



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 202 543** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 211/90, 409/14, 413/12, 207/14, 417/14, A 61 K 31/38**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

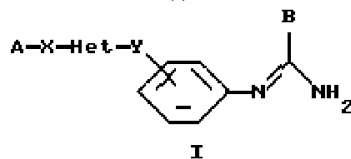
(21), (22) Заявка: 2000101328/04, 15.06.1998
(24) Дата начала действия патента: 15.06.1998
(30) Приоритет: 20.06.1997 FR 9707701
(43) Дата публикации заявки: 27.09.2001
(46) Дата публикации: 20.04.2003
(56) Ссылки: WO 9505363, 23.02.1995. WO 9601817, 25.01.1996. WO 9313055, 08.07.1993. ТРИНУС Ф.П. Фармако-терапевтический справочник. - Киев: Здоровья, 1989, с. 582.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 20.01.2000
(86) Заявка РСТ: FR 98/01250 (15.06.1998)
(87) Публикация РСТ: WO 98/58934 (30.12.1998)
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Н.Г. Лебедевой, рег.№ 0112

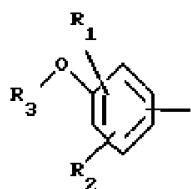
(71) Заявитель: СОСЬЕТЕ ДЕ КОНСЕЙ ДЕ РЕШЕРШ Э Д'АППЛИКАСЬОН СЪЕНТИФИК (С.К.Р.А.С.) (FR)
(72) Изобретатель: ОВЭН Серж (FR), ХАРНЕТТ Джеремиах (FR), БИГГ Денни (FR), ШАБРИЕ ДЕ ЛЯЗОННЬЕР Пьер-Этьенн (FR)
(73) Патентообладатель: СОСЬЕТЕ ДЕ КОНСЕЙ ДЕ РЕШЕРШ Э Д'АППЛИКАСЬОН СЪЕНТИФИК (С.К.Р.А.С.) (FR)
(74) Патентный поверенный: Лебедева Наталья Георгиевна

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ 2-(ИМИНОМЕТИЛ)АМИНОФЕНИЛА, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, СОЕДИНЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ**

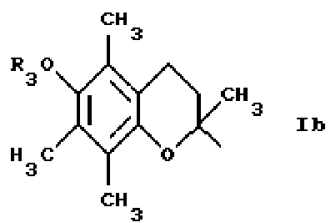
(57) Изобретение относится к 2-(иминометил)аминофенильным производным общей формулы I, где А ароматический остаток формулы Ia, R₁ и R₂ независимо H, галоген, OH, линейный или разветвленный C₁-C₆ алкил, линейный или разветвленный C₁-C₆ алкоксил, R₃ -H, линейный или разветвленный C₁-C₆ алкил, или -COR₄, где R₄ -C₁-C₆ алкил или остаток Ib, в линейный или разветвленный C₁-C₆ алкил или пятичленный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбираемых из O, S, N, и в частности: тиофен, фуран, пиррол или тиазол, атомы углерода которых незамещены или замещены одной или несколькими группами, выбираемыми из линейного или разветвленного C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкоксила или галогена; X-CO-N(R₃)-X', -NH-CO-X', -CH=, -CO- или связь, причем X' означает -(CH₂)_n, где n = 0-6; Y означает -Y', -Y'-NH-CO-, -CO-Y',

Y'-CO-, -N(R₃)-Y', -Y-N(R₃)-, Y'-CH₂-N(R₃)-CO-, -Y'-O-, -Y'-O-Y', - или связь, причем Y' означает -(CH₂)_n, где n = 0-6; Het-пиррол, пирролидин, фуран, тиофен, имидазол, имидазолин, оксазол, изоксазол, оксазолин, изоксазолин, тиазол, тиазолин, тиазолидин, тиазолидинон, азетидин, пиперидин, имидазолидиндион, имидазолидинон. Соединения I обладают одновременно активностью в отношении ингибирования NO-синтазы и ингибирования перокисления липидов. 5 с. и 10 з. п.ф-лы.





Ia



Ib

RU 2202543 C2

RU 2202543 C2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 202 543** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 211/90, 409/14,**
413/12, 207/14, 417/14, A 61 K
31/38

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

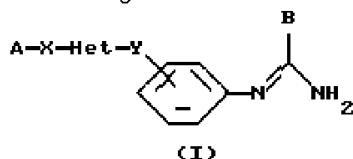
(21), (22) Application: 2000101328/04, 15.06.1998
(24) Effective date for property rights: 15.06.1998
(30) Priority: 20.06.1997 FR 9707701
(43) Application published: 27.09.2001
(46) Date of publication: 20.04.2003
(85) Commencement of national phase: 20.01.2000
(86) PCT application:
FR 98/01250 (15.06.1998)
(87) PCT publication:
WO 98/58934 (30.12.1998)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. N.G. Lebedevoy, reg.№ 0112

