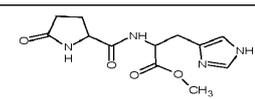
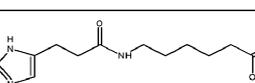
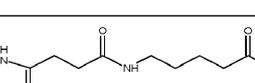
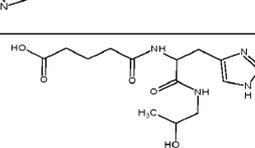
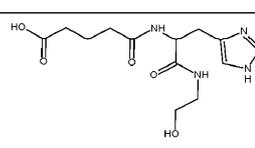
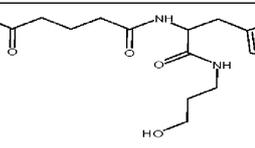
| | |
|-----|--|
| 127 | |
| 128 | |
| 129 | |
| 130 | |
| 131 | |
| 132 | |
| 133 | |
| 134 | |
| 135 | |
| 136 | |
| 137 | |
| 138 | |
| 139 | |

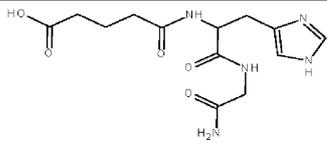
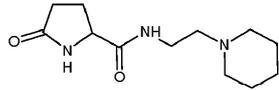
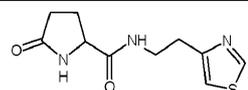
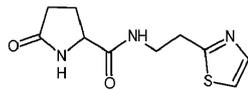
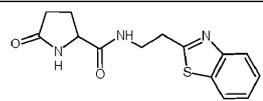
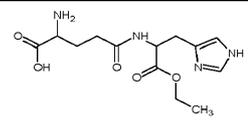
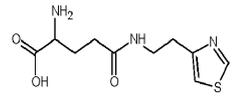
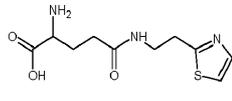
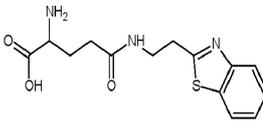
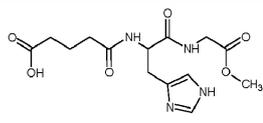
| | |
|-----|--|
| 140 |  |
| 141 |  |
| 142 |  |
| 143 |  |
| 144 |  |
| 145 |  |
| 146 |  |
| 147 |  |
| 148 |  |
| 149 |  |
| 150 |  |

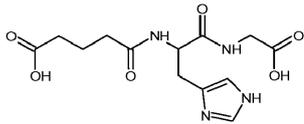
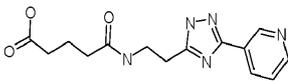
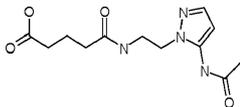
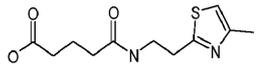
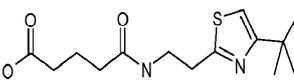
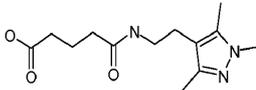
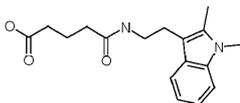
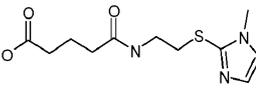
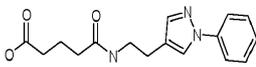
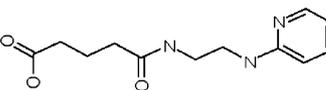
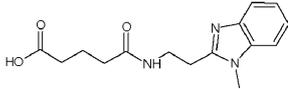
| | |
|-----|---|
| 151 |  <chem>NC(=O)CCNCSCC</chem> |
| 152 |  <chem>NC(=O)CCNCSCC</chem> |
| 153 |  <chem>NC(=O)CCNCSCC</chem> |
| 154 |  <chem>NC(=O)CCNCSCC</chem> |
| 155 |  <chem>NC(=O)CCNCSCC</chem> |
| 156 |  <chem>NC(=O)CCNCSCC</chem> |
| 157 |  <chem>NC(=O)CCNCSCC</chem> |
| 158 |  <chem>NC(=O)CCNCSCC</chem> |
| 159 |  <chem>NC(=O)CCNCSCC</chem> |
| 160 |  <chem>NC(=O)CCNCSCC</chem> |
| 161 |  <chem>NC(=O)CCNCSCC</chem> |
| 162 |  <chem>NC(=O)CCNCSCC</chem> |

035545

| | |
|-----|--|
| 163 |  |
| 164 |  |
| 165 |  |
| 166 |  |
| 167 |  |
| 168 |  |
| 169 |  |
| 170 |  |
| 171 |  |
| 172 |  |
| 173 |  |

| | |
|-----|--|
| 174 |  |
| 175 |  |
| 176 |  |
| 177 |  |
| 178 |  |
| 179 |  |
| 180 |  |
| 181 |  |
| 182 |  |
| 183 |  |

| | |
|-----|--|
| 184 |  |
| 185 |  |
| 186 |  |
| 187 |  |
| 188 |  |
| 189 |  |
| 190 |  |
| 191 |  |
| 192 |  |
| 193 |  |

| | |
|-----|--|
| 194 |  |
| 195 |  |
| 196 |  |
| 197 |  |
| 198 |  |
| 199 |  |
| 200 |  |
| 201 |  |
| 202 |  |
| 203 |  |
| 204 |  |

| | |
|-----|--|
| 205 | |
| 206 | |
| 207 | |
| 208 | |
| 209 | |
| 210 | |
| 336 | |
| 337 | |
| 338 | |
| 339 | |
| 340 | |
| 341 | |
| 342 | |

Соединения общей формулы I согласно изобретению вводят в твердой лекарственной форме.

Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений общей формулы I или их фармацевтически приемлемых солей.

В частности, настоящее изобретение относится к способу получения соединений общей формулы I, относящихся к моноамамидам дикарбоновых кислот или их фармацевтически приемлемым солям, включающему взаимодействие соответствующего ангидрида с амином или дипептидом в подходящем органическом растворителе необязательно в присутствии органического основания.

Настоящее изобретение относится к способу получения соединений общей формулы I, относящихся к C₁-C₆-алкиламидам или их фармацевтически приемлемым солям, включающему взаимодействие соот-

ветствующего амина, содержащего C₁-C₆-алкильный заместитель по аминогруппе, с глутаровым ангидридом в органическом растворителе.

Настоящее изобретение относится к способам получения соединений общей формулы I, относящихся к амидам дикарбоновых кислот, содержащих в глутарильном остатке карбоксильную группу, замещенную C₁-C₆-алкилом, или их фармацевтически приемлемым солям, включающим:

(1) (a) взаимодействие соответствующего ангидрида с амином необязательно в подходящем органическом растворителе и при кипячении;

(b) суспендирование полученного амида в C₁-C₆-спирте, добавление по каплям триметилхлорсилана при комнатной температуре;

(2) (a) синтез моно-C₁-C₆-сложного эфира глутаровой кислоты из глутарового ангидрида и соответствующего C₁-C₆-спирта методом активированных N-оксисукцинимидных эфиров в безводном органическом растворителе;

(b) взаимодействие полученного C₁-C₆-сложного эфира глутаровой кислоты с соответствующим амином в присутствии конденсирующего агента, преимущественно 1,1'-карбонилдиимидазола, в органическом растворителе.

Настоящее изобретение относится к способу получения соединений общей формулы I, относящихся к амидам дикарбоновых кислот, содержащих в глутарильном остатке моно- или диметильные заместители, или их фармацевтически приемлемым солям, включающему:

(a) соответствующий моно- или диметилзамещенный монометиловый эфир глутаровой кислоты получают в результате раскрытия моно- или диметилзамещенного глутарового ангидрида путем перемешивания его в метаноле при комнатной температуре в течение 24 ч;

(b) введение во взаимодействие моно- или диметилзамещенного монометилового эфира глутаровой кислоты с соответствующим амином в органическом растворителе, преимущественно N,N-диметилформамиде, в присутствии конденсирующего агента, преимущественно с 1,1'-карбонилдиимидазолом.

Настоящее изобретение относится к способу получения соединений общей формулы I, относящихся к амидам дикарбоновых кислот, содержащих в глутарильном остатке в качестве заместителя гидроксильную группу в α-положении, или их фармацевтически приемлемым солям, включающему:

(a) получение 5-оксотетрагидрофуран-2-карбонил хлорида из 5-оксотетрагидрофурана-2-карбоновой кислоты путем ее взаимодействия с оксолихлоридом в органическом растворителе при охлаждении;

(b) взаимодействие 5-оксотетрагидрофуран-2-карбонил хлорида с соответствующим амином в органическом растворителе в присутствии поташа, с последующим гидролизом лактона в присутствии щелочи до целевого амида.

Настоящее изобретение относится к способу получения соединений общей формулы I, относящихся к глутарильным производным дипептидов или их фармацевтически приемлемым солям по п.1, включающему:

(a) синтез дипептидов исходя из ди-Вос-защищенного гистидина и соответствующей аминокислоты методом активированных паранитрофениловых эфиров в N,N-диметилформамиде;

(b) снятие Вос-защиты обработкой защищенного дипептида трифторуксусной кислотой;

(c) добавление глутарового ангидрида к трифторацетатному производному дипептида в N,N-диметилформамиде в присутствии 2 экв. N-метилморфолина.

Настоящее изобретение относится к способу получения соединений общей формулы I, относящихся к производным γ-аминомасляной кислоты и соответствующего амина или их фармацевтически приемлемым солям, включающему:

(a) получение имидазолида N-Вос-γ-аминомасляной кислоты путем взаимодействия N-Вос-γ-аминомасляной кислоты с 1,1'-карбонилдиимидазолом в среде безводного органического растворителя;

(b) введение имидазолида N-Вос-γ-аминомасляной кислоты во взаимодействие с соответствующим амином при нагревании в среде безводного органического растворителя.

Настоящее изобретение относится к способам получения соединений общей формулы I, относящихся к производным пироглутаминовой кислоты, N-ацетил-глутаминовой кислоты по α-карбоксильной группе или глутаминовой кислоты по γ-карбоксильной группе, 3-аминосульфилпропионовой кислоты и соответствующего амина или их фармацевтически приемлемым солям:

(1) метод активированных N-оксисукцинимидных эфиров, включающий взаимодействие N-оксисукцинимидного эфира соответствующей кислоты с соответствующим амином в среде безводного органического растворителя при комнатной температуре;

(2) способ, заключающийся в использовании конденсирующих агентов, предпочтительно N,N,N',N'-тетраметил-О-(бензотриазол-1-ил)уруониум тетрафторбората, в присутствии органического основания в органическом растворителе;

(3) способ, заключающийся в длительном выдерживании, предпочтительно в течение недели, соответствующего амина и пироглутаминовой кислоты в органическом спирте.

Настоящее изобретение относится к способам получения соединений общей формулы I, относящихся к амидам, образованных 3-(4-имидазолил)акриловой кислотой и 3-(4-имидазолил)пропионовой кислотой и соответствующей аминокислотой: 2-аминопентановой кислотой, 4-аминомаслянной кислотой и 6-аминогексановой кислотой или их фармацевтически приемлемым солям:

(1) хлорангидридный метод, включающий:

(a) получение хлорангидридов соответствующих кислот с использованием преимущественно тионилхлорида,

(b) введение во взаимодействие полученного хлорангидрида без дополнительной очистки с соответствующей аминокислотой в среде безводного органического растворителя при комнатной температуре;

(2) способ, заключающийся в использовании конденсирующих агентов, предпочтительно 1,1'-карбонилдиимидазола.

Реакцию проводят в органическом растворителе в присутствии органического основания и при нагревании предпочтительно до 80°C.

Настоящее изобретение относится к способу получения соединений общей формулы I, относящихся к производным, содержащим -C-O-C(=O)- связь, или их фармацевтически приемлемым солям, включающему получение соответствующего сложного эфира реакцией Мицунобу из соответствующего спирта и кислоты.

При необходимости для синтеза соединений по настоящему изобретению применяют защиту атома азота в гетероциклах, например защитную группу карбаматного типа, такую как трет-бутоксикарбонильная (Boc), а также бензоильную защитную группу.

Изобретение далее охватывает способ профилактики и лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфа-коронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, предусматривающий введение пациенту эффективного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Вирус, принадлежащий роду энтеровирусов, может быть выбран из группы, включающей риновирусы, вирусы Коксаки и энтеровирус типа 71. Вирус, принадлежащий к роду пневмовирусов, представляет собой респираторно-синцитиальный вирус, а к роду метапневмовирусов - метапневмовирус человека. Вирус, принадлежащий роду респировирусов, представляет собой парагрипп. Вирус, принадлежащий к роду альфа-коронавирусов, представляет собой коронавирус. Семейство аденовирусы включает род Мастаденовирус, к которому относится аденовирус человека. Семейство герпесвирусы включает род симплексвирус, к которому принадлежат вирусы герпеса простого 1- и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2).

Изобретение далее относится к способам получения соединений общей формулы I или их фармацевтически приемлемых солей, охватывает способ профилактики и лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфа-коронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, способ профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита, способ профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфа-коронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, способ профилактики или лечения ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхиолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей, предусматривающих, введение пациенту эффективного количества соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Доза соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли может составлять приблизительно 0,1-30, предпочтительно 0,1-10 мг/кг массы тела пациента. При этом разовая доза соединения общей формулы I может составлять приблизительно 2-300 мг. Предпочтительная длительность приема соединения общей формулы I составляет от 3 до 14 дней.

Далее, изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфа-коронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, содержащей эффективное количество соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые носители и наполнители. Эффективное количество соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли предпочтительно составляет 0,1-30 мг/кг массы тела. При этом доза соединения общей формулы I может составлять 2-300 мг при введении 1 раз в день.

Далее, изобретение относится к фармацевтической композиции для профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэн-

терита, гепатита, миокардита, фармацевтической композиции для профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита, фармацевтической композиции для профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфа-коронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, фармацевтической композиции для профилактики или лечения ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхиолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей, содержащих эффективное количество соединения общей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение также относится к набору для лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфа-коронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, включающему композицию по изобретению и инструкции по ее применению.

Изобретение также относится к набору для профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита, набору для профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфа-коронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов, набору для профилактики или лечения ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхиолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей, включающему композицию по изобретению и инструкции по ее применению.

Кроме того, изобретение относится к применению соединений общей формулы I или их фармацевтически приемлемых солей для производства фармацевтической композиции для лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими к роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфа-коронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов. Изобретение также включает применение соединений общей формулы I или их фармацевтически приемлемых солей для производства лекарственного средства для профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита.

Изобретение также включает применение соединений общей формулы I или их фармацевтически приемлемых солей для производства лекарственного средства для профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду энтеровирусов, метапневмовирусов, роду пневмовирусов, роду респировирусов или роду альфа-коронавирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов и/или семейству герпесвирусов.

Изобретение также включает применение соединений общей формулы I или их фармацевтически приемлемых солей для производства лекарственного средства для профилактики или лечения ринореи, острого и инфекционного ринита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита, бронхита, бронхиолита, пневмонии или обструктивного синдрома дыхательных путей.

В качестве фармацевтически приемлемых солей соединений общей формулы I в настоящем изобретении могут быть использованы их соли с щелочными и щелочноземельными металлами, предпочтительно натриевая, калиевая, литиевая соли.

Кроме того, в качестве фармацевтически приемлемых солей соединений по настоящему изобретению могут быть использованы аддитивные соли органических кислот (например, формиат, ацетат, малеат, тартрат, метансульфонат, бензолсульфонат, толуолсульфонат и др.), аддитивные соли неорганических кислот (например, гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат и др.), соли с аминокислотами (например, соль аспарагиновой кислоты, соль глутаминовой кислоты и т.д.), предпочтительно хлоргидраты и ацетаты.

Соединения общей формулы I или их соли вводят в эффективном количестве, которое обеспечивает желаемый терапевтический результат.

Соединения общей формулы I или их соли могут быть введены пациенту в дозах, составляющих от 0,1 до 30 мг/кг веса тела человека в день, предпочтительно в дозах от 0,3 до 1,5 мг/кг один или более раз в день.

При этом следует отметить, что конкретная доза для каждого конкретного пациента будет зависеть от многих факторов, таких как возраст, вес тела, пол, общее состояние здоровья и режим питания пациента, время и способ введения лекарственного средства, скорость его выведения из организма, а также тяжесть заболевания у данного индивида, подвергаемого лечению.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат соединения общей формулы I или их фармацевтически приемлемые соли в количестве, эффективном для достижения желаемого результата, и могут быть приготовлены в виде стандартных лекарственных форм (например, в твердой, полутвердой или жидкой формах), содержащих соединения общей формулы I или их соли в качестве активного ингредиента в смеси с носителем или наполнителем, пригодным для внутримышечного, внутривенного, перорального, сублингвального, ингаляционного, интраназального, интаректального и трансдермального применения. Активный ингредиент может быть включен в композицию вместе с обычно используемыми нетоксичными фармацевтически приемлемыми носителями, пригодными для изготовления растворов, таблеток, пилюль, капсул, драже, суппозитория, эмульсий, суспензий, мазей, гелей, пластырей и любых других лекарственных форм.

В качестве наполнителей могут быть использованы различные вещества, такие как сахараиды, например глюкоза, лактоза или сахароза, маннит или сорбит, производные целлюлозы и/или фосфаты кальция, например трикальций фосфат или кислый фосфат кальция; в качестве связующего компонента могут быть использованы такие, как крахмальная паста, например кукурузный, пшеничный, рисовый, картофельный крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и/или поливинилпирролидон. При необходимости могут быть использованы разрыхляющие агенты, такие как вышеупомянутые крахмалы и карбоксиметилкрахмал, поперечно сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

Могут быть использованы необязательные добавки, такие как агенты, регулирующие текучесть, и смазывающие агенты, такие как диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота и ее соли, такие как стеарат магния или стеарат кальция, и/или пропиленгликоль.

В качестве добавок могут быть также использованы стабилизаторы, загустители, красители и отдушки.

В качестве мазевой основы могут быть использованы углеводородные мазевые основы, такие как вазелин белый и желтый (Vaselinum album, Vaselinum flavum), вазелиновое масло (Oleum Vaselini), мазь белая и жидкая (Unguentum album, Unguentum flavum), а в качестве добавок для придания более плотной консистенции - такие как твердый парафин и воск; абсорбтивные мазевые основы, такие как гидрофильный вазелин (Vaselinum hydrophylicum), ланолин (Lanolinum), кольцо крем (Unguentum leniens); мазевые основы, смываемые водой, такие как гидрофильная мазь (Unguentum hydrophylum); водорастворимые мазевые основы, такие как полиэтиленгликолевая мазь (Unguentum Glycolis Polyethyleni), бентонитовые основы и др.

В качестве основы для гелей могут быть использованы метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, оксипропилцеллюлоза, полиэтиленгликоль или полиэтиленоксид, карбопол.

В качестве основы для суппозитория могут быть использованы основы, не растворимые в воде, такие как масло какао; основы, растворимые в воде или смешиваемые с водой, такие как желатино-глицериновые или полиэтиленоксидные; комбинированные основы - мыльно-глицериновые.

При приготовлении стандартной лекарственной формы количество активного ингредиента, используемого в комбинации с носителем, может варьироваться в зависимости от реципиента, подвергающегося лечению, от конкретного способа введения лекарственного средства.

Так, например, при использовании соединений общей формулы I или их солей в виде растворов для инъекций содержание активного агента в них составляет 0,1-5%. В качестве разбавителей могут быть использованы 0,9% раствор хлорида натрия, дистиллированная вода, раствор новокаина для инъекций, раствор Рингера, раствор глюкозы, специфические добавки для растворения. При введении в организм соединений общей формулы I или их солей в виде таблеток и суппозитория их количество составляет 10-300 мг на стандартную лекарственную форму.

Лекарственные формы настоящего изобретения получают по стандартным методикам, таким как, например, процессы смешивания, гранулирования, формирования драже, растворения и лиофилизации.

Определения

Термин "алкил", используемый в настоящем описании, означает насыщенный прямой или разветвленный углеводород. В некоторых вариантах осуществления алкильные группы содержат 1-6 атомов углерода. В других вариантах осуществления алкильные группы содержат 1-5 атомов углерода. В еще других вариантах осуществления алкильные группы содержат 1-4 атомов углерода, и в еще других вариантах осуществления алкильные группы содержат 1-3 атома углерода.

Термин "алкокси", используемый в настоящем описании, относится к алкильной группе, определенной выше, присоединенной к молекуле посредством атома кислорода ("алкокси", например -O-алкил).

Экспериментальная часть

Методики синтеза.

Индивидуальность полученных соединений проверяли методом ТСХ на пластинках "Kieselgel 60 F254" (фирмы "Merck", Германия). Хроматограммы проявляли хлор-тетраметилбензидиновым реактивом и реактивом Паули.

ЖХ МС-система анализа многокомпонентных смесей UPLC/MS Shimadzu 2020, включающая хроматограф Analytical HPLC CBM-20A, насосы LC-30AD, автосамплер SIL-30AC, детекторы SPD-M20A, ELSD-LTII (evaporative light scattering detector) и масс-спектрометр LCMS-20.

Колонка - Waters ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 мкм 2.1×50 мм; градиент элюирования в системе растворителей: растворитель А - вода с 0,1% HCOOH, растворитель В - ацетонитрил с 0,1% HCOOH (условия А).

Колонка YMC-UltraHT Hydrosphere C18 2.0 мкм 50×2.0 мм; градиент элюирования в системе растворителей: растворитель А - вода с 0,1% HCOOH, растворитель В - ацетонитрил с 0,1% HCOOH (условия Б).

Колонка Synergi Fusion-RP 150×2 мм, 4 мкм, 80 Å; градиент элюирования в системе растворителей: растворитель А - вода с 0,1% HCOOH, растворитель В - ацетонитрил с 0,1% HCOOH (условия В).

Колонка Shim-pack XR-ODS II 75×3 мм; градиент элюирования в системе растворителей: растворитель А - вода с 0,1% HCOOH, растворитель В - ацетонитрил с 0,1% HCOOH (условия Г).

Колонка Synergi 2u Hydro-RP Mercury, 20×2.0 мм; градиент элюирования в системе растворителей: растворитель А - вода с 0,05% ТФУК, растворитель В - ацетонитрил с 0,05% ТФУК (условия Д).

ЖХ МС-система анализа многокомпонентных смесей UPLC/MS Shimadzu 2020, включающая хроматограф (Surveyor MSQ, производитель Thermo Fisher Scientific), насосы (LC Pump, производитель Thermo Fisher Scientific), автосамплер (PAL system, производитель CTC analytics), детекторы (Surveyor PDA Plus, производитель Thermo Fisher) и масс-спектрометр (Surveyor MSQ, производитель Thermo Fisher Scientific).

Колонка SunFire C18 3.5 мкм 2.1×30 мм производитель фирма Waters; градиент элюирования в системе растворителей: растворитель А - 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде, растворитель В - 95% ацетонитрил, 5% вода, 0,1% муравьиной кислоты (условия Ж).

Аналитическую обращенно-фазовую ВЭЖХ проводили с помощью системы анализа многокомпонентных смесей органического происхождения FIPLC Shimadzu, включающей хроматограф Analytical HPLC CBM-20A, насосы LC-20AD, автосамплер SIL-20A, UV-детектор SPD-20A.

Колонка Symmetry C18 150×4,6 мм 5 мкм; градиент элюирования в системе: растворитель А - водный раствор с 1-гексилсульфонатом натрия 0,0025 М рН 3, растворитель В - ацетонитрил (условия 1).

Колонка Luna C18 (2) 100A 250×4,6 мм (сер. 599779-23), градиент элюирования в системе фосфатный буферный раствор рН 3,0 - метанол (условия 2).

Колонка X-Bridge C 18, 150×4,6 мм (3,5 мкм), градиент элюирования в системе: растворитель А - водный раствор с 1-гексилсульфонатом натрия 0,0025 М рН 3, растворитель В - ацетонитрил (условия 3).

Колонка Symmetry C18 150×4,6 мм 5 мкм; градиент элюирования в системе фосфатный буферный раствор рН 3,0 - метанол (условия 4).

Колонка Merk.LiChroCART 250×4 мм 5 мкм. LiChrospher 100RP-8E 5 мкм. C8. Serial number 1.50837.0001; градиент элюирования в системе ацетатно-аммиачный рН 7.5 буфер:ацетонитрил (условия 5).

Аналитическую обращенно-фазовую ВЭЖХ проводили с помощью системы анализа многокомпонентных смесей органического происхождения, включающей: хроматограф (Agilent 1100), насосы (Hewlett-Packard series 1100, Bin Pump G1312A), UV-детектор (DAD G1315B Agilent 1100).

Колонка ELSICO ReproSil-PurC18-AO 5 мкм 250×4.6 мм; градиент элюирования в системе растворителей: растворитель А - водный формиатно-аммонийный буфер рН 8.6, - растворитель В - ацетонитрил (условия 6).

¹H-ЯМР спектры регистрировали на приборе Bruker DPX-400 (Германия).

Моноамиды дикарбоновых кислот получали путем взаимодействия соответствующего ангидрида с амином или дипептидом в органическом растворителе при разных температурных режимах в присутствии или без органического основания. В некоторых случаях использовали защищенные по NH-группе гетероцикла производные аминов. Преимущественно использовали Вос-защиту. Предпочтительными органическими растворителями для проведения реакции конденсации являются тетрагидрофуран, хлороформ, хлористый метилен, N,N-диметилформамид, дихлорметан, ацетонитрил и смесь диоксана с N,N-диметилформамидом в соотношении 3:1. Реакцию предпочтительно проводят при охлаждении до 0 или 3-5°C, при комнатной температуре или при нагревании до 45 или 60°C, а также при температуре кипения растворителя.

C₁-C₆-Алкиламида дикарбоновых кислот получали путем взаимодействия соответствующего амидна, содержащего C₁-C₆-алкильный заместитель по аминогруппе, с глутаровым ангидридом в органическом растворителе, преимущественно в изопропанол при охлаждении.

Амиды дикарбоновых кислот, содержащих в глутарильном остатке карбоксильную группу, замещенную C₁-C₆-алкилом, получали путем взаимодействия соответствующего ангидрида с амином необязательно в подходящем органическом растворителе при кипячении. Затем проводили суспендирование полученного амида в C₁-C₆-спирте и добавляли по каплям триметилхлорсилан при комнатной температуре.

Синтез моно C₁-C₆-сложного эфира глутаровой кислоты проводили с помощью глутарового ангидрида и соответствующего C₁-C₆-спирта методом активированных N-оксисукцинимидных эфиров в безводном органическом растворителе. Затем проводили взаимодействие полученного C₁-C₆-сложного эфира глутаровой кислоты с соответствующим амином в присутствии конденсирующего агента, преимущественно 1,1'-карбонилдиимидазола, в органическом растворителе.

Амиды дикарбоновых кислот, содержащих в глутарильном остатке моно- или диметильные заместители, получали путем раскрытия моно- или диметилзамещенного глутарового ангидрида путем перемешивания его в метаноле при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем вводили во взаимодействие моно- или диметилзамещенный монометилловый эфир глутаровой кислоты с соответствующим амином в органическом растворителе, преимущественно N,N-диметилформамиде, в присутствии конденсирующего агента, преимущественно с 1,1'-карбонилдиимидазолом.

Амиды дикарбоновых кислот, содержащих в глутарильном остатке в качестве заместителя гидроксильную группу в α-положении, получали, используя 5-оксотетрагидрофуран-2-карбонил хлорид, полученный из 5-оксотетрагидрофурана-2-карбоновой кислоты путем ее взаимодействия с оксолилхлоридом в органическом растворителе при охлаждении, а затем приводили во взаимодействие 5-оксотетрагидрофуран-2-карбонил хлорид с соответствующим амином в органическом растворителе в присутствии поташа с последующим гидролизом лактона в присутствии щелочи до целевого амида.

При получении глутарильных производных дипептидов сначала осуществляли синтез дипептидов исходя из ди-Вос-защищенного гистидина и соответствующей аминокислоты методом активированных паранитрофениловых эфиров в N,N-диметилформамиде. Вос-защиту снимали обработкой защищенного дипептида трифторуксусной кислотой. Глутарильное производное дипептида получали добавлением глутарового ангидрида к трифторацетатному производному дипептида в N,N-диметилформамиде в присутствии 2 экв. N-метилморфолина.

Производные γ-аминоаслянной кислоты и соответствующего амина синтезировали с использованием конденсирующих агентов, преимущественно с использованием 1,1'-карбонилдиимидозола. В качестве исходного соединения используют защищенное производное γ-аминоаслянной кислоты, преимущественно N-Вос-γ-аминоаслянную кислоту. При реакции N-Вос-γ-аминоаслянной кислоты с 1,1'-карбонилдиимидозолом получают активированное производное - имидазолид N-Вос-γ-аминоаслянной кислоты, которое вводят взаимодействием с соответствующим амином. Обе реакции проводят в безводных органических растворителях, преимущественно в безводном ацетонитриле. Реакцию конденсации проводят при нагревании, преимущественно при 45°C.

Производные пироглутаминовой кислоты, N-ацетил глутаминовой кислоты по α-карбоксильной группе или глутаминовой кислоты по γ-карбоксильной группе, 3-аминосульфонилпропионовой кислоты и соответствующего амина получали:

(1) методом активированных N-оксисукцинимидных эфиров, включающим взаимодействие N-оксисукцинимидного эфира соответствующей кислоты с соответствующим амином в среде безводного органического растворителя при комнатной температуре;

(2) способом, заключающимся в использовании конденсирующих агентов, предпочтительно N,N,N',N'-тетраметил-О-(бензотриазол-1-ил)урионий тетрафторбората, в присутствии органического основания в органическом растворителе;

(3) способом, заключающимся в длительном выдерживании, предпочтительно в течение недели, соответствующего амина и пироглутаминовой кислоты в органическом спирте, предпочтительно в метаноле или изопропаноле.

Синтез амидов 3-(4-имидазолил)акриловой кислоты и 3-(4-имидазолил)пропионовой кислоты или их фармацевтически приемлемых солей, предпочтительно с 2-аминопентановой кислотой, 4-аминоаслянной кислотой и 6-аминогексановой кислотой осуществляют:

(1) хлорангидридным методом. Получают хлорангидрид соответствующей кислоты с использованием преимущественно тионилхлорида, полученный хлорангидрид без дополнительной очистки вводят во взаимодействие с соответствующей аминокислотой в среде безводного органического растворителя при комнатной температуре;

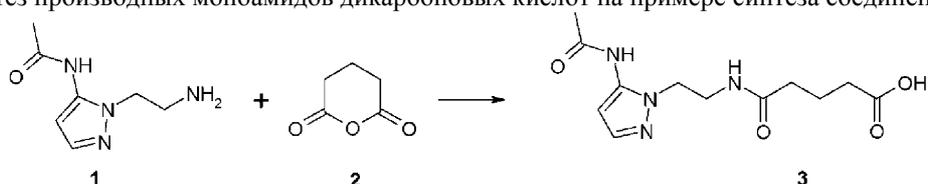
(2) способом, заключающимся в использовании конденсирующих агентов, предпочтительно 1,1'-карбонилдиимидазола.

Реакцию проводят в органическом растворителе в присутствии органического основания и при нагревании предпочтительно до 80°C.

Производные, содержащие -C-O-C(=O)- связь, получали из соответствующего сложного эфира, полученного реакцией Мицунобу, из соответствующего спирта и кислоты.

Остальные соединения были синтезированы с применением стандартных методов органической химии.

1. Синтез производных моноамидов дикарбоновых кислот на примере синтеза соединения 196



Раствор глутарового ангидрида (2) (2,850 г, 25 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли по каплям к раствору N-[1-(2-аминоэтил)-1H-пиразол-5-ил]ацетамида дигидрохлорида (1) (3,588 г, 15 ммоль) и триэтиламина (3,440 г, 4,8 мл, 34 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч до полного исчезновения исходного амина (контроль ТСХ, LCMS). Выпавший осадок соли триэтиламина отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток обрабатывали ацетоном. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали ацетоном, диэтиловым эфиром и сушили на воздухе и при пониженном давлении. Соединение 3 было получено в виде белого твердого вещества (1,101 г, 26%). $R_f=0,52$ (3) (ДХМ:изопропиловый спирт, 5:1 + 2 капли уксусной кислоты).

ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,06 мин, $[M+H]^+=265$ (условия А).

ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 10,4 мин.

Спектр ^1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,81 (пент., 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, J=6,5 Гц); 1,97 (с, 3H, Me), 2,55 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, J=6,5 Гц), 3,96 (т, 2H, CH_2NCO , J=6,3 Гц), 4,05 (т, 2H, CH_2Pyr , J=6,3 Гц), 6,38 (с, 1H, CH), 7,52 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 10,35 (с, 1H, NH).

2. Синтез глутарильных производных дипептидов на примере синтеза соединения 94.

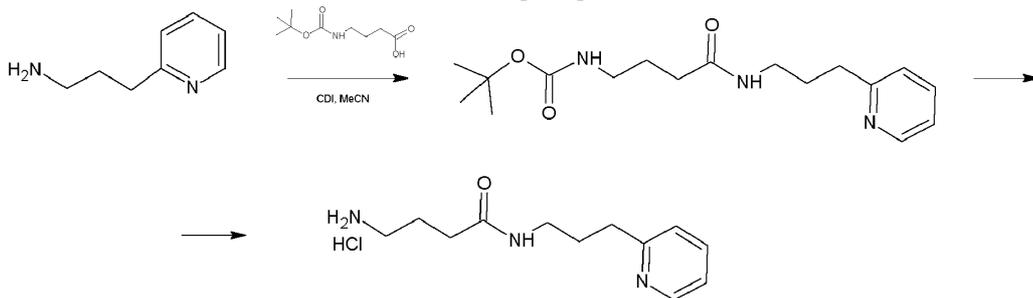
К раствору 10 г (28,4 ммоль) паранитрофенилового эфира БОК-лейцина в 20 мл диметилформаида прибавляли 4 мл 25% водного раствора аммиака, реакционную смесь выдерживали 3 ч при комнатной температуре, упаривали досуха, остаток растирали в эфире, отфильтровывали, промывали эфиром, получили 2,5 г (10,87 ммоль) Бок-лейцинамида ($R_f=0,6$ хлороформ:метанол:32% уксусная кислота 15:4:1). Осадок растворяли в 25 мл трифторуксусной кислоты, выдерживали 1 ч, упаривали, остаток растирали в эфире, отфильтровывали, растворяли в 50 мл диметилформаида, добавляли NMM до pH-8,5, к раствору прибавляли 5,14 г (10,8 ммоль) паранитрофенилового эфира ди-БОК-L-гистидина, реакционную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре, диметилформаид упаривали, остаток растворяли в 10 мл смеси этилацетат-гексан 8+2 мл и пропускали через колонку размерами 3×17 см, заполненную суспензией силикагеля в той же смеси. Продукт элюировали этилацетатом, фракции, содержащие целевое вещество, объединяли, упаривали досуха. Получили 3,95 г (9,6 ммоль) продукта с R_f 0,8 (хлороформ:метанол:32% уксусная кислота 15:4:1). Амид дипептида растворяли в 25 мл трифторуксусной кислоты, выдерживали 1 ч при комнатной температуре, упаривали, остаток растирали в эфире, отфильтровывали, растворяли в 25 мл диметилформаида, добавляли NMM до pH -8,5, к полученному раствору прибавляли тремя порциями с интервалом 15-20 мин 1,14 г (10 ммоль) глутарового ангидрида, реакционную смесь выдерживали 2 ч при комнатной температуре, упаривали, к остатку прибавляли 100 мл этилацетата, оставляли на ночь, выпавший осадок отфильтровывали, растворяли в 100 мл воды экстрагировали 50 мл этилацетата, водный слой упаривали до половины объема, обрабатывали активированным углем, упаривали, растворяли в 100 мл 2% уксусной кислоты, лиофилизировали. Получили 3,5 г. (91%) целевого продукта $R_f=0,75$ (хлороформ:метанол:32% уксусная кислота 5:3:1).

ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,2 мин, $[M+H]^+=382$ (условия А).

ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 11,8 мин.

Спектр ^1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 0,82, 0,87 (д, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J=6,1 Гц); 1,51 (м, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,67 (пент., 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, J=7,5 Гц); 2,15 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,86, 2,98 (м, 2H, CCH_2CH); 4,19 (м, 1H, NCH); 4,52 (м, 1H, CCH_2CH); 7,02, 7,51 (ушир.с, 2H, NH_2); 7,07 (с, 1H, CCH); 7,90 (д, 1H, NH , J=8,2 Гц); 8,08 (д, 1H, NH , J=7,9 Гц); 8,23 (с, 1H, NCHN).

3. Синтез амидов γ -аминоасляной кислоты на примере синтеза соединения 103



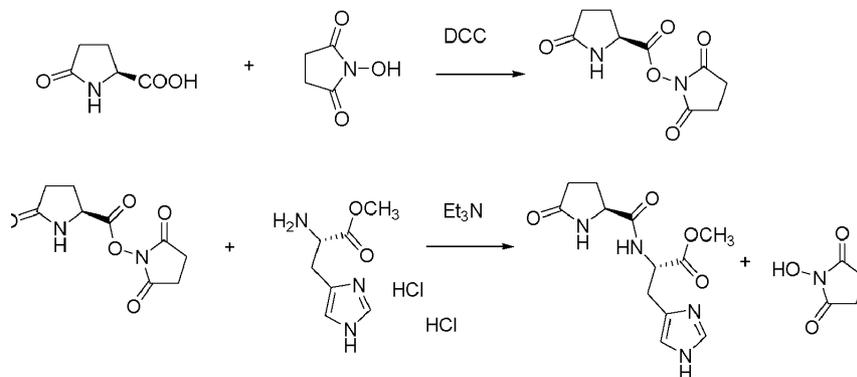
К раствору 1,36 г (0,01 моль) 2-(3-аминопропил)пиридина в 25 мл безводного ацетонитрила прибавляли раствор имидазолида N-Вос- γ -аминоасляной кислоты, полученный из 2,23 (0,011 моль) N-Вос- γ -аминоасляной кислоты и 1,95 г (0,012 моль) карбонилдиимидазола, в 10 мл безводного ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 45°C, растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в 300 мл эфира, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (3×100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, растворитель удаляли в вакууме, остаток сушили в вакууме масляного насоса до постоянного веса. Остаток растворяли в 80 мл безводного эфира и прибавляли 35 мл 5% раствора хлористого водорода в безводном метаноле. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения (по данным ТСХ) исходного соединения (около 4 ч), растворители удаляли в вакууме, остаток растирали с безводным эфиром, эфир декантировали, после чего повторяли процедуру. Остаток под эфиром оставляли при 0°C на 8 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали безводным эфиром (3×10 мл) и сушили в вакууме. Выход 1,62 г (63%) $R_f=0,48$ (хлороформ:метанол 4:1).

ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,5 мин, $[M+H]^+=222$ (условия Б).

ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 4,00 мин.

Спектр ^1H -ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,78 (пент., 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, J=7,5 Гц); 1,87 (пент., 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, J=7,3 Гц); 2,20 (т, 2H, CH_2CONH , J=7,3 Гц); 2,77 (м, 2H, CH_2NH_2); 3,01 (т, 2H, CH_2 -Pyr, J=7,5 Гц); 3,09 (кв., 2H, CH_2NH , J=7,5 Гц); 7,80 (м, 1H, 5-Pyr); 7,89 (д, 1H, 3-Pyr, J=7,8 Гц); 8,15 (м, 1H, 4-Pyr); 8,39 (ушир.т, 1H, NH); 8,74 (д, 1H, 6-Pyr, J=4,1 Гц).

4. Синтез амидов пироглутаминовой кислоты на примере синтеза соединения 178



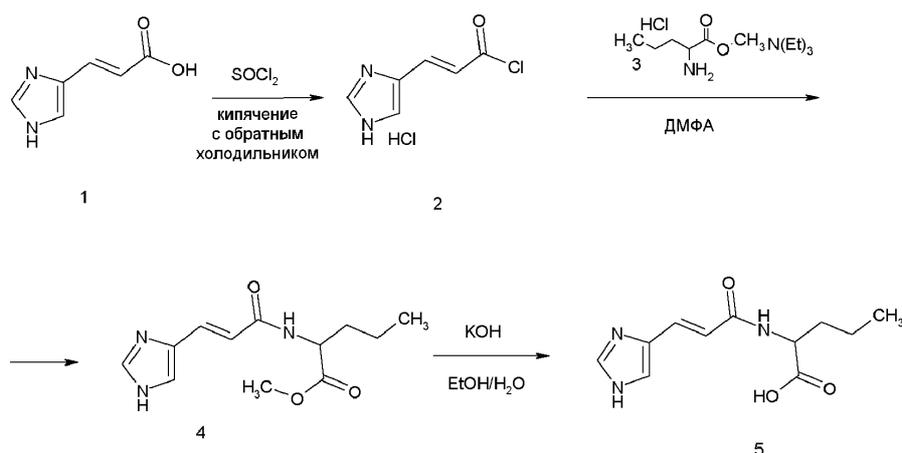
К охлажденному до 0°C раствору 3,5 г (27,1 ммоль) пироглутаминовой кислоты в 25 мл ДМФА добавляли 3,4 г (29,8 ммоль) HONSu и раствор 6,4 г (29,8 ммоль) DCC в 10 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 0°C и 16 ч при комнатной температуре. Осадок отделяли фильтрованием и промывали 3×10 мл этилацетатом. Растворитель из объединенных фильтратов удаляли в вакууме до образования устойчивой пены. Выход 5,8 г (95%). R_f 0,6 (хлороформ:метанол 1:1). К раствору 2,2 г (9,7 ммоль) N-оксисукцинимидного эфира пироглутаминовой кислоты в 20 мл ДМФА добавляли 2,35 г (9,7 ммоль) дигидрохлорида гистидина и 2,87 мл (19,4 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в 20 мл этилацетата и промывали 3×10 мл 1% лимонной кислотой, водой до нейтральной реакции и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме. Выход 2,36 г (80%), $R_f=0,3$ (хлороформ:метанол 4:1).

ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,23 мин, $[M+H]^+=281$ (условия В).

ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 7,0 мин.

Спектр ^1H -ЯМР (400,13 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,83-2,23 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2,93 (м, 2H, CH_2CH), 3,61 (с, 3H, OCH_3); 4,02 (м, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 4,50 (м, 1H, CH_2CH); 6,84 (с, 1H, CCH); 7,60 (с, 1H, NCHN); 7,78 (с, 1H, NH), 8,05 (д, 1H, NH J=7,8 Гц).

5. Синтез амидов 3-(4-имидазолил)акриловой кислоты и 3-(4-имидазолил)пропионовой кислоты на примере синтеза соединения 85



К 5 мл холодного тионилхлорида небольшими порциями при интенсивном перемешивании добавляли кислоту 1 (1 г, 0,007 моль). После добавления всего количества кислоты 1 реакционную смесь перемешивали при кипении в течение 3-4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Отгоняли при пониженном давлении тионилхлорид. Полученный продукт 2 тщательно промывали на фильтре Шотта абс. толуолом (3×20 мл). Выход технического продукта 2 составил 1,4 г (99%). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

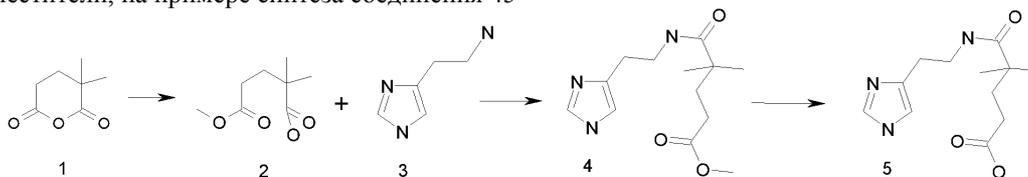
Суспендировали исходный хлорангидрид кислоты 2 (1,4 г, 0,009 моль) в сухом ДМФА и при перемешивании добавляли гидрохлорида амина 3 (1,34 г, 0,0098 моль) и триэтиламин (4 мл, 0,036 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре. По завершении реакции отфильтровывали гидрохлорид триэтиламина, растворитель удаляли в вакууме при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью метода колоночной хроматографии на силикагеле, система растворителей хлористый метилен:метанол (15:1). Выход чистого полупродукта 4 составил 0,65 г (35%).

Растворяли исходный эфир 4 (0,65 г, 0,0026 моль) в 10 мл 50% этанола и при перемешивании добавляли КОН (0,18 г, 0,0032 моль). Перемешивание продолжали в течение 5-6 ч при комнатной температуре. По завершении реакции (ТСХ-контроль в системе хлористый метилен:метанол (10:1)), раствор фильтровали через небольшой слой целита, растворитель удаляли в вакууме. Полученную калиевую соль кислоты промывали на фильтре ацетоном, перерастворяли в абс. этаноле и высаживали целевой продукт 5 добавлением конц. HCl (1 экв.). Выход продукта 5 0,55 г (90%).

ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,2 мин, $[M+H]^+ = 238$ (условия А).

ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 11,8 мин.

6. Синтез амидов дикарбоновых кислот, содержащих в глутарильном остатке моно- или диметильные заместители, на примере синтеза соединения 45



Растворяли соединение 1 (2,6 г, 0,018 моль) в 50 мл метанола и перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме и полученный технический продукт 2 (3,2 г, 100%) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К раствору соединения 2 (6,4 г, 0,037 моль) в 50 мл диметилформаида прибавляли при комнатной температуре 1,1'-карбонилдиимидазол (8,3 г, 0,052 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч, после чего добавляли раствор гистамина (4,1 г, 0,037 моль) в 20 мл диметилформаида и смесь перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью метода колоночной хроматографии на силикагеле Purasil™ 60 Å 230-400 мкм сито (38-63 мкм) (Whatman) (колонка: диаметр 50 мм, высота 400 мм, элюент хлороформ:метанол (4:1)). Получают продукт 3 2,6 г (26%) в виде светло-желтого масла.

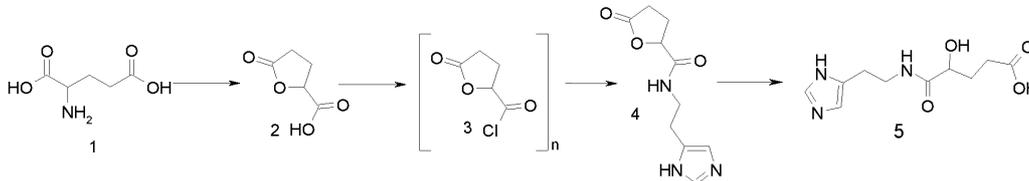
К раствору соединения 3 (2,6 г, 0,010 моль) в 25 мл этанола прибавляли при комнатной температуре раствор гидроксида калия (0,65 г, 0,052 моль) в 25 мл воды, после чего реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Далее смесь подкисляли концентрированной соляной кислотой (1,2 мл, 0,052 моль), растворитель удаляли в вакууме, а остаток очищали с помощью метода колоночной хроматографии на силикагеле Purasil™ 60 Å, 230-400 мкм сито (38-63 мкм) (Whatman) (колонка: диаметр 30 мм, высота 300 мм, элюент хлороформ:метанол (1:1)). Выход продукта 4 1,1 г (44%). Белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде, $R_f = 0.23$ в системе хлороформ:метанол (1:1).

ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,55 мин, $[M+H]^+=254$ (условия Д).

ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 11,1 мин.

Спектр ^1H -ЯМР (300.13 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.05 (s, 6H, CH_3); 1.67 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 2.06 (m, 2H, CH_2COOH), 2.62 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7.4$ Гц); 3.26 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $J=7.4$ Гц); 6.77 (s, 1H, CCH); 7.51 (s, 1H, NCH) 7.60 (bs, 1H, NH)

7. Синтез амидов дикарбоновых кислот, содержащих в глутарильном остатке в качестве заместителя гидроксильную группу в α -положении, на примере синтеза соединения 67



К суспензии соединения 1 (18.0 г, 122.0 ммоль) в 140 мл воды добавляли по каплям одновременно раствор нитрита натрия (10.0 г, 144.0 ммоль) в 140 мл воды и раствор концентрированной серной кислоты (7.2 г, 73.0 ммоль) в 140 мл воды при температуре реакционной смеси не выше 30°C и оставляли перемешиваться на 10 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, остаток экстрагировали горячим ацетоном (3×100 мл). Растворитель удаляли в вакууме, остаток экстрагировали горячим хлористым метиленом (2×100 мл). Растворитель удаляли в вакууме и получали 8 г (51%) продукта 2 в виде бесцветного сиропа.

К раствору соединения 2 (10.0 г, 77.0 ммоль) в 150 мл хлористого метилена добавляли несколько капель диметилформамида. Затем реакционную массу охлаждали до 5°C и добавляли по каплям раствор оксалилхлорида (9.78 г, 77.0 ммоль, 6.6 мл) в 30 мл хлористого метилена при $5-10^\circ\text{C}$. Реакционную массу перемешивали 3 часа при комнатной температуре, растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в 70 мл тетрагидрофурана и добавляли по каплям при температуре 0°C к суспензии гистамина (5.0 г, 45.0 ммоль) и поташа (12.7 г, 92.0 ммоль) в 100 мл диметилформамида. Реакционную массу перемешивали 10 ч при комнатной температуре, отфильтровывали, фильтрат удаляли в вакууме. Полученный в виде масла остаток промывали эфиром (1×50 мл), горячим тетрагидрофураном (2×50 мл), затем ацетонитрилом (1×50 мл). Растворитель декантировали, остатки удаляли в вакууме и получали 8 г (46%) продукта 4 в виде темно-красного масла.

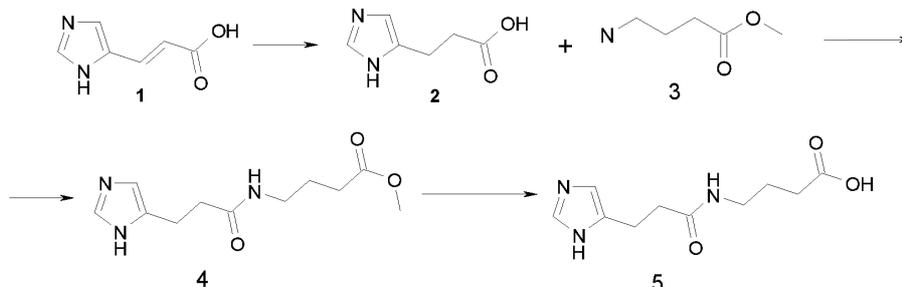
К раствору соединения 4 (3.0 г, 13.4 ммоль) в смеси ацетонитрил:вода (10:1, 40 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (0.52 г, 13.0 ммоль) в 1 мл воды и перемешивали 10 мин при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в 10 мл воды и очищали ионообменной хроматографией (Dowex 50WX8-400, фильтр: $d=60$ мм, $h=35$ мм; элюент вода 250 мл, затем 5% водный аммиак 250 мл). Контроль тонкослойной хроматографией (хлороформ:метанол:5% водный раствор аммиака (1:1:0.1), $R_f=0.7$). Полученные фракции объединяли, растворитель удаляли в вакууме, остаток кипятили в смеси ацетонитрил:метанол (4:1, 70 мл), фильтровали, осадок сушили в сушильном шкафу при температуре 70°C до постоянного веса. Получали 1.6 г (49%) продукта 5. Белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде, $R_f=0.15$ в системе хлороформ - метанол (1:1).

ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,5 мин, $[M+H]^+=242$ (условия Г).

ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 7,4 мин.

Спектр ^1H -ЯМР (300.13 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.65, 1.87 (m, 1H+1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.23 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.64 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7.2$ Гц); 3.31 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $J=6.7$ Гц); 3.85 (dd, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$, $J=4.2, 7.7$ Гц), 6.79 (s, 1H, CCH); 7.52 (s, 1H, NCHN), 7.82 (t, 1H, NH , $J=5.7$ Гц).

8. Синтез амидов, образованных 3-(4-имидазолил)акриловой кислотой и 3-(4-имидазолил)-пропионой кислотой, на примере синтеза соединения 68



К раствору соединения 1 (21.3 г, 0.154 моль) в 30% водном растворе метанола (1200 мл) добавляли катализатор 10% Pd/C (5.0 г) и реакционную смесь гидрировали подачей водорода при 1 атм и 50°C в течение 48 ч. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры, катализатор отфильтровывали через бумажный фильтр на воронке, растворитель удаляли в вакууме. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира (150 мл). Полученный осадок отфильтровывали и сушили на воздухе до постоянного

веса. Продукт 2 получали с выходом 16.5 г (76%).

К раствору соединения 2 (16.5 г, 0.118 моль) в 200 мл диметилформамиде при перемешивании добавляли (19.1 г, 0.118 моль) 1,1'-карбонилдимидазол. Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Смесь охлаждали и небольшими порциями при интенсивном перемешивании добавляли триэтиламин (13.1 г, 0.129 моль) и соединение 3 (19.9 г, 0.129 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем смесь фильтровали. Фильтрат удаляли в вакууме. Полученный в виде масла продукт очищали с помощью метода колоночной хроматографии (колонка: диаметр 90 мм, высота слоя сорбента 75 мм, элюент этилацетат:метанол = 15:1). Продукт 4 получали в виде желтоватого масла, выход составил 18 г (63%).

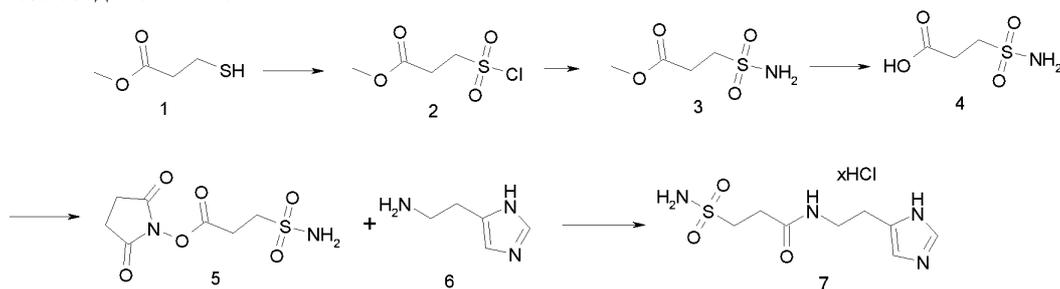
К раствору соединения 4 (18 г, 0.075 моль) в 200 мл воды при перемешивании добавляли сухой КОН небольшими порциями (8.44 г, 0.15 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 9 ч при комнатной температуре. По завершении реакции (ТСХ-контроль исходного реагента в системе хлороформ:метанол (5:1), $R_f=0.7$) растворитель удаляли в вакууме. Полученную калиевую соль кислоты промывали на фильтре ацетоном, перерастворяли в воде и подкисляли добавлением концентрированной HCl (15.2 мл, 2 экв.) до pH 5-6. Воду удаляли в вакууме, остаток суспендировали в метаноле (50 мл) и фильтровали. Фильтрат удаляли в вакууме, остаток очищали с помощью метода колоночной хроматографии на силикагеле Purasil™ 60 Å, 230-400 мкм сито (38-63 мкм) (Whatman) (колонка: диаметр 60 мм, высота слоя сорбента 80 мм, элюент хлороформ:метанол:25% водный раствор аммиака (1:1:0.05)). Полученный продукт 5 в виде желтоватого масла, хорошо растворимого в воде, сушили на воздухе до постоянного веса. Выход продукта 5 составил 3 г (18%). Желтоватое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде, $R_f=0.2$ в системе хлороформ:метанол (1:1).

ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,28 мин, $[M+H]^+=226$ (условия Д).

ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 9,6 мин.

Спектр $^1\text{H-NMR}$ (400.13 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.59 (pent, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, J=7.2 Гц); 2.18 (t, 2H, CH_2COOH , J=7.2 Гц); 2.34 (t, 2H, CH_2CONH , J=7.8 Гц); 2.70 (t, 2H, CH_2C , J=7.8 Гц); 3.03 (q, 2H, CH_2NH , J=6.7 Гц); 6.70 (s, 1H, CSH); 7.48 (s, 1H, NCHN); 7.86 (bt, 1H, NH).

9. Синтез амидов, относящихся к производным 3-аминсульфонилпропионовой кислоты, на примере синтеза соединения 145



К смеси (84.14 г, 0.883 моль) мелкоизмельченного нитрата калия и соединения 1 (36.9 мл, 0.333 моль) при температуре 0 -10°C при интенсивном перемешивании добавляли по каплям сульфурил хлорид (64.8 мл, 0.8 моль) (температура реакционной смеси не должна превышать 0°C). Реакционную смесь перемешивали при 0°C 1 ч. Охлаждение убирали и перемешивали при комнатной температуре дополнительно 16-18 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 до pH 7-8, экстрагировали хлористым метиленом (2×200 мл), органическую фазу сушили над сульфатом натрия, растворитель удаляли в вакууме. Технический продукт в виде остатка желтоватого цвета использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход технического продукта 2 составил 46.5 г (75%).

При охлаждении до 0°C в течение 30 мин насыщали аммиаком 500 мл диэтилового эфира и прибавляли его одной порцией при интенсивном перемешивании при 0°C к раствору соединения 2 (46.5 г, 0,249 моль) в 500 мл диэтилового эфира. Реакционную массу перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали. Фильтрат удаляли в вакууме досуха, к остатку добавляли 30 мл холодного эфира, выпавший осадок фильтровали, промывали 20 мл холодного эфира, сушили на воздухе до постоянного веса. Получали белый или слегка желтоватый кристаллический продукт, выход 24.7 г (60%).

К раствору соединения 3 (10 г, 0.066 моль) в 50 мл воды прибавляли водный раствор гидроксида калия (6.71 г, 0.120 моль) в 50 мл воды. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10% соляной кислоты до pH 2-3 и удаляли в вакууме досуха. К полученному осадку добавляли 150 мл ацетона и перемешивают 30 мин, осадок фильтровали, промывали ацетоном (100 мл). Фильтрат отделяли и удаляли в вакууме, получали бесцветный кристаллический продукт 4, сушили на воздухе до постоянной массы, выход 8.8 г (96%).

К раствору соединения 4 (4.2 г, 0.027 моль) и гидроксисукцинимид (3.47 г, 0,030 моль) в смеси растворителей диоксан:ацетон (9:1, 400 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре раствор

N,N'-дициклогексилкарбодимида (6.2 г, 0.030 моль) в 50 мл диоксана. Реакционную массу перемешивали в течение 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 50 мл диоксана, органический слой удаляли в вакууме. К полученному остатку добавляли 50 мл этилацетата, выпавший осадок отфильтровывали, промывали 30 мл этилацетата, сушили на воздухе до постоянного веса. Получали белый кристаллический продукт 5, выход 3.3 г (48%).

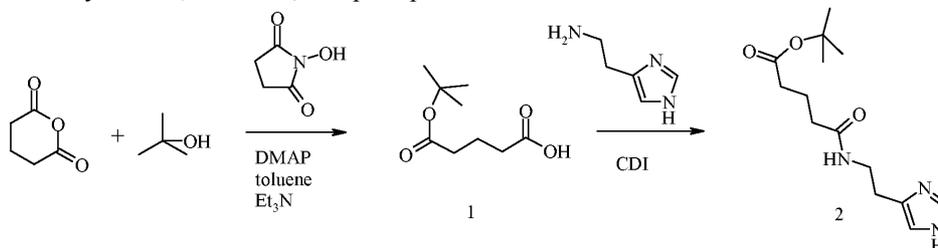
К раствору соединения 6 (1.33 г, 0.012 моль) в 30 мл диметилформамиде прибавляли соединение 5 (3.3 г, 0.013 моль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Избыток растворителя удаляли в вакууме, полученный остаток очищали с помощью метода колоночной хроматографии на силикагеле Purasil™ 60 Å, 230-400 мкм сито (38-63 мкм) (Whatman) (высота слоя сорбента 40 мм, диаметр колонки 20 мм, элюент метанол:хлороформ (1:5)). Полученное светло-желтое масло растворяли в 20 мл метанола, прибавляли 4 М раствора HCl (10 мл) в этилацетате, оставляли на 10 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством метанола и сушили на воздухе. Получали белый кристаллический продукт, хорошо растворимый в воде, выход 1.88 г (82%), $R_f=0.45$ в системе хлороформ:метанол (1:1).

ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,5 мин, $[M+H]^+=247$ (условия Г).

ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 7,9 мин.

Спектр ^1H -ЯМР (400.13 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.53 (t, 2H, CH_2C , $J=7.8$ Гц); 2.79 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, $J=6.7$ Гц); 3.16 (t, 2H, CH_2S , $J=6.7$ Гц); 3.34 (q, 2H, CH_2NH , $J=6.4$ Гц); 6.84 (s, 2H, NH_2); 7.43 (s, 1H, CCH); 8.26 (t, 1H, NH , $J=5.6$ Гц); 9.00 (s, 1H, NCHN); 14.51 (bs, 1H, NH).

10. Синтез амидов дикарбоновых кислот, содержащих в глутарильном остатке карбоксильную группу, замещенную $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилом, на примере синтеза соединения 63



Смесь глутарового ангидрида (10 г, 87.6 ммоль), N-гидроксисукцинимид (3 г, 2.1 ммоль), 4-диметиламинопиридина (1.07 г, 8.8 ммоль), безводного трет-бутанола (24 мл, 262 ммоль) и триэтиламина (3.6 мл, 25.8 ммоль) в сухом толуоле перемешивали при комнатной температуре 30 мин, затем кипятили в течение 8 ч и оставляли на ночь при комнатной температуре. Смесь разбавляли этилацетатом (250 мл), промывали 10% раствором лимонной кислоты (3×100 мл), затем насыщенным раствором соли (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли в вакууме. Продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:гексан (1:1). Получали 4,5 г (27%) эфира (1) в виде бесцветного масла, $[M-H]^+=187.49$.

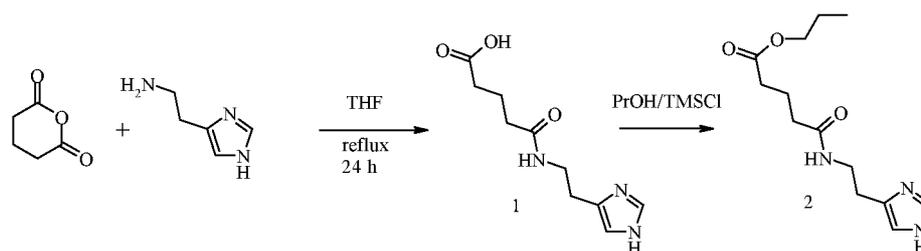
К раствору моноэфира (1) (2.2 г, 11.7 ммоль) в 50 мл безводного тетрагидрофурана добавляли 1,1'-карбонилдимидазол (2.26 г, 14 ммоль) и кипятили смесь в течение 1 ч. Затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли гистамин дигидрохлорид (2.15 г, 11.7 ммоль) и триэтиламин (3.28 мл, 23.4 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре, выливали в 100 мл 10% раствора поташа, экстрагировали дихлорметаном (3×75 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли в вакууме. Целевой продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол (10:1). После перекристаллизации из этилацетата получали 1.1 г (33%) целевого вещества в виде белых кристаллов.

ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,93 мин, $[M+H]^+=282$ (условия Ж).

ВЭЖХ в условиях 6, индивидуальный пик, время удерживания 13,4 мин.

Спектр ^1H -ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,38 (с, 9H, CH_3CH), 1,68 (пент., 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Гц); 2,06 (т, 2H, CH_2CONH , $J=7,4$ Гц); 2,15 (т, 2H, CH_2COO , $J=7,4$ Гц); 2,60 (т, 2H, CH_2C , $J=7,4$ Гц); 3,24 (м, 2H, CH_2N); 6,73 (ушир.с, 1H, CCH); 7,46 (д, 1H, NCHN , $J=1$ Гц); 7,70 (ушир.с, 1H, NH); 11,67 (ушир.с, 1H, NH).

11. Синтез амидов дикарбоновых кислот, содержащих в глутарильном остатке карбоксильную группу, замещенную C₁-C₆-алкилом, на примере синтеза соединения 64



Смесь глутарового ангидрида (4.8 г, 42 ммоль), гистамина дигидрохлорида (6 г, 32.6 ммоль) и триэтиламина (13.7 мл, 97.8 ммоль) кипятили в 150 мл безводного тетрагидрофурана в течение 24 ч, охлаждали до комнатной температуры, осадок отфильтровывали, промывали тетрагидрофураном и сушили при 70°C в течение 10 ч. Получали 10 г (94%) кислоты (1) в виде триэтиламмониевой соли, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. $[M+H]^+ = 225.99$.

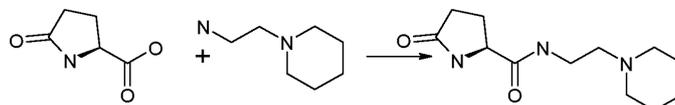
К суспензии кислоты (1) (3.26 г, 10 ммоль) в 50 мл безводного *n*-пропанола добавляли по каплям 2,54 мл (20 ммоль) триметилхлорсилана. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, разбавляли 100 мл этилацетата, промывали 10% раствором поташа (2×100 мл), затем насыщенным раствором соли (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли в вакууме. Продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан-метанол (10:1). После перекристаллизации из этилацетата получали 2 г (74%) целевого соединения в виде белых кристаллов.

ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,4 мин, $[M+H]^+ = 268$ (условия Ж).

ВЭЖХ в условиях 6, индивидуальный пик, время удерживания 11,8 мин.

Спектр ¹H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 0,87 (т, 3H, CH₃CH₂, J=7.4 Гц); 1,56 (г, 2H, CH₂CH₂CH₂, J=7.1 Гц); 1,73 (н, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2,07 (н, 2H, CH₂CO, J=7,5 Гц); 2,06 (т, 2H, CH₂COO, J=7,5 Гц); 2,60 (т, 2H, CH₂C, J=7,4 Гц); 3,25 (м, 2H, CH₂N); 3,95 (т, 2H, CH₂O, J=6.7 Гц); 6,73 (ушир.с, 1H, CSH); 7,46 (д, 1H, NCHN, J=1 Гц); 7,72 (ушир.с, 1H, NH); 11,7 (ушир.с, 1H, NH).

12. Синтез амидов пироглутаминовой кислоты на примере синтеза соединения 185



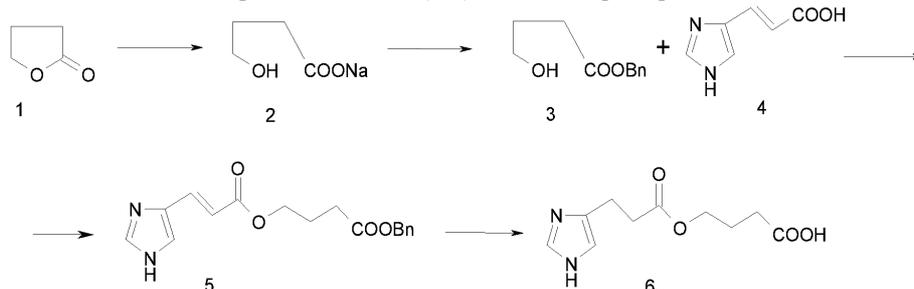
Суспензию кислоты (1,55 г, 12 ммоль), N,N,N',N'-тетраметил-О-(бензотриазол-1-ил)урионий тетрафторбората (3.85 г, 12 ммоль) и триэтиламина (1,66 мл, 12 ммоль) в 50 мл дихлорметана перемешивали 10 мин, добавляли амин (1,54 г, 12 ммоль) и перемешивали ещё 1 ч, растворитель удаляли в вакууме до суха и выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан:метанол:водный аммиак (5:1:0.01). Дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на сорбенте C₁₈ в градиенте 0,1% муравьиной кислоты в воде - 0,1 муравьиной кислоты в ацетонитриле, сушили в вакууме. Получали 1,43 г (50%) целевого продукта в виде жёлтых кристаллов.

ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,2 мин, $[M+H]^+ = 240$ (условия Ж).

ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 8,2 мин.

Спектр ¹H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 1,43 (м, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂ CH₂); 1,59 (м, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂ CH₂); 1,87 (дддд, 1H, CH₂CH₂CH, J=12,0; 9,0; 5,6; 4,5 Гц); 2,11 (м, 2H, CH₂CH₂CO); 2,24 (дддд, 1H, CH₂CH₂CH, J=12,0; 9,8; 8,4; 6,8 Гц); 2,62 (уш. с, 6H, NCH₂); 3,28 (м, 2H, NHCH₂CH₂N); 3,96 (ддд, 1H, NHCH₂CH₂, J=8,6; 4,6; 1,0 Гц); 7,68 (уш. с, 1H, NH); 7,94 (уш. с, 1H, NH).

13. Синтез соединений, содержащих -C-O-C(=O)- связь на примере синтеза соединения 72



К нагретому до 45°C раствору NaOH (13 г, 0.32 моль) в 100 мл метанола добавляли соединение 1

(25 мл, 0.32 моль). Реакционную массу перемешивали 12 ч при 60°C, после чего метанол удаляли в вакууме. Полученный остаток промывали диэтиловым эфиром (2×250 мл) и сушили в сушильном шкафу при температуре 40°C в течение 12 ч, получали 38 г продукта 2 с выходом 95%.

К суспензии соединения 2 (38 г, 0.30 моль) в 100 мл диметилформамида прибавляли бензил бромид (29 мл, 0.25 моль). Реакционную массу выдерживали при перемешивании 2 ч при температуре 60°C. Растворитель удаляли в вакууме, полученный остаток разбавляли добавлением 10% водного раствора NaHCO₃ (200 мл) и экстрагировали CCl₄ (3×250 мл). Органические фракции объединяли, сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме, остаток сушили на воздухе до постоянного веса. Получали продукт 3 (47 г, 80%).

К раствору соединения 3 (9.0 г, 0.046 моль) и трифенилфосфин (15.0 г, 0.056 моль) в 100 мл диметилформамида добавляли соединение 4 (6.3 г, 0.046 моль). Полученную суспензию охлаждали до -5°C и медленно добавляли диизопропил азодикарбоксилат (11 мл, 0.056 моль) при температуре не выше 5°C. Реакционную смесь перемешивали 12 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали с помощью метода колоночной хроматографии на силикагеле PurasTM 60 Å, 230-400 мкм сито (38-63 мкм) (Whatman) (колонка: диаметр 50 мм, высота слоя сорбента 75 мм, система гексан:этилацетат:метанол (300:150:1)). Получали 6.7 г продукта 5, выход 45%.

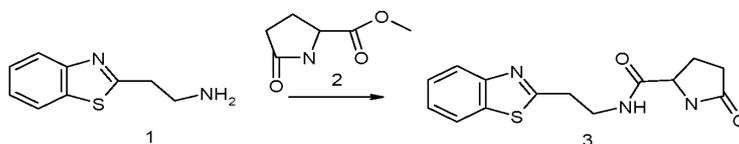
К раствору соединения 5 (4.9 г, 0.016 моль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли 10% Pd/C (0.5 г). Реакционную смесь гидрировали водородом при 80 атм в течение 12 ч. После прохождения реакции смесь пропускали через слой целлита (10 мм). Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью метода колоночной хроматографии на силикагеле PurasTM 60 Å, 230-400 мкм сито (38-63 мкм) (Whatman) (колонка: диаметр 20 мм, высота слоя сорбента 40 мм, система хлороформ:метанол (4:1)). Получали продукт 6 2.7 г (75 %). Бесцветные кристаллы, растворимые воде, R_f=0.2 в системе хлороформ:метанол (4:1).

ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,9 мин, [M+H]⁺=227 (условия Г).

ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 13,6 мин.

Спектр ¹H-ЯМР (400.13 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 1.78 (pent, 2H, CH₂CH₂CH₂, J=6.9 Гц); 2.25 (t, 2H, CH₂COOH, J=7.1 Гц); 2.58 (t, 2H, CH₂CO, J=7.5 Гц); 2.74 (t, 2H, CH₂C, J=7.5 Гц); 4.01 (t, 2H, CH₂O, J=6.5 Гц); 6.74 (s, 1H, CCH); 7.50 (s, 1H, NCHN).