(71) Applicant:
SOS'ETE DE KONSEJ DE RESHERSh Eh
D'APPLIKAS'ON S'ENTIFIK (S.K.R.A.S.) (FR)
(72) Inventor: OVEhN Serzh (FR),
KhARNETT Dzheremiakh (FR), BIGG Denni
(FR), ShABRIE DE LJAZONN'ER P'er-Eht'enn
(FR)
(73) Proprietor:
SOS'ETE DE KONSEJ DE RESHERSh Eh
D'APPLIKAS'ON S'ENTIFIK (S.K.R.A.S.) (FR)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

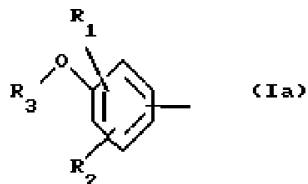
(54) DERIVATIVES OF 2-(IMINOMETHYL)AMINOPHENYL, METHODS OF SYNTHESIS, PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical technology, biochemistry, pharmacy.
SUBSTANCE: invention relates to 2-(iminomethyl)amino-phenyl derivatives of the general formula (I) where A is



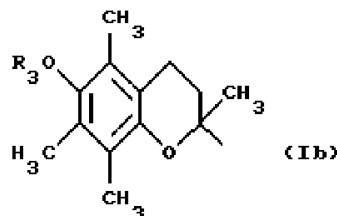
aromatic residue of the formula (Ia); R₁ and R₂ mean



independently hydrogen, halogen atom, hydroxyl-group, linear or branched C₁-C₆-alkyl, linear or branched C₁-C₆-alkoxyl; R₃ is hydrogen atom, linear or branched C₁-C₆-alkyl or -COR₄ where R₄ is -C₁-C₆-alkyl or residue of the formula (Ib); B means linear

or

branched -alkyl



I or 5-membered heterocycle including 1-4 heteroatoms taken among O, S, N and, in part: thiophene, furan, pyrrol or thiazole where carbon atoms are unsubstituted or substituted with one or some groups taken among linear or branched C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxyl or halogen atom; X means -CO-C₁-C₆-X', -NH-CO-X', CH=, -CO- or linkage being X' means N(R₃) where n = 0-6; Y means -Y', -Y'-NH-CO-, -CO-Y', -Y'-CO-, -(CH₂)_n-Y', -Y'-N(R₃)-, Y'-CH₂-N(R₃)-CO-, -Y'-O-, -Y'-O-Y' or linkage being Y' means

$-(CH_2)_n-$ where $n = 0-6$; Het means pyrrol,
 pyrrolidine, furan, thiophene, imidazole,
 imidazoline, oxazole, isoxazole, oxazoline,
 isoxazoline, thiazole, thiazoline,
 thiazolidine, thiazolidinone, azethidine,
 piperidine, imidazoli- dinedione,

imidazolidinone. Compounds of the formula
 (I) show simultaneous activity as inhibitors
 of NO-synthase activity and lipid
 peroxidation. EFFECT: improved method of
 synthesis, valuable biochemical properties
 of compounds. 14 cl

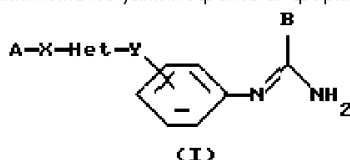
RU 2 2 0 2 5 4 3 C 2

RU ? 2 0 2 5 4 3 C 2

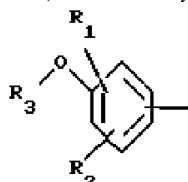
Текст описания в факсимильном виде (см. чертежи) Т Т Ти

Формула изобретения:

1. Производные
2-(иминометил)аминофенила формулы (I)

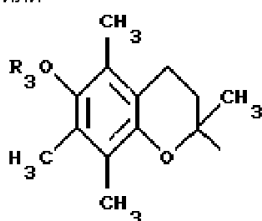


в которой А означает ароматический остаток, соответствующий структурам



где R₁ и R₂ независимо означают атом водорода, атом галогена, гидроксил, линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода, линейный или разветвленный алкоксил с 1-6 атомами углерода;

R₃ означает атом водорода, линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода или радикал -COR₄, где R₄ означает алкил с 1-6 атомами углерода;



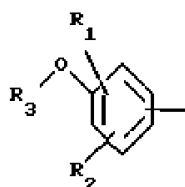
В означает линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода или пятичленный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбираемых из O, S, N, и в частности, тиофен, фуран, пиррол или тиазол, атомы углерода которых незамещены или замещены одной или несколькими группами, выбираемыми из линейного или разветвленного алкила с 1-6 атомами углерода, алкоксила с 1-6 атомами углерода или галогена;

X означает -CO-N(R₃)-X', -NH-CO-X', -CH=, -CO- или связь, причем X' означает -(CH₂)_n, где n = 0-6;

Y означает -Y', -Y'-NH-CO-, -CO-Y', Y'-CO-, -N(R₃)-Y', -Y-N(R₃)-, Y'-CH₂-N(R₃)-CO-, -Y'-O-, -Y'-O-Y', или связь, причем Y' означает -(CH₂)_n, где n = 0-6;

Het означает пиррол, пирролидин, фуран, тиофен, имидазол, имидазолин, оксазол, изоксазол, оксазолин, изоксазолин, тиазол, тиазолин, тиазолидин, тиазолидинон, азетидин, пиперидин, имидазолидиндион, имидазолидинон.