14. Синтез амидов пироглутаминовой кислоты на примере синтеза соединения 188



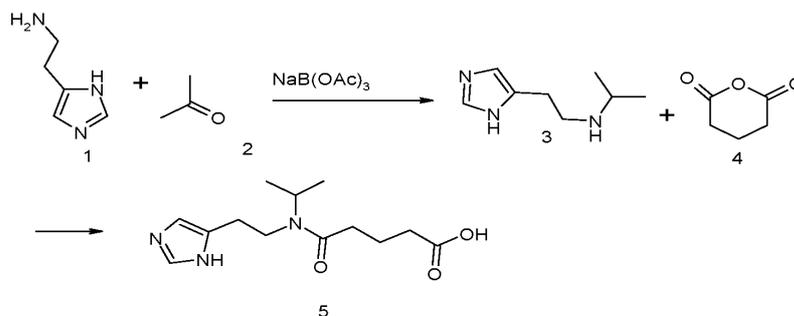
Раствор свежеперегнанного (или свежеполученного) амина 1 (3 г, 0.0168 моль) и пироглутаминовой кислоты 2 (2.4 г, 0.0168 моль) в 10 мл метанола выдерживали неделю, разбавляли 10 мл эфира, отфильтровывали выпавший осадок. Продукт промывали сухим эфиром с добавлением 10% метанола. Выход 4 г (82,2%).

ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 3,6 мин, [M+H]⁺=290 (условия Г).

ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 10,6 мин.

Спектр ¹H-ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 1,85-2,23 (м, 4H, CH₂CH₂CH), 3,26 (м, 2H, CCH₂CH₂N); 3,55 (м, 2H, CCH₂CH₂N); 3,95 (м, 1H, CH₂CH₂CH); 7,41 (т, 2H, бензотиазол, J=7,6 Гц), 7,49 (т, 2H, бензотиазол, J=7,6 Гц), 7,77 (с, 1H, NH), 7,95 (д, 2H, бензотиазол, J=8,0 Гц), 8,06 (д, 2H, бензотиазол, J=8,1 Гц); 8,19 (т, 1H, NH, J=5,7 Гц).

15. Синтез C₁-C₆-алкиламинов на примере синтеза соединения 141



Хорошо перемешиваемую смесь гистамина (12 г, 0.108 моль), ацетона (6.27 г, 0.108 моль), уксусной кислоты (9.7 г, 0.162 моль), триацетоксиборогидрида (22.9 г, 0.108 моль) в 400 мл метилена выдерживали 3 дня при температуре 30-35°C. Добавляли 100 мл 20% гидроксида натрия. Слои разделяли, экстрагировали хлористым метиленом с добавлением изопропанола (5×50). Раствор фильтровали через гидроскопическую вату. Растворитель удаляли в вакууме. Получали 2.2 г (13,3%) соединения 3, использовали его

далее без дополнительной очистки.

К раствору соединения 3 (2.2 г, 0.014 моль) в изопропанол (20 мл) добавляли при перемешивании и охлаждении глутаровый ангидрид (46 г, 0.053 моль). После добавления реакцию смесь выдержали 12 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле на колонке длиной 30 см, диаметром 5 см. Элюент хлороформ:метанол (5:1). Выход 1.5 г (39,1%).

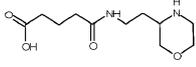
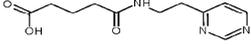
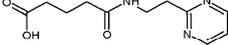
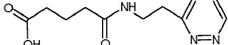
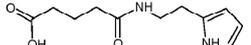
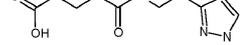
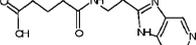
$[M+H]^+ = 268.17$.

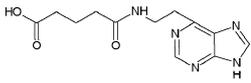
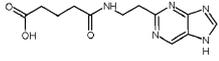
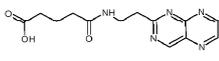
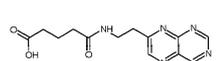
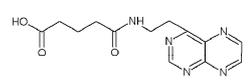
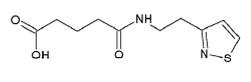
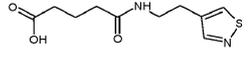
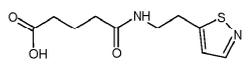
Спектр 1H -ЯМР (400.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.12 (s, 6H, CH_3); 1.75 (pent., 2H, $CCCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Гц); 2.17 (t, 2H, $CCCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Гц); 2.39 (t, 2H, $CCCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.1$ Гц); 2.90 (t, 2H, $CCCH_2CH_2NC$, $J=7.0$ Гц); 3.37 (s, 1H, OH); 3.60 (s, 1H, $CCCH_2CH_2NCH$); 3.69 (t, 2H, $CCCH_2CH_2NC$, $J=7.0$ Гц); 6.90 (s, 1H, $NCHC$); 7.49 (s, 1H, $NCHNH$); 8.24 (s, 1H, NH)

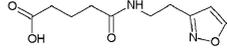
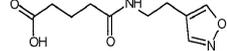
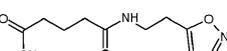
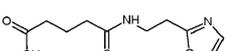
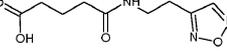
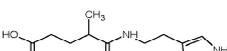
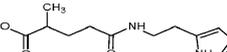
Аналогично с приведенными методиками получены следующие соединения (без ограничения пере-численными), приведенные в табл. 2.

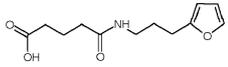
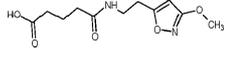
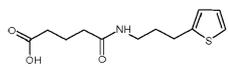
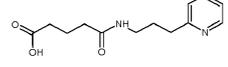
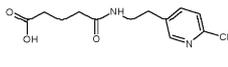
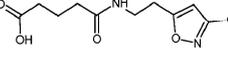
Таблица 2

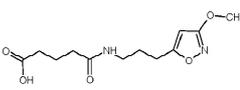
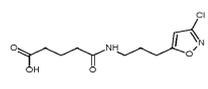
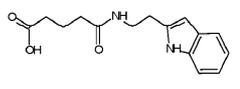
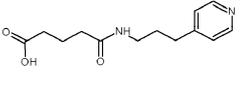
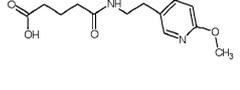
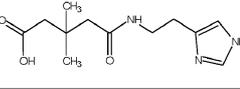
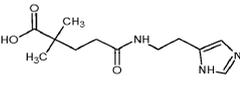
| Номер по заявке | Формула | Константы |
|-----------------|---------|--|
| 1 | | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, $[M+H]^+ = 229$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 9,8 мин. |
| 2 | | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, $[M+H]^+ = 229$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 12,1 мин. |
| 3 | | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 2,1 мин, $[M+H]^+ = 228$ (условия Г). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 11,7 мин. |
| 4 | | $[M+H]^+ = 228.13$ Спектр ЯМР 1H (400.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.62 (pent., 2H, $CCCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 1.65 (dt, 2H, $NCHCH_2CH_2NH$, $J=11.2$ Hz, $J=6.5$ Hz); 2.04 (t, 2H, $CCCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.37 (t, 2H, $CCCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.1$ Hz); 2.92 (d, 2H, $NCHCH_2NH$, $J=7.5$ Hz); 3.19 (t, 2H, $NCHCH_2CH_2NH$, $J=6.5$ Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 4.01 (m, 1H, $NCHCH_2CH_2NH$); 5.70 (s, 1H, $NCHCH_2NH$); 7.28 (s, 1H, NCH); 7.65 (s, 1H, $NCHCH_2CH_2NH$) |
| 5 | | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,7 мин, $[M+H]^+ = 243$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 10,6 мин. |
| 6 | | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,7 мин, $[M+H]^+ = 243$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 10,8 мин. |
| 7 | | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,7 мин, $[M+H]^+ = 243$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 5,02 мин. |
| 8 | | $[M+H]^+ = 244.17$. Спектр ЯМР 1H (400.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.52 (dt, 2H, $CHCH_2CH_2NHC$, $J=9.2$ Hz, $J=6.8$ Hz); 1.62 (pent., 2H, $CCCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.10 (s, 3H, $NCHCH_2CH_2NH$); 2.12 (t, 2H, $CCCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.37 (t, 2H, $CCCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.1$ Hz); 2.61 (d, 2H, $NHCH_2CH$, $J=9.9$ Hz); 2.67 (t, 2H, $NHCH_2CH_2NH$, $J=7.5$ Hz); 2.86 (t, 2H, $NHCH_2CH_2NH$, $J=7.5$ Hz); 2.97 (m, 1H, CH); 3.04 (t, 2H, $CHCH_2CH_2NHC$, $J=6.8$ Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 4.07 (s, 1H, $NHCH_2CH_2NH$); 7.65 (s, 1H, $CHCH_2CH_2NHC$) |
| 9 | | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 2,2 мин, $[M+H]^+ = 245$ (условия Г). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 8,6 мин. |

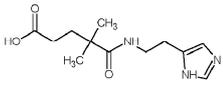
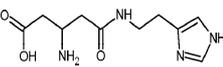
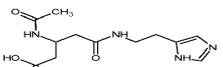
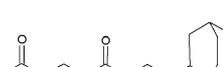
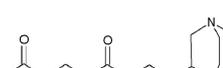
| | | |
|----|---|---|
| 10 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,2 мин, $[M+H]^+=245$ (условия Г). ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 5,4 мин. Спектр ЯМР 1H (300.13МГц, ДМСО-D ₆ , δ , м.д., J/Гц): 1.30 (m, 2H, CH_2CH_2), 1.70 (p, 2H, $COCH_2CH_2CH_2CO$, J = 7.4 Hz), 2.07 (t, 2H, CH_2CONH , J = 7.4 Hz), 2.18 (t, 2H, CH_2COOH , J = 7.4 Hz), 2.59 (m, 1H, morph), 2.68 (m, 2H, morph), 2.97 (t, 1H, morph, J = 10.2 Hz), 3.07 (q, 2H, CH_2CH_2NH , J = 6.9 Hz), 3.29 (m, 1H, morph), 3.62 (m, 2H, morph), 7.79 (t, 1H, NH, J = 5.3 Hz). |
| 11 |  | $[M+H]^+=238.12$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ , м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7.1 Hz); 3.13 (t, 2H, CCH_2CH_2NHC , J=7.2 Hz); 3.32 (t, 2H, CCH_2CH_2NHC , J=7.2 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 6.51 (d, 1H, $NCHCHC$, J=5.1 Hz); 7.94 (s, 1H, NH); 8.62 (d, 1H, $NCHCHC$, J=5.1 Hz); 8.92 (s, 1H, NCN) |
| 12 |  | $[M+H]^+=238.12$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ , м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7.1 Hz); 3.37 (s, 3H, OH); 3.38 (t, 2H, CCH_2CH_2NHC , J=7.0 Hz); 3.48 (t, 2H, CCH_2CH_2NHC , J=7.0 Hz); 7.26 (s, 1H, $NCHCHCH$); 7.94 (s, 1H, NH); 8.69 (s, 2H, $NCHCHCH$) |
| 13 |  | $[M+H]^+=238.12$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ , м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7.1 Hz); 3.05 (t, 2H, CCH_2CH_2NHC , J=7.2 Hz); 3.36 (t, 3H, CCH_2CH_2NHC , J=7.2 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 7.36 (d, 1H, $CHCCH_2CH_2NH$, J=8.0 Hz); 7.63 (dd, 1H, $CHCCH_2CH_2NH$, J=5.1 Hz, J=8.0 Hz); 7.94 (s, 1H, NH); 8.80 (d, 1H, $CHCCH_2CH_2NH$, J=5.1 Hz) |
| 14 |  | $[M+H]^+=225.12$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ , м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7.1 Hz); 2.82 (t, 2H, $NHCCH_2CH_2NH$, J=7.2 Hz); 3.15 (t, 2H, $NHCCH_2CH_2NH$, J=7.2 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 5.87 (dd, 2H, $CHCHCH$, $CHCCH_2CH_2NH$, J=4.0 Hz, J=4.0 Hz); 6.33 (s, 1H, $CHCHCH$); 7.94 (s, 1H, $NHCCH_2CH_2NH$); 11.18 (s, 1H, $NHCCH_2CH_2NH$) |
| 15 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 2,6 мин, $[M+H]^+=226$ (условия Г). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 11,5 мин. |
| 16 |  | $[M+H]^+=278.13$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ , м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7.1 Hz); 3.28 (t, 2H, CCH_2CH_2NHC , J=7.0 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 3.47 (t, 2H, CCH_2CH_2NHC , J=7.0 Hz); 7.94 (s, 1H, CCH_2CH_2NHC); 9.03 (s, 1H, $NHCNCHN$); 9.21 (s, 1H, $NCCHN$); 13.60 (s, 1H, $NHCCH_2CH_2NH$) |

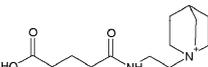
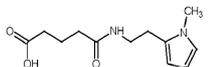
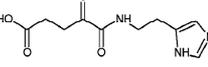
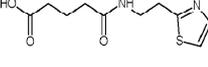
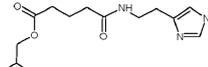
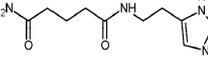
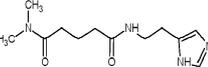
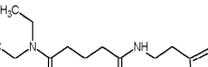
| | | |
|----|---|---|
| 17 |  | [M+H] ⁺ =278.13 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.1 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 3.48 (m, 4H, CCH ₂ CH ₂ NHC, CCH ₂ CH ₂ NHC); 7.94 (s, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC); 7.96 (s, 1H, NHCCHN); 8.40 (s, 1H, NCHNC); 13.65 (s, 1H, NHCCCN) |
| 18 |  | [M+H] ⁺ =278.13 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.1 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 3.54 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 3.60 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 7.94 (s, 1H, CCH ₂ CH ₂ NHC); 8.61 (s, 1H, NHCCHN); 8.81 (s, 1H, NHCCCHNC); 12.55 (s, 1H, NHCCCHNC) |
| 19 |  | [M+H] ⁺ =290.13 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.1 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 3.56 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 3.60 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 7.94 (s, 1H, NH); 8.83 (s, 1H, NCHCHN); 9.18 (s, 1H, NCHCHN); 9.31 (s, 1H, NCHCN) |
| 20 |  | [M+H] ⁺ =290.13 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.1 Hz); 3.21 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=6.8 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 3.48 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=6.8 Hz); 7.94 (s, 1H, NH); 9.03 (s, 1H, CCHN); 9.39 (s, 1H, NCHN); 9.81 (s, 1H, NCHCCN) |
| 21 |  | [M+H] ⁺ =290.13 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.1 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 3.53 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.2 Hz); 3.55 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.2 Hz); 7.94 (s, 1H, NH); 8.69 (s, 1H, NCCNCH); 8.90 (s, 1H, NCHNC); 9.18 (s, 1H, CHNCCC) |
| 22 |  | [M+H] ⁺ =209.09 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.1 Hz); 2.81 (t, 2H, NCCCH ₂ CH ₂ NH, J=7.2 Hz); 3.29 (t, 2H, NCCH ₂ CH ₂ NH, J=7.2 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 6.79 (d, 1H, CHCCH ₂ CH ₂ NH, J=4.6 Hz); 7.40 (d, 1H, NSCH, J=4.6 Hz); 7.94 (s, 1H, NH) |
| 23 |  | [M+H] ⁺ =209.09 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.1 Hz); 2.57 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 3.37 (t, 3H, CCH ₂ CH ₂ NHC, OH, J=7.0 Hz); 7.07 (s, 1H, SCHC); 7.67 (s, 1H, NCHC); 7.92 (s, 1H, NH) |
| 24 |  | [M+H] ⁺ =209.09 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.1 Hz); 2.80 (t, 2H, SCCCH ₂ CH ₂ NH, J=7.0 Hz); 3.33 (t, 2H, SCCCH ₂ CH ₂ NH, J=7.0 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 6.79 (s, 1H, CHCCH ₂ CH ₂ NH); 7.71 (s, 1H, SNCH); 7.94 (s, 1H, NH) |

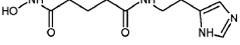
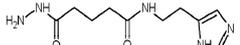
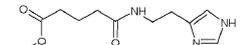
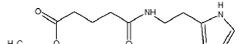
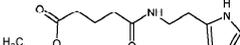
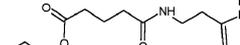
| | | |
|----|---|--|
| 25 |  | [M+H] ⁺ =227.10 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.1 Hz); 2.80 (t, 2H, NCCCH ₂ CH ₂ NH, J=7.2 Hz); 3.27 (t, 2H, NCCH ₂ CH ₂ NH, J=7.2 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 6.76 (s, 1H, CHCCH ₂ CH ₂ NH); 7.03 (s, 1H, NOCH); 7.94 (s, 1H, NH) |
| 26 |  | [M+H] ⁺ =227.10 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.1 Hz); 2.48 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 3.35 (t, 3H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 7.92 (s, 1H, NH); 8.27 (s, 2H, NCHC, CHCCH ₂ CH ₂ NH) |
| 27 |  | [M+H] ⁺ =227.10 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.19 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.1 Hz); 3.16 (t, 2H, CHCCH ₂ CH ₂ NH, J=7.0 Hz); 3.31 (t, 2H, CHCCH ₂ CH ₂ NH, J=7.0 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 5.88 (s, 1H, CHCCH ₂ CH ₂ NH); 7.94 (s, 1H, NH); 8.46 (s, 1H, NCHCH) |
| 28 |  | [M+H] ⁺ =227.10 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.19 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.1 Hz); 3.29 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 3.36 (t, 3H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 7.94 (s, 1H, NH); 8.06 (s, 1H, COCH); 8.34 (s, 1H, CNCH) |
| 29 |  | [M+H] ⁺ =228.10 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.1 Hz); 2.87 (t, 2H, NCCCH ₂ CH ₂ NH, J=7.0 Hz); 3.36 (t, 3H, NCCH ₂ CH ₂ NH, J=7.0 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 7.65 (s, 1H, CH); 7.94 (s, 1H, NH) |
| 30 |  | [M+H] ⁺ =240.13 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.03 (d, 3H, CH ₃ , J=6.7 Hz); 1.95 (dt, 2H, CCH ₂ CH ₂ CHCH ₃ , J=10.5 Hz, J=7.0 Hz); 2.44 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CHCH ₃ , J=7.0 Hz); 2.73 (t, 2H, NCCCH ₂ CH ₂ NH, J=6.8 Hz); 3.23 (t, 2H, NCCH ₂ CH ₂ NH, J=6.8 Hz); 3.35 (tq, 1H, CCH ₂ CH ₂ CHCH ₃ , J=10.5 Hz, J=6.7 Hz); 7.05 (s, 1H, NHCH); 7.56 (s, 1H, NCHNH); 7.67 (s, 1H, NCCH ₂ CH ₂ NH); 7.70 (s, 1H, NCHNH); 10.57 (s, 1H, OH) |
| 31 |  | [M+H] ⁺ =240.13 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 0.93 (d, 3H, CH ₃ , J=7.4 Hz); 1.97 (td, 2H, CCH ₂ CH ₂ CHCH ₃ , J=7.0 Hz, J=9.4 Hz); 2.14 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CHCH ₃ , J=7.0 Hz); 2.23 (tq, 1H, CCH ₂ CH ₂ CHCH ₃ , J=9.4 Hz, J=7.4 Hz); 2.73 (t, 2H, NHCCCH ₂ CH ₂ NH, J=6.8 Hz); 3.24 (t, 2H, NHCCH ₂ CH ₂ NH, J=6.8 Hz); 7.05 (s, 1H, NCHC); 7.70 (s, 1H, NCHNH); 7.94 (s, 1H, NHCCH ₂ CH ₂ NH); 8.24 (s, 1H, NHCCH ₂ CH ₂ NH); 11.93 (s, 1H, OH) |

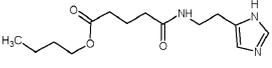
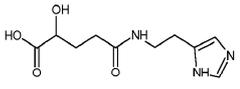
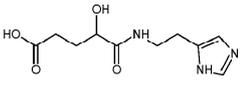
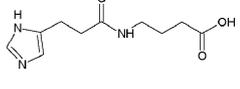
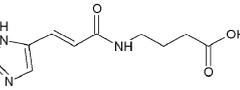
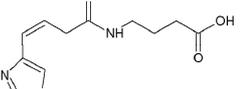
| | | |
|----|---|--|
| 32 |  | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,8 мин, $[M+H]^+=240$ (условия Б). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 12,0 мин. Спектр 1H-ЯМР (400,13 МГц, $DMCO-d_6$, δ, м.д., J/Гц): 1,69 (м, 4H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,07 (т, 2H, CH_2CONH, J=7,5 Гц); 2,19 (т, 2H, CH_2COOH, J=7,5 Гц); 2,59 (т, 2H, CH_2C, J=7,6 Гц); 3,06 (кв., 2H, CH_2NH, J=7,6 Гц); 6,09 (м, 1H, фуран); 6,33 (м, 1H, фуран); 7,50 (м, 1H, фуран); 7,84 (ушир.т, 1H, NH)</p> |
| 33 |  | <p>$[M+H]^+=257.11$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, $DMCO-d_6$, δ, м.д., J/Гц): 1.64 (пент., 2H, $CCCH_2CH_2CH_2C$, J=7.2 Hz); 2.19 (т, 2H, $CCCH_2CH_2CH_2C$, J=7.2 Hz); 2.37 (т, 2H, $CCCH_2CH_2CH_2C$, J=7.1 Hz); 3.14 (т, 2H, $CCCH_2CH_2NHC$, J=7.0 Hz); 3.32 (т, 2H, $CCCH_2CH_2NHC$, J=7.0 Hz); 3.37 (с, 1H, OH); 3.92 (с, 3H, CH₃); 5.01 (с, 1H, CH); 8.01 (с, 1H, NH)</p> |
| 34 |  | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 2,0 мин, $[M+H]^+=256$ (условия Б). ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 10,2 мин. Спектр 1H-ЯМР (400,13 МГц, $DMCO-d_6$, δ, м.д., J/Гц): 1,63 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2COOH$, J=7,3 Гц); 1,72 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2NH$, J=7,5 Гц); 1,85 (т, 2H, CH_2COOH, J=7,3 Гц); 2,03 (т, 2H, CH_2CONH, J=7,3 Гц); 2,79 (т, 2H, CH_2C, J=7,5 Гц); 3,06 (кв., 2H, CH_2NH, J=7,5 Гц); 6,86 (м, 1H, тиофен); 6,93 (м, 1H, тиофен); 7,28 (д, 1H, тиофен); 8,11 (ушир.т, 1H, NH)</p> |
| 35 |  | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,4 мин, $[M+H]^+=251$ (условия Б). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 16,0 мин. Спектр 1H-ЯМР (400,13 МГц, $DMCO-d_6$, δ, м.д., J/Гц): 1,70 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2COOH$, J=7,3 Гц); 1,78 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2NH$, J=7,5 Гц); 2,09 (т, 2H, CH_2CONH, J=7,3 Гц); 2,20 (т, 2H, CH_2COOH, J=7,3 Гц); 2,71 (т, 2H, CH_2C, J=7,5 Гц); 3,03 (кв., 2H, CH_2NH, J=7,5 Гц); 7,19 (м, 1H, 5-Пуг); 7,25 (д, 1H, 3-Пуг, J=7,8 Гц); 7,68 (м, 1H, 4-Пуг); 7,82 (ушир.т, 1H, NH); 8,46 (д, 1H, 6-Пуг, J=4,1 Гц)</p> |
| 36 |  | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,5 мин, $[M+H]^+=271$ (условия Б). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 8,9 мин. Спектр 1H-ЯМР (400,13 МГц, $DMCO-d_6$, δ, м.д., J/Гц): 1,66 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,04 (т, 2H, CH_2CONH, J=7,5 Гц); 2,15 (т, 2H, CH_2COOH, J=7,5 Гц); 2,71 (т, 2H, CH_2C, J=7,0 Гц); 3,28 (кв., 2H, CH_2NH, J=7,0 Гц); 7,42 (д, 1H, 5-Пуг, J=7,4 Гц); 7,68 (д, 1H, 4-Пуг, J=7,4, 2,2 Гц); 7,86 (ушир.т, 1H, NH); 8,23 (д, 1H, 2-Пуг, J=2,2 Гц); 12,02 (ушир.с, 1H, -COOH)</p> |
| 37 |  | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,5 мин, $[M+H]^+=261$ (условия Б). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 8,9 мин. Спектр 1H-ЯМР (400,13 МГц, $DMCO-d_6$, δ, м.д., J/Гц): 1,68 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,08 (т, 2H, CH_2CONH, J=7,5 Гц); 2,18 (т, 2H, CH_2COOH, J=7,5 Гц); 2,91 (т, 2H, CH_2C, J=7,3 Гц); 3,32 (кв., 2H, CH_2NH, J=7,3 Гц); 6,61 (с, 1H, CH); 8,00 (ушир.т, 1H, NH); 12,02 (ушир.с, 1H, -COOH)</p> |

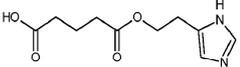
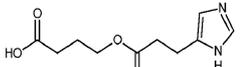
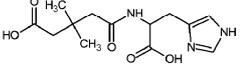
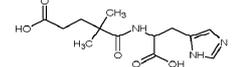
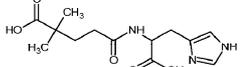
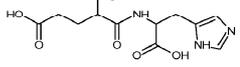
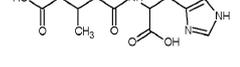
| | | |
|----|---|---|
| 38 |  | $[M+H]^+ = 271.13$ Спектр ЯМР 1H (400.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, $CC_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 1.82 (pent., 2H, $CC_2CH_2CH_2NH$, $J=7.2$ Hz); 2.12 (t, 2H, $CC_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.39 (t, 2H, $CC_2CH_2CH_2C$, $J=7.1$ Hz); 2.67 (t, 2H, $CC_2CH_2CH_2NH$, $J=7.3$ Hz); 3.10 (t, 2H, $CC_2CH_2CH_2NH$, $J=7.2$ Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 3.91 (s, 3H, CH_3); 4.96 (s, 1H, CH); 7.65 (s, 1H, NH) |
| 39 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,7 мин, $[M+H]^+ = 275$ (условия Б). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 11,4 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,63 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2COOH$, $J=7,3$ Гц); 1,74 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2NH$, $J=7,5$ Гц); 1,84 (т, 2H, CH_2COOH , $J=7,3$ Гц); 2,03 (т, 2H, CH_2CONH , $J=7,3$ Гц); 2,78 (т, 2H, CH_2C , $J=7,5$ Гц); 3,07 (кв., 2H, CH_2NH , $J=7,5$ Гц); 6,64 (с, 1H, CH); 8,18 (ушир.с, 1H, NH) |
| 40 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,8 мин, $[M+H]^+ = 274$ (условия Б). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 15,6 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,66 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, $J=7,5$ Гц); 1,90 (т, 2H, CH_2COOH , $J=7,5$ Гц); 2,06 (т, 2H, CH_2CONH , $J=7,5$ Гц); 2,84 (т, 2H, CH_2C , $J=7,2$ Гц); 3,38 (м, 2H, CH_2NH); 6,13 (с, 1H, 3-индол); 6,90 (т, 1H, 5-индол, $J=7,4$ Гц); 6,97 (т, 1H, 6-индол, $J=7,4$ Гц); 7,28 (д, 1H, 7-индол, $J=7,4$ Гц); 7,38 (д, 1H, 4-индол, $J=7,7$ Гц); 8,25 (ушир.т, 1H, NH); 11,43 (ушир.с, 1H, -COOH) |
| 41 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,4 мин, $[M+H]^+ = 251$ (условия Б). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 16,5 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,71 (м, 4H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,09 (т, 2H, CH_2CONH , $J=7,3$ Гц); 2,20 (т, 2H, CH_2COOH , $J=7,5$ Гц); 2,58 (т, 2H, CH_2C , $J=7,3$ Гц); 3,04 (кв., 2H, CH_2NH , $J=7,3$ Гц); 7,23 (д, 2H, 2-руг, $J=5,2$ Гц); 7,83 (ушир.т, 1H, NH); 8,44 (д, 2H, 3-руг, $J=5,2$ Гц) |
| 42 |  | Спектр ЯМР 1H (400.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, $CC_2CH_2CH_2C$, $J=7.2$ Hz); 2.16 (t, 2H, $CC_2CH_2CH_2C$, $J=7.2$ Hz); 2.37 (t, 2H, $CC_2CH_2CH_2C$, $J=7.1$ Hz); 2.68 (t, 2H, CC_2CH_2NHC , $J=6.9$ Hz); 3.16 (t, 2H, CC_2CH_2NHC , $J=6.9$ Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 3.85 (s, 3H, CH_3); 6.56 (d, 1H, CC_2CH_2C , $J=9.2$ Hz); 7.50 (d, 1H, CC_2CH_2C , $J=9.2$ Hz); 8.01 (s, 1H, NH); 8.29 (s, 1H, NHC) |
| 43 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,75 мин, $[M+H]^+ = 254$ (условия В). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 11,3 мин. |
| 44 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,2 мин, $[M+H]^+ = 254$ (условия Д). ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 11,7 мин. Спектр ЯМР 1H (300.13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.07 (с, 6H, CH_3); 1.68 (м, 2H, CH_2CH_2CO), 2.01 (м, 2H, CH_2CO), 2.60 (т, 2H, CH_2CH_2C , $J=7.3$ Hz); 3.24 (q, 2H, CH_2CH_2NH , $J=7.3$ Hz); 6.77 (с, 1H, CC_2); 7.53 (с, 1H, NCH_2); 7.85 (bs, 1H, NH) |

| | | |
|----|---|--|
| 45 |  | <p>ЖХМС, индивидуальный пик, время удерживания 0,55 мин, $[M+H]^+=254$ (условия Д). ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 11,1 мин.</p> <p>Спектр ЯМР 1H (300.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., //Гц): 1.05 (s, 6H, CH_3); 1.67 (m, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.06 (m, 2H, CH_2COOH), 2.62 (t, 2H, CH_2CH_2C, $J=7.4$ Hz); 3.26 (q, 2H, CH_2CH_2NH, $J=7.4$ Hz); 6.77 (s, 1H, CH); 7.51 (s, 1H, $NCHN$); 7.60 (bs, 1H, NH)</p> |
| 46 |  | <p>$[M+H]^+=241.13$</p> <p>Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., //Гц): 2.31 (d, 2H, CH_2CH_2C, $J=10.2$ Hz); 2.41 (d, 2H, NH_2CH_2COH, $J=9.1$ Hz); 2.71 (t, 2H, NCC_2H_4NH, $J=6.8$ Hz); 3.16 (t, 2H, NCC_2H_4NH, $J=6.8$ Hz); 3.49 (pent., 1H, NH_2CH_2COH, $J=10.2$ Hz); 3.92 (s, 2H, NH_2); 7.05 (s, 1H, $NCHC$); 7.56 (s, 1H, $NCHNH$); 7.70 (s, 1H, $NCHNH$); 7.94 (s, 1H, $NHCCH_2CHNH_2$); 12.36 (s, 1H, OH)</p> |
| 47 |  | <p>$[M+H]^+=283.14$</p> <p>Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., //Гц): 1.80 (s, 3H, CH_3); 2.35 (d, 2H, CH_2CH_2NH, $J=11.5$ Hz); 2.53 (d, 2H, $NHCH_2COH$, $J=8.2$ Hz); 2.71 (t, 2H, $NHCC_2H_4NH$, $J=6.8$ Hz); 3.15 (t, 2H, $NHCC_2H_4NH$, $J=6.8$ Hz); 4.22 (pent., 1H, $NHCH_2COH$, $J=11.5$ Hz); 7.05 (s, 1H, $NCHC$); 7.70 (s, 1H, $NCHNH$); 7.85 (s, 1H, $NHCH_2COH$); 7.94 (s, 1H, $NHCCH_2CHNH$); 8.24 (s, 1H, $NHCCH_2CH_2NH$); 11.82 (s, 1H, OH)</p> |
| 48 |  | <p>$[M+H]^+=269.19$</p> <p>Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., //Гц): 1.11 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$); 1.58 (td, 2H, $NCHCH_2CH_2NH$, $J=6.8$ Hz, $J=9.8$ Hz); 1.62 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 1.66 (d, 2H, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH$, $J=8.3$ Hz); 1.70 (s, 1H, $CH_2CH_2CH_2CH_2$); 2.16 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.37 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.1$ Hz); 2.53 (pent., 1H, $NCHCH_2CH_2NH$, $J=8.3$ Hz); 2.63 (m, 4H, $CH_2CH_2NCH_2$, $CH_2CH_2CH_2$); 2.93 (t, 2H, $NCHCH_2CH_2NH$, $J=6.8$ Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 7.65 (s, 1H, NH)</p> |
| 49 |  | <p>$[M+H]^+=269.19$</p> <p>Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., //Гц): 1.33 (m, 6H, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$); 1.36 (t, 1H, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, $J=8.3$ Hz); 1.37 (s, 1H, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH$); 1.62 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.13 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.37 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.1$ Hz); 2.45 (pent., 1H, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH$, $J=8.2$ Hz); 2.58 (m, 6H, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, NCH_2CH_2); 2.61 (d, 2H, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH$, $J=8.2$ Hz); 3.02 (t, 2H, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH$, $J=6.5$ Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 7.65 (s, 1H, NH)</p> |
| 50 |  | <p>$[M+H]^+=283.20$</p> <p>Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., //Гц): 1.01 (t, 2H, CCH_2CH_2NHC, $J=7.0$ Hz); 1.46 (m, 8H, NCH_2CH_2C, $CH_2CCH_2CH_2NH$, $CH_2CCH_2CH_2NH$); 1.47 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2CH_2$, $J=7.5$ Hz); 1.57 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2CH_2$, $J=6.9$ Hz); 2.18 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2CH_2$, $J=6.9$ Hz); 2.23 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2CH_2$, $J=7.2$ Hz); 2.49 (m, 6H, NCH_2CH_2, NCH_2CH_2, NCH_2CH_2C); 3.13 (t, 2H, CCH_2CH_2NHC, $J=7.0$ Hz); 7.93 (s, 1H, NH); 11.99 (s, 1H, OH)</p> |

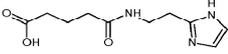
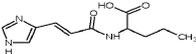
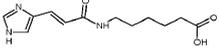
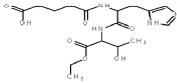
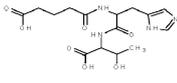
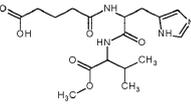
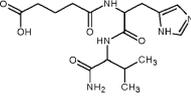
| | | |
|----|---|---|
| 51 |  | [M+H] ⁺ =269.19 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.53 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.2 Hz); 1.88 (m, 6H, CHCCH ₂ CH ₂ N, CH ₂ CH ₂ CHCCH ₂ , CH ₂ CH ₂ NCH ₂); 1.95 (m, 1H, CH); 2.28 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.2 Hz); 2.37 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.1 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 3.52 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.1 Hz); 3.67 (m, 6H, CH ₂ NCH ₂ CH ₂ NH, CHCH ₂ CH ₂ N, CH ₂ NCH ₂ CH ₂ NH); 4.12 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.1 Hz); 8.32 (s, 1H, NH) |
| 52 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,9 мин, [M+H] ⁺ =259 (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 13,3 мин. |
| 53 |  | [M+H] ⁺ =240.10 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 2.57 (t, 4H, NCCCH ₂ CH ₂ NH, J=6.8 Hz); 2.58 (t, H, CCH ₂ CH ₂ COH, J=6.0 Hz); 2.84 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ COH, J=6.0 Hz); 3.39 (t, 2H, NCCCH ₂ CH ₂ NH, J=6.8 Hz); 6.87 (s, 1H, NHCCH); 7.56 (s, 1H, NCHNH); 7.81 (s, 1H, NCHNH); 8.40 (s, 1H, NCCCH ₂ CH ₂ NH); 10.34 (s, 1H, OH) |
| 54 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 2,5 мин, [M+H] ⁺ =243 (условия Г). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 7,5 мин. Спектр ¹ H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.69 (пент., 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Гц); 2,08 (т, 2H, CH ₂ CONH, J=7,5 Гц); 2,18 (т, 2H, CH ₂ COOH, J=7,5 Гц); 3,11 (т, 2H, CH ₂ C, J=7,5 Гц); 3,40 (кв., 2H, CH ₂ NH, J=7,5 Гц); 7,58 (д, 1H, SCH, J=3,2 Гц); 7,71 (д, 1H, NCH, J=3,2 Гц); 7,98 (ушир.т, 1H, NH); 11,91 (с, 1H, -COOH). |
| 55 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,4 мин, [M+H] ⁺ =316 (условия Б). ВЭЖХ в условиях 4, индивидуальный пик, время удерживания 18,2 мин. |
| 56 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,2 мин, [M+H] ⁺ =225 (условия Б). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 5,4 мин. Спектр ¹ H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1,69 (пент., 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,4 Гц); 2,03 (м, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2,59 (м, 2H, CH ₂ N); 3,26 (м, 2H, CH ₂ N); 6,61, 6,84 (ушир.с, 1H, CCH); 6,65, 7,23 (ушир.с, 2H, NH ₂); 7,51 (ушир.с, 1H, NCHN); 7,86 (ушир.с, 1H, NH); 11,8 (ушир.с, 1H, NH) |
| 57 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,4 мин, [M+H] ⁺ =253 (условия Б). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 16,4 мин. Спектр ¹ H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1,69 (пент., 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,4 Гц); 2,07 (т, 2H, CH ₂ CONH, J=7,4 Гц); 2,23 (т, 2H, CH ₂ COOH, J=7,4 Гц); 2,59 (м, 2H, CH ₂ N); 2,80, 2,92 (с, 6H, NCH ₃); 3,25 (м, 2H, CH ₂ N); 6,63, 6,84 (ушир.с, 1H, CCH); 7,50 (ушир.с, 1H, NCHN); 7,82 (ушир.с, 1H, NH); 11,8 (ушир.с, 1H, NH) |
| 58 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, [M+H] ⁺ =281 (условия Б). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 22,5 мин. Спектр ¹ H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 0,99, 1,07 (т, 6H, CH ₂ CH ₃ , J=7,3 Гц); 1,70 (пент., 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,4 Гц); 2,07 (т, 2H, CH ₂ CONH, J=7,4 Гц); 2,23 (т, 2H, CH ₂ COOH, J=7,4 Гц); 2,59 (м, 2H, CH ₂ N); 2,80, 2,92 (с, 6H, NCH ₃); 3,24 (м, 6H, CH ₂ N, CH ₂ CH ₃); 6,76 (с, 1H, CCH); 7,49 (с, 1H, NCHN); 7,82 (ушир.т, 1H, NH); 11,8 (ушир.с, 1H, NH) |