2. Производные формулы (I) по п.1, в которой А означает ароматический остаток, соответствующий структуре



где R₁ и R₂ независимо означают линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода или линейный или разветвленный алкоксил с 1-6 атомами углерода;

R₃ означает атом водорода или линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода;

В означает пятичленный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбираемых из O, S, N, и более конкретно, тиофен, фуран, пиррол или тиазол, атомы углерода которых незамещены или замещены одной или несколькими группами, выбираемыми из линейного или разветвленного алкила с 1-6 атомами углерода, алкоксила с 1-6 атомами углерода или галогена; X означает -NH-CO-X', -CH=, -CO- или связь, причем X' означает -(CH₂)_n, где n = 0-6; Y означает -Y', -Y'-NH-CO-, Y'-CO-, -Y'-O-, -Y'-O-Y', или связь, причем Y' означает -(CH₂)_n, где n = 0-6; Het - пиррол, пирролидин, фуран, тиофен, имидазол, имидазолин, оксазол, изоксазол, оксазолин, изоксазолин, тиазол, тиазолин, тиазолидин, тиазолидинон, азетидин, пиперидин, имидазолидиндион, имидазолидинон.

3. Соединения по п.2, отличающиеся тем, что В означает тиофеновый цикл, атомы углерода которого незамещены или замещены одной или несколькими группами, выбираемыми из линейного или разветвленного алкила с 1-6 атомами углерода, алкоксила с 1-6 атомами углерода или галогена.

4. Производные формулы (I) по одному из пп.1-3, представляющие собой следующие соединения:

N-(3,5-ди-трет.

-бутил-4-гидроксифенил)-5-[4-{имино(2-тиенил) метиламино} фенил]-2-фуранкарбоксамидгидроид;

3-(3,5-ди-трет.

-бутил-4-гидроксифенил)-1-[4-{имино(2-тиенил) метиламино} фенил]-2,5-имидазолидиндионгидрохлорид;

2-(3,5-ди-трет.

-бутил-4-гидроксифенил)-3-[4-{имино(2-тиенил) метиламино} фенил]-4-тиазолидиндионгидрохлорид;

5-[(3,5-ди-трет.

-бутил-4-гидроксифенил)метил]-1-метил-3-[4-{имино(2-тиенил)метиламино} фенил]-2,4-имидазолидиндионфумарат;

2-(S)-4-(S)-N-[4-гидрокси-3,5-бис(1,1-диметилэтил)фенил]-4-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенокси}пролинамидгидрохлорид;

N-[4-гидрокси-3,5-бис(1,1-диметилэтил)фенил]-2-(R,

S)-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенил}-4-(R)-тиазолидинкарбоксамидфумарат;

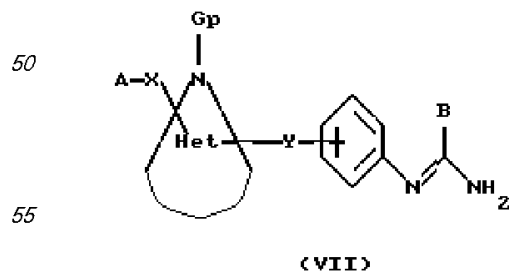
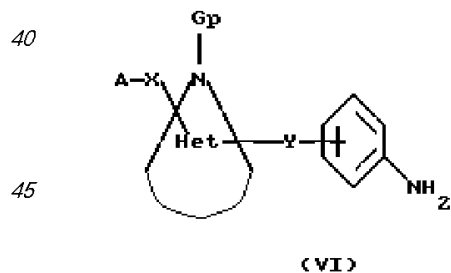
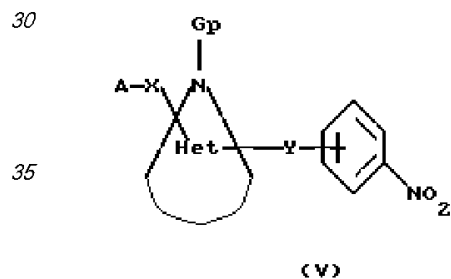
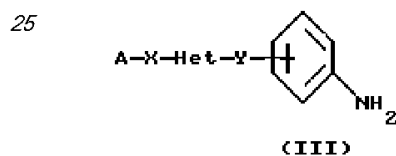
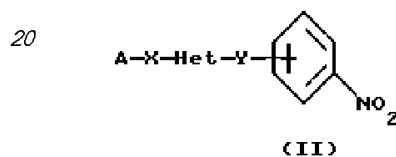
N-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидрокси фенил]-2-{

4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенил}-4-тиазолкарбоксамидгидроид;