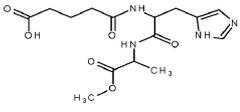
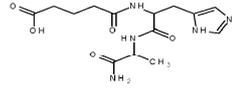
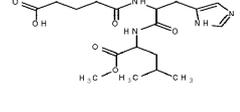
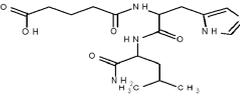
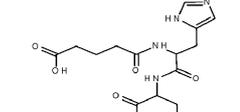
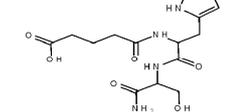
| | | |
|----|---|--|
| 59 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,2 мин, $[M+H]^+=241$ (условия Б). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 4,4 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,70 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 1,91 (т, 2H, CH_2COOH , J=7,5 Гц); 2,03 (т, 2H, CH_2CONH , J=7,5 Гц); 2,59 (м, 2H, CH_2N); 3,23 (м, 2H, CH_2N); 6,62, 6,84 (ушир.с, 1H, CCH); 7,52 (ушир.с, 1H, $NCHN$); 7,83 (ушир.с, 1H, NH); 8,68 (ушир.с, 1H, $NHOH$); 10,37 (ушир.с, 1H, $NHOH$); 11,8 (ушир.с, 1H, NH) |
| 60 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, $[M+H]^+=281$ (условия Б). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 22,5 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,69 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,4 Гц); 2,03 (м, 4H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,59 (м, 2H, CH_2N); 3,26 (м, 2H, CH_2N); 4,13 (ушир.с, 2H, NH_2); 6,63, 6,84 (ушир.с, 1H, CCH); 7,51 (ушир.с, 1H, $NCHN$); 7,86 (ушир.с, 1H, NH); 8,94 (ушир.с, 1H, $NHNH_2$); 11,8 (ушир.с, 1H, NH) |
| 61 |  | $[M+H]^+=254.15$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.20 (т, 3H, CH_3 , J=7.1 Hz); 1.66 (пент., 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.15 (т, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.43 (т, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7.1 Hz); 2.73 (т, 2H, $NCCCH_2CH_2NH$, J=6.8 Hz); 3.24 (т, 2H, $NCCCH_2CH_2NH$, J=6.8 Hz); 4.07 (q, 2H, $COCH_2CH_3$, J=7.1 Hz); 7.05 (с, 1H, $NHCCH$); 7.56 (с, 1H, $NCHNH$); 7.70 (с, 1H, $NCHNH$); 7.94 (с, 1H, $NCCCH_2CH_2NH$) |
| 62 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, $[M+H]^+=266$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 15,5 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,18 (д, 6H, CH_3CH , J=6,3 Гц); 1,71 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,4 Гц); 2,07 (т, 2H, CH_2CONH , J=7,4 Гц); 2,22 (т, 2H, CH_2COO , J=7,4 Гц); 2,60 (т, 2H, CH_2C , J=7,1 Гц); 3,24 (м, 2H, CH_2N); 4,87 (h, 1H, CH_3CH , J=6,3 Гц); 6,77 (с, 1H, CCH); 7,49 (с, 1H, $NCHN$); 7,83 (ушир.с, 1H, NH); 11,8 (ушир.с, 1H, NH) |
| 63 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,93 мин, $[M+H]^+=282$ (условия Ж). ВЭЖХ в условиях 6, индивидуальный пик, время удерживания 13,4 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,38 (с, 9H, CH_3C), 1,68 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,06 (т, 2H, CH_2CONH , J=7,4 Гц); 2,15 (т, 2H, CH_2COO , J=7,4 Гц); 2,60 (т, 2H, CH_2C , J=7,4 Гц); 3,24 (м, 2H, CH_2N); 6,73 (ушир.с, 1H, CCH); 7,46 (д, 1H, $NCHN$, J=1 Гц); 7,70 (ушир.с, 1H, NH); 11,67 (ушир.с, 1H, NH) |
| 64 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,4 мин, $[M+H]^+=268$ (условия Ж). ВЭЖХ в условиях 6, индивидуальный пик, время удерживания 11,8 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 0,87 (т, 3H, CH_3CH_2 , J=7,4 Гц); 1,56 (г, 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,1 Гц); 1,73 (п, 2H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,07 (п, 2H, CH_2CO , J=7,5 Гц); 2,06 (т, 2H, CH_2COO , J=7,5 Гц); 2,60 (т, 2H, CH_2C , J=7,4 Гц); 3,25 (м, 2H, CH_2N); 3,95 (т, 2H, CH_2O , J=6,7 Гц); 6,73 (ушир.с, 1H, CCH); 7,46 (д, 1H, $NCHN$, J=1 Гц); 7,72 (ушир.с, 1H, NH); 11,7 (ушир.с, 1H, NH) |

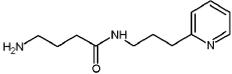
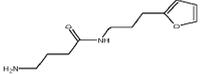
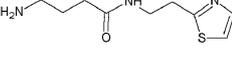
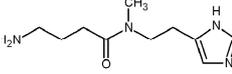
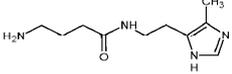
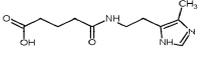
| | | |
|----|---|--|
| 65 |  | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,0 мин, $[M+H]^+=282$ (условия Ж). ВЭЖХ в условиях 6, индивидуальный пик, время удерживания 14,5 мин.</p> <p>Спектр 1H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/Гц): 0,87 (т, 3H, CH_3CH_2, $J=7.4$ Гц), 1,31 (т, 2H, $CH_3CH_2CH_2$, $J=7.4$ Гц), 1,53 (п, 2H, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, $J=6.8$ Гц), 1,72 (п, 2H, $COCH_2CH_2CH_2CO$, $J=7.4$ Гц), 2,07 (т, 2H, CH_2CONH, $J=7.4$ Гц), 2,25 (т, 2H, CH_2COO, $J=7.5$ Гц), 2,60 (т, 2H, CH_2CH, $J=6.8$ Гц); 3,23 (м, 2H, CH_2NH); 4,00 (т, 2H, CH_2OCO, $J=6,6$ Гц); 6,73 (с, 1H, CCH); 7,46 (с, 1H, $NCHN$); 7,71 (ушир.с, 1H, NH); 11,7 (ушир.с, 1H, NH)</p> |
| 66 |  | <p>$[M+H]^+=256.13$</p> <p>Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/Гц): 1.71 (pent., 2H, $CH_2CH_2CH_2CHONH$, $J=6.9$ Hz); 1.91 (td, 2H, $CH_2CH_2CH_2CHONH$, $J=7.3$ Hz, $J=9.5$ Hz); 2.30 (t, 2H, $CH_2CH_2CH_2CHONH$, $J=6.9$ Hz); 2.71 (t, 2H, $NHCCCH_2CH_2NH$, $J=6.8$ Hz); 3.23 (t, 2H, $NHCCCH_2CH_2NH$, $J=6.8$ Hz); 4.13 (t, 1H, $CH_2CH_2CH_2CHONH$, $J=9.5$ Hz); 5.71 (s, 1H, $CH_2CH_2CH_2CHONH$); 7.05 (s, 1H, $NCHC$); 7.70 (s, 1H, $NCHNH$); 7.94 (s, 1H, $NHCCCH_2CH_2CH_2$); 8.24 (s, 1H, $NHCCCH_2CH_2NH$); 9.75 (s, 1H, $CH_2CHCONH$)</p> |
| 67 |  | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,5 мин, $[M+H]^+=242$ (условия Г). ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 7,4 мин.</p> <p>Спектр ЯМР 1H (300.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/Гц): 1.65, 1.87 (m, 1H+1H, CH_2CH_2CH), 2.23 (m, 2H, CH_2CH_2CH), 2.64 (t, 2H, CH_2CH_2C, $J=7.2$ Hz); 3.31 (q, 2H, CH_2CH_2NH, $J=6.7$ Hz); 3.85 (dd, 1H, CH_2CH_2CH, $J=4.2, 7.7$ Hz), 6.79(s, 1H, CCH); 7.52 (s, 1H, $NCHN$), 7.82 (t, 1H, NH, $J=5.7$ Hz)</p> |
| 68 |  | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,28 мин, $[M+H]^+=226$ (условия Д). ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 9,6 мин.</p> <p>Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/Гц): 1.59 (pent. 2H, $CH_2CH_2CH_2$, $J=7.2$ Hz); 2.18 (t, 2H, CH_2COOH, $J=7.2$ Hz); 2.34 (t, 2H, CH_2CONH, $J=7.8$ Hz); 2.70 (t, 2H, CH_2C, $J=7.8$ Hz); 3.03 (q, 2H, CH_2NH, $J=6.7$ Hz); 6.70 (s, 1H, CCH); 7.48 (s, 1H, $NCHN$); 7.86 (bt, 1H, NH)</p> |
| 69 |  | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,45 мин, $[M+H]^+=224$ (условия Г). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 10,3 мин.</p> <p>Спектр ЯМР 1H (300.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/Гц): 1.69 (pent. 2H, $CH_2CH_2CH_2$, $J=7.2$ Hz); 2.25(t, 2H, CH_2COOH, $J=7.2$ Hz); 3.18 (q, 2H, NCH_2, $J=6.7$ Hz), 6.69 (d, 1H, $=CHCO$, $J=15.9$ Hz), 7.34 (d, 1H, $=CCH=$, $J=15.9$ Hz), 7.92 (s, 1H, CCH), 8.37 (t, 1H, NH, $J=5.4$ Hz), 9.10 (s, 1H, $NCHN$)</p> |
| 70 |  | <p>$[M+H]^+=236.10$</p> <p>Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/Гц): 1.81 (pent., 2H, $NHCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.2$ Hz); 2.07 (t, 2H, $NHCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.1$ Hz); 2.62 (s, 2H, $CCCCH_2CNH$); 3.04 (t, 2H, $NHCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.2$ Hz); 6.48 (d, 1H, $CCHCHCH_2$, $J=11.0$ Hz); 6.85 (d, 1H, $CCHCHCH_2$, $J=11.0$ Hz); 7.40 (s, 1H, $NHCHCHCH$); 7.69 (s, 1H, $NHCH_2CH_2CH_2C$); 7.77 (s, 1H, $NCHNH$); 8.40 (s, 1H, $NHCHCHCH$); 12.31 (s, 1H, OH)</p> |

| | | |
|----|---|--|
| 71 |  | [M+H] ⁺ =227.10 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 2.39 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.5 Hz); 2.49 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.5 Hz); 2.56 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.5 Hz); 3.14 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ OC, J=7.3 Hz); 4.29 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ OC, J=7.3 Hz); 7.03 (s, 1H, NCHC); 7.71 (s, 1H, NCHNH); 8.24 (s, 1H, NH); 11.00 (s, 1H, OH) |
| 72 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,9 мин, [M+H] ⁺ =227 (условия Г). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 13,6 мин. Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.78 (pent. 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J= 6.9 Hz); 2.25 (t, 2H, CH ₂ COOH, J= 7.1 Hz); 2.58 (t, 2H, CH ₂ CO, J= 7.5 Hz); 2.74 (t, 2H, CH ₂ C, J= 7.5 Hz); 4.01 (t, 2H, CH ₂ O, J=6.5 Hz); 6.74 (s, 1H, CCH); 7.50 (s, 1H, NCHN) |
| 73 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,2 мин, [M+H] ⁺ =298 (условия Б). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 18,5 мин. Спектр ¹ H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 0,95 (s, 6H, CH ₃); 2,14, 2,19 (AB-syst, 4H, CH ₂); 2,84, 2,96 (м, 2H, CH ₂ CH); 4,39 (м, 1H, CH ₂ CH); 6,79 (с, 1H, CCH); 7,53 (с, 1H, NCHN); 8,04 (д, 1H, NH, J=7,3 Гц) |
| 74 |  | [M+H] ⁺ =298.14 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.18 (s, 6H, CH ₃); 1.76 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ COH, J=7.4 Hz); 2.49 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ COH, J=7.4 Hz); 3.12 (d, 2H, CCH ₂ CHCOH, J=7.5 Hz); 4.44 (t, 1H, CCH ₂ CHCOH, J=7.5 Hz); 7.20 (s, 1H, NCHC); 8.10 (s, 1H, NCHNH); 8.20 (s, 2H, NHCCCH ₂ CHC, CNHCHCOH); 10.57 (s, 1H, CCH ₂ CHCOH); 12.37 (s, 1H, CCH ₂ CHCOH) |
| 75 |  | [M+H] ⁺ =298.14 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.18 (s, 6H, CH ₃); 1.76 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CCH ₃ , J=8.3 Hz); 2.24 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CCH ₃ , J=8.3 Hz); 3.12 (d, 2H, CCH ₂ CHCOH, J=7.5 Hz); 4.44 (t, 1H, CCH ₂ CHCOH, J=7.5 Hz); 7.20 (s, 1H, NHCHC); 7.56 (s, 1H, NCHNH); 8.10 (s, 1H, NCHNH); 8.20 (s, 1H, NHCCCH ₂ CH ₂ C); 12.17 (s, 1H, CH ₃ CCOH); 12.37 (s, 1H, CCH ₂ CHCOH) |
| 76 |  | [M+H] ⁺ =284.12 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.09 (d, 3H, CH ₃ , J=6.7 Hz); 1.96 (dt, 2H, CCH ₂ CH ₂ CHCH ₃ , J=10.5 Hz, J=7.0 Hz); 2.48 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CHCH ₃ , J=7.0 Hz); 3.12 (d, 2H, CCH ₂ CHCOH, J=7.5 Hz); 3.38 (tq, 1H, CCH ₂ CH ₂ CHCH ₃ , J=10.5 Hz, J=6.7 Hz); 4.45 (t, 1H, CCH ₂ CHCOH, J=7.5 Hz); 7.20 (s, 1H, NCHC); 8.10 (s, 1H, NCHNH); 8.20 (s, 2H, NHCCCH ₂ CHC, CNHCHCOH); 10.57 (s, 1H, COH); 12.37 (s, 1H, CCH ₂ CHCOH) |
| 77 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,4 мин, [M+H] ⁺ =284 (условия Б). ВЭЖХ в условиях 5, индивидуальный пик, время удерживания 2,0 мин. Спектр ¹ H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 0,82 (д, 3H, Me, J=6,5 Гц); 1,98, 2,08, 2,19 (м, 2H+1H+2H, CH ₂ CH CH ₂); 2,83, 2,92 (м, 2H, CH ₂ CH); 4,41 (м, 1H, CH ₂ CH); 6,80 (с, 1H, CCH); 7,56 (с, 1H, NCHN); 8,06 (д, 1H, NH, J=7,8 Гц) |

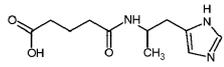
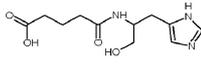
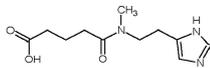
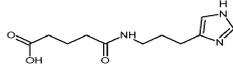
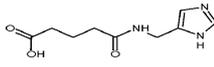
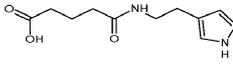
| | | |
|----|--|---|
| 78 | | [M+H] ⁺ =284.12 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 0.93 (d, 3H, C <u>H</u> ₃ , J=7.4 Hz); 1.98 (td, 2H, CCH ₂ C <u>H</u> ₂ CHCH ₃ , J=7.0 Hz, J=9.4 Hz); 2.27 (tqt, 3H, CCH ₂ CH ₂ C <u>H</u> CH ₃ , C <u>H</u> ₂ CH ₂ CHCH ₃ , J=9.4 Hz, J=7.4 Hz, J=7.0 Hz); 3.12 (d, 2H, C <u>H</u> ₂ CHCOH, J=7.5 Hz); 4.45 (t, 1H, CCH ₂ C <u>H</u> COH, J=7.5 Hz); 7.20 (s, 1H, N <u>C</u> H <u>C</u>); 8.10 (s, 1H, N <u>C</u> H <u>N</u> H); 8.20 (s, 2H, N <u>H</u> CCH ₂ CHC, C <u>N</u> H <u>C</u> HCOH); 11.93 (s, 1H, CH ₃ CHCO <u>H</u>); 12.37 (s, 1H, CCH ₂ CHCO <u>H</u>) |
| 79 | | [M+H] ⁺ =285.12 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 2.44 (d, 2H, C <u>H</u> ₂ CHCH ₂ C, J=10.2 Hz); 2.45 (d, 2H, NH ₂ CHC <u>H</u> ₂ COH, J=9.1 Hz); 3.10 (d, 2H, C <u>H</u> ₂ CHCOH, J=7.5 Hz); 3.47 (pent., 1H, NH ₂ C <u>H</u> CH ₂ COH, J=10.2 Hz); 3.92 (s, 2H, N <u>H</u> ₂); 4.42 (t, 1H, CCH ₂ C <u>H</u> COH, J=7.5 Hz); 7.20 (s, 1H, N <u>C</u> H <u>C</u>); 8.10 (s, 1H, N <u>C</u> H <u>N</u> H); 8.20 (s, 2H, N <u>H</u> CCH ₂ CHC, N <u>H</u> CCH ₂ CHNH ₂); 12.36 (s, 2H, NH ₂ CHCH ₂ CO <u>H</u>); 12.37 (s, 1H, CCH ₂ CHCO <u>H</u>) |
| 80 | | [M+H] ⁺ =341.15 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.81 (s, 3H, C <u>H</u> ₃); 2.36 (d, 2H, CCH ₂ CHC <u>H</u> ₂ C, J=9.6 Hz); 2.37 (d, 2H, C <u>H</u> ₂ CHNHC, J=9.6 Hz); 3.10 (d, 2H, C <u>H</u> ₂ CHCOH, J=10.3 Hz); 3.53 (s, 1H, CCH ₂ N <u>H</u> CHC); 3.80 (s, 2H, C <u>H</u> ₂ NHCHC); 4.11 (t, 1H, CCH ₂ C <u>H</u> COH, J=10.3 Hz); 4.56 (pent., 1H, CCH ₂ C <u>H</u> NHC, J=9.6 Hz); 6.72 (s, 1H, NHC <u>H</u> C); 7.56 (s, 1H, NCHN <u>H</u>); 7.85 (s, 1H, CCH ₂ CHN <u>H</u> C); 8.21 (s, 1H, N <u>C</u> H <u>N</u> H); 10.30 (s, 1H, CCH ₂ CHCO <u>H</u>); 11.82 (s, 1H, NHCHCH ₂ CO <u>H</u>) |
| 81 | | [M+H] ⁺ =284.09 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 2.86 (t, 2H, CCH ₂ C <u>H</u> ₂ COH, J=6.0 Hz); 3.05 (t, 2H, C <u>H</u> ₂ CH ₂ COH, J=6.0 Hz); 3.18 (d, 2H, C <u>H</u> ₂ CHCOH, J=7.5 Hz); 4.52 (t, 1H, CCH ₂ C <u>H</u> COH, J=7.5 Hz); 7.24 (s, 1H, N <u>C</u> H <u>C</u>); 7.60 (s, 1H, N <u>C</u> H <u>N</u> H); 8.74 (s, 1H, N <u>H</u> CCH ₂ CHC); 9.09 (s, 1H, C <u>N</u> H <u>C</u> HCOH); 11.90 (s, 1H, CCH ₂ CH ₂ CO <u>H</u>); 12.37 (s, 1H, CCH ₂ CHCO <u>H</u>) |
| 82 | | [M+H] ⁺ =286.10 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 2.41 (d, 2H, C <u>H</u> ₂ CHCH ₂ C, J=8.5 Hz); 2.67 (d, 2H, OHCHC <u>H</u> ₂ COH, J=11.5 Hz); 3.13 (d, 2H, C <u>H</u> ₂ CHCOH, J=7.5 Hz); 4.28 (pent., 1H, OH <u>C</u> HCH ₂ COH, J=8.5 Hz); 4.49 (t, 1H, CCH ₂ C <u>H</u> COH, J=7.5 Hz); 4.67 (s, 1H, O <u>H</u> CHCH ₂ COH); 7.20 (s, 1H, N <u>C</u> H <u>C</u>); 8.10 (s, 1H, N <u>C</u> H <u>N</u> H); 8.20 (s, 2H, N <u>H</u> CCH ₂ CHC, N <u>H</u> CCH ₂ CHOH); 11.75 (s, 1H, OHCHCH ₂ CO <u>H</u>); 12.37 (s, 1H, CCH ₂ CHCO <u>H</u>) |
| 83 | | [M+H] ⁺ =286.10 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.92 (td, 2H, CCH ₂ C <u>H</u> ₂ CHOH, J=7.0 Hz, J=7.5 Hz); 2.39 (t, 2H, C <u>H</u> ₂ CH ₂ CHOH, J=7.0 Hz); 3.12 (d, 2H, C <u>H</u> ₂ CHCOH, J=7.5 Hz); 4.27 (t, 1H, CCH ₂ CH <u>O</u> H, J=7.5 Hz); 4.44 (t, 1H, CCH ₂ C <u>H</u> COH, J=7.5 Hz); 5.71 (s, 1H, CCH ₂ CH <u>O</u> H); 7.20 (s, 1H, N <u>C</u> H <u>C</u>); 8.10 (s, 1H, N <u>C</u> H <u>N</u> H); 8.20 (s, 2H, N <u>H</u> CCH ₂ CHC, C <u>N</u> H <u>C</u> HCOH); 9.75 (s, 1H, OHCHCO <u>H</u>); 12.37 (s, 1H, CCH ₂ CHCO <u>H</u>) |

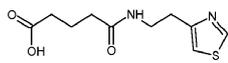
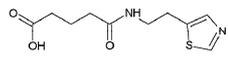
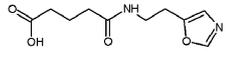
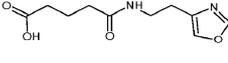
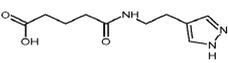
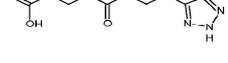
| | | |
|----|---|--|
| 84 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,43 мин, [M+H] ⁺ =226 (условия Б). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 7,9 мин. Спектр ¹ H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1,69 (пент., 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Гц); 2,08 (т, 2H, CH ₂ CONH, J=7,5 Гц); 2,18 (т, 2H, CH ₂ COOH, J=7,5 Гц); 2,72 (т, 2H, CH ₂ C, J=7,8 Гц); 3,32 (кв., 2H, CH ₂ NH, J=7,8 Гц); 6,86 (с, 2H, NCH); 7,90 (ушир.т, 1H, NH) |
| 85 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, [M+H] ⁺ =237 (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 12,0 мин. |
| 86 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, [M+H] ⁺ =252 (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 11,4 мин. |
| 87 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, [M+H] ⁺ =399 (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 11,33 мин. Спектр ¹ H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1,04 (д, 3H, CCH ₃ , J=6,3 Гц); 1,17 (т, 3H, OCH ₂ CH ₂ , J=7,1 Гц); 1,66 (пент., 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Гц); 2,15 (м, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2,75, 2,94 (м, 2H, CCH ₂ CH); 4,08 (м, 3H, OCH ₂ CH ₃ , OCH ₂ CH ₃); 4,22 (м, 1H, NCH); 4,58 (м, 1H, CCH ₂ CH); 6,76 (с, 1H, CCH); 7,51 (с, 1H, NCHN); 7,79 (д, 1H, NH, J=8,0 Гц); 8,07 (д, 1H, NH, J=8,5 Гц) |
| 88 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, [M+H] ⁺ =371 (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 9,7 мин. Спектр ¹ H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 0,91 (д, 3H, CCH ₃ , J=6,0 Гц); 1,69 (пент., 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,7 Гц); 2,14 (м, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2,87 (м, 2H, CCH ₂ CH); 3,91 (м, 2H, OCH ₂ CH ₃ , NCH); 4,43 (м, 1H, CCH ₂ CH); 6,73 (с, 1H, CCH); 7,46 (д, 1H, NH, J=6,9 Гц); 7,51 (с, 1H, NCHN); 8,08 (д, 1H, NH, J=7,8 Гц) |
| 89 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,8 мин, [M+H] ⁺ =383 (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 12,2 мин. Спектр ¹ H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 0,85 (м, 6H, CH(CH ₃) ₂); 1,66 (пент., 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,4 Гц); 2,03 (м, 1H, CHCH ₃); 2,13 (м, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2,73, 2,89 (м, 2H, CCH ₂ CH); 3,62 (с, 3H, OCH ₃); 4,15 (м, 1H, NCH); 4,56 (м, 1H, CCH ₂ CH); 6,76 (с, 1H, CCH); 7,53 (с, 1H, NCHN); 8,04 (д, 1H, NH, J=8,0 Гц); 8,10 (д, 1H, NH, J=8,2 Гц); 11,9 (ушир.с, 1H, -COOH) |
| 90 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, [M+H] ⁺ =368 (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 10,9 мин. Спектр ¹ H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 0,81 (м, 6H, CH(CH ₃) ₂); 1,67 (пент., 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Гц); 1,99 (м, 1H, CHCH ₃); 2,14 (м, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2,78, 2,92 (м, 2H, CCH ₂ CH); 4,09 (м, 1H, NCH); 4,54 (м, 1H, CCH ₂ CH); 6,85 (с, 1H, CCH); 7,06, 7,53 (ушир.с, 2H, NH ₂); 7,59 (д, 1H, NH, J=8,7 Гц); 7,72 (с, 1H, NCHN); 8,10 (д, 1H, NH, J=7,9 Гц); 12,19 (ушир.с, 1H, -COOH) |

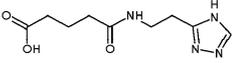
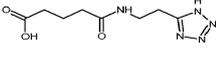
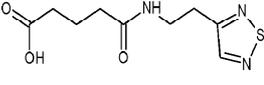
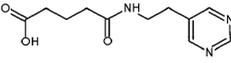
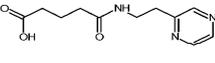
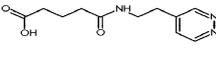
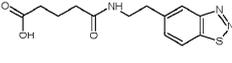
| | | |
|----|---|--|
| 91 |  | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, $[M+H]^+=355$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 11,12 мин. Спектр 1H-ЯМР (400,13 МГц, $DMCO-d_6$, δ, м.д., J/Гц): 1,26 (д, 3H, CH_3, J=7,3 Гц); 1,65 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,4 Гц); 2,11 (м, 4H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,72, 2,91 (м, 2H, CH_2CH); 3,60 (с, 3H, OCH_3); 4,26 (р, 1H, NCH_3, J=7,3 Гц); 4,50 (м, 1H, CH); 6,78 (с, 1H, CH); 7,57 (с, 1H, NH); 7,98 (д, 1H, NH, J=8,2 Гц); 8,35 (д, 1H, NH, J=7,2 Гц)</p> |
| 92 |  | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, $[M+H]^+=340$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 9,7 мин. Спектр 1H-ЯМР (400,13 МГц, $DMCO-d_6$, δ, м.д., J/Гц): 1,20 (д, 3H, CH_3, J=7,2 Гц); 1,67 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,4 Гц); 2,15 (м, 4H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,78, 2,91 (м, 2H, CH_2CH); 4,26 (р, 1H, NCH_3, J=7,2 Гц); 4,43 (м, 1H, CH); 6,78 (с, 1H, CH); 7,00, 7,64 (ушир.с, 2H, NH_2); 7,50 (с, 1H, NH); 7,97 (м, 2H, NH); 11,9 (ушир.с, 1H, -COOH)</p> |
| 93 |  | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,9 мин, $[M+H]^+=397$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 12,5 мин. Спектр 1H-ЯМР (400,13 МГц, $DMCO-d_6$, δ, м.д., J/Гц): 0,82, 0,87 (д, 6H, $CH_2CH(CH_3)_2$, J=6,1 Гц); 1,53 (м, 3H, $CH_2CH(CH_3)_2$); 1,66 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,3 Гц); 2,12 (м, 4H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,72, 2,89 (м, 2H, CH_2CH); 3,60 (с, 3H, OCH_3); 4,27 (м, 1H, NCH_3); 4,51 (м, 1H, CH); 6,75 (с, 1H, CH); 7,51 (с, 1H, NH); 8,00 (д, 1H, NH, J=8,2 Гц); 8,23 (д, 1H, NH, J=7,7 Гц); 11,9 (ушир.с, 1H, -COOH)</p> |
| 94 |  | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, $[M+H]^+=382$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 11,8 мин. Спектр 1H-ЯМР (400,13 МГц, $DMCO-d_6$, δ, м.д., J/Гц): 0,82, 0,87 (д, 6H, $CH_2CH(CH_3)_2$, J=6,1 Гц); 1,51 (м, 3H, $CH_2CH(CH_3)_2$); 1,67 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,15 (м, 4H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,86, 2,98 (м, 2H, CH_2CH); 4,19 (м, 1H, NCH_3); 4,52 (м, 1H, CH); 7,02, 7,51 (ушир.с, 2H, NH_2); 7,07 (с, 1H, CH); 7,90 (д, 1H, NH, J=8,2 Гц); 8,08 (д, 1H, NH, J=7,9 Гц); 8,23 (с, 1H, NCH_3)</p> |
| 95 |  | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,2 мин, $[M+H]^+=357$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 8,6 мин. Спектр 1H-ЯМР (400,13 МГц, $DMCO-d_6$, δ, м.д., J/Гц): 1,66 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,14 (м, 4H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,87 (м, 2H, CH_2CH); 3,66 (м, 2H, CH_2OH); 4,20 (м, 1H, NCH_3); 4,54 (м, 1H, CH); 6,87 (с, 1H, CH); 7,74 (с, 1H, NH); 7,94 (д, 1H, NH, J=8,0 Гц); 8,05 (д, 1H, NH, J=7,6 Гц)</p> |
| 96 |  | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, $[M+H]^+=356$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 8,8 мин. Спектр 1H-ЯМР (400,13 МГц, $DMCO-d_6$, δ, м.д., J/Гц): 1,67 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,15 (м, 4H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,87 (м, 2H, CH_2CH); 3,60 (м, 2H, CH_2OH); 4,14 (м, 1H, NCH_3); 4,46 (м, 1H, CH); 6,82 (с, 1H, CH); 7,09, 7,61 (ушир.с, 2H, NH_2); 7,52 (с, 1H, NH); 7,83 (д, 1H, NH, J=7,7 Гц); 7,97 (д, 1H, NH, J=7,6 Гц); 11,9 (ушир.с, 1H, -COOH)</p> |

| | | |
|-----|---|---|
| 103 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,2 мин, $[M+H]^+=222$ (условия Б). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 4,0 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,78 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2NH_2$, J=7,5 Гц); 1,87 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2NH$, J=7,3 Гц); 2,20 (т, 2H, CH_2CONH , J=7,3 Гц); 2,77 (м, 2H, CH_2NH_2); 3,01 (т, 2H, CH_2 -Pyr, J=7,5 Гц); 3,09 (кв., 2H, CH_2NH , J=7,5 Гц); 7,80 (м, 1H, 5-Pyr); 7,89 (д, 1H, 3-Pyr, J=7,8 Гц); 8,15 (м, 1H, 4-Pyr); 8,39 (ушир.т, 1H, NH); 8,74 (д, 1H, 6-Pyr, J=4,1 Гц) |
| 104 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,8 мин, $[M+H]^+=222$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 12,5 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,77 (п, J=7,2 Гц, 2H, CH_2), 2,18 (т, J=7,2 Гц, 2H, CH_2), 2,46-2,54 (м, 2H, CH_2), 2,66-2,78 (м, 4H, $-CH_2CH_2-$), 3,28 (дд, $J_1=13,1$ Гц, $J_2=6,1$ Гц, CH_2), 6,15 (д, 1H, H-фурана), 6,34 (т, 1H, H-фурана), 7,51 (с, 1H, H-фурана), 8,06-8,22 (м, 4H, NH_3^++NH) |
| 105 |  | $[M+H]^+=180.11$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.30 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2NH_2$, J=6.0 Hz); 2.13 (t, 2H, $CCCH_2CH_2CH_2NH_2$, J=6.0 Hz); 2.99 (t, 2H, $SCCH_2CH_2NH$, J=7.0 Hz); 3.00 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2NH_2$, J=7.0 Hz); 3.37 (t, 2H, $SCCH_2CH_2NH$, J=7.0 Hz); 7.50 (d, 1H, $CSCCH_2$, J=3.3 Hz); 7.67 (d, 1H, $CNCH_2$, J=3.3 Hz); 7.70 (s, 2H, NH_2); 7.94 (s, 1H, NH) |
| 106 |  | $[M+H]^+=211.16$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.41 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2NH_2$, J=6.0 Hz); 2.08 (t, 2H, $CCCH_2CH_2CH_2NH_2$, J=6.0 Hz); 2.74 (s, 3H, NH_3); 2.79 (t, 2H, CCH_2CH_2NC , J=7.2 Hz); 3.02 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2NH_2$, J=7.0 Hz); 3.36 (t, 2H, CH_3NCH_2 , J=7.0 Hz); 6.94 (s, 1H, $CCHN$); 7.52 (s, 1H, $NCNH$); 7.70 (s, 2H, NH_2); 8.24 (s, 1H, NH) |
| 107 |  | $[M+H]^+=211.16$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.30 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2NH_2$, J=6.0 Hz); 2.12 (s, 3H, CH_3); 2.13 (t, 2H, $CCCH_2CH_2CH_2NH_2$, J=6.0 Hz); 2.78 (t, 2H, $NHCCCH_2CH_2NH$, J=7.0 Hz); 3.00 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2NH_2$, J=7.0 Hz); 3.21 (t, 2H, $NHCCCH_2CH_2NH$, J=7.0 Hz); 7.52 (s, 1H, CH); 7.70 (s, 2H, NH_2); 8.01 (s, 1H, $NHCCCH_2CH_2NH$); 8.34 (s, 1H, $NHCCCH_2CH_2NH$) |
| 108 |  | $[M+H]^+=240.13$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.12 (s, 3H, CH_3); 2.16 (t, 2H, $CCCH_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7.1 Hz); 2.79 (t, 2H, $NHCCCH_2CH_2NH$, J=7.0 Hz); 3.23 (t, 2H, $NHCCCH_2CH_2NH$, J=7.0 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 7.52 (s, 1H, CH); 7.94 (s, 1H, $NHCCCH_2CH_2NH$); 8.34 (s, 1H, $NHCCCH_2CH_2NH$) |

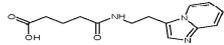
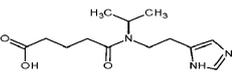
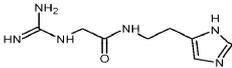
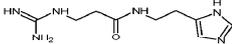
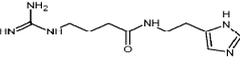
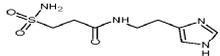
| | | |
|-----|--|--|
| 109 | | <p>$[M+H]^+ = 302.15$</p> <p>Спектр ЯМР ^1H (400.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 1.64 (pent., 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7.0$ Hz); 2.16 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7.0$ Hz); 2.37 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7.1$ Hz); 3.04 (t, 2H, $\text{NHCCCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $J=7.0$ Hz); 3.25 (t, 2H, $\text{NHCCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $J=7.0$ Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 7.29 (dd, 1H, CHCHCHCH, $J=7.4$ Hz, $J=7.4$ Hz); 7.33 (m, 2H, NCCCCH, NCCCCH); 7.68 (s, 1H, NCHNH); 7.71 (dd, 2H, NCCCCH, NCCCCH, $J=7.6$ Hz, $J=7.6$ Hz); 7.94 (s, 1H, $\text{NHCCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 8.34 (s, 1H, NHCCCCH)</p> |
| 110 | | <p>$[M+H]^+ = 270.11$</p> <p>Спектр ЯМР ^1H (400.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 1.64 (pent., 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7.0$ Hz); 2.16 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7.0$ Hz); 2.37 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7.1$ Hz); 3.12 (t, 2H, $\text{NHCCCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $J=7.0$ Hz); 3.37 (t, 3H, $\text{NHCCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, COH, $J=7.0$ Hz); 7.77 (s, 1H, CH); 7.94 (s, 1H, $\text{NHCCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 8.34 (s, 1H, NHCCCCH); 10.37 (s, 1H, CHNCCOH)</p> |
| 111 | | <p>$[M+H]^+ = 240.13$</p> <p>Спектр ЯМР ^1H (400.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 1.64 (pent., 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7.2$ Hz); 2.09 (s, 3H, CH_3); 2.16 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7.2$ Hz); 2.37 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7.1$ Hz); 2.69 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}$, $J=7.0$ Hz); 3.24 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}$, $J=7.0$ Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 6.84 (s, 1H, CH); 8.01 (s, 1H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}$); 11.70 (s, 1H, $\text{NHCCCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$)</p> |
| 112 | | <p>$[M+H]^+ = 302.15$</p> <p>Спектр ЯМР ^1H (400.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 1.64 (pent., 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7.0$ Hz); 2.16 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7.0$ Hz); 2.37 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7.1$ Hz); 2.78 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}$, $J=6.8$ Hz); 3.23 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}$, $J=6.8$ Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 7.11 (s, 1H, NHCH); 7.61 (m, 3H, NCCCCH, NCCCCH); 7.62 (dd, 1H, CHCHCHCH, $J=7.4$ Hz, $J=7.4$ Hz); 7.94 (s, 1H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}$); 8.00 (d, 2H, NCCCCH, $J=7.8$ Hz); 11.83 (s, 1H, NHCCCCH)</p> |
| 113 | | <p>$[M+H]^+ = 252.13$</p> <p>Спектр ЯМР ^1H (400.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 1.76 (pent., 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $J=6.5$ Hz); 2.03 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $J=7.0$ Hz); 2.39 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $J=7.2$ Hz); 2.99 (t, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7.1$ Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 3.68 (t, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $J=7.1$ Hz); 7.39 (s, 1H, CH); 8.34 (s, 1H, NH)</p> |
| 114 | | <p>$[M+H]^+ = 240.13$</p> <p>Спектр ЯМР ^1H (400.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 1.16 (d, 3H, CH_3, $J=7.0$ Hz); 1.66 (pent., 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7.0$ Hz); 2.16 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7.0$ Hz); 2.42 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7.1$ Hz); 3.08 (qt, 1H, NCHCCCH_3, $J=7.0$ Hz, $J=14.7$ Hz); 3.37 (s, 3H, OH); 3.40 (d, 2H, $\text{CNHCH}_2\text{CHCH}_3$, $J=14.7$ Hz); 6.84 (s, 1H, NCHNH); 7.25 (s, 1H, NCHCCCH_3); 7.67 (s, 1H, $\text{CNCH}_2\text{CHCH}_3$); 8.37 (s, 1H, $\text{NHCCCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$)</p> |

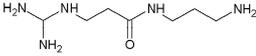
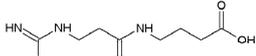
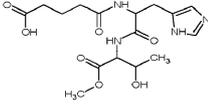
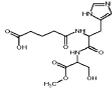
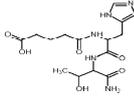
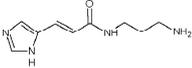
| | | |
|-----|---|--|
| 115 |  | [M+H] ⁺ =240.13 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.11 (d, 3H, CH ₃ , J=6.5 Hz); 1.64 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.15 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.1 Hz); 2.95 (d, 2H, NHCCCH ₂ CHCH ₃ , J=10.2 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 3.92 (qt, 1H, NHCCCH ₂ CHCH ₃ , J=6.5 Hz, J=10.2 Hz); 7.14 (s, 1H, NCHC); 7.65 (s, 1H, NCHNH); 7.82 (s, 1H, NHCCCH ₂ CHNH); 8.24 (s, 1H, NHCCCH ₂ CHCH ₃) |
| 116 |  | [M+H] ⁺ =256.13 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.66 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.19 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.36 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.1 Hz); 2.77 (d, 2H, CCH ₂ CHCH ₂ OH, J=10.4 Hz); 3.37 (s, 1H, COH); 3.44 (d, 2H, CCH ₂ CHCH ₂ OH, J=7.6 Hz); 3.76 (pent., 1H, CCH ₂ CHCH ₂ OH, J=7.6 Hz); 5.90 (s, 1H, CCH ₂ CHCH ₂ OH); 7.17 (s, 1H, NCHC); 7.70 (s, 1H, NCHNH); 7.83 (s, 1H, CNHCHCH ₂ OH); 8.24 (s, 1H, NHCCCH ₂ CHNH) |
| 117 |  | [M+H] ⁺ =240.13 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.75 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.2 Hz); 2.14 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.2 Hz); 2.39 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.1 Hz); 2.75 (s, 3H, CH ₃); 2.80 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7.1 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 3.38 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7.1 Hz); 6.94 (s, 1H, CCHN); 7.52 (s, 1H, NCHNH); 8.24 (s, 1H, NH) |
| 118 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,45 мин, [M+H] ⁺ =240 (условия Д). ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 10,0 мин. Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, D ₂ O, δ, м.д., J/Гц): 1.72 (pent. 2H, SOCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO, J= 7.4 Hz); 1.80 (pent. 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ N, J= 6.4 Hz); 2.13 (m, 4H, CH ₂ CONH, CH ₂ COOH); 2.67 (t, 2H, CH ₂ CH, J=7.5 Hz); 3.14 (t, 2H, CH ₂ NH, J=6.7 Hz); 7.14(s, 1H, CHN); 8.47 (s, 1H, NCHN) |
| 119 |  | [M+H] ⁺ =212.10 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.62 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.2 Hz); 2.22 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.2 Hz); 2.34 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.1 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 4.27 (s, 2H, NCHCCCH ₂ NH); 7.10 (s, 1H, NCHCCCH ₂ NH); 7.14 (s, 1H, NCHNH); 8.28 (s, 1H, NHCCCH ₂ NHC); 8.55 (s, 1H, NCHCCCH ₂ NH) |
| 120 |  | [M+H] ⁺ =225.12 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.1 Hz); 2.44 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=6.9 Hz); 3.23 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=6.9 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 5.83 (s, 1H, CHCCCH ₂ CH ₂ NH); 6.68 (s, 2H, NHCHCH), 6.70 (s, 1H, NHCHC); 7.92 (s, 1H, CCH ₂ CH ₂ NHC); 12.05 (s, 1H, NHCHC) |

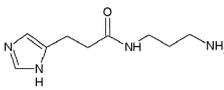
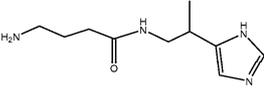
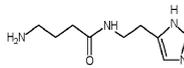
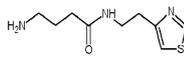
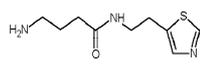
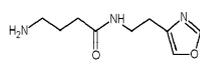
| | | |
|-----|---|---|
| 121 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,4 мин, $[M+H]^+=243$ (условия Б). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 27,7 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,69 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,6 Гц); 2,07 (т, 2H, CH_2CONH , J=7,6 Гц); 2,17 (т, 2H, CH_2COOH , J=7,5 Гц); 2,87 (т, 2H, CH_2C , J=7,2 Гц); 3,34 (кв., 2H, CH_2NH , J=7,2 Гц); 7,36 (д, 1H, $NCHS$, J=2,0 Гц); 7,88 (ушир.т, 1H, NH); 9,01 (д, 1H, $CSHS$, J=2,0 Гц) |
| 122 |  | $[M+H]^+=209.09$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, $CCCH_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, $CCCH_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, $CCCH_2CH_2CH_2C$, J=7.1 Hz); 2.80 (t, 2H, $SCCH_2CH_2NH$, J=7.0 Hz); 3.33 (t, 2H, $SCCH_2CH_2NH$, J=7.0 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 7.67 (s, 1H, $NCHC$); 7.94 (s, 1H, NH); 8.70 (s, 1H, $SCHN$) |
| 123 |  | $[M+H]^+=227.10$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, $CCCH_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.19 (t, 2H, $CCCH_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, $CCCH_2CH_2CH_2C$, J=7.1 Hz); 3.16 (t, 2H, $CCCH_2CH_2NHC$, J=7.0 Hz); 3.31 (t, 2H, $CCCH_2CH_2NHC$, J=7.0 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 7.94 (s, 1H, NH); 8.24 (s, 1H, $NCHC$); 8.59 (s, 1H, $CHOC$) |
| 124 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,2 мин, $[M+H]^+=227$ (условия Д). ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 8,8 мин. Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.70 (pent. 2H, $Cl_2CH_2Cl_2$, J= 7.4 Hz); 2.07 (t, 2H, CH_2CONH , J= 7.4 Hz); 2.18 (t, 2H, CH_2COOH , J= 7.4 Hz); 2.59 (t, 2H, CH_2C , J=7.2 Hz); 3.26 (m, CH_2NH , 2H), 7.84 (s, 1H, $CSHO$), 7.87 (t, 1H, NH , J=5.8 Hz), 8.26 (s, 1H, $NCHO$), 12.00 (s, 1H, -COOH) |
| 125 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,4 мин, $[M+H]^+=226$ (условия Б). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 21,05 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,70 (пент., 2H, $Cl_2CH_2Cl_2$, J=7,5 Гц); 2,08 (т, 2H, CH_2CONH , J=7,5 Гц); 2,19 (т, 2H, CH_2COOH , J=7,5 Гц); 2,54 (т, 2H, CH_2C , J=7,3 Гц); 3,18 (кв., 2H, CH_2NH , J=7,3 Гц); 7,41 (с, 2H, NCH); 7,85 (ушир.т, 1H, NH); 12,15 (ушир.с, 1H, -COOH) |
| 126 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,45 мин, $[M+H]^+=227$ (условия Г). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 5,6 мин. Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.70 (pent. 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J= 7.3 Hz); 2.07 (t, 2H, CH_2CONH , J= 7.3 Hz); 2.18 (t, 2H, CH_2COOH , J= 7.3 Hz); 2.77 (t, 2H, CH_2C , J=7.0 Hz); 3.29 (m, CH_2NH , 2H), 7.61 (s, 1H, CHN), 7.90 (s, 1H, NH) |

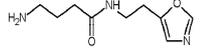
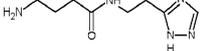
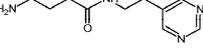
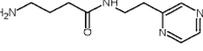
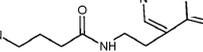
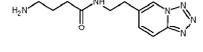
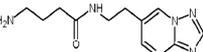
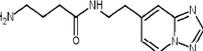
| | | |
|-----|---|---|
| 127 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,4 мин, $[M+H]^+=227$ (условия Б). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 16,8 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., JГц): 1,63 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 1,88 (т, 2H, CH_2COOH , J=7,5 Гц); 2,03 (т, 2H, CH_2CONH , J=7,5 Гц); 2,82 (т, 2H, CH_2C , J=7,2 Гц); 3,30 (м, 2H, CH_2NH); 7,88 (с, 1H, NCH); 8,35 (ушир.т, 1H, NH) |
| 128 |  | ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 5,5 мин. Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., JГц): 1.67 (pent. 2H. $CH_2CH_2CH_2$, J= 7.4 Hz); 2.06 (t, 2H, CH_2CONH , J= 7.4 Hz); 2.17 (t, 2H, CH_2COOH , J= 7.4 Hz); 3.00 (t, 2H, CH_2C , J=7.0 Hz), 3.40 (m, 2H, CH_2NH), 7.97 (t, 1H, NH , J=5.2 Hz) |
| 129 |  | $[M+H]^+=210.09$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., JГц): 1.64 (pent., 2H, $CCl_2CH_2Cl_2C$, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, $CCl_2CH_2Cl_2C$, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, $CCl_2CH_2CH_2C$, J=7.1 Hz); 2.90 (t, 2H, $NCCl_2CH_2NH$, J=7.0 Hz); 3.37 (s, 3H, OH); 3.38 (t, 2H, $NCCl_2CH_2NH$, J=7.0 Hz); 7.94 (s, 1H, NH); 8.10 (s, 1H, CH) |
| 130 |  | $[M+H]^+=238.12$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., JГц): 1.64 (pent., 2H, $CCl_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, $CCl_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, $CCl_2CH_2CH_2C$, J=7.1 Hz); 2.75 (t, 2H, CCl_2CH_2NHC , J=7.0 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 3.44 (t, 2H, CCl_2CH_2NHC , J=7.0 Hz); 7.92 (s, 1H, NH); 8.32 (s, 2H, $NCHC$); 8.87 (s, 1H, $NCHN$) |
| 131 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,4 мин, $[M+H]^+=238$ (условия Б). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 23,2 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., JГц): 1,66 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,05 (т, 2H, CH_2CONH , J=7,5 Гц); 2,15 (т, 2H, CH_2COOH , J=7,5 Гц); 2,89 (т, 2H, CH_2C , J=7,5 Гц); 3,41 (кв., 2H, CH_2NH , J=7,5 Гц); 7,88 (ушир.т, 1H, NH); 8,47 (с, 1H, CH); 8,52 (с, 1H, CH); 8,56 (с, 1H, CH) |
| 132 |  | $[M+H]^+=238.12$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., JГц): 1.64 (pent., 2H, $CCl_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, $CCl_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, $CCl_2CH_2CH_2C$, J=7.1 Hz); 2.75 (t, 2H, CCl_2CH_2NHC , J=6.9 Hz); 3.37 (s, 3H, OH); 3.40 (t, 2H, CCl_2CH_2NHC , J=6.9 Hz); 7.06 (d, 1H, $NCHCHC$, J=5.0 Hz); 7.92 (s, 1H, NH); 8.80 (s, 1H, $NCHC$); 8.88 (d, 1H, $NCHCHC$, J=5.0 Hz) |
| 133 |  | $[M+H]^+=260.10$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., JГц): 1.64 (pent., 2H, $CCl_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, $CCl_2CH_2CH_2C$, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, $CCl_2CH_2CH_2C$, J=7.1 Hz); 2.79 (t, 2H, CCl_2CH_2NHC , J=7.0 Hz); 3.35 (t, 3H, CCl_2CH_2NHC , J=7.0 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 7.18 (d, 1H, CCl_2CH_2NHC , J=8.3 Hz); 7.73 (s, 1H, $NCHC$); 7.92 (s, 1H, NH); 8.09 (d, 1H, CCl_2CH_2NHC , J=8.3 Hz) |

| | | |
|-----|--|---|
| 134 | | <p>$[M+H]^+ = 277.13$</p> <p>Спектр ЯМР 1H (400.13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.16 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.37 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.1$ Hz); 3.12 (t, 2H, CCH_2CH_2NHC, $J=7.0$ Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 3.45 (t, 2H, CCH_2CH_2NHC, $J=7.0$ Hz); 7.11 (d, 1H, $CHCCH_2CH_2NH$, $J=7.5$ Hz); 7.28 (dd, 1H, $CHCCH_2CH_2NH$, $J=7.5$ Hz, $J=8.2$ Hz); 7.92 (s, 1H, CCH_2CH_2NHC); 8.00 (d, 1H, $NCCCCH_2$, $J=8.2$ Hz); 15.40 (s, 1H, $NHNCCCCH_2$)</p> |
| 135 | | <p>$[M+H]^+ = 277.13$</p> <p>Спектр ЯМР 1H (400.13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.16 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.37 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.1$ Hz); 2.82 (t, 2H, CCH_2CH_2NHC, $J=7.0$ Hz); 3.35 (t, 3H, CCH_2CH_2NHC, $J=7.0$ Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 3.40 (s, 1H, $NHCCHCHC$); 7.11 (d, 1H, $NHCCHCHC$, $J=8.1$ Hz); 7.58 (s, 1H, $NCCCCH_2$); 7.70 (d, 1H, $NHCCHCHC$, $J=8.1$ Hz); 7.92 (s, 1H, CCH_2CH_2NHC)</p> |
| 136 | | <p>$[M+H]^+ = 261.10$</p> <p>Спектр ЯМР 1H (400.13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.16 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.37 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.1$ Hz); 3.37 (s, 3H, OH); 3.38 (t, 2H, CCH_2CH_2NHC, $J=7.2$ Hz); 3.50 (t, 2H, CCH_2CH_2NHC, $J=7.2$ Hz); 7.94 (s, 1H, NH); 8.73 (s, 1H, $NCHNC$); 9.15 (s, 1H, $SCHN$)</p> |
| 137 | | <p>$[M+H]^+ = 276.13$</p> <p>Спектр ЯМР 1H (400.13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.16 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.37 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.1$ Hz); 2.84 (t, 2H, CCH_2CH_2NHC, $J=7.0$ Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 3.41 (t, 2H, CCH_2CH_2NHC, $J=7.0$ Hz); 6.88 (dd, 1H, $NNCHCHCH$, $J=6.9$ Hz, $J=6.8$ Hz); 7.06 (dd, 1H, $NNCHCHCH$, $J=6.8$ Hz, $J=8.9$ Hz); 7.38 (d, 1H, $NNCCCH_2$, $J=8.9$ Hz); 7.56 (s, 1H, $NCHC$); 7.92 (s, 1H, NH); 8.58 (d, 1H, $NNCHCHCH$, $J=6.9$ Hz)</p> |
| 138 | | <p>$[M+H]^+ = 276.13$</p> <p>Спектр ЯМР 1H (400.13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.16 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.37 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.1$ Hz); 2.73 (t, 2H, CCH_2CH_2NHC, $J=6.5$ Hz); 3.35 (t, 3H, CCH_2CH_2NHC, $J=6.5$ Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 6.95 (dd, 1H, $CCCHCHCH$, $J=5.6$ Hz, $J=8.1$ Hz); 7.33 (s, 1H, $NHCCHC$); 7.73 (d, 1H, $CCCHCHCH$, $J=8.1$ Hz); 7.92 (s, 1H, CCH_2CH_2NHC); 8.40 (d, 1H, $CCCHCHCH$, $J=5.6$ Hz); 12.04 (s, 1H, $NHCNCH$)</p> |
| 139 | | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,4 мин, $[M+H]^+ = 276$ (условия Б). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 18,0 мин. Спектр 1H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/Гц): 1,70 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, $J=7,5$ Гц); 2,08 (т, 2H, CH_2CONH, $J=7,5$ Гц); 2,19 (т, 2H, CH_2COOH, $J=7,5$ Гц); 2,80 (т, 2H, CH_2C, $J=7,3$ Гц); 3,38 (кв., 2H, CH_2NH, $J=7,3$ Гц); 6,81 (т, 1H, 6-ImPyг, $J=6,4$ Гц); 7,16 (т, 1H, 7-ImPyг, $J=8,0$ Гц); 7,44 (д, 1H, 8-ImPyг, $J=8,0$ Гц); 7,70 (с, 1H, 3-ImPyг); 7,89 (ушир.т, 1H, NH); 8,44 (д, 1H, 5-ImPyг, $J=6,4$ Гц)</p> |

| | | |
|-----|---|--|
| 140 |  | [M+H] ⁺ =276.13 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.64 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.16 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.37 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.1 Hz); 3.17 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 3.33 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 6.98 (dd, 1H, NCNCHCH, J=7.0 Hz, J=6.8 Hz); 7.29 (s, 2H, NCHC); 7.30 (dd, 1H, CHCHCHNC, J=6.8 Hz, J=9.0 Hz); 7.36 (d, 1H, NCCCH, J=9.0 Hz); 7.94 (s, 1H, NH); 8.11 (d, 1H, NCNCH, J=7.0 Hz) |
| 141 |  | [M+H] ⁺ =268.17 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.12 (s, 6H, CH ₃); 1.75 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.17 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.0 Hz); 2.39 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.1 Hz); 2.90 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=7.0 Hz); 3.37 (s, 1H, OH); 3.60 (s, 1H, CCH ₂ CH ₂ NCH); 3.69 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=7.0 Hz); 6.90 (s, 1H, NCHC); 7.49 (s, 1H, NCHNH); 8.24 (s, 1H, NH) |
| 142 |  | [M+H] ⁺ =210.12 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 2.70 (t, 2H, NHCCCH ₂ CH ₂ NH, J=6.8 Hz); 3.26 (t, 2H, NHCCCH ₂ CH ₂ NH, J=6.8 Hz); 4.05 (s, 2H, CCH ₂ NHCN); 6.60 (s, 2H, NH ₂); 7.05 (s, 1H, NCHC); 7.52 (s, 1H, CCH ₂ NHCN); 7.70 (s, 1H, NCHNH); 7.80 (s, 1H, NHCCCH ₂ NHC); 8.03 (s, 1H, NCHNHCH ₂); 8.24 (s, 1H, NHCCCH ₂ CH ₂ NH) |
| 143 |  | [M+H] ⁺ =224.14 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 2.43 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=6.8 Hz); 2.71 (t, 2H, NHCCCH ₂ CH ₂ NH, J=6.8 Hz); 3.26 (t, 2H, NHCCCH ₂ CH ₂ NH, J=6.8 Hz); 3.30 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=6.8 Hz); 6.60 (s, 2H, NH ₂); 7.05 (s, 1H, NCHC); 7.64 (s, 1H, CCH ₂ CH ₂ NHC); 7.70 (s, 1H, NCHNH); 7.94 (s, 1H, NHCCCH ₂ CH ₂ NH); 8.03 (s, 1H, NCHNHCH ₂); 8.24 (s, 1H, NHCCCH ₂ CH ₂ NH) |
| 144 |  | [M+H] ⁺ =238.15 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.35 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH, J=6.0 Hz); 2.22 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH, J=6.0 Hz); 2.72 (t, 2H, NHCCCH ₂ CH ₂ NH, J=6.8 Hz); 3.22 (t, 2H, NHCCCH ₂ CH ₂ NH, J=6.8 Hz); 3.29 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH, J=7.0 Hz); 6.60 (s, 2H, NH ₂); 7.05 (s, 1H, NCHC); 7.70 (s, 1H, NCHNH); 7.79 (s, 1H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH); 7.94 (s, 1H, NHCCCH ₂ CH ₂ NH); 8.03 (s, 1H, NCHNHCH ₂); 8.24 (s, 1H, NHCCCH ₂ CH ₂ NH) |
| 145 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,5 мин, [M+H] ⁺ =247 (условия Г). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 7,9 мин. Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-D ₆ , δ, м.д., J/Гц): 2.53 (t, 2H, CH ₂ C, J=7.8 Hz); 2.79 (t, 2H, CH ₂ C=O, J=6.7 Hz); 3.16 (t, 2H, CH ₂ S, J=6.7 Hz); 3.34 (q, 2H, CH ₂ NH, J=6.4 Hz); 6.84(s, 2H, NH ₂); 7.43 (s, 1H, CCH ₂); 8.26 (t, 1H, NH, J=5.6 Hz); 9.00 (s, 1H, NCH); 14.51 (bs, 1H, NH) |

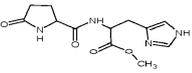
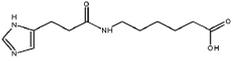
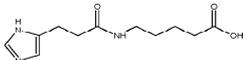
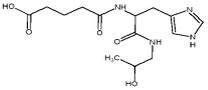
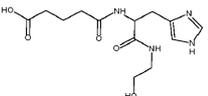
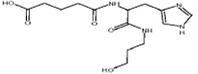
| | | |
|-----|---|--|
| 146 |  | $[M+H]^+=187.14$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.52 (pent., 2H, $NHCH_2CH_2CH_2NH_2$, $J=6.6$ Hz); 2.42 (t, 2H, CCH_2CH_2NHC , $J=6.8$ Hz); 2.85 (t, 2H, $NHCH_2CH_2CH_2NH_2$, $J=6.5$ Hz); 3.11 (t, 2H, $NHCCH_2CH_2CH_2NH_2$, $J=6.6$ Hz); 3.29 (t, 2H, CCH_2CH_2NHC , $J=6.8$ Hz); 6.60 (s, 2H, NH_2CNH); 7.64 (s, 1H, CCH_2CH_2NH); 7.79 (s, 2H, $NHCH_2CH_2CH_2NH_2$); 7.93 (s, 1H, $NHCCH_2CH_2NH$); 8.03 (s, 1H, $NHCNHCH_2$) |
| 147 |  | $[M+H]^+=230.14$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.35 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2NH$, $J=6.0$ Hz); 1.79 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2NH$, $J=7.1$ Hz); 2.06 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2NH$, $J=7.1$ Hz); 2.17 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2NH$, $J=6.0$ Hz); 3.02 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2NH$, $J=7.2$ Hz); 3.28 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2NH$, $J=7.0$ Hz); 6.60 (s, 2H, NH_2); 7.79 (s, 1H, $CCH_2CH_2CH_2NH$); 7.93 (s, 1H, $CCH_2CH_2CH_2NH$); 8.03 (s, 1H, $NHCNHCH_2$); 12.31 (s, 1H, OH) |
| 148 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, $[M+H]^+=385$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 10,6 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,03 (д, 3H, $CCCH_3$, $J=6,5$ Гц); 1,66 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, $J=7,4$ Гц); 2,13 (м, 4H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,75, 2,93 (м, 2H, $CCCH_2CH$); 3,61 (с, 3H, OCH_3); 4,10 (м, 1H, OCH_2CH); 4,26 (м, 1H, NCH); 4,58 (м, 1H, $CCCH_2CH$); 6,76 (с, 1H, $CCCH$); 7,51 (с, 1H, $NCHN$); 7,80 (д, 1H, NH , $J=8,5$ Гц); 8,10 (д, 1H, NH , $J=8,0$ Гц) |
| 149 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, $[M+H]^+=371$ (условия Б). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 10,4 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,67 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,10 (м, 4H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,74, 2,93 (м, 2H, $CCCH_2CH$); 3,60, 3,72 (м, 2H, OCH_2CH); 3,61 (с, 3H, OCH_3); 4,28 (м, 1H, OCH_2CH); 4,54 (м, 1H, $CCCH_2CH$); 6,74 (ушир.с, 1H, $CCCH$); 7,50 (с, 1H, $NCHN$); 8,03 (д, 1H, NH , $J=7,8$ Гц); 8,33 (д, 1H, NH , $J=7,5$ Гц) |
| 150 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, $[M+H]^+=370$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 9,4 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 0,99 (д, 3H, $CCCH_3$, $J=6,2$ Гц); 1,68 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, $J=7,4$ Гц); 2,15 (м, 4H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,80, 2,93 (м, 2H, $CCCH_2CH$); 4,05 (м, 2H, OCH_2CH); 4,51 (м, 1H, $CCCH_2CH$); 6,79 (с, 1H, $CCCH$); 7,08, 7,39 (ушир.с, 2H, NH_2); 7,50 (м, 2H, $NCHN_2NH$); 8,09 (д, 1H, NH , $J=7,5$ Гц); 11,9 (ушир.с, 1H, $-COOH$) |
| 151 |  | $[M+H]^+=193.11$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.52 (pent., 2H, $NHCH_2CH_2CH_2NH_2$, $J=6.6$ Hz); 2.97 (t, 2H, $NHCH_2CH_2CH_2NH_2$, $J=6.5$ Hz); 3.22 (t, 2H, $NHCCH_2CH_2CH_2NH_2$, $J=6.6$ Hz); 6.91 (d, 1H, $CCCHCO$, $J=14.0$ Hz); 7.53 (s, 1H, $CCCHCO$); 7.79 (s, 2H, NH_2); 7.83 (s, 1H, $NCHNH$); 8.19 (s, 1H, $NHCH_2CH_2CH_2NH_2$); 8.54 (s, 1H, $NCHC$); 11.52 (s, 1H, $NCHNH$) |

| | | |
|-----|---|--|
| 152 |  | [M+H] ⁺ =197.14 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.54 (pent., 2H, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.6 Hz); 2.77 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CNH, J=7.6 Hz); 2.81 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CNH, J=7.6 Hz); 2.87 (t, 2H, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.5 Hz); 3.11 (t, 2H, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.6 Hz); 6.85 (s, 1H, NCHC); 7.66 (s, 1H, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂); 7.79 (s, 2H, NH ₂); 7.89 (s, 1H, NCHNH); 8.24 (s, 1H, NHCCCH ₂ CH ₂ C) |
| 153 |  | [M+H] ⁺ =211.16 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.15 (d, 3H, CH ₃ , J=7.0 Hz); 1.32 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.13 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 3.05 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=7.0 Hz); 3.10 (qt, 1H, NCHCCCH ₃ , J=7.0 Hz, J=14.7 Hz); 3.38 (d, 2H, CNHCCH ₂ CH ₃ , J=14.7 Hz); 6.84 (s, 1H, NCHNH); 7.25 (s, 1H, NCHCCCH ₃); 7.67 (s, 1H, CNHCH ₂ CH ₃); 7.70 (s, 2H, NH ₂); 8.37 (s, 1H, NHCCCH ₂ NH) |
| 154 |  | [M+H] ⁺ =197.14 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.30 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.13 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.72 (t, 2H, NHCCCH ₂ CH ₂ NH, J=6.8 Hz); 3.00 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=7.0 Hz); 3.22 (t, 2H, NHCCCH ₂ CH ₂ NH, J=6.8 Hz); 7.05 (s, 1H, NCHC); 7.70 (s, 3H, NCHNH, NH ₂); 7.94 (s, 1H, NHCCCH ₂ CH ₂ NH); 8.24 (s, 1H, NHCCCH ₂ CH ₂ NH) |
| 155 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,4 мин, [M+H] ⁺ =214 (условия Б). ВЭЖХ в условиях 2, индивидуальный пик, время удерживания 14,6 мин. Спектр ¹ H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1,75 (пент., 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,6 Гц); 2,17 (т, 2H, CH ₂ CONH, J=7,6 Гц); 2,74 (м, 2H, CH ₂ NH ₂), 2,89 (т, 2H, CH ₂ C, J=7,3 Гц); 3,38 (кв., 2H, CH ₂ NH, J=7,2 Гц); 7,38 (д, 1H, CCHS, J=1,8 Гц); 7,86 (ушир.с, 3H, NH ₂ +HCl); 8,05 (ушир.т, 1H, NH); 9,02 (д, 1H, NCHS, J=1,8 Гц) |
| 156 |  | [M+H] ⁺ =180.11 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.30 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.13 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.79 (t, 2H, SCCCH ₂ CH ₂ NH, J=7.0 Hz); 3.00 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=7.0 Hz); 3.31 (t, 2H, SCCCH ₂ CH ₂ NH, J=7.0 Hz); 7.67 (s, 1H, NCHC); 7.70 (s, 2H, NH ₂); 7.94 (s, 1H, NH); 8.70 (s, 1H, SCHN) |
| 157 |  | [M+H] ⁺ =198.12 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.30 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.13 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.79 (t, 2H, NCCCH ₂ CH ₂ NH, J=7.0 Hz); 3.00 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=7.0 Hz); 3.25 (t, 2H, NCCCH ₂ CH ₂ NH, J=7.0 Hz); 7.70 (s, 2H, NH ₂); 7.94 (s, 1H, NH); 8.42 (s, 1H, CHCCCH ₂ CH ₂ NH); 8.59 (s, 1H, CHNC) |

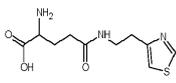
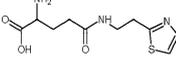
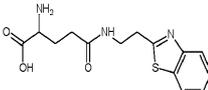
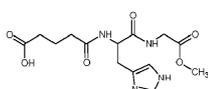
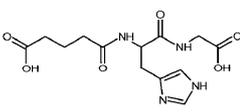
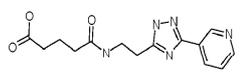
| | | |
|-----|---|---|
| 158 |  | [M+H] ⁺ =198.12 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.30 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.16 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 3.00 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=7.0 Hz); 3.15 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 3.29 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 7.70 (s, 2H, NH ₂); 7.94 (s, 1H, NH); 8.24 (s, 1H, NCHC); 8.59 (s, 1H, CHOC) |
| 159 |  | [M+H] ⁺ =198.14 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.30 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.13 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 3.00 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=7.0 Hz); 3.25 (t, 2H, NHCCCH ₂ CH ₂ NH, J=7.0 Hz); 3.43 (t, 2H, NHCCCH ₂ CH ₂ NH, J=7.0 Hz); 6.03 (s, 1H, NHCCCH ₂ CH ₂ NH); 7.70 (s, 2H, NH ₂); 7.94 (s, 1H, NHCCCH ₂ CH ₂ NH); 8.04 (s, 1H, CH) |
| 160 |  | [M+H] ⁺ =209.14 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.30 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.13 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.74 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 3.00 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=7.0 Hz); 3.42 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 7.70 (s, 2H, NH ₂); 7.92 (s, 1H, NH); 8.32 (s, 2H, NCHC); 8.87 (s, 1H, NCHN) |
| 161 |  | [M+H] ⁺ =209.14 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.30 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.13 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.98 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=6.8 Hz); 3.00 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=7.0 Hz); 3.34 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=6.8 Hz); 7.70 (s, 2H, NH ₂); 7.94 (s, 1H, NH); 8.18 (d, 1H, NCHCHN, J=8.0 Hz); 8.64 (d, 1H, NCHCHN, J=8.0 Hz); 8.73 (s, 1H, CCHN) |
| 162 |  | [M+H] ⁺ =250.14 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.30 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.13 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 3.00 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=7.0 Hz); 3.19 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 3.63 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 7.70 (s, 2H, NH ₂); 7.92 (s, 1H, NH); 8.30 (s, 1H, NCHC); 9.74 (s, 1H, NNNCHN) |
| 163 |  | [M+H] ⁺ =249.15 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.30 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.13 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.72 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=6.9 Hz); 3.00 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=7.0 Hz); 3.35 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=6.9 Hz); 7.45 (d, 1H, CHCCCH ₂ CH ₂ NH, J=9.2 Hz); 7.70 (s, 2H, NH ₂); 7.92 (s, 1H, NH); 8.02 (d, 1H, NNCCCH, J=9.2 Hz); 8.80 (s, 1H, NNNCHC) |
| 164 |  | [M+H] ⁺ =249.15 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.30 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.13 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.90 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 3.00 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=7.0 Hz); 3.54 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 7.70 (s, 2H, NH ₂); 7.92 (s, 1H, NH); 8.11 (s, 1H, CCHN); 8.64 (s, 1H, NCHN); 8.80 (s, 1H, NCNCHC) |
| 165 |  | [M+H] ⁺ =248.15 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.30 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.13 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.86 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 3.00 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=7.0 Hz); 3.41 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 6.96 (d, 1H, NNCHCH, J=7.0 Hz); 7.48 (s, 1H, NCCCHC); 7.70 (s, 2H, NH ₂); 7.92 (s, 1H, NH); 8.32 (d, 1H, NNCHCHC, J=7.0 Hz); 8.49 (s, 1H, NCHN) |