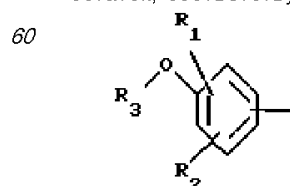
N-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидрокси фенил]-4-гидрокси фенил

нил] -4-(S)-{
4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]феноксипирролидин-2-(R)-карбоксамидгидрохлорид;
гидрохлорид метилового эфира
1-[(3,4-дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2Н-[1]-бензопиран-2-ил)карбонил]-4-(S)-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]феноксипирролидин-2-(S)-карбоновой кислоты;
1-[(3,4-дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2Н-[1]-бензопиран-2-ил)карбонил]-3-(S)-{
4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]-феноксипирролидингидрохлорид;
3-{
[(3,4-дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2Н-[1]-бензопиран-2-ил)карбонил]амино}-1-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенил}пирролидин;
4-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-{
4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]бензоил}-N-метил-1Н-имидазол-2-метанамигидрохлорид;
N-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1-{
4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенил}-1Н-пиррол-2-карбоксамидгидрохлорид;
1-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-3-{
[4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенил]карбонил}-2-имидазолидингидрохлорид;
3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-4,5-дигидро-N-{
4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенил}-5-изоксазоламидгидрохлорид;
4-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-{
4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенил}-N-метил-2-тиазолметанамигидрохлорид;
4-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-{
4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенил}-N-метил-1Н-имидазол-2-метанамигидрохлорид;
3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-4,5-дигидро-5-{
2-[(имино(2-тиенил)метил)амино]феноксипирролидингидрохлорид;
1-{
[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]амино}карбонил}-3-{
4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]феноксипирролидингидрохлорид;
1-(2-гидрокси-5-метоксибензоил)-3-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]феноксипирролидингидрохлорид;
1-[(3,4-дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2Н-[1]-бензопиран-2-ил)карбонил]-4-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]феноксипирролидингидрохлорид;
1-[(3,4-дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2Н-[1]-бензопиран-2-ил)карбонил]-3-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]феноксипирролидингидрохлорид;
или одну из их солей или один из их энантиомеров.
5. Производные формулы (I) по одному из пп.1-4, представляющие собой следующие соединения:
3-(3,5-ди-трет.
-бутил-4-гидроксифенил)-1-[4-{имино(2-тиенил)метиламино}фенил]-2,5-имидазолидингидрохлорид;
2-(3,5-ди-трет.
-бутил-4-гидроксифенил)-3-[4-{имино(2-тиенил)

метиламино}
фенил]-4-тиазолидингидрохлорид;
5-[(3,5-ди-трет.
-бутил-4-гидроксифенил)метил]-1-метил-3-[4-{имино(2-тиенил)метиламино}фенил]-2,4-имидазолидингидрохлорид;
2-(S)-4-(S)-N-[4-гидрокси-3,5-бис(1,1-диметилэтил)фенил]-4-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]феноксипирролидингидрохлорид;
5,6-дигидро-N-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенил}-1-(2Н)-пиридинкарбоксамидгидрохлорид;
N-[4-гидрокси-3,5-бис(1,1-диметилэтил)фенил]-2-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенил}-4-тиазолкарбоксамидгидрохлорид;
или одну из их солей или один из их энантиомеров.
6. Соединения общей формулы (II), (III), (V), (VI) и (VII)

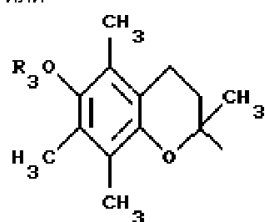


в которых А означает ароматический остаток, соответствующий структурам



где R_1 и R_2 независимо означают атом водорода, атом галогена, гидроксильный, линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода, линейный или разветвленный алкоксил с 1-6 атомами углерода;

R_3 означает атом водорода, линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода или радикал $-COR_4$, где R_4 означает алкил с 1-6 атомами углерода;



В означает линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода или пятичленный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбираемых из O, S, N, и в частности, тиофен, фуран, пиррол или тиазол, атомы углерода которых незамещены или замещены одной или несколькими группами, выбираемыми из линейного или разветвленного алкила с 1-6 атомами углерода, алкоксила с 1-6 атомами углерода или галогена;

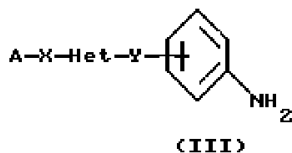
X означает $-CO-N(R_3)-X'$, $-NH-CO-X'$, $-CH=$, $-CO-$ или связь, причем X' означает $-(CH_2)_n-$, где $n = 0-6$;

Y означает $-Y'$, $-Y'-NH-CO-$, $-CO-Y'$, $Y'-CO-$, $-N(R_3)-Y'$, $-Y'-N(R_3)-$, $Y'-CH_2-N(R_3)-CO-$, $-Y'-O-$, $-Y'-O-Y'$, - или связь, причем Y' означает $-(CH_2)_n-$, где $n = 0-6$;

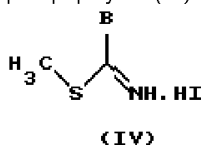
Het означает пиррол, пирролидин, фуран, тиофен, имидазол, имидазолин, оксазол, изоксазол, оксазолин, изоксазолин, тиазол, тиазолин, тиазолидин, тиазолидинон, азетидин, пиперидин, имидазолидинион, имидазолидинон.

Gp означает защитную для аминной функции группу, предпочтительно отщепляемую в безводной кислой среде, такую, как, например, трет.-бутил-карбамат, трихлорэтилкарбамат или триметилсилилэтилкарбамат, или же трифенилметил, представляющие собой промышленные продукты.

7. Способ получения производных 2-(иминометил)аминофенила общей формулы (I) по п. 1, отличающийся тем, что проводят конденсацию предпочтительно в смеси изопропанола с диметилформамидом, при комнатной температуре, производных анилина общей формулы (III)

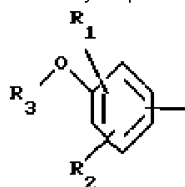


с S-алкилтиоимидатными производными общей формулы (IV)



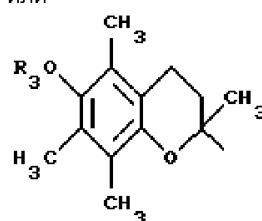
с получением целевых соединений общей формулы (I), причем соединениями общей формулы (I), (III) и (IV) являются такие, что

A означает ароматический остаток, соответствующий структурам:



где R_1 и R_2 независимо означают атом водорода, атом галогена, гидроксильный, линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода, линейный или разветвленный алкоксил с 1-6 атомами углерода;

R_3 означает атом водорода, линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода или радикал $-COR_4$, где R_4 означает алкил с 1-6 атомами углерода;



В означает линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода, или пятичленный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбираемых из O, S, N, в частности, тиофен, фуран, пиррол или тиазол, атомы углерода которых незамещены или замещены одной или несколькими группами, выбираемыми из линейного или разветвленного алкила с 1-6 атомами углерода, алкоксила с 1-6 атомами углерода или галогена;

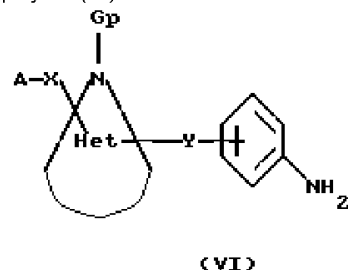
X означает $-CO-N(R_3)-X'$, $-NH-CO-X'$, $-CH=$, $-CO-$ или связь, причем X' означает $-(CH_2)_n-$, где $n = 0-6$;

Y означает $-Y'$, $-Y'-NH-CO-$, $-CO-Y'$, $Y'-CO-$, $-N(R_3)-Y'$, $-Y'-N(R_3)-$, $Y'-CH_2-N(R_3)-CO-$, $-Y'-O-$, $-Y'-O-Y'$, или связь, причем Y' означает $-(CH_2)_n-$, где $n = 0-6$;

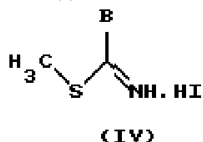
Het означает пиррол, пирролидин, фуран, тиофен, имидазол, имидазолин, оксазол, изоксазол, оксазолин, изоксазолин, тиазол, тиазолин, тиазолидин, тиазолидинон, азетидин, пиперидин, имидазолидинион, имидазолидинон.

8. Способ получения производных 2-(иминометил)аминофенила общей формулы (I) по п.1, гетероцикл которых Het включает по крайней мере один атом азота, отличающийся тем, что приводят две следующие стадии:

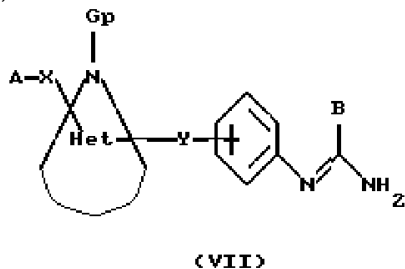
конденсацию, предпочтительно в смеси изопропанола с диметилформамидом и при комнатной температуре, соединения общей формулы (VI)



с соединением общей формулы (IV)

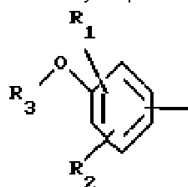


с получением соединения общей формулы (VII)



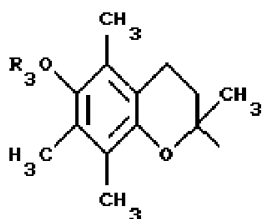
отщепление защитной группы Gp от соединения вышеприведенной общей формулы (VII) с получением соединения общей формулы (I); причем соединениями общей формулы (I), (IV), (VI) и (VII) являются такие, что