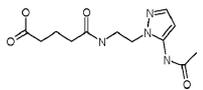
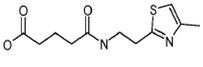
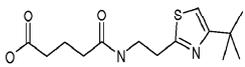
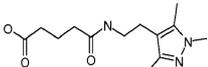
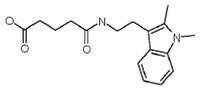
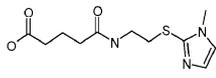
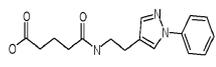
| | | |
|-----|--|---|
| 166 | | [M+H] ⁺ =248.15 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., JГц): 1.30 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.13 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 3.00 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=7.0 Hz); 3.41 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.2 Hz); 3.42 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.2 Hz); 7.53 (d, 1H, NCCCCH, J=5.9 Hz); 7.70 (s, 2H, NH ₂); 7.82 (s, 1H, NHCHN); 7.94 (s, 1H, CCH ₂ CH ₂ NHC); 8.17 (d, 1H, NCCCCH, J=5.9 Hz); 12.55 (s, 1H, NHCCCN) |
| 167 | | [M+H] ⁺ =247.16 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., JГц): 1.30 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.13 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.78 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=6.9 Hz); 3.00 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=7.0 Hz); 3.35 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=6.9 Hz); 6.55 (s, 1H, CCHNCC); 7.04 (d, 1H, CHCCHCH, J=8.0 Hz); 7.38 (d, 1H, CHCCHCH, J=8.0 Hz); 7.70 (s, 2H, NH ₂); 7.84 (s, 1H, CCHNCC); 7.92 (s, 1H, NH); 8.39 (s, 1H, NNCCHC) |
| 168 | | [M+H] ⁺ =247.16 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., JГц): 1.30 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.13 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.86 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=6.8 Hz); 3.00 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=7.0 Hz); 3.28 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=6.8 Hz); 6.78 (dd, 1H, NCCHCH, J=6.8 Hz, J=7.0 Hz); 7.18 (dd, 1H, NCCHCH, J=9.0 Hz, J=6.8 Hz); 7.36 (d, 1H, NCCHCH, J=9.0 Hz); 7.45 (s, 1H, CCHNCH); 7.70 (s, 2H, NH ₂); 7.94 (s, 1H, NH); 8.32 (d, 1H, CCHNCH, J=7.0 Hz) |
| 169 | | [M+H] ⁺ =247.16 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., JГц): 1.30 (pent., 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 2.13 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=6.0 Hz); 3.00 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ , J=7.0 Hz); 3.16 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 3.31 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 6.98 (dd, 1H, NCNCH, J=7.0 Hz, J=6.8 Hz); 7.29 (s, 2H, NHC); 7.30 (dd, 1H, CHCHCH, J=6.8 Hz, J=9.0 Hz); 7.36 (d, 1H, NCCCH, J=9.0 Hz); 7.70 (s, 2H, NH ₂); 7.94 (s, 1H, NH); 8.11 (d, 1H, NCNCH, J=7.0 Hz) |
| 170 | | [M+H] ⁺ =284.12 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., JГц): 1.51 (pent., 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.5 Hz); 1.60 (pent., 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=6.9 Hz); 2.25 (t, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7.2 Hz); 2.40 (t, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=6.9 Hz); 3.10 (d, 2H, CCH ₂ CHCOH, J=7.5 Hz); 4.50 (t, 1H, CCH ₂ CHCOH, J=7.5 Hz); 7.20 (s, 1H, NCH); 8.10 (s, 1H, NCHN); 8.20 (s, 2H, NHCCH ₂ CHC, CNHCHCOH); 11.99 (s, 1H, CH ₂ COH); 12.37 (s, 1H, CCH ₂ CHCOH) |
| 171 | | [M+H] ⁺ =327.13 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., JГц): 1.81 (s, 3H, CH ₃); 1.94 (dt, 2H, NHCHCH ₂ CH ₂ C, J=11.5 Hz, J=6.7 Hz); 2.28 (t, 2H, NHCHCH ₂ CH ₂ C, J=6.7 Hz); 3.09 (d, 2H, CCH ₂ CHCOH, J=7.5 Hz); 4.25 (t, 1H, CCH ₂ CHCOH, J=7.5 Hz); 4.42 (t, 1H, NHCHCH ₂ CH ₂ C, J=11.5 Hz); 7.20 (s, 1H, NCH); 7.56 (s, 1H, NCHN); 7.81 (s, 1H, NHCCHNHC); 8.10 (s, 1H, NCHN); 8.29 (s, 1H, NHCHCH ₂ CH ₂ C); 12.37 (s, 1H, CCH ₂ CHCOH); 12.40 (s, 1H, COH) |

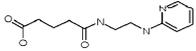
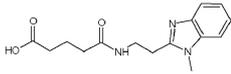
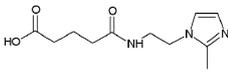
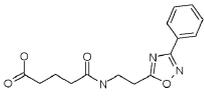
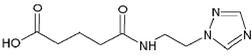
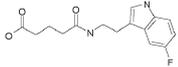
| | | |
|-----|--|---|
| 172 | | <p>$[M+H]^+ = 385.14$</p> <p>Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., /Гц): 1.96 (dt, 2H, $NHCH_2CH_2C$, $J=6.5$ Hz, $J=7.5$ Hz); 2.19 (d, 2H, CCH_2CHNH, $J=8.6$ Hz); 2.37 (t, 2H, $NHCH_2CH_2C$, $J=7.5$ Hz); 2.92 (s, 2H, $NHCC_2COH$); 3.09 (d, 2H, CCH_2CHCOH, $J=7.5$ Hz); 3.97 (pent., 1H, $NHCCH_2CH_2C$, $J=8.6$ Hz); 4.42 (t, 1H, CCH_2CHCOH, $J=7.5$ Hz); 7.20 (s, 1H, $NHCCH$); 7.56 (s, 1H, $NCHNH$); 7.82 (s, 1H, $NCHCH_2CH_2C$); 8.10 (s, 1H, $NCHNH$); 8.20 (s, 1H, $NHCCH_2CHNH$); 11.93 (s, 1H, $NHCCH_2COH$); 11.99 (s, 1H, COH); 12.37 (s, 1H, CCH_2CHCOH)</p> |
| 173 | | <p>$[M+H]^+ = 283.14$</p> <p>Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., /Гц): 1.81 (s, 3H, CH_3); 1.93 (dt, 2H, $NHCH_2CH_2C$, $J=11.5$ Hz, $J=6.7$ Hz); 2.24 (t, 2H, $NHCH_2CH_2C$, $J=6.7$ Hz); 2.70 (t, 2H, NCC_2CH_2NH, $J=6.8$ Hz); 3.19 (t, 2H, NCC_2CH_2NH, $J=6.8$ Hz); 4.39 (t, 1H, $NHCCH_2CH_2C$, $J=11.5$ Hz); 7.05 (s, 1H, $NHCCH$); 7.56 (s, 1H, $NCHNH$); 7.70 (s, 1H, $NCHNH$); 7.78 (s, 1H, $NHCCHNH$); 8.29 (s, 1H, $NCHCH_2CH_2C$); 12.40 (s, 1H, OH)</p> |
| 174 | | <p>$[M+H]^+ = 253.08$</p> <p>Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., /Гц): 1.65 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.29 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.41 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.1$ Hz); 3.07 (d, 2H, CCH_2CHCOH, $J=8.3$ Hz); 3.37 (s, 1H, COH); 4.29 (t, 1H, CCH_2CHCOH, $J=8.3$ Hz); 7.32 (s, 1H, $SCCH$); 8.20 (s, 1H, NH); 9.23 (s, 1H, $SCCH$); 12.37 (s, 1H, CCH_2CHCOH)</p> |
| 175 | | <p>$[M+H]^+ = 281.11$</p> <p>Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., /Гц): 1.65 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.29 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.41 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.1$ Hz); 3.26 (d, 2H, CCH_2CHCOH, $J=8.7$ Hz); 3.37 (s, 1H, COH); 4.42 (t, 1H, $CNHCCHCOH$, $J=8.7$ Hz); 7.18 (dd, 1H, $NHCCHCH$, $J=7.5$ Hz, $J=4.7$ Hz); 7.31 (d, 1H, $CHCCH_2CHC$, $J=7.8$ Hz); 7.75 (dd, 1H, $NHCCHCH$, $J=7.8$ Hz, $J=7.5$ Hz); 8.20 (s, 1H, NH); 8.83 (d, 1H, $NHCCHCH$, $J=4.7$ Hz); 12.37 (s, 1H, $CNHCHCOH$)</p> |
| 176 | | <p>$[M+H]^+ = 252.09$</p> <p>Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., /Гц): 1.65 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.29 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.41 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.1$ Hz); 3.10 (d, 2H, CCH_2CHCOH, $J=5.0$ Hz); 3.37 (s, 1H, COH); 4.37 (t, 1H, CCH_2CHCOH, $J=5.0$ Hz); 7.01 (d, 1H, $CHCCH_2CHC$, $J=4.8$ Hz); 7.21 (s, 1H, $SCCH$); 7.43 (d, 1H, $CCHCH$, $J=4.8$ Hz); 8.10 (s, 1H, NH); 12.69 (s, 1H, CCH_2CHCOH)</p> |
| 177 | | <p>$[M+H]^+ = 270.10$</p> <p>Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., /Гц): 1.65 (pent., 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.32 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.0$ Hz); 2.41 (t, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, $J=7.1$ Hz); 3.37 (s, 3H, COH); 3.38 (d, 2H, CCH_2CHCOH, $J=10.0$ Hz); 4.30 (t, 1H, CCH_2CHCOH, $J=10.0$ Hz); 6.20 (d, 1H, $CHCCH_2CHC$, $J=3.0$ Hz); 6.23 (d, 1H, $CHCCH$, $J=3.0$ Hz); 7.15 (s, 1H, $CHCHCH$); 8.29 (s, 1H, NH); 12.37 (s, 1H, CCH_2CHCOH)</p> |

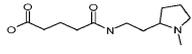
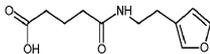
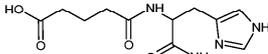
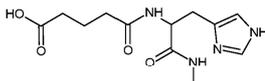
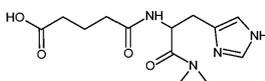
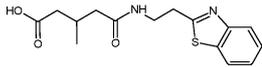
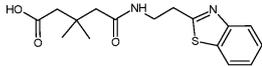
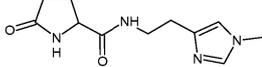
| | | |
|-----|---|--|
| 178 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,2 мин, $[M+H]^+=281$ (условия В). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 7,0 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,83-2,23 (м, 4H, CH_2CH_2CH), 2,93 (м, 2H, CH_2CH), 3,61 (с, 3H, OCH_3); 4,02 (м, 1H, CH_2CH_2CH); 4,50 (м, 1H, CH_2CH); 6,84 (с, 1H, CCH); 7,60 (с, 1H, $NCHN$); 7,78 (с, 1H, NH); 8,05 (д, 1H, NH , $J=7,8$ Гц) |
| 179 |  | $[M+H]^+=254.15$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.16 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$, $J=6.5$ Hz); 1.31 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$, $J=6.4$ Hz); 1.37 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$, $J=7.5$ Hz); 2.17 (t, 2H, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$, $J=7.3$ Hz); 2.76 (t, 2H, $CCCH_2CH_2CNH$, $J=7.6$ Hz); 2.81 (t, 2H, $CCCH_2CH_2CNH$, $J=7.6$ Hz); 3.02 (t, 2H, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$, $J=6.4$ Hz); 6.85 (s, 1H, $NCHC$); 7.65 (s, 1H, $CCCH_2CH_2CNH$); 7.89 (s, 1H, $NCHNH$); 8.24 (s, 1H, $NHCCH_2CH_2C$); 12.03 (s, 1H, OH) |
| 180 |  | $[M+H]^+=240.13$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.27 (пент., 2H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_2$, $J=6.0$ Hz); 1.46 (пент., 2H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_2$, $J=7.5$ Hz); 2.22 (t, 2H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_2$, $J=6.8$ Hz); 2.76 (t, 2H, $CCCH_2CH_2CNH$, $J=7.6$ Hz); 2.82 (t, 2H, $CCCH_2CH_2CNH$, $J=7.6$ Hz); 3.07 (t, 2H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_2$, $J=6.0$ Hz); 6.85 (s, 1H, $NCHC$); 7.65 (s, 1H, $NHCH_2CH_2CH_2CH_2$); 7.89 (s, 1H, $NCHNH$); 8.15 (s, 1H, OH); 8.24 (s, 1H, $NHCCH_2CH_2C$) |
| 181 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, $[M+H]^+=327$ (условия В). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 10,15 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 0,96 (д, 3H, $CCCH_3$, $J=6,2$ Гц); 1,66 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, $J=7,4$ Гц); 2,13 (м, 4H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,75 - 3,06 (м, 4H, $CCCH_2CH$, $CHCH_2NH$); 3,61 (м, 1H, $CHCH_2NH$); 4,48 (м, 1H, $CCCH_2CH$); 6,92 (с, 1H, $CCCH$); 7,79 (т, 1H, NH , $J=5,8$ Гц); 7,94 (с, 1H, $NCHN$); 7,99 (д, 1H, NH , $J=8,2$ Гц) |
| 182 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,2 мин, $[M+H]^+=313$ (условия Б). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 9,7 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,67 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,08 (м, 4H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,74 (дд, 1H, $CCCH_2CH$, $J=14,7$, 8,6 Гц); 2,90 (дд, 1H, $CCCH_2CH$, $J=14,8$, 5,1 Гц); 3,09 (м, 2H, OCH_2CH_2N); 3,36 (м, 2H, OCH_2CH_2N); 4,38 (м, 1H, $CCCH_2CH$); 6,72 (с, 1H, $CCCH$); 7,48 (с, 1H, $NCHN$); 8,05 (ушир.с, 1H, NH) |
| 183 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, $[M+H]^+=327$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 9,7 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,51 (пент., 2H, $OCH_2CH_2CH_2N$, $J=6,4$ Гц); 1,66 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, $J=7,5$ Гц); 2,14 (м, 4H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,75 - 3,06 (м, 4H, $CCCH_2CH$, $OCH_2CH_2CH_2N$); 3,36 (т, 2H, $OCH_2CH_2CH_2N$, $J=6,4$ Гц); 4,52 (м, 1H, $CCCH_2CH$); 7,26 (с, 1H, $CCCH$); 7,95 (т, 1H, NH , $J=5,7$ Гц); 8,16 (д, 1H, NH , $J=8,2$ Гц); 8,83 (с, 1H, $NCHN$) |

| | | |
|-----|--|---|
| 184 | | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, $[M+H]^+=326$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 8,9 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,67 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,4 Гц); 2,15 (м, 4H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,79, 2,92 (м, 2H, CCH_2CH); 3,60 (м, 2H, CCH_2NH); 4,38 (м, 1H, CCH_2CH); 6,80 (с, 1H, CCH); 7,08, 7,49 (ушир.с, 2H, NH); 7,51 (с, 1H, $NCHN$); 7,99 (д, 1H, NH , J=7,4 Гц); 8,17 (т, 1H, NH , J=5,9 Гц); 11,9 (ушир.с, 1H, -COOH) |
| 185 | | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,2 мин, $[M+H]^+=240$ (условия Ж). ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 8,2 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,43 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$); 1,59 (м, 4H, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$); 1,87 (длдд, 1H, CH_2CH_2CH , J=12,0; 9,0; 5,6; 4,5 Гц); 2,11 (м, 2H, CH_2CH_2CO); 2,24 (улл, 1H, CH_2CH_2CH , J=12,0; 9,8; 8,4; 6,8 Гц); 2,62 (уш. с, 6H, NCH_2); 3,28 (м, 2H, $NHCH_2CH_2N$); 3,96 (длд, 1H, $NHCH_2CH_2$, J=8,6; 4,6; 1,0 Гц); 7,68 (уш. с, 1H, NH); 7,94 (уш. С, 1H, NH) |
| 186 | | $[M+H]^+=206.09$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.20 (т, 2H, $NHCCCH_2CH_2$, J=7.2 Hz); 2.29 (dt, 2H, $NHCCCH_2CH_2$, J=8.5 Hz, J=7.2 Hz); 2.80 (т, 2H, $NCCCH_2CH_2NH$, J=7.0 Hz); 3.30 (т, 2H, $NCCCH_2CH_2NH$, J=7.0 Hz); 4.11 (т, 1H, $NHCCCH_2NH$, J=8.5 Hz); 7.10 (с, 1H, $SCCH$); 7.82 (с, 1H, $NHCCCH_2$); 7.99 (с, 1H, $NHCCCH_2$); 8.95 (с, 1H, $SCCH$) |
| 187 | | $[M+H]^+=206.09$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.20 (т, 2H, $NHCCCH_2CH_2$, J=7.2 Hz); 2.29 (dt, 2H, $NHCCCH_2CH_2$, J=8.5 Hz, J=7.2 Hz); 2.99 (т, 2H, $SCCH_2CH_2NH$, J=7.0 Hz); 3.40 (т, 2H, $SCCH_2CH_2NH$, J=7.0 Hz); 4.13 (т, 1H, $NHCCCH_2NH$, J=8.5 Hz); 7.50 (д, 1H, $CSCCH$, J=3.3 Hz); 7.67 (д, 1H, $CNCH$, J=3.3 Hz); 7.82 (с, 1H, $NHCCCH_2$); 7.99 (с, 1H, $NHCCCH_2$) |
| 188 | | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 3,6 мин, $[M+H]^+=290$ (условия Г). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 10,6 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1,85-2,23 (м, 4H, CH_2CH_2CH); 3,26 (м, 2H, CCH_2CH_2N); 3,55 (м, 2H, CCH_2CH_2N); 3,95 (м, 1H, CH_2CH_2CH); 7,41 (т, 2H, бензотиазол, J=7,6 Гц); 7,49 (т, 2H, бензотиазол, J=7,6 Гц); 7,77 (с, 1H, NH); 7,95 (д, 2H, бензотиазол, J=8,0 Гц); 8,06 (д, 2H, бензотиазол, J=8,1 Гц); 8,19 (т, 1H, NH , J=5,7 Гц) |
| 189 | | $[M+H]^+=313.15$ Спектр ЯМР 1H (400.13МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.11 (т, 3H, CH_3 , J=7.1 Hz); 1.83 (td, 2H, $CCH_2CH_2CHNH_2$, J=7.9 Hz, J=10.5 Hz); 2.13 (т, 2H, $SCCH_2CH_2CHNH_2$, J=7.9 Hz); 3.26 (д, 2H, $NCCCH_2CH$, J=7.5 Hz); 3.45 (т, 1H, $CCH_2CH_2CHNH_2$, J=10.5 Hz); 4.03 (q, 2H, $COCH_2CH_3$, J=7.1 Hz); 4.22 (т, 1H, $NCCCH_2CH$, J=7.5 Hz); 6.75 (с, 1H, $NHCH$); 7.50 (с, 1H, $NCHNH$); 7.56 (с, 1H, $NCHNH$); 8.20 (с, 1H, $NCCCH_2CHNH$); 8.38 (с, 2H, NH); 10.39 (с, 1H, OH) |

| | | |
|-----|---|---|
| 190 |  | [M+H] ⁺ =224.10 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.80 (td, 2H, CCH ₂ CH ₂ CHNH ₂ , J=7.9 Hz, J=10.5 Hz); 2.07 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CHNH ₂ , J=7.9 Hz); 2.81 (t, 2H, NCCCH ₂ CH ₂ NH, J=7.0 Hz); 3.28 (t, 2H, NCCCH ₂ CH ₂ NH, J=7.0 Hz); 3.48 (t, 1H, CCH ₂ CH ₂ CHNH ₂ , J=10.5 Hz); 7.10 (s, 1H, SCHC); 7.94 (s, 1H, NH); 8.38 (s, 2H, NH ₂); 8.95 (s, 1H, SCHN); 10.39 (s, 1H, OH) |
| 191 |  | [M+H] ⁺ =224.10 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.80 (td, 2H, CCH ₂ CH ₂ CHNH ₂ , J=7.9 Hz, J=10.5 Hz); 2.07 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CHNH ₂ , J=7.9 Hz); 3.00 (t, 2H, SCCCH ₂ CH ₂ NH, J=7.0 Hz); 3.38 (t, 2H, SCCCH ₂ CH ₂ NH, J=7.0 Hz); 3.48 (t, 1H, CCH ₂ CH ₂ CHNH ₂ , J=10.5 Hz); 7.50 (d, 1H, CSCCH, J=3.3 Hz); 7.67 (d, 1H, CNCCH, J=3.3 Hz); 7.94 (s, 1H, NH); 8.38 (s, 2H, NH ₂); 10.39 (s, 1H, OH) |
| 192 |  | [M+H] ⁺ =274.12 Спектр ЯМР ¹ H (400.13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.80 (td, 2H, CCH ₂ CH ₂ CHNH ₂ , J=7.5 Hz, J=10.5 Hz); 2.16 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CHNH ₂ , J=7.5 Hz); 3.14 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 3.44 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NHC, J=7.0 Hz); 3.48 (t, 1H, CCH ₂ CH ₂ CHNH ₂ , J=10.5 Hz); 7.44 (dd, 1H, SCCCHCH, J=8.1 Hz, J=7.4 Hz); 7.49 (dd, 1H, SCCCHCH, J=7.4 Hz, J=8.0 Hz); 7.71 (d, 1H, NCCCHCH, J=8.0 Hz); 7.95 (d, 1H, SCCCHCH, J=8.1 Hz); 8.01 (s, 1H, NH); 8.38 (s, 2H, NH ₂); 10.39 (s, 1H, OH) |
| 193 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, [M+H] ⁺ =341 (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 10,5 мин. Спектр ¹ H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1,66 (пент., 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,4 Гц); 2,11 (м, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2,73, 2,93 (м, 2H, CCH ₂ CH); 3,60 (с, 3H, OCH ₃); 3,82 (м, 2H, CCH ₂ NH); 4,49 (м, 1H, CCH ₂ CH); 6,75 (с, 1H, CCH); 7,50 (с, 1H, NCHN); 8,01 (д, 1H, NH, J=8,2 Гц); 8,29 (т, 1H, NH, J=5,9 Гц) |
| 194 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,3 мин, [M+H] ⁺ =327 (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 9,2 мин. Спектр ¹ H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1,66 (пент., 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Гц); 2,13 (м, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2,79, 2,95 (м, 2H, CCH ₂ CH); 3,74 (м, 2H, CCH ₂ NH); 4,50 (м, 1H, CCH ₂ CH); 6,86 (с, 1H, CCH); 7,73 (с, 1H, NCHN); 7,98 (д, 1H, NH, J=8,2 Гц); 8,21 (т, 1H, NH, J=5,9 Гц) |
| 195 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,0 мин, [M+H] ⁺ =286 (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 11,5 мин. Спектр ¹ H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1,84 (пент., 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=6,5 Гц); 2,58 (т, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=6,5 Гц); 2,91 (т, 2H, CH ₂ C, J=7,3 Гц); 3,98 (т, 2H, CH ₂ N, J=7,3 Гц); 7,49 (дд, 1H, 5-Pr, J=4,9, 7,8 Гц); 8,29 (дт, 1H, 4-Pr, J=1,9, 7,9 Гц); 8,60 (д, 1H, 6-Pr, J=4,7 Гц); 9,14 (д, 1H, 2-Pr, J=1,5 Гц); 14,01 (с, 1H, COOH) |

| | | |
|-----|---|--|
| 196 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,06 мин, $[M+H]^+=265$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 10,4 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д., J/Гц): 1,81 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=6,5 Гц); 1,97 (с, 3H, Me), 2,55 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$, J=6,5 Гц), 3,96 (т, 2H, CH_2NCO , J=6,3 Гц), 4,05 (т, 2H, CH_2Pyg , J=6,3 Гц), 6,38 (с, 1H, CH), 7,52 (с, 1H, $CH=N$), 10,35 (с, 1H, NH). |
| 197 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,15 мин, $[M+H]^+=257$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 11,2 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д., J/Гц): 1,63 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,1 Гц); 1,86 (т, 2H, CH_2COOH , J=7,0 Гц); 2,04 (т, 2H, CH_2CONH , J=7,2 Гц); 2,32 (с, 3H, Me), 3,03 (т, 2H, CH_2C , J=7,3 Гц); 3,33 (кв., 2H, CH_2NH , J=6,9 Гц); 7,08 (с, 1H, CH), 8,21 (т, 1H, NH, J=5,7 Гц). |
| 198 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,3 мин, $[M+H]^+=281$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 16,6 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д., J/Гц): 1,26 (с, 9H, t-Bu), 1,81 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=6,5 Гц); 2,58 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$, J=6,5 Гц); 3,06 (т, 2H, CH_2C , J=7,3 Гц); 3,95 (т, 2H, CH_2N , J=7,3 Гц); 7,09 (с, CH, 1H). |
| 199 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,15 мин, $[M+H]^+=282$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 11,2 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д., J/Гц): 1,61 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,3 Гц); 1,84 (т, 2H, CH_2COOH , J=7,3 Гц); 2,01 (т, 2H, CH_2CONH , J=7,3 Гц); 2,03 (с, 3H, Me), 2,10 (с, 3H, Me), 2,37 (т, 2H, CH_2C , J=7,5 Гц); 2,98 (кв., 2H, CH_2NH , J=7,5 Гц); 3,58 (с, 3H, NMe), 8,01 (ушир.т, 1H, NH , J=5,7 Гц). |
| 200 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,3 мин, $[M+H]^+=303$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 15,0 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д., J/Гц): 1,64 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,4 Гц); 1,85 (т, 2H, CH_2COOH , J=7,3 Гц); 2,03 (т, 2H, CH_2CONH , J=7,3 Гц); 2,33 (с, 3H, Me), 2,76 (т, 2H, CH_2C , J=7,5 Гц); 3,15 (кв., 2H, CH_2NH , J=7,5 Гц); 3,63 (с, 3H, NMe), 6,96 (т, 2H, 5-индол, J=7,3 Гц); 7,04 (т, 2H, 6-индол, J=7,4 Гц); 7,32 (д, 2H, 7-индол, J=8,0 Гц); 7,46 (д, 2H, 4-индол, J=7,6 Гц); 8,05 (ушир.т, 1H, NH , J=5,7 Гц). |
| 201 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,25 мин, $[M+H]^+=272$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 17,3 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д., J/Гц): 1,70 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,08 (т, 2H, CH_2CONH , J=7,5 Гц); 2,20 (т, 2H, CH_2COOH , J=7,5 Гц); 3,03 (т, 2H, CH_2S , J=7,1 Гц); 3,26 (кв., 2H, CH_2NH , J=6,4 Гц); 3,56 (с, 3H, NMe), 6,93 (с, 1H, CH); 7,22 (с, 1H, $CHNMe$); 8,05 (ушир.т, 1H, NH , J=5,7 Гц); 12,02 (с, 1H, COOH). |
| 202 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,29 мин, $[M+H]^+=302$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 13,7 мин. Спектр 1H -ЯМР (400,13 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д., J/Гц): 1,65 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,4 Гц); 1,87 (т, 2H, CH_2COOH , J=7,3 Гц); 2,08 (т, 2H, CH_2CONH , J=7,3 Гц); 2,61 (т, 2H, CH_2C , J=7,5 Гц); 3,26 (кв., 2H, CH_2NH , J=7,5 Гц); 7,26 (т, 1H, p-Ph, J=7,4 Гц); 7,47 (т, 2H, m-Ph, J=7,8 Гц); 7,59 (с, CHN, 1H); 7,79 (д, 2H, o-Ph, J=8,0 Гц); 8,17 (ушир.т, 1H, NH , J=5,7 Гц); 8,33 (с, $CH=N$, 1H). |

| | | |
|-----|---|--|
| 203 |  | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,35 мин, $[M+H]^+=252$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 11,1 мин. Спектр 1H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/Гц): 1,64 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,4 Гц); 1,86 (т, 2H, CH_2COOH, J=7,3 Гц); 2,05 (т, 2H, CH_2CONH, J=7,3 Гц); 3,17 (т, 2H, CH_2NHCO, J=6,4 Гц); 3,26 (кв., 2H, CH_2NHRug, J=6,4 Гц); 6,45 (м, 2H, 3-Руг, 5-Руг), 7,33 (т, 1H, 4-Руг, J=7,7 Гц), 7,94 (д, 1H, 6-Руг, J=4,9 Гц).</p> |
| 204 |  | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,27 мин, $[M+H]^+=290$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 12,1 мин. Спектр 1H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/Гц): 1,64 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,4 Гц); 1,93 (т, 2H, CH_2COOH, J=7,3 Гц); 2,06 (т, 2H, CH_2CONH, J=7,3 Гц); 2,99 (т, 2H, CH_2C, J=7,5 Гц); 3,47 (м, 2H, CH_2NH); 3,74 (с, 3H, NMe), 7,14 (т, 1H, бензимидазол, J=7,5 Гц), 7,19 (т, 1H, бензимидазол, J=7,4 Гц), 7,48 (д, 1H, бензимидазол, J=7,9 Гц), 7,55 (д, 1H, бензимидазол, J=7,8 Гц), 8,20 (ушир.т, 1H, NH, J=5,7 Гц).</p> |
| 205 |  | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,27 мин, $[M+H]^+=240$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 10,1 мин. Спектр 1H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/Гц): 1,68 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,08 (т, 2H, CH_2CONH, J=7,5 Гц); 2,18 (т, 2H, CH_2COOH, J=7,5 Гц); 2,24 (с, Me, 3H), 3,29 (кв., 2H, CH_2NH, J=6,1 Гц), 3,90 (т, 2H, CH_2N, J=6,2 Гц), 6,70 (с, CHN, 1H), 6,98 (с, $CHNCH_2$, 1H), 7,96 (т, 1H, NH, J=5,7 Гц).</p> |
| 206 |  | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,3 мин, $[M+H]^+=304$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 16,1 мин. Спектр 1H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/Гц): 1,61 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,4 Гц); 1,83 (т, 2H, CH_2COOH, J=7,3 Гц); 2,03 (т, 2H, CH_2CONH, J=7,3 Гц); 3,12 (т, 2H, CH_2C, J=6,8 Гц); 3,49 (кв., 2H, CH_2NH, J=6,8 Гц); 7,57 (м, Ph, 3H), 8,01 (д, o-Ph, 2H, J=6,0 Гц), 8,38 (т, 1H, NH, J=5,9 Гц).</p> |
| 207 |  | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,36 мин, $[M+H]^+=227$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 4,8 мин. Спектр 1H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/Гц): 1,67 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,06 (т, 2H, CH_2CONH, J=7,5 Гц); 2,17 (т, 2H, CH_2COOH, J=7,5 Гц); 3,42 (кв., 2H, CH_2NH, J=6,0 Гц); 4,22 (т, 2H, CH_2N, J=6,0 Гц); 7,91 (с, 1H, NH), 7,95 (с, 1H, $NCHNCH_2$), 8,43 (с, 1H, $NCHN$), 12,01 (с, 1H, COOH).</p> |
| 208 |  | <p>ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,23 мин, $[M+H]^+=293$ (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 14,2 мин. Спектр 1H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/Гц): 1,65 (пент., 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,1 Гц); 1,88 (т, 2H, CH_2COOH, J=7,0 Гц); 2,05 (т, 2H, CH_2CONH, J=7,2 Гц); 2,76 (т, 2H, CH_2C, J=7,3 Гц); 3,27 (кв., 2H, CH_2NH, J=6,9 Гц); 6,88 (т, 1H, 6-индол, J=9,2 Гц), 7,22 (с, 1H, 2-индол), 7,26 (д, 1H, 4-индол, J=10,6 Гц), 7,32 (дд, 1H, 7-индол, J=4,6, 8,8 Гц), 8,09 (т, 1H, NH, J=5,7 Гц), 11,10 (с, 1H, COOH).</p> |

| | | |
|-----|---|---|
| 209 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,36 мин, [M+H] ⁺ =243 (условия А). ВЭЖХ в условиях 1, индивидуальный пик, время удерживания 10,47 мин. ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ _H , 1,22-1,44 (м, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1,54-1,74 (м, 5H, CH ₂), 1,81-2,05 (м, 7H, CH ₂), 2,17 (с, 3H, NCH ₃), 2,88 (м, 1H, CH), 2,97-3,08 (м, 2H, CH ₂ CH ₂ NH), 7,80 (уш. с, 1H, NH). |
| 210 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,0 мин, [M+H] ⁺ =226 (условия Д). ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 12,0 мин. Спектр ЯМР ¹ H (400,13МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1.69 (пент. 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J= 7.3 Hz); 2.08 (t, 2H, CH ₂ CONH, J= 7.4 Hz); 2.18 (t, 2H, CH ₂ COOH, J= 7.4 Hz); 2.51 (m, 2H, CH ₂ C), 3.20 (q, 2H, CH ₂ NH, J=7.2 Hz), 6.38 (s, 1H, furane), 7.45 (s, 1H, furane), 7.86 (t, 1H, NH, J=5.8 Hz), 12.00 (s, 1H, -COOH) |
| 338 |  | [M+H] ⁺ =268 Спектр ¹ H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1,68 (пент., 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Гц); 2,06 (т, 2H, CH ₂ CONH, J=7,4 Гц); 2,15 (т, 2H, CH ₂ COO, J=7,4 Гц); 2,60 (т, 2H, CH ₂ C, J=7,4 Гц); 4,4 (т, 2H, CHN); 6,73 (ушир.с, 1H, CCH); 7,46 (д, 1H, NCHN, J=1 Гц); 7,53 (ушир.с, 2H, NH ₂) 7,70 (ушир.с, 1H, NH); 11,67 (ушир.с, 1H, NH) |
| 339 |  | [M+H] ⁺ =282 Спектр ¹ H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1,38 (д, 2H, CH ₂ NH, J=7,5 Гц); 1,68 (пент., 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Гц); 2,1 (т, 2H, CH ₂ CONH, J=7,4 Гц); 2,18 (т, 2H, CH ₂ COO, J=7,4 Гц); 2,65 (т, 2H, CH ₂ C, J=7,4 Гц); 4,5 (т, 2H, CHN); 6,73 (ушир.с, 1H, CCH); 7,5 (д, 1H, NCHN, J=1 Гц); 7,53 (ушир.с, 2H, NH ₂) 7,70 (ушир.с, 1H, NH); 11,60 (ушир.с, 1H, NH) |
| 340 |  | [M+H] ⁺ =296 Спектр ¹ H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 1,36 (д, 2H, CH ₂ N, J=7,5 Гц); 1,7 (пент., 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Гц); 2,05 (т, 2H, CH ₂ CONH, J=7,4 Гц); 2,10 (т, 2H, CH ₂ COO, J=7,4 Гц); 2,65 (т, 2H, CH ₂ C, J=7,4 Гц); 4,3 (т, 2H, CHN); 6,75 (ушир.с, 1H, CCH); 7,5 (д, 1H, NCHN, J=1 Гц); 7,55 (ушир.с, 2H, NH ₂) 7,75 (ушир.с, 1H, NH); 11,70 (ушир.с, 1H, NH) |
| 341 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,8 мин, [M+H] ⁺ =307 (условия Д). ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 13,7 мин. |
| 342 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 2,0 мин, [M+H] ⁺ =321 (условия Д). ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 14,6 мин. |
| 343 |  | ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,5 мин, [M+H] ⁺ =237 (условия Д). ВЭЖХ в условиях 3, индивидуальный пик, время удерживания 8,6 мин. |

Тесты на биологическую активность.

Далее приведено детальное описание экспериментальных примеров, подтверждающих эффективность соединений общей формулы I для профилактики и лечения заболеваний в соответствии с данным изобретением, где приведенные примеры не предназначены для ограничения объема изобретения.

Пример 1.

Противовирусное действие соединений общей формулы I в отношении вируса Коксаки *in vivo*.

Для проведения исследований был использован трипсинзависимый штамм HСХV А2, предварительно адаптированный и вызывающий гибель мышей от коксаки-вирусной инфекции.

Эксперимент проводили на белых мышах самцах весом 6-7 г. Животных инфицировали вирусом внутримышечно в объеме 0,1 мл/мышь. В опыте использовали дозу для заражения 10LD₅₀, вызывающую летальность у мышей.

О способности соединений оказывать лечебный эффект судили по гибели инфицированных вирусом HСХV А2 мышей в опытной группе по сравнению с группой животных, не получавших лечение.

Исследуемые соединения и плацебо вводили животным перорально по лечебной схеме. В качестве плацебо мышам вводили физиологический раствор. Отрицательным контролем служили интактные жи-

вотные, которые содержались в тех же условиях, что и опытные группы в отдельном помещении.

Для проведения эксперимента были сформированы группы по 14-15 мышей в каждой. Соединения вводились в дозе 30 мг/кг массы тела. Исследуемые вещества вводили перорально, 1 раз в сутки, в течение 7 дней (первое введение - через 24 ч после инфицирования). Наблюдение за животными осуществляли на протяжении 15 дней, ежедневно взвешивая и регистрируя смертность животных.