A означает ароматический остаток, соответствующий структурам



где R₁ и R₂ независимо означают атом водорода, атом галогена, гидроксил, линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода, линейный или разветвленный алкоксил с 1-6 атомами углерода;

R₃ означает атом водорода, линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода или радикал -COR₄, где R₄ означает алкил с 1-6 атомами углерода; или



B означает линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода, или пятичленный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбираемых из O, S, N, в частности, тиофен, фуран, пиррол или тиазол, атомы углерода которых незамещены или замещены одной или несколькими группами, выбираемыми из линейного или разветвленного алкила с 1-6 атомами углерода, алкоксила с 1-6 атомами углерода или галогена;

X означает -CO-N(R₃)-X', -NH-CO-X', -CH=, -CO- или связь, причем X' означает -(CH₂)_n-, где n = 0-6;

Y означает -Y', -Y'-NH-CO-, -CO-Y', Y'-CO-, -N(R₃)-Y', -Y-N(R₃)-, -Y'-CH₂-N(R₃)-CO-, -Y'-O-, -Y'-O-Y', - или связь, причем Y' означает -(CH₂)_n-, где n = 0-6;

Het означает пиррол, пирролидин, фуран, тиофен, имидазол, имидазолин, оксазол,

изоксазол, оксазолин, изоксазолин, тиазол, тиазолин, тиазолидин, тиазолидинон, азетидин, пиперидин, имидазолидиндион, имидазолидинон;

5 Gr означает защитную для аминной функции группу, предпочтительно отщепляемую в безводной кислотой среде, такую, как, например, трет.-бутил-карбамат, трихлорэтилкарбамат или

10 триметилсилилэтилкарбамат, или же трифенилметил, представляющие собой промышленные продукты.

9. Соединения, выбранные из группы, включающей

N-[4-(1H-имидазол-1-ил)фенил]-2-тиофенкарбоксимидгидроид;

15 N-[4-(3-тиазолидинилметил)фенил]-2-тиофенкарбоксимидгидроид;

N-[4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил)фенил]-2-тиофенкарбоксимидгидроид;

20 N-[4-(1H-имидазол-1-илметил)фенил]-2-тиофенкарбоксимидгидрохлорид;

N-[4-{2-(3-тиазолидин)этил}фенил]-2-тиофенкарбоксимидгидроид;

N-[4-{2-(1H-имидазол-1-ил)этил}фенил]-2-тиофенкарбоксимидгидроид;

25 N-[4-{2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил)этил}фенил]-2-тиофенкарбоксимидгидроид;

N-[4-(3-тиазолидинилкарбонилметил)фенил]-2-тиофенкарбоксимидгидроид;

30 N-[4-{2-тиазолидинил}карбониламинометил]фенил]-2-тиофенкарбоксимидгидроид;

5,6-дигидро-N-[4-{(имино-(2-тиенил)-метил)амино}фенил]-1-(2H)-пиридинкарбоксимидгидрохлорид.

10. Соединения по п.9, представляющие собой следующие соединения:

35 N-[4-(1H-имидазол-1-ил)фенил]-2-тиофенкарбоксимидгидроид;

N-[4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил)фенил]-2-тиофенкарбоксимидгидроид;

40 N-[4-{2-(1H-имидазол-1-ил)этил}фенил]-2-тиофенкарбоксимидгидроид;

N-[4-{2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил)этил}фенил]-2-тиофенкарбоксимидгидроид;

45 N-[4-(3-тиазолидинилкарбонилметил)фенил]-2-тиофенкарбоксимидгидроид.

11. Соединение по одному из пп. 9 и 10, представляющее собой

N-[4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил)фенил]-2-тиофенкарбоксимидгидроид или одну из его солей.

12. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении NO-синтазы и/или липидного перокисления, содержащая в качестве

50 активного начала по меньшей мере одно соединение формулы (I) по одному из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемую соль.

13. Соединение общей формулы (I) по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемой соли для получения

55 лекарственного средства, предназначенного для ингибирования перокисления липидов.

14. Соединение общей формулы (I) по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль для получения

60 лекарственного средства, обладающего одновременно активностью в отношении ингибирования NO-синтазы и ингибирования перокисления липидов.

-8-

15. Соединение общей формулы (I) по
любому из пп.1-5 или его фармацевтически
приемлемая соль для получения

лекарственного средства, предназначенного
для ингибирования NO-синтазы.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

-9-

RU 2 2 0 2 5 4 3 C 2

RU ? 2 0 2 5 4 3 C 2

Предметом настоящего изобретения являются новые 2-(иминометил)аминофенильные производные, обладающие ингибирующей активностью в отношении ферментов NO-синтаз, продуцирующих монооксид азота, и/или активностью в отношении улавливания реактивных форм кислорода ("реактивные кислородные формы"=РКФ). Изобретение относится к производным, соответствующим нижеприводимой общей формуле (I), способам их получения, содержащим их фармацевтическим препаратам и их применению в терапевтических целях, в частности, к их применению в качестве ингибитора NO-синтаз и улавливателя, селективно или неселективно, реактивных форм кислорода.

Принимая во внимание потенциальную роль NO и реактивных форм кислорода физиопатологии, описываемые новые производные, отвечающие общей формуле (I), могут оказывать полезные или благоприятные воздействия при лечении патологий, где задействованы эти химические формы принимают активное участие, особенно в следующих случаях:

- сердечно-сосудистые и цереброваскулярные нарушения,

включающие, например, атеросклероз, мигрень, артериальную гипертензию, септический шок, инфаркт сердца или инфаркт мозга ишемического или геморрагического происхождения, ишемии и тромбозы;

- расстройства центральной или периферической нервной системы, как, например, нейродегенеративные заболевания, из которых особенно можно назвать инфаркты мозга, субарахноидальное кровоизлияние, старение, старческое слабоумие, включая болезнь Альцгеймера, хорею Гентингтона, болезнь Паркинсона, спастический псевдосклероз Крейтцфельда-Якоба и **вызванные прионами,** **априорные заболевания,** боковой амиотрофический склероз, но, также боль, черепно-мозговые травмы или травмы спинного мозга, привычка к опиатам, алкоголю и веществам, вызывающим привыкание к чрезмерному употреблению лекарств, нарушения эрекции и размножения, когнитивные нарушения, энцефалопатии, энцефалопатии вирусного или токсического происхождения;

- нарушения функций скелетных мышц и нервномышечных соединений (миопатия, миозит), также как кожные заболевания;

- пролиферативные и воспалительные заболевания, как, например, атеросклероз, легочная гипертензия, дыхательная недостаточность, гломерулонефрит, портальная гипертензия, псориаз, артроз и ревматоидный артрит, фиброзы, амилоидозы, воспаления желудочно-кишечной системы (колит, болезнь Крона) или легочной системы и дыхательных путей (астма, синуситы, риниты);

- трансплантации органов;

- аутоиммунные и вирусные заболевания, как, например, волчанка, синдром приобретенного иммунодефицита, паразитарные и вирусные инфекции, диабет, рассеянный склероз;

- рак;

- неврологические заболевания, связанные с интоксикациями (отравление кадмием, вдыхание н-гексана, пестицида, гербицида), с лечениями (радиотерапия) или с нарушениями генетического происхождения (болезнь Вильсона-Коновалова);

- любые из патологий, характеризующихся чрезмерным продуцированным или нарушением функции NO и/или реактивных форм кислорода.

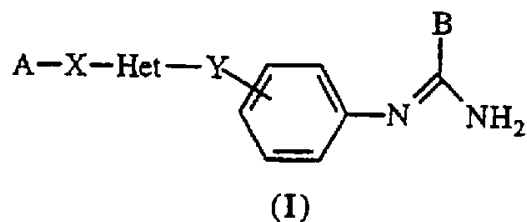
В совокупности этих патологий, имеются экспериментальные доказательства, свидетельствующие о причастности к ним NO или реактивных форм кислорода (J. Med. Chem., 38, 4343-4362 [1995]; Free Radic. Biol. Med, 20, 675-705 [1996]; The Neuroscientist, 3, 327-333 [1997]).

Кроме того, изобретателями в предшествующих патентах уже описаны ингибиторы NO-синтаз и их применение (патенты США 5081148, 5360925) и совсем недавно описано сочетание этих ингибиторов с продуктами, обладающими антиоксидантными или антирадикальными свойствами (неопубликованная заявка на патент).

Предметом настоящего изобретения являются новые 2-(иминометил)аминофенильные производные, их получение и их применение в терапии.

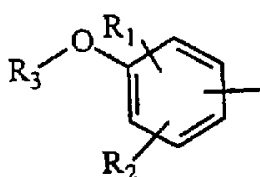
Соединения согласно изобретению отвечают общей форму-

ле (I):



в которой:

A означает атом водорода или предпочтительно ароматический остаток, соответствующий структурам:

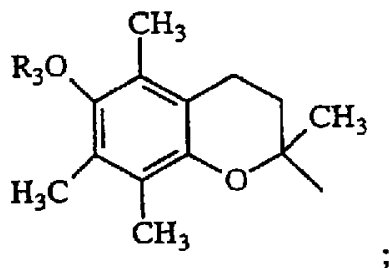


где:

R_1 и R_2 независимо означают атом водорода, атом галогена, гидроксил, линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода, линейный или разветвленный алкоксил с 1-6 атомами углерода;

R_3 означает атом водорода, линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода или радикал $-COR_4$, где R_4 означает алкил с 1-6 атомами углерода;

или



В означает линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода, фенил, пиридинил или пятичленный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбираемых из O, S, N, и в особенности тиофен, фуран, пиррол или тиазол, атомы углерода которых незамещены или замещены одной или несколькими группами, выбираемыми из линейного или разветвленного алкила с 1-6 атомами углерода, алкоксила с 1-6 атомами углерода или галогена;