Соединения общей формулы I оказали защитное действие в отношении экспериментальной Коксаки-вирусной инфекции, снижая гибель животных и увеличивая среднюю продолжительность жизни животных. Данные по некоторым конкретным соединениям формулы I (без ограничения указанными) представлены в табл. 3.

Противовирусная активность исследованных соединений, описанная в примере, свидетельствует о том, что данные химические соединения могут быть использованы в качестве эффективных лекарственных средств при Коксаки энтеровирусной инфекции.

Таблица 3

Эффективность соединений общей формулы I в отношении
Коксаки A2-вирусной инфекции на модели у мышей

| Исследуемые соединения | Доза исследуемых соединений и препарата сравнения мг/кг | Всего животных в группе | Общая летальность, % | Средняя продолжительность жизни (сутки) | | Индекс защиты (%) |
|------------------------|---|-------------------------|----------------------|---|--------------------------|-------------------|
| | | | | Относительная | По сравнению с контролем | |
| Соединение 193 | 30 | 15 | 40,1 | 24,9 | +14,2 | 45,3 |
| Соединение 149 | 30 | 15 | 53,3 | 19,6 | +8,9 | 27,2 |
| Соединение 251 | 30 | 14 | 42,9 | 22,2 | +10,0 | 33,3 |
| Соединение 2 | 30 | 14 | 28,6 | 32,3 | +20,1 | 55,6 |
| Соединение 34 | 30 | 14 | 50,0 | 20,5 | +8,3 | 22,2 |
| Соединение 12 | 30 | 15 | 40,0 | 24,9 | +14,2 | 45 |
| Соединение 13 | 30 | 15 | 46,7 | 19,0 | +8,3 | 36 |
| Соединение 14 | 30 | 15 | 50,0 | 21,4 | +10,4 | 36 |
| Соединение 23 | 30 | 15 | 50,0 | 23,8 | +13,1 | 36 |
| Соединение 30 | 30 | 15 | 60,0 | 13,1 | +2,4 | 18 |
| Соединение 35 | 30 | 15 | 53,3 | 16,6 | +5,9 | 27 |

| | | | | | | |
|--------------------|----|----|------|------|-------|------|
| Соединение 36 | 30 | 15 | 53,3 | 16,7 | +6,0 | 27 |
| Соединение 89 | 30 | 15 | 53,3 | 17,7 | +7,0 | 27 |
| Контроль вируса | | 15 | 73,3 | 10,7 | | |
| Соединение 90 | 30 | 14 | 35,7 | 25,9 | +15,1 | 50 |
| Соединение 67 | 30 | 14 | 35,7 | 27,0 | +16,2 | 50 |
| Контроль вируса | | 14 | 71,4 | 10,8 | | |
| Соединение 75 | 30 | 14 | 35,7 | 27,3 | +14,3 | 50 |
| Соединение 29 | 30 | 14 | 35,7 | 26,7 | +13,7 | 50 |
| Соединение 275 | 30 | 14 | 42,9 | 22,4 | +9,5 | 40 |
| Соединение 197 | 30 | 14 | 42,9 | 22,2 | +11,2 | 33,3 |
| Контроль вируса | | 14 | 71,4 | 13,0 | | |
| Соединение 32 | 30 | 14 | 42,9 | 22,2 | +10,0 | 33 |
| Соединение 44 | 30 | 14 | 28,6 | 32,3 | +20,1 | 55 |
| Соединение 71 | 30 | 14 | 35,7 | 28,6 | +16,4 | 44 |
| Контроль вируса | | 14 | 64,3 | 12,2 | | |

Пример 2.

Противовирусное действие соединений общей формулы I в отношении адаптированного к мышам РС вируса.

Для определения противовирусной эффективности химических соединений в отношении РСВ на экспериментальной модели мышей *in vivo* использовали вирус человека hRSV, предварительно адаптированный к росту в легких мышей. Животных инфицировали вирусом в дозе 5,0 logTCID₅₀ интраназально под легким эфирным наркозом в объеме 0,05 мл/мышь. Исследуемые соединения вводили животным перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней по лечебной схеме в дозе 30 мг/кг. Первое введение осуществляли через 24 ч после инфицирования. В качестве плацебо мышам вводили физиологический раствор. Отрицательным контролем служили интактные животные, которые содержались в отдельном помещении в тех же условиях, что и опытные группы. Экспериментальные группы содержали по 12 мышей. Препаратом сравнения служил Рибавирин в дозе 40 мг/кг.

Оценку противовирусной активности исследуемых соединений проводили по эффективности предотвращения снижения массы тела и по подавлению репродукции hRSV в легких инфицированных мышей путем измерения вирусного титра в опытных группах по сравнению с контрольной на 5- и 7-е сутки после инфицирования.

Результаты определения массы тела животных по некоторым конкретным соединениям формулы I (без ограничения указанными) представлены в табл. 4. В группе вирусного контроля отмечали достоверное снижение массы тела мышей по сравнению с интактными животными. Противовирусная активность соединений общей формулы I проявилась в увеличении массы тела мышей по сравнению с контрольными животными.

Таблица 4

Средние значения массы тела мышей на 5- и 7-е сутки
после инфицирования hRSV

| Препарат | Масса тела мышей на 5-е, 7-е сутки после инфицирования hRSV (M±SD), n=6 | |
|----------------------|--|--------------|
| | 5 сутки | 7 сутки |
| Соединение 149 | 15,44±0,31 # | 17,32±0,59 # |
| Соединение 1 | 16,43±0,14# | 17,98±0,26# |
| Соединение 117 | 16,07±0,12# | 16,48±0,28 # |
| Соединение 3 | 16,65±0,28# | 17,32±0,25# |
| Соединение 120 | 16,12±0,27# | 17,22±0,20 # |
| Соединение 4 | 16,77±0,20 | 17,08±0,32 # |
| Соединение 5 | 16,02±0,16# | 17,78±0,26# |
| Соединение 121 | 16,35±0,20# | 17,38±0,29# |
| Соединение 122 | 16,93±0,32 | 16,37±0,21# |
| Соединение 123 | 15,87±0,20# | 17,55±0,53 |
| Соединение 124 | 16,43±0,26# | 16,37±0,43# |
| Соединение 6 | 16,47±0,26# | 17,02±0,29 # |
| Соединение 7 | 17,17±0,26# | 18,53±0,55 |
| Соединение 8 | 15,18±0,18 | 17,13±0,27# |
| Соединение 9 | 15,75±0,33 | 16,18±0,29# |
| Соединение 10 | 16,18±0,29# | 16,53±0,20# |
| РИБАВИРИН | 16,20±0,24# | 17,23±0,22# |
| ВИРУСНЫЙ КОНТРОЛЬ | 15,45±0,25 | 15,32±0,31 |
| ИНТАКТНЫЕ | 17,30±0,19# | 18,00±0,24# |

- различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$,
t - критерий Стьюдента).

Кроме того, терапевтическое действие соединений общей формулы I оценивали по способности подавлять репродукцию вируса hRSV в легких мышей через 5 и 7 суток после инфицирования. Титр вируса определяли титрованием 10%-ной суспензии лёгких на культуре клеток Нер-2. Результат учитывали через 2 суток инкубации при 37°C по ЦПД. Результаты определения инфекционной активности hRSV в суспензиях легких мышей в культуре клеток Нер-2 после применения исследуемых соединений и препарата сравнения представлены в табл. 5. Введение соединений общей формулы I животным приводило к снижению инфекционной активности hRSV.

Изучение противовирусного действия соединений общей формулы I на модели hRSV-инфекции у мышей показало, что заявляемые соединения предотвращают снижение массы тела и снижают репродукцию вируса в легких у животных.

Таблица 5
 Подавление репродукции hRSV в легких у мышей

| Препарат | 5 сутки | | 7 сутки | |
|-------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|
| | Ig | Δ Ig | Ig | Δ Ig |
| Соединение 149 | 2,6±0,1 | 1,9±0,1 | 2,3±0,4 | 1,4±0,4 |
| Соединение 1 | 2,88±0,59 | 1,73±0,59 | 1,46±0,17 | 2,34±0,17 |
| Соединение 117 | 3,00±0,41 | 1,60±0,41 | 1,46±0,24 | 2,22±0,34 |
| Соединение 3 | 3,04±0,42 | 1,56±0,42 | 1,46±0,17 | 2,18±0,28 |
| Соединение 120 | 3,04±0,47 | 1,56±0,47 | 1,50±0,25 | 2,05±0,25 |
| Соединение 4 | 2,58±0,51 | 2,02±0,51 | 1,38±0,24 | 2,58±0,53 |
| Соединение 5 | 2,17±0,37 | 2,43±0,37 | 0,88±0,31 | 2,93±0,31 |
| Соединение 121 | 3,08±0,47 | 1,52±0,47 | 1,50±0,14 | 2,09±0,22 |
| Соединение 122 | 3,04±0,44 | 1,56±0,44 | 1,75±0,41 | 1,88±0,47 |
| Соединение 123 | 2,50±0,43 | 2,10±0,43 | 1,33±0,19 | 2,62±0,50 |
| Соединение 124 | 2,46±0,22 | 2,14±0,22 | 0,83±0,37 | 2,97±0,37 |
| Рибавирин | 2,1±0,12 | 2,4±0,12 | 1,15±0,12 | 2,4±0,12 |
| Вирусный контроль | 4,60±0,30 | | 3,8±0,29 | |

Пример 3.

Противовирусное действие соединений общей формулы I в отношении РС вируса на модели у мышей с угнетенной иммунной системой.

Противовирусную активность химических соединений в отношении респираторно-синцитиального вируса человека (штамм A2, с инфекционным титром 5×10^6 TCID₅₀/мл) оценивали на модели вирусной пневмонии у мышей линии Balb/c. Вирус вводили животным интраназально в объеме 50 мкл под легким эфирным наркозом. Для угнетения иммунной реакции против РС вируса за 5 дней до инфицирования животным вводили внутривенно циклофосфан в дозе 100 мг/кг. Изучаемые соединения применяли по лечебной схеме 1 раз в сутки в дозе 30 мг/кг в течение 5 дней, начиная через 24 ч после инфицирования. Активность соединений оценивали по снижению отека инфицированного респираторно-синцитиальным вирусом легкого по сравнению с контролем на пятый день после инфицирования.

Как видно из приведенных результатов по некоторым конкретным соединениям общей формулы I (без ограничения указанными) в табл. 6, инфицирование животных вирусом приводило к формированию тяжелого отека лёгких (3,15-2,05 балла из четырех возможных). Исследуемые соединения общей формулы I оказывали нормализующее воздействие на структуру легочной ткани.

Таблица 6
 Степень отека легких при РС-вирусной пневмонии у мышей Balb/c
 на 5-е сутки после инфицирования ($M \pm SD$, $n=5$)

| Исследуемые соединения и препарат сравнения | Доза, мг/кг | Степень отека легких на 5 сутки после инфицирования, баллы |
|---|-------------|--|
| Контроль вируса | - | 2,70±0,25 |
| Соединение 148 | 30 | 2,00±0,31* |
| Соединение 2 | 30 | 1,95±0,32* |
| Соединение 34 | 30 | 1,75±0,4* |
| Рибавирин | 50 | 1,85±0,42* |
| Контроль вируса | 0 | 2,05±0,23 |
| Соединение 35 | 30 | 1,48±0,17* |
| Контроль вируса | - | 3,15±0,22 |
| Соединение 121 | 30 | 1,30±0,60* |
| Соединение 139 | 30 | 1,75±0,77* |
| Соединение 115 | 30 | 1,60±0,5* |
| Соединение 118 | 30 | 1,85±0,45* |
| Рибавирин | 50 | 1,75±0,59* |
| Контроль вируса | - | 1,70±0,17 |
| Соединение 193 | 30 | 0,80±0,17* |
| Соединение 184 | 30 | 1,00±0,19* |
| Соединение 96 | 30 | 0,35±0,11* |
| Соединение 141 | 30 | 0,55±0,21* |
| Контроль вируса | - | 1,90±0,12 |
| Соединение 89 | 30 | 0,75±0,17* |
| Соединение 91 | 30 | 0,40±0,11* |
| Соединение 197 | 30 | 1,15±0,23* |
| Рибавирин | 50 | 1,75±0,47* |
| Контроль вируса | - | 3,15±0,22 |
| Соединение 3 | 30 | 1,6±0,89* |
| Соединение 1 | 30 | 1,3±0,27* |
| Соединение 198 | 30 | 1,55±0,30* |
| Соединение 275 | 30 | 1,80±0,20* |
| Рибавирин | 50 | 1,75±0,59* |
| Контроль вируса | - | 2,70±0,25 |
| Соединение 5 | 30 | 1,10±0,19* |
| Соединение 6 | 30 | 0,90±0,22* |
| Соединение 4 | 30 | 1,95±0,31 |
| Соединение 9 | 30 | 1,00±0,17* |
| Рибавирин | 50 | 1,00±0,17* |
| Контроль вируса | - | 2,05±0,23 |
| Соединение 120 | 30 | 1,05±0,14* |
| Соединение 251 | 30 | 0,90±0,21* |
| Соединение 123 | 30 | 1,30±0,17* |
| Рибавирин | 50 | 1,24±0,18* |

* Отмечены значения, отличающиеся от контрольных в каждом опыте по t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Пример 4.

Противовирусное действие соединений общей формулы I в отношении риновируса.

Для проведения исследований был использован авторский штамм hRV. Животных инфицировали вирусом интраназально под легким эфирным наркозом в объеме 0,05 мл/мышь.

Для определения эффективности соединений в отношении hRV на экспериментальной модели *in vivo* вирус предварительно титровали на мышах, затем проводили заражение мышей и перорально вводили исследуемые соединения. На 4-е сутки после инфицирования проводили оценку инфекционного титра вируса титрованием легочной суспензии в культуре клеток Hela.

Инфекционный титр hRV-вируса в легких животных опытной группы по сравнению с группой животных, не получавших лечение, определяли по ЦПД.

Исследуемые соединения и плацебо (физиологический раствор) вводили животным перорально 1 раз в сутки, в течение 4 дней, начиная через 12 ч после инфицирования. Соединения вводили в дозе 30 мг/кг массы тела животного. В качестве отрицательного контроля использовали интактных животных, которые содержались в отдельном помещении в тех же условиях, что и опытные группы.

Через 4 суток после инфицирования проводили оценку противовирусной активности исследуемых соединений по снижению инфекционной активности вируса, определяемой в культуре клеток Hela.

Развитие инфекционного процесса было связано с уменьшением массы тела животных в группе вирусного контроля, при этом масса тела мышей леченых исследуемыми соединениями общей формулы I была выше массы контрольных животных на 3 и 4 сутки.

Исследование веса легких мышей показало, что в процессе эксперимента вес легких инфицированных мышей превышал вес лёгких интактных животных, свидетельствуя об активно текущем инфекционном процессе. Под влиянием исследуемых соединений общей формулы I вес легких животных достоверно отличался (был ниже) от группы вирусного контроля и практически не отличался от веса легких у интактных мышей.

Результаты определения инфекционной активности hRV в суспензиях легких мышей в культуре клеток Hela после применения некоторых конкретных соединений общей формулы I (без ограничения указанными) представлены в табл. 7.

Таблица 7

Подавление репродукции hRV в легких мышей

| Препарат | Доза препарата, мг/кг | Инфекционный титр вируса в легких Ig TCID ₅₀ (4 сутки после инфицирования) |
|----------------|-----------------------|---|
| Соединение 2 | 30 | 0,1 ±0,05 |
| Соединение 6 | 30 | 0,4 ±0,15 |
| Соединение 34 | 30 | 0,5 ±0,20 |
| Соединение 115 | 30 | 0,05 ±0,05 |
| Соединение 118 | 30 | 0±0 |
| Соединение 141 | 30 | 0±0 |
| Соединение 197 | 30 | 0,37 ±0,06 |
| Соединение 198 | 30 | 0,35 ±0,04 |
| Соединение 251 | 30 | 0±0 |
| Соединение 275 | 30 | 0,45 ±0,1 |
| Контроль | - | 2,3 ±0,3 |

Лечение соединениями общей формулы I приводило к снижению инфекционной активности hRV.

Изучение противовирусного действия соединений общей формулы I на модели hRV-инфекции у мышей показало, что заявляемые соединения предотвращают снижение массы тела и увеличение массы легких до значений, наблюдаемых в группе интактных животных, а также снижают репродукцию вируса в легких у животных.

Пример 5.

Противовирусное действие соединений общей формулы I в отношении вируса парагриппа.

Для проведения исследований был использован штамм вируса парагриппа Sendai. Беспородных белых мышей самцов весом 10-12 г инфицировали интраназально под легким эфирным наркозом в объеме

0,05 мл/мышь адаптированным к легким мышей штаммом парагриппа Sendai. Для заражения использовали дозу вируса 10LD50, вызывающую 70-80% летальности у мышей. В эксперименте использовали по 20 мышей в каждой группе. В качестве отрицательного контроля использовали интактных животных, которые содержались в тех же условиях, что и опытные группы в отдельном помещении. Изучение противовирусного действия соединений общей формулы I осуществляли путём перорального введения веществ заражённым животным 1 раз в день в дозе 30 мг/кг/мышь через 24, 48, 72, 96 и 120 ч после инфицирования вирусом. Мышам контрольной группы вводили в тех же условиях плацебо (0,2 мл физиологического раствора). За животными наблюдали в течение 14 суток после заражения, учитывая гибель мышей в группах.

Каждое животное осматривалось ежедневно. Осмотр включал оценку общего поведения и состояния животных. В дни введения препаратов осмотр проводился до введения препарата в установленное время и примерно через 2 ч после введения. Обращение с животными осуществлялось в соответствии с международными стандартами.

Активность соединений оценивали, сравнивая летальность в группах животных, принимавших препарат и плацебо.

Показатель летальности для групп животных, получавших соединения общей формулы I, был снижен на 30-60%. Данные по некоторым конкретным соединениям формулы I (без ограничения указанными) представлены в табл. 8.

Таблица 8

Летальность в экспериментальных группах животных

| | Препарат | Доза препарата (мг/кг) | Летальность, % | |
|--|-----------------|---------------------------|----------------|--|
| | | | | |
| | Соединение 2 | 30 | 35,0 | |
| | Соединение 6 | 30 | 25,0 | |
| | Соединение 34 | 30 | 15,0 | |
| | Соединение 115 | 30 | 30,0 | |
| | Соединение 118 | 30 | 30,0 | |
| | Соединение 141 | 30 | 40,0 | |
| | Соединение 197 | 30 | 25,0 | |
| | Соединение 198 | 30 | 30,0 | |
| | Соединение 251 | 30 | 35,0 | |
| | Соединение 275 | 30 | 40,0 | |
| | Контроль вируса | - | 75,0 | |
| | Интактные | - | 0,0 | |

Пример 6.

Противовирусное действие соединений общей формулы I на модели экспериментальной аденовирусной инфекции.

В работе был использован аденовирус человека 5 типа. С целью воспроизведения аденовирусной инфекции были использованы новорожденные сирийские хомяки, у которых этот вирус вызывал диссеминированную вирусную инфекцию с поражением печени, легких и сердца. Исследование проводили на животных через 48 ч после рождения. В каждую группу включали по 5 хомяков. Вирус вводили животным подкожно в объеме 0,1 мл, в дозе 10^5 TCID₅₀. Лечение осуществляли перорально соединениями общей формулы I в дозе 30 мг/кг веса животных через 12, 36 и 60 ч после инфицирования. Животным группы плацебо вводили физиологический фосфатный буфер. В качестве отрицательного контроля использовали интактных животных, которые содержались в тех же условиях, что и опытные группы. Через 72 ч после заражения животных из каждой группы эвтаназировали, вскрывали и изолировали печень. Лечебный эффект оценивали по действию на ультраструктурные особенности морфогенеза аденовирусной инфекции в печени при помощи электронной микроскопии.

В результате было показано, что лечение соединениями общей формулы I приводило к снижению интенсивности деструктивных процессов и воспалительных реакций в печени, нормализуя ее структуру как на уровне организации ткани в целом, так и на уровне отдельных гепатоцитов. Результаты интегральной оценки повреждений по некоторым конкретным соединениям общей формулы I (без ограничения указанными) представлены в табл. 9.

Таблица 9

Оценка интенсивности деструктивных процессов в печени

| Препарат | Доза препарата (мг/кг) | Оценка повреждений |
|-----------------|------------------------|-------------------------|
| Соединение 2 | 30 | Слабые повреждения |
| Соединение 6 | 30 | Слабые повреждения |
| Соединение 34 | 30 | Слабые повреждения |
| Соединение 115 | 30 | Слабые повреждения |
| Соединение 118 | 30 | Слабые повреждения |
| Соединение 141 | 30 | Слабые повреждения |
| Соединение 197 | 30 | Слабые повреждения |
| Соединение 198 | 30 | Слабые повреждения |
| Соединение 251 | 30 | Слабые повреждения |
| Соединение 275 | 30 | Слабые повреждения |
| Интактные | - | Отсутствие повреждений |
| Контроль вируса | - | Интенсивные повреждения |

Пример 7.

Противовирусное действие соединений общей формулы I на модели экспериментального герпетического менингоэнцефалита у мышей.

В исследовании использовали вирус простого герпеса 2-го антигенного типа. Беспородных белых мышей самцов весом, 7-8 г инфицировали i/c (внутри мозговой путь введения) в объеме 30 мкл/мышь, содержащем дозу 10LD₅₀. Для заражения использовали дозу 10LD₅₀, вызывающую 100% летальность у мышей. Экспериментальные группы содержали по 20 мышей. В качестве отрицательного контроля использовали интактных животных, которые содержались в тех же условиях, что и опытные группы в отдельном помещении. Изучение противовирусного действия соединений общей формулы I осуществляли путём перорального введения веществ заражённым животным 1 раз в день в дозе 30 мг/кг/мышь через 24, 48, 72, 96 и 120 ч после инфицирования животных вирусом. Мышам контрольной группы вводили в тех же условиях плацебо (0,2 мл физиологического раствора). За животными наблюдали в течение 14 суток после заражения, учитывая гибель мышей в группах.

Каждое животное осматривалось ежедневно. Осмотр включал оценку общего поведения и состояния животных. Обращение с животными проводилось в соответствии с международными стандартами.

Активность соединений оценивали, сравнивая летальность в группах животных, принимавших препарат и плацебо.

Показатель летальности для групп животных, получавших соединения общей формулы I, был снижен на 25-50%. Данные по некоторым конкретным соединениям общей формулы I (без ограничения указанными) представлены в табл. 10.

Таблица 10

Летальность в экспериментальных группах животных

| № п/п | Препарат | Доза препарата (мг/кг) | Летальность, % |
|-------|-----------------|------------------------|----------------|
| 1 | Соединение 2 | 30 | 55,0 |
| 2 | Соединение 6 | 30 | 60,0 |
| 3 | Соединение 34 | 30 | 70,0 |
| 4 | Соединение 115 | 30 | 65,0 |
| 5 | Соединение 118 | 30 | 70,0 |
| 6 | Соединение 141 | 30 | 50,0 |
| 7 | Соединение 197 | 30 | 55,0 |
| 8 | Соединение 198 | 30 | 60,0 |
| 9 | Соединение 251 | 30 | 65,0 |
| 10 | Соединение 275 | 30 | 60,0 |
| 11 | Соединение 5 | 30 | 35,0 |
| 12 | Соединение 7 | 30 | 20,0 |
| 13 | Соединение 15 | 30 | 30,0 |
| 14 | Соединение 44 | 30 | 40,0 |
| 15 | Соединение 52 | 30 | 25,0 |
| 16 | Соединение 68 | 30 | 30,0 |
| 17 | Соединение 92 | 30 | 25,0 |
| 18 | Соединение 100 | 30 | 30,0 |
| 19 | Соединение 104 | 30 | 45,0 |
| 20 | Соединение 124 | 30 | 40,0 |
| 21 | Соединение 126 | 30 | 40,0 |
| 22 | Соединение 131 | 30 | 45,0 |
| 23 | Соединение 149 | 30 | 25,0 |
| 24 | Соединение 193 | 30 | 25,0 |
| 25 | Соединение 341 | 30 | 30,0 |
| 26 | Контроль вируса | - | 100,0 |
| 27 | Интактные | - | 0,0 |

Пример 8.

Противовирусное действие соединений общей формулы I на модели экспериментальной коронавирусной инфекции у мышей.

В исследовании был использован авторский штамм HCoV, идентифицированный как вирус 2-й группы, антигенно подобный прототипному штамму OC-43. Изучение эффективности соединений проводили на мышах линии C57BL/6 путем сравнения летальности леченых и контрольных животных в течение 14 дней после инфицирования. Экспериментальные группы содержали по 20 мышей. Животных инфицировали вирусом интраназально под легким эфирным наркозом в объеме 0,03 мл/мышь.

Исследуемые соединения вводили животным перорально в дозе 30 мг/кг массы тела. Животные контрольной группы получали физиологический раствор. Препараты вводили перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней. Лечение животных начинали через 24 ч после инфицирования.

Показатель летальности для групп животных, получавших соединения общей формулы I, был снижен на 30-50%. Данные по некоторым конкретным соединениям формулы I (без ограничения указанными) представлены в табл. 11.

Таблица 11

Летальность в экспериментальных группах животных

| Препарат | Доза препарата (мг/кг) | Летальность, % |
|-----------------|---------------------------|----------------|
| Соединение 2 | 30 | 30,0 |
| Соединение 6 | 30 | 35,0 |
| Соединение 34 | 30 | 45,0 |
| Соединение 115 | 30 | 30,0 |
| Соединение 118 | 30 | 40,0 |
| Соединение 141 | 30 | 35,0 |
| Соединение 197 | 30 | 45,0 |
| Соединение 198 | 30 | 40,0 |
| Соединение 251 | 30 | 30,0 |
| Соединение 275 | 30 | 40,0 |
| Контроль вируса | - | 60,0 |
| Интактные | - | 0,0 |

Пример 9.

Оценка эффективности соединений на модели назофарингита у крыс.

Индукцию назофарингита проводили путем интраназального введения раствора формалина крысам в каждый носовой ход.

Введение формалина в носовые ходы крыс приводит к распространению воспаления на прилежащие ткани, в результате чего развивается клиническая картина, сходная с симптомами назофарингита у человека.

После акклиматизационного периода были сформированы следующие группы животных:

интактные животные, получавшие физиологический раствор внутривентрикулярно в количестве 0,2 мл, индукция назофарингита не проводилась;

контрольная группа, животные, получавшие физиологический раствор внутривентрикулярно в количестве 0,2 мл в течение 3 дней после индукции назофарингита;

животные, получавшие исследуемые вещества в дозе 18 мг/кг в течение 3 дней после индукции назофарингита.

Клинический осмотр каждого животного проводился ежедневно не менее 2 раз в день.

В эксперименте на крысах линии Wistar путем индукции назофарингита введением в носовые ходы раствора формалина были получены патологические изменения в контрольной группе животных, характеризующие развитие острого воспалительного процесса в верхних дыхательных путях. Вызванная патология характеризовалась гиперплазией, увеличением количества бокаловидных клеток, выраженной инфильтрацией мононуклеарами и лейкоцитами, гиперпродукцией слизи железами подслизистой оболочки.

После эвтаназии во всех группах крыс была изучена картина воспаления в носовых ходах и глотке. Носовые ходы промывали 5 мл физраствора, определяли количество клеточных элементов в 1 мкл.

Таблица 12

Макроскопическая характеристика изменений
слизистой носовых ходов

| Группа | n | Без изменений | Слизистые выделения из носовых ходов |
|----------------|----|---------------|--------------------------------------|
| Интактные | 20 | 20 | 0 |
| Контроль | 20 | 0 | 20 |
| Соединение 2 | 10 | 3 | 7 |
| Соединение 6 | 10 | 4 | 6 |
| Соединение 34 | 10 | 3 | 7 |
| Соединение 115 | 10 | 3 | 7 |
| Соединение 118 | 10 | 5 | 5 |
| Соединение 141 | 10 | 4 | 6 |
| Соединение 197 | 10 | 6 | 4 |
| Соединение 198 | 10 | 7 | 3 |
| Соединение 251 | 10 | 4 | 6 |
| Соединение 275 | 10 | 3 | 7 |
| Соединение 92 | 10 | 6 | 4 |
| Соединение 149 | 10 | 5 | 5 |
| Соединение 193 | 10 | 6 | 4 |
| Соединение 341 | 10 | 6 | 4 |
| Соединение 5 | 10 | 5 | 5 |
| Соединение 7 | 10 | 6 | 4 |
| Соединение 15 | 10 | 7 | 3 |
| Соединение 52 | 10 | 5 | 5 |
| Соединение 68 | 10 | 3 | 7 |
| Соединение 100 | 10 | 3 | 7 |
| Соединение 131 | 10 | 5 | 5 |
| Соединение 44 | 10 | 4 | 6 |
| Соединение 104 | 10 | 6 | 4 |
| Соединение 124 | 10 | 7 | 3 |
| Соединение 126 | 10 | 4 | 6 |

n - количество животных.

Из представленной табл. 12 видно, что соединения общей формулы I (без ограничения указанными) оказывают противовоспалительное действие и показывают свою терапевтическую эффективность на модели назофарингита. Фармакологическое действие исследованных соединений выразилось в снижении притока клеток воспаления и гиперсекреции слизи. Большинство соединений общей формулы I снижали количество клеточных элементов в назальных смывах на 40-85% по сравнению с контролем.

Пример 10.

Определение эффективности соединений на модели стафилококковой пневмонии мышей.

Эффективность соединений проводили на беспородных мышах (самки), зараженных *Staphylococcus aureus* (штамм, адаптированный к мышам). Введение соединений мышам начинали за 5 дней до заражения орально в дозах 15 и 30 мг/кг в объеме 0,2 мл. На 5-й день мышам заражали под легким эфирным наркозом интраназально введением *Staphylococcus aureus* в дозе 10^9 КОЕ в объеме 0,05 мл. Через 1 ч после заражения мышам продолжали вводить соединения в вышеуказанных дозах еще 2 дня. В качестве препарата сравнения использовали ампициллин, вводимый однократно внутривенно в дозе 20 мг/кг. В качестве контроля служили мыши, зараженные интраназально *Staphylococcus aureus* и леченые PBS. Через двое суток мышам забивали, вскрывали грудную полость и делали отпечатки легких на чашки Петри с колумбийским агаром. После инкубирования в течение 24 ч при 36°C фиксировали наличие (или отсутствие) бактериального роста *Staphylococcus aureus* в сравнении с контролем.

Интенсивность бактериального роста оценивали в баллах и выражали в %. Результаты представлены в табл. 13.

Из представленной табл. 13 видно, что соединения общей формулы I (без ограничения указанными) оказывают антибактериальное действие и 5 показывают свою эффективность на модели пневмонии.

Таблица 13

Эффективность соединений общей формулы I
на модели стафилококковой пневмонии мышей

| Препарат | | Оценка роста бактерий, в % | |
|-------------------|----------------|----------------------------|----------|
| | | 15 мг/кг | 30 мг/кг |
| | Соединение 2 | 50 | 55 |
| | Соединение 6 | 45 | 55 |
| | Соединение 34 | 25 | 50 |
| | Соединение 115 | 55 | 25 |
| | Соединение 118 | 55 | 50 |
| | Соединение 141 | 55 | 40 |
| | Соединение 197 | 45 | 60 |
| | Соединение 198 | 45 | 55 |
| | Соединение 251 | 55 | 20 |
| | Соединение 275 | 35 | 40 |
| Ампициллин | | 25 | |
| Контроль | | 82.5 | |
| Интактные | | 0 | |

0 - роста нет,

25 - единичные колонии (до 10),

50 - единичные колонии (до 100),

75 - множественные колонии (больше 100),

100 - сплошной рост.

Пример 11.

Оценка эффективности соединений общей формулы I на модели перибронхита у крыс.

Крысам-самцам линии Wistar однократно ингаляционно вводили сефадекс G-200 в дозе 5 мг/кг. Исследуемые соединения вводили животным внутрижелудочно четырехкратно: за 24 и 1 ч до, а также 24 и 45 ч после введения сефадекса. Через 48 ч после ингаляции сефадекса производили эвтаназию животных, лёгкое забирали на гистологический анализ. Срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Оценивали воспалительные изменения легких. Оценка проводилась по 5-бальной шкале:

1 балл - воспалительный инфильтрат занимает 0-20% площади исследуемого гистологического препарата,

2 балла - воспалительный инфильтрат занимает 21-40% площади исследуемого гистологического препарата,

3 балла - воспалительный инфильтрат занимает 41-60% площади исследуемого гистологического препарата,

4 балла - воспалительный инфильтрат занимает 61-80% площади исследуемого гистологического препарата,

5 баллов - воспалительный инфильтрат занимает 81-100% площади исследуемого гистологического препарата.

Количество крыс в группе - 7-10 шт.

Гистологический анализ лёгкого показал, что однократное ингаляционное введение сефадекса крысам вызывает выраженный приток клеток воспалительного инфильтрата, в основном лимфоцитов, в область бронхиол (перибронхит) (табл. 14).

Внутрижелудочное введение исследуемых соединений крысам снизило признаки перибронхита. Все исследуемые соединения общей формулы I (без ограничения указанными) проявляли активность в диапазоне тестируемых доз.

Таблица 14

Гистологический анализ лёгкого на модели
перибронхита у крыс ($M \pm m$, $n=7-10$)

| Группа | Доза соединения (мг/кг) | Перибронхит (баллы) |
|-----------|----------------------------|---------------------|
| Интактная | - | 1,57±0,2 |
| Контроль | - | 3,14±0,26 |
| 2 | 1.8 | 2,14±0,34 |
| | 18 | 2,37±0,3 |
| 6 | 1.8 | 2,14±0,14 |
| | 18 | 2,37±0,37 |
| 34 | 1.8 | 2,21±0,36 |
| | 18 | 2,17±0,3 |
| 115 | 1.8 | 2,27±0,37 |
| | 18 | 2,43±0,2 |
| 118 | 1.8 | 2,4±0,31 |
| | 18 | 2,1±0,22 |
| 141 | 1.8 | 2,25±0,31 |
| | 18 | 1,71±0,29 |
| 197 | 1.8 | 2±0 |
| | 18 | 1,86±0,26 |
| Интактная | - | 1,86±0,34 |
| Контроль | - | 3±0,31 |
| 198 | 1.8 | 2,44±0,34 |
| | 18 | 2,44±0,29 |
| 251 | 1.8 | 2,44±0,29 |
| | 18 | 2,0±0,31 |
| 275 | 1.8 | 2,08±0,15 |
| | 18 | 2±0,29 |

Пример 12.

Лекарственные формы соединений по изобретению.

Соединения по изобретению могут быть введены перорально, интраназально, внутримышечно или внутривенно в виде стандартных лекарственных форм, содержащих нетоксичные фармацевтически приемлемые носители.

Данные соединения могут вводиться пациенту в дозах, составляющих от 0,1 до 10 мг/кг веса тела в день, предпочтительно в дозах от 0,5 до 5 мг/кг один или более раз в день.

При этом следует отметить, что конкретная доза для каждого конкретного пациента будет зависеть от многих факторов, включая возраст, вес тела, пол, общее состояние здоровья и режим питания пациента, время и способ введения лекарственного средства, скорость его выведения из организма, а также тяжесть заболевания у данного пациента, проходящего лечение.

Фармацевтические композиции содержат соединения по изобретению в количестве, эффективном для достижения положительного результата, и могут быть введены в виде стандартных лекарственных форм (например, в твердой, полутвердой или жидкой формах), содержащих данное соединение в качестве активного ингредиента в смеси с носителем или наполнителем, пригодным для перорального, внутримышечного или внутривенного введения. Активный ингредиент может быть включен в композицию вместе с обычно используемыми нетоксичными фармацевтически приемлемыми носителями, пригодными для изготовления растворов, таблеток, пилюль, капсул, драже и любых других лекарственных форм.

В качестве наполнителей могут быть использованы различные вещества, такие как сахараиды, например глюкоза, лактоза или сахароза, маннит или сорбит, производные целлюлозы и/или фосфаты кальция, например трикальций фосфат или кислый фосфат кальция, в качестве связующего компонента

могут быть использованы такие, как крахмальная паста, например кукурузный, пшеничный, рисовый, картофельный крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и/или поливинилпирролидон. При необходимости могут быть использованы разрыхляющие агенты, такие как вышеупомянутые крахмалы и карбоксиметилкрахмал, поперечно сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

Также могут быть включены необязательные добавки, например агенты, регулирующие текучесть, и смазывающие агенты, такие как диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота и ее соли, такие как стеарат магния или стеарат кальция, и/или пропиленгликоль.

В качестве добавок могут быть также использованы стабилизаторы, загустители, красители и отдушки.

При приготовлении стандартной лекарственной формы количество активного ингредиента, используемого в комбинации с носителем, может варьироваться в зависимости от пациента, проходящего лечение, и от конкретного способа введения лекарственного средства.

Так, например, при использовании соединения в виде раствора для инъекций содержание активного агента в них составляет 0,01-5 мас.%. В качестве разбавителей могут быть использованы 0,9% раствор хлорида натрия, дистиллированная вода, раствор новокаина для инъекций, раствор Рингера, раствор глюкозы, специфические добавки для растворения. При введении в организм соединения в виде таблеток их количество составляет 5,0-500 мг на стандартную лекарственную форму.

Лекарственные формы соединений по изобретению для использования в соответствии с настоящим изобретением получают по стандартным методикам, таким как, например, процессы смешивания, гранулирования, формирование драже, растворение и лиофилизация.

Таблетированная форма.

Таблетированную форму получают, используя приведенные ниже ингредиенты:

| | | |
|---|------------------|------------------|
| <i>Активное вещество:</i> | | |
| Соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль | 10 мг | 100 мг |
| <i>Вспомогательные вещества:</i> | | |
| микрористаллическая целлюлоза | 70,55 мг | 95,90 мг |
| лактоза моногидрат | 67,50 мг | 99,00 мг |
| натрия гликолят крахмал | 0,75 мг | 1,50 мг |
| тальк | 0,60 мг | 1,20 мг |
| магния стеарат | 0,60 мг | 2,40 мг |
| Масса ядра таблетки | 150,00 мг | 300,00 мг |
| Оболочка | 4,50 мг | 9,00 мг |
| Масса таблетки | 154,50 мг | 309,00 мг |

Компоненты смешивают и прессуют для образования таблеток.

Суппозитории.

Пример состава суппозитория:

| | |
|---|--|
| Соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль | 1-100 мг |
| Масло какао | количество, необходимое для получения суппозитория |

При необходимости возможно изготовление ректальных, вагинальных и уретральных суппозитория с соответствующими наполнителями.

Раствор для инъекций.

Пример состава раствора для инъекций:

| | |
|---|---------|
| Соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль | 1-50 мг |
| Вода для инъекций | 2 мл |

Изготовление лекарственных форм.

Лекарственные формы соединений общей формулы I для использования в соответствии с настоящим изобретением получают по стандартным методикам, таким как, например, процессы смешивания, гранулирования, формирование драже, растворение и лиофилизация.

Таблетированная форма.

Таблетированную форму получают, используя приведенные ниже ингредиенты:

| | |
|--|-----------|
| Соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль | 100 мг |
| Крахмал картофельный | 20-50 мг |
| Магния стеарат | 3 мг |
| Аэросил | 1 мг |
| Лактоза | до 300 мг |

Компоненты смешивают и прессуют для образования таблеток весом 300 мг каждая.

Желатиновые капсулы.

Соединение общей формулы I или его соль - 100 мг,

Лактоза (сахар молочный), крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат - до получения массы содержимого капсулы 220 мг

Указанные выше ингредиенты смешивают, гранулируют, гранулы помещают в твердые желатиновые капсулы в количестве 220 мг.

Суппозитории.

Пример состава суппозитория:

| | |
|--|--|
| Соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль | 10-100 мг |
| Масло какао | количество, необходимое для получения суппозитория |

При необходимости возможно изготовление ректальных, вагинальных и уретральных суппозитория с соответствующими наполнителями.

Раствор для инъекций.

Пример состава раствора для инъекций:

| | |
|--|-----------|
| Соединение общей формулы I или его фармацевтически приемлемая соль | 10-100 мг |
| Вода для инъекций | 2 мл |

В качестве растворителя при приготовлении раствора для инъекций могут быть использованы 0,9% раствор натрия хлорида, дистиллированная вода, раствор новокаина. Форма выпуска - ампулы, флаконы, шприц-тюбики, "insert".

Состав 1 раствора для инъекций:

Соединение общей формулы I или его соль - 100 мг

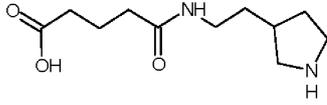
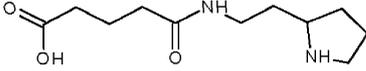
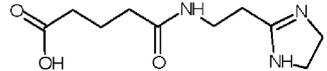
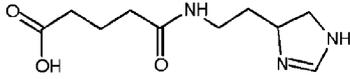
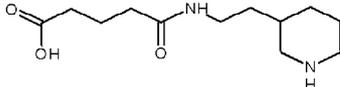
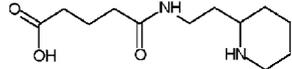
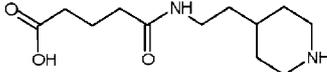
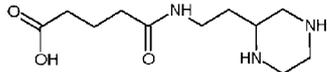
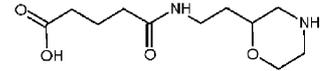
Вода дистиллированная - 5 мл

В качестве растворителя при приготовлении раствора для инъекций могут быть использованы 0,9% раствор натрия хлорида, изотонический фосфатный буфер. Форма выпуска - ампулы, флаконы, шприц-тюбики, "insert".

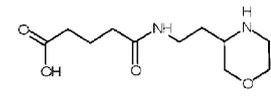
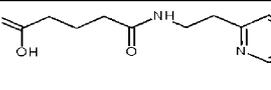
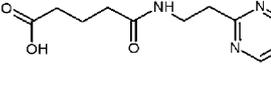
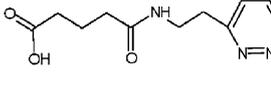
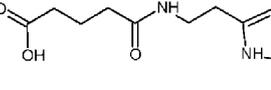
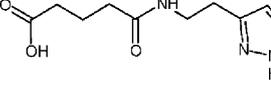
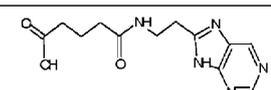
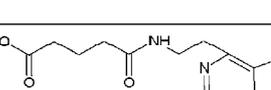
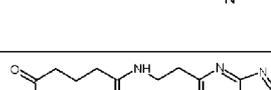
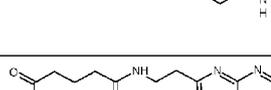
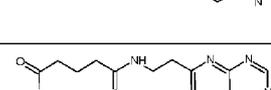
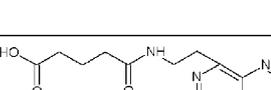
Возможно изготовление различных лекарственных форм для инъекций - стерильных растворов, стерильных порошков и таблеток.

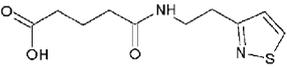
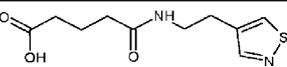
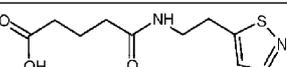
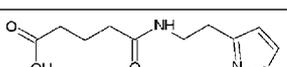
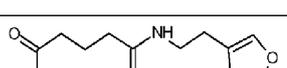
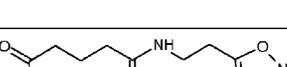
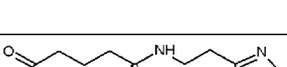
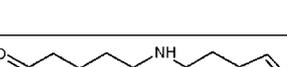
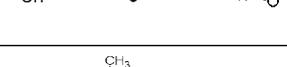
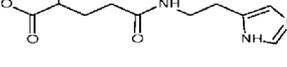
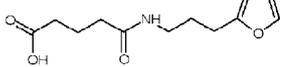
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из следующих соединений:

| Номер соединения | Формула |
|------------------|--|
| 1 |  |
| 2 |  |
| 3 |  |
| 4 |  |
| 5 |  |
| 6 |  |
| 7 |  |
| 8 |  |
| 9 |  |

035545

| | |
|----|--|
| 10 |  |
| 11 |  |
| 12 |  |
| 13 |  |
| 14 |  |
| 15 |  |
| 16 |  |
| 17 |  |
| 18 |  |
| 19 |  |
| 20 |  |
| 21 |  |

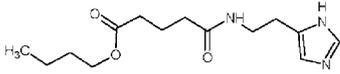
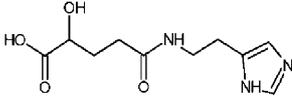
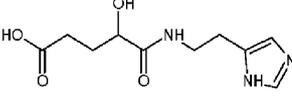
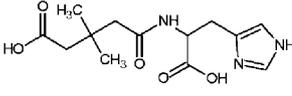
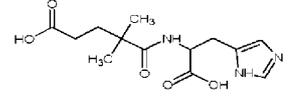
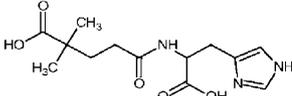
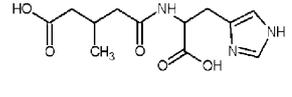
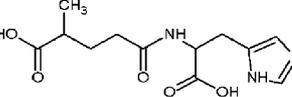
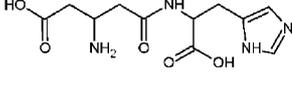
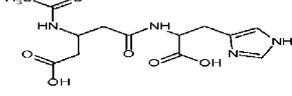
| | |
|----|--|
| 22 |  |
| 23 |  |
| 24 |  |
| 25 |  |
| 26 |  |
| 27 |  |
| 28 |  |
| 29 |  |
| 30 |  |
| 31 |  |
| 32 |  |
| 34 |  |

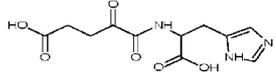
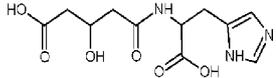
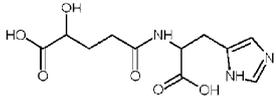
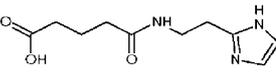
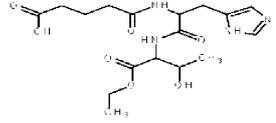
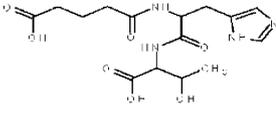
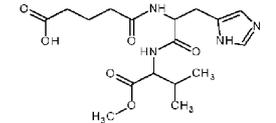
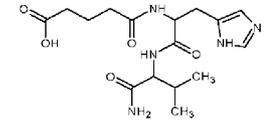
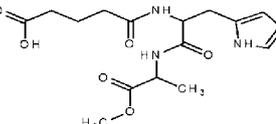
035545

| | |
|----|---|
| 35 | <p>Chemical structure 35: 6-(4-pyridyl)hexanamide. It consists of a hexanamide chain (HOOC-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-) attached to a 4-pyridyl ring.</p> |
| 36 | <p>Chemical structure 36: 6-(5-chloro-2-pyridyl)hexanamide. It consists of a hexanamide chain (HOOC-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-) attached to a 5-chloro-2-pyridyl ring.</p> |
| 37 | <p>Chemical structure 37: 6-(5-chloro-2-isoxazolyl)hexanamide. It consists of a hexanamide chain (HOOC-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-) attached to a 5-chloro-2-isoxazolyl ring.</p> |
| 38 | <p>Chemical structure 38: 6-(4-methoxy-2-isoxazolyl)hexanamide. It consists of a hexanamide chain (HOOC-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-) attached to a 4-methoxy-2-isoxazolyl ring.</p> |
| 39 | <p>Chemical structure 39: 6-(5-chloro-2-isoxazolyl)hexanamide. It consists of a hexanamide chain (HOOC-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-) attached to a 5-chloro-2-isoxazolyl ring.</p> |
| 40 | <p>Chemical structure 40: 6-(2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)hexanamide. It consists of a hexanamide chain (HOOC-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-) attached to a 2,3-dihydro-1H-indol-5-yl ring.</p> |
| 41 | <p>Chemical structure 41: 6-(4-pyridyl)hexanamide. It consists of a hexanamide chain (HOOC-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-) attached to a 4-pyridyl ring.</p> |
| 42 | <p>Chemical structure 42: 6-(5-methoxy-2-pyridyl)hexanamide. It consists of a hexanamide chain (HOOC-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-) attached to a 5-methoxy-2-pyridyl ring.</p> |
| 43 | <p>Chemical structure 43: 6-(1H-imidazol-2-yl)hexanamide. It consists of a hexanamide chain (HOOC-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-) attached to a 1H-imidazol-2-yl ring.</p> |
| 44 | <p>Chemical structure 44: 6-(1H-imidazol-2-yl)hexanamide. It consists of a hexanamide chain (HOOC-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-) attached to a 1H-imidazol-2-yl ring.</p> |

| | |
|----|--|
| 45 | <chem>CC(C)(C(=O)O)NCN1C=CN=C1</chem> |
| 46 | <chem>NC(=O)C(O)CNC1C=CN=C1</chem> |
| 47 | <chem>CC(=O)NC(C(=O)O)CNC1C=CN=C1</chem> |
| 48 | <chem>C1CN2CCCCC2N1C(=O)CCCC(=O)O</chem> |
| 49 | <chem>C1CN2CCCCC2N1C(=O)CCCC(=O)O</chem> |
| 50 | <chem>C1CN2CCCCC2N1C(=O)CCCC(=O)O</chem> |
| 51 | <chem>C1CN2CCCCC2N1C(=O)CCCC(=O)O</chem> |
| 52 | <chem>CC1=CNC=C1CNC(=O)CCCC(=O)O</chem> |
| 53 | <chem>C1C=NC=NC1CNC(=O)CCCC(=O)O</chem> |
| 54 | <chem>C1=CN=C(S1)CNC(=O)CCCC(=O)O</chem> |

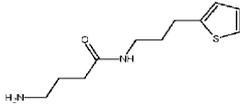
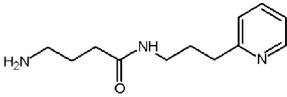
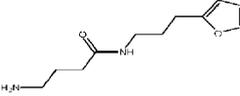
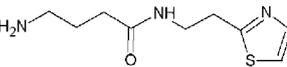
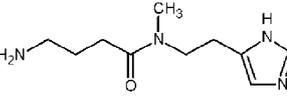
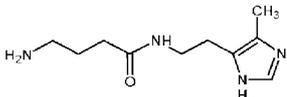
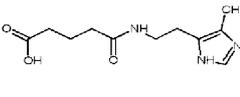
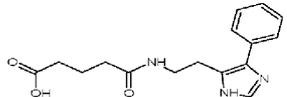
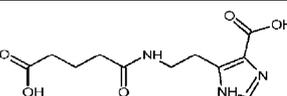
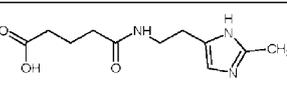
| | |
|----|---|
| 55 | <chem>CC1=CC=CC=C1COC(=O)CCCC(=O)NCC2=CN=CN2</chem> |
| 56 | <chem>NC(=O)CCCC(=O)NCC2=CN=CN2</chem> |
| 57 | <chem>CN(C)C(=O)CCCC(=O)NCC2=CN=CN2</chem> |
| 58 | <chem>CN(C)CCN(C)C(=O)CCCC(=O)NCC2=CN=CN2</chem> |
| 59 | <chem>ONC(=O)CCCC(=O)NCC2=CN=CN2</chem> |
| 60 | <chem>NC(=O)CCCC(=O)NCC2=CN=CN2</chem> |
| 61 | <chem>CCOC(=O)CCCC(=O)NCC2=CN=CN2</chem> |
| 62 | <chem>CC(C)OC(=O)CCCC(=O)NCC2=CN=CN2</chem> |
| 63 | <chem>CC(C)(C)OC(=O)CCCC(=O)NCC2=CN=CN2</chem> |
| 64 | <chem>CCCOC(=O)CCCC(=O)NCC2=CN=CN2</chem> |

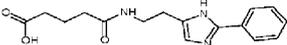
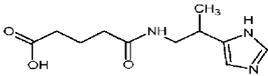
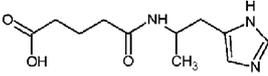
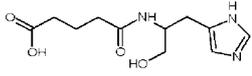
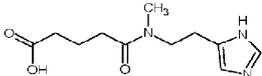
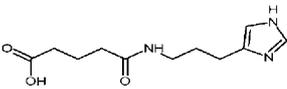
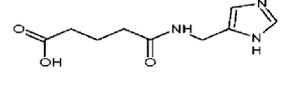
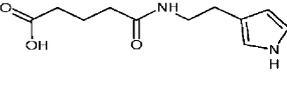
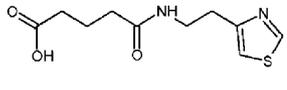
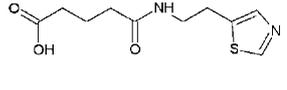
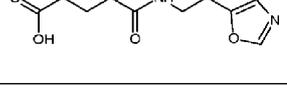
| | |
|----|--|
| 65 |  |
| 66 |  |
| 67 |  |
| 73 |  |
| 74 |  |
| 75 |  |
| 77 |  |
| 78 |  |
| 79 |  |
| 80 |  |

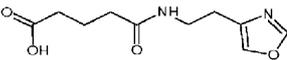
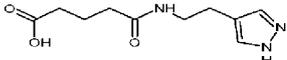
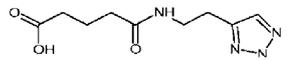
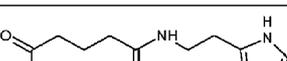
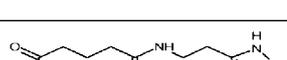
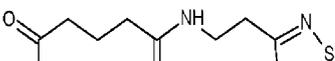
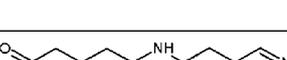
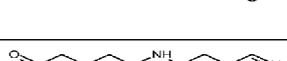
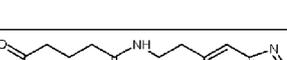
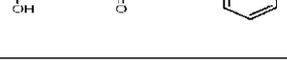
| | |
|----|--|
| 81 |  |
| 82 |  |
| 83 |  |
| 84 |  |
| 87 |  |
| 88 |  |
| 89 |  |
| 90 |  |
| 91 |  |

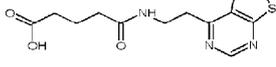
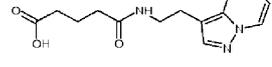
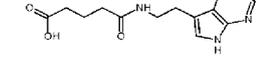
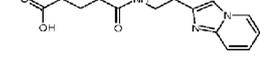
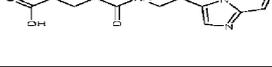
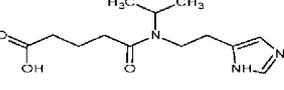
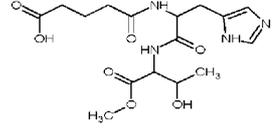
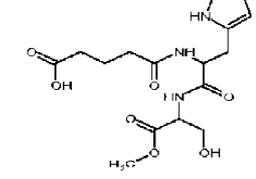
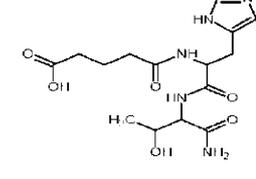
| | |
|-----|--|
| 92 | |
| 93 | |
| 94 | |
| 95 | |
| 96 | |
| 99 | |
| 100 | |
| 101 | |

035545

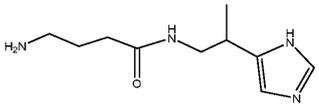
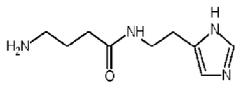
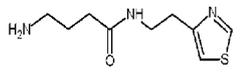
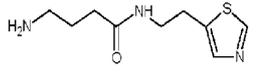
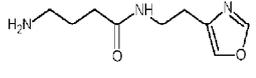
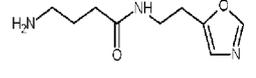
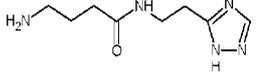
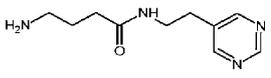
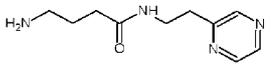
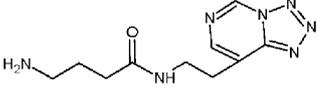
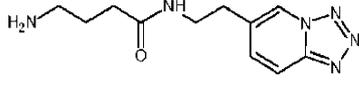
| | |
|-----|--|
| 102 |  <chem>NCCCC(=O)NCCC1=CC=CS1</chem> |
| 103 |  <chem>NCCCC(=O)NCCC1=CC=NC=C1</chem> |
| 104 |  <chem>NCCCC(=O)NCCC1=CC=CO1</chem> |
| 105 |  <chem>NCCCC(=O)NCC1=CN=C(S1)</chem> |
| 106 |  <chem>CN1C=NC=C1CCC(=O)NCCCCN</chem> |
| 107 |  <chem>CN1C=NC=C1CCC(=O)NCCCCN</chem> |
| 108 |  <chem>CN1C=NC=C1CCC(=O)NCCCCN</chem> |
| 109 |  <chem>C1=CC=C(C=C1)C2=NC=NC=C2CCC(=O)NCCCCN</chem> |
| 110 |  <chem>OC(=O)C1=NC=NC=C1CCC(=O)NCCCCN</chem> |
| 111 |  <chem>CN1C=NC=C1CCC(=O)NCCCCN</chem> |

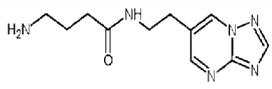
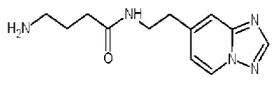
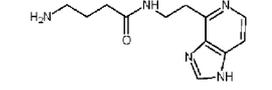
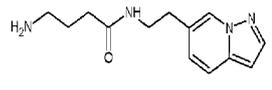
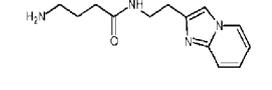
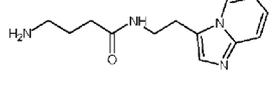
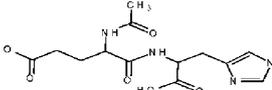
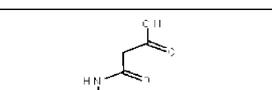
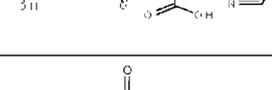
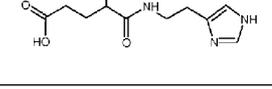
| | |
|-----|--|
| 112 |  |
| 114 |  |
| 115 |  |
| 116 |  |
| 117 |  |
| 118 |  |
| 119 |  |
| 120 |  |
| 121 |  |
| 122 |  |
| 123 |  |

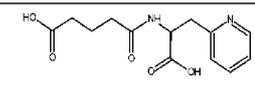
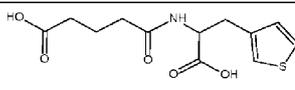
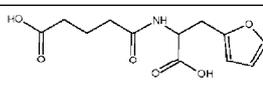
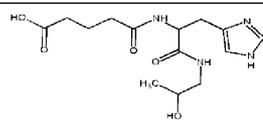
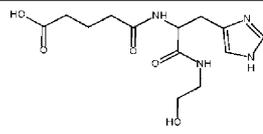
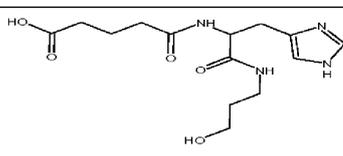
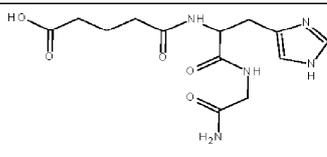
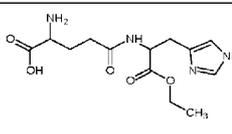
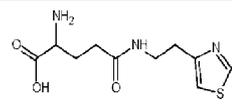
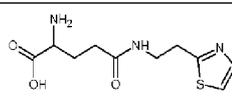
| | |
|-----|--|
| 124 |  |
| 125 |  |
| 126 |  |
| 127 |  |
| 128 |  |
| 129 |  |
| 130 |  |
| 131 |  |
| 132 |  |
| 133 |  |
| 134 |  |
| 135 |  |

| | |
|-----|--|
| 136 |  |
| 137 |  |
| 138 |  |
| 139 |  |
| 140 |  |
| 141 |  |
| 148 |  |
| 149 |  |
| 150 |  |

035545

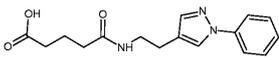
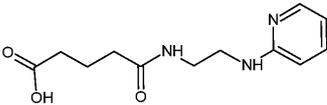
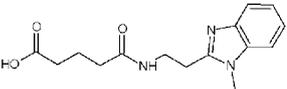
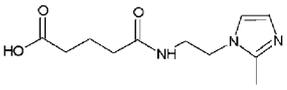
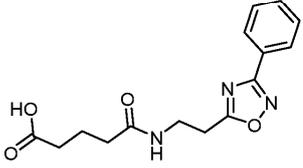
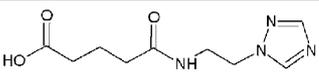
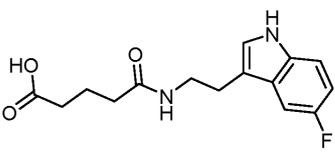
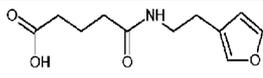
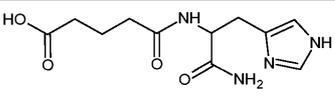
| | |
|-----|--|
| 153 |  |
| 154 |  |
| 155 |  |
| 156 |  |
| 157 |  |
| 158 |  |
| 159 |  |
| 160 |  |
| 161 |  |
| 162 |  |
| 163 |  |

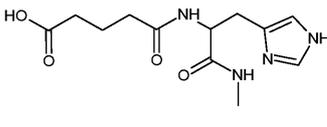
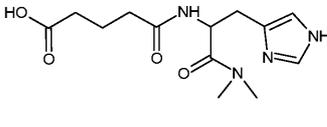
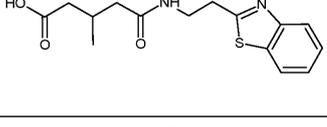
| | |
|-----|--|
| 164 |  |
| 165 |  |
| 166 |  |
| 167 |  |
| 168 |  |
| 169 |  |
| | |
| 171 |  |
| 172 |  |
| 173 |  |
| 174 |  |

| | |
|-----|--|
| 175 |  |
| 176 |  |
| 177 |  |
| 181 |  |
| 182 |  |
| 183 |  |
| 184 |  |
| 189 |  |
| 190 |  |
| 191 |  |

| | |
|-----|--|
| 192 | <chem>NC(CCCC(=O)NCCc1nc2ccccc2s1)C(=O)O</chem> |
| 193 | <chem>CN1C=NC=C1CC(CCCC(=O)N)C(=O)O</chem> |
| 194 | <chem>C1=CN=CNC1CC(CCCC(=O)N)C(=O)O</chem> |
| 195 | <chem>C1=CN=C2C=CC=CN2N1CC(CCCC(=O)N)C(=O)O</chem> |
| 196 | <chem>CC(=O)N1C=NC=C1CC(CCCC(=O)N)C(=O)O</chem> |
| 197 | <chem>C1=CN=C(C)N1CC(CCCC(=O)N)C(=O)O</chem> |
| 198 | <chem>CC(C)(C)C1=CN=C(C)N1CC(CCCC(=O)N)C(=O)O</chem> |
| 199 | <chem>C1=NC=C(N1)CC(CCCC(=O)N)C(=O)O</chem> |
| 200 | <chem>C1=NC=C2C=CC=CN2N1CC(CCCC(=O)N)C(=O)O</chem> |
| 201 | <chem>CN1C=NC=C1CC(CCCC(=O)N)C(=O)O</chem> |

035545

| | |
|-----|--|
| 202 |  |
| 203 |  |
| 204 |  |
| 205 |  |
| 206 |  |
| 207 |  |
| 208 |  |
| 210 |  |
| | |
| 337 |  |

| | |
|-----|--|
| 338 |  |
| 339 |  |
| 340 |  |
| 341 |  |

2. Способ профилактики или лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов или роду респировирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов, включающий введение пациенту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1.

3. Способ по п.2, где вирус, принадлежащий роду пневмовирусов, представляет собой респираторно-синцитиальный вирус, вирус, принадлежащий роду метапневмовирусов, представляет собой метапневмовирус человека, и вирус, принадлежащий роду респировирусов, представляет собой парагрипп.

4. Способ по п.2, где семейство аденовирусов включает род Мастаденовирус, к которому относится аденовирус человека.

5. Способ профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита, включающий введение пациенту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1.

6. Способ профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов или роду респировирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов, включающий введение пациенту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1.

7. Способ по п.6, где осложнение представляет собой фарингит, назофарингит, тонзиллит, ларингит, ларинготрахеит, ларинготрахеобронхит, бронхит, бронхиолит, пневмонию или обструктивный синдром дыхательных путей.

8. Способ профилактики или лечения ринореи, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита или обструктивного синдрома дыхательных путей, включающий введение пациенту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1.

9. Способ по любому из пп.2-8, где соединение вводят в твердой лекарственной форме.

10. Способ по любому из пп.2-8, где эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли составляет 0,1-10 мг/кг массы тела.

11. Способ по любому из пп.2-8, где эффективное количество представляет собой разовую дозу соединения, составляющую 2-300 мг.

12. Способ по любому из пп.2-8, где соединение вводят от 3 до 14 дней.

13. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов или роду респировирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов, содержащая эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 и фармацевтически приемлемые носители и наполнители.

14. Композиция по п.13, где вирус, принадлежащий роду пневмовирусов, представляет собой респираторно-синцитиальный вирус, вирус, принадлежащий роду метапневмовирусов, представляет собой метапневмовирус человека, и вирус, принадлежащий роду респировирусов, представляет собой парагрипп.

15. Композиция по п.13, где семейство аденовирусов включает род Мастаденовирус, к которому относится аденовирус человека.

16. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита, содержащая эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 и

фармацевтически приемлемые носители и наполнители.

17. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов или роду респиривирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов, содержащая эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 и фармацевтически приемлемые носители и наполнители.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, где осложнение представляет собой фарингит, назофарингит, тонзиллит, ларингит, ларинготрахеит, ларинготрахеобронхит, бронхит, бронхиолит, пневмонию или обструктивный синдром дыхательных путей.

19. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения ринореи, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита или обструктивного синдрома дыхательных путей, содержащая эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 и фармацевтически приемлемые носители и наполнители.

20. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 для производства лекарственного средства для профилактики или лечения заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов или роду респиривирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов.

21. Применение по п.20, где вирус, принадлежащий роду пневмовирусов, представляет собой респираторно-синцитиальный вирус, вирус, принадлежащий роду метапневмовирусов, представляет собой метапневмовирус человека, вирус, принадлежащий роду респиривирусов, представляет собой парагрипп.

22. Применение по п.20, где семейство аденовирусов включает род Мастаденовирус, к которому относится аденовирус человека.

23. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 для профилактики или лечения обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза, конъюнктивита, гастроэнтерита, гепатита, миокардита.

24. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 для профилактики или лечения осложнений при инфекционных заболеваниях, вызываемых РНК-содержащими вирусами, принадлежащими роду метапневмовирусов, роду пневмовирусов или роду респиривирусов, и/или ДНК-содержащими вирусами, принадлежащими семейству аденовирусов.

25. Применение по п.24, где осложнение представляет собой фарингит, назофарингит, тонзиллит, ларингит, ларинготрахеит, ларинготрахеобронхит, бронхит, бронхиолит, пневмонию или обструктивный синдром дыхательных путей.

26. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 для профилактики или лечения ринореи, ларингита, ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита или обструктивного синдрома дыхательных путей.

27. Способ получения соединения, относящегося к моноамиду дикарбоновой кислоты, или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, выбранного из соединений 1-29, 32-42, 46, 47, 49-54, 79-81, 84, 108-112, 114-116, 118-140, 171, 172, 174-177, 181-184, 189-192, 195-208, 210 и 337-341, включающий взаимодействие соответствующего ангидрида с амином в подходящем органическом растворителе необязательно в присутствии органического основания.

28. Способ получения соединения, относящегося к C_1 - C_6 -алкиламиду, или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, выбранного из соединений 117 и 141, включающий взаимодействие соответствующего амина, содержащего C_1 - C_6 -алкильный заместитель по аминогруппе, с глутаровым ангидридом в органическом растворителе.

29. Способ получения соединения, относящегося к амиду дикарбоновой кислоты, содержащему в глутариловом остатке карбоксильную группу, замещенную C_1 - C_6 -алкилом, или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, выбранного из соединений 61, 62, 64 и 65, включающий:

(a) взаимодействие соответствующего ангидрида с амином в подходящем органическом растворителе;

(b) суспендирование полученного амида в C_1 - C_6 -спирте, добавление по каплям триметилхлорсилана при комнатной температуре.

30. Способ получения соединения, относящегося к амиду дикарбоновой кислоты, содержащему в глутариловом остатке карбоксильную группу, замещенную C_1 - C_6 -алкилом, или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, выбранного из соединений 55 и 63, включающий:

(a) синтез моно- C_1 - C_6 -сложного эфира глутаровой кислоты из глутарового ангидрида и соответствующего C_1 - C_6 -спирта методом активированных N-оксисукцинимидных эфиров в безводном органическом растворителе;

(b) взаимодействие полученного C_1 - C_6 -сложного эфира глутаровой кислоты с соответствующим амином в присутствии конденсирующего агента в органическом растворителе.

31. Способ по п.30, где конденсирующим агентом является 1,1'-карбонилдиимидазол.

32. Способ получения соединения, относящегося к глутарамиду, содержащему в глутариловом остатке один или два радикала метил при одном атоме углерода, или его фармацевтически приемлемой

соли по п.1, выбранного из соединений 30, 31, 43-45, 73-75 и 77, 78, включающий:

(a) раскрытие моно- или диметилзамещенного глутарового ангидрида путем перемешивания его в метаноле при комнатной температуре в течение 24 ч;

(b) введение во взаимодействие моно- или диметилзамещенного монометилового эфира глутаровой кислоты с соответствующим амином в органическом растворителе в присутствии конденсирующего агента.

33. Способ по п.32, где органическим растворителем является N,N-диметилформамид и конденсирующим агентом является 1,1'-карбонилдиимидазол.

34. Способ получения соединения, относящегося к амиду дикарбоновой кислоты, содержащему в глутариловом остатке в качестве заместителя гидроксильную группу в α -положении, или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, выбранного из соединений 66, 67, 82 и 83, включающий:

(a) получение 5-оксотетрагидрофуран-2-карбонил хлорида из 5-оксотетрагидрофурана-2-карбоновой кислоты путем ее взаимодействия с оксалилхлоридом в органическом растворителе при охлаждении;

(b) взаимодействие 5-оксотетрагидрофуран-2-карбонил хлорида с соответствующим амином в органическом растворителе в присутствии поташа, с последующим гидролизом лактона в присутствии щелочи до целевого амида.

35. Способ получения соединения, относящегося к глутариловому производному дипептида, или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, выбранного из соединений 87-96, 148-150, 193 и 194, включающий:

(a) синтез дипептидов исходя из ди-Вос-защищенного гистидина и соответствующей аминокислоты методом активированных паранитрофениловых эфиров в N,N-диметилформамиде;

(b) снятие Вос-защиты обработкой защищенного дипептида трифторуксусной кислотой;

(c) добавление глутарового ангидрида к трифторацетатному производному дипептида в N,N-диметилформамиде в присутствии 2 экв. N-метилморфолина.

36. Способ получения соединения, относящегося к производному γ -аминомасляной кислоты и соответствующего амина, или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, выбранного из соединений 100-107 и 153-169, включающий:

(a) получение имидазолид N-Вос- γ -аминомасляной кислоты путем взаимодействия N-Вос- γ -аминомасляной кислоты с 1,1'-карбонилдиимидазолом в среде безводного органического растворителя;

(b) введение имидазолида N-Вос- γ -аминомасляной кислоты во взаимодействие с соответствующим амином при нагревании в среде безводного органического растворителя.

37. Способ получения соединения, относящегося к производному глутаминовой кислоты по γ -карбоксильной группе и соответствующего амина, или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, выбранного из соединений 171 и 173, методом активированных N-оксисукцинимидных эфиров, включающий взаимодействие N-оксисукцинимидного эфира соответствующей кислоты с соответствующим амином при комнатной температуре в среде безводного органического растворителя.