X означает $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_3)-\text{X}'-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{X}'-$, $-\text{CH}=\text{}$, $-\text{CO}-$ или связь, причем X' означает $-(\text{CH}_2)_n-$, где n означает целое число 0-6; Y означает $-\text{Y}'-$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{Y}'-$, $-\text{Y}'-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{Y}'-$, $-\text{Y}'-\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}_3)-\text{Y}'-$, $-\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_3)-$, $\text{Y}'-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_3)-\text{CO}-$, $-\text{O}-\text{Y}'-$, $-\text{Y}'-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{Y}'-$, $-\text{Y}'-\text{S}-$, $-\text{Y}'-\text{O}-\text{Y}'-$, $-\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_3)-\text{Y}'-$ или связь, причем Y' означает $-(\text{CH}_2)_n-$, где n означает целое число 0-6;

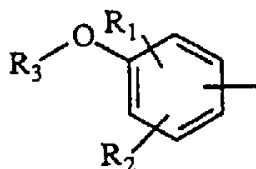
Het означает гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбираемых из O, N, S, которые могут быть замещены одним или несколькими заместителями $\text{X}'-\text{OR}_3$, $\text{X}'-\text{NR}_3$, $\text{X}'-\text{S}-\text{R}_3$, и такой, как, например: оксетан, пиррол, пирролидин, фуран, тетрагидрофуран, тиофен, тетрагидротиофен, сульфолан, имидазол, имидазолин, дигидроимидазол-2-он, дигидроимидазол-2-тион, оксазол, изоксазол, оксазолин, изоксазолин, оксазолидин, оксазолидинон, тиазол, тиазолин, тиазолидин, тиазолидинон, гидантоин, 1,2,4-триазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 1,1-диоксид-1,2,5-тиадиазолидин, 1,2,4-триазол-3-он, тетразол, тетрагид-

ропиридин, азетидин, за исключением следующих гетероциклов: пиперазины, гомопиперазины, 4-аминопиперидин; имея в виду, что, когда А означает атом водорода, Het не означает пиперидиновый, пирролидиновый или морфолиновый радикал.

Соединения общей формулы (I), включающие один или несколько асимметрических центров, имеют изомерные формы. Рацематы и энантиомеры этих соединений также составляют часть настоящего изобретения. Точно также, соединения согласно изобретению могут находиться в виде оснований или солей при- соединения кислот.

Более предпочтительно изобретение относится к соединениям общей формулы (I), в которых:

А означает атом водорода или предпочтительно ароматический остаток, соответствующий структуре:



где:

R₁ и R₂ независимо означают линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода или линейный или разветвленный алкоксил с 1-6 атомами углерода;

R₃ означает атом водорода или линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода;

В означает пятичленный гетероцикл, содержащий 1-4 гете-

роатома, выбираемых из O, S, N, и более предпочтительно: тιοфен, фуран, пиррол или тиазол, атомы углерода которых незамещены или замещены одной или несколькими группами, выбираемыми из линейного или разветвленного алкила с 1-6 атомами углерода, алкоксила с 1-6 атомами углерода или галогена;

X означает $-\text{NH}-\text{CO}-\text{X}'-$, $-\text{CH}=\text{}$, $-\text{CO}-$ или связь, причем X' означает $-(\text{CH}_2)_n-$, где n означает целое число 0-6;

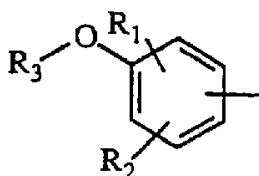
Y означает $-\text{Y}'-$, $-\text{Y}'-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{Y}'-\text{CO}-$, $-\text{Y}'-\text{O}-$, $-\text{Y}'-\text{O}-\text{Y}'-$, $-\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_3)-\text{Y}'-$ или связь, причем Y' означает $-(\text{CH}_2)_n-$, где n означает целое число 0-6;

Het означает гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбираемых из O, N, S, которые могут быть замещены одним или несколькими заместителями $\text{X}'-\text{OR}_3$, $\text{X}'-\text{NR}_3$, $\text{X}'-\text{S}-\text{R}_3$, и такой, как, например: оксетан, пиррол, пирролидин, фуран, тетрагидрофуран, тιοфен, тетрагидротιοфен, сульфолан, имидазол, имидазолин, дигидроимидазол-2-он, дигидроимидазол-2-тион, оксазол, изоксазол, оксазолин, изоксазолин, оксазолидин, оксазолидинон, тиазол, тиазолин, тиазолидин, тиазолидинон, гидантоин, 1,2,4-триазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 1,1-диоксид-1,2,5-тиадиазолидин, 1,2,4-триазол-3-он, тетразол, тетрагидропиридин, азетидин, за исключением следующих гетероциклов: пиперазины, гомопиперазины, 4-аминопиперидин; имея в виду, что, когда A означает атом водорода, Het не означает пиперидиновый, пирролидиновый или морфолиновый ра-

дикал.

Особенно изобретение относится к соединениям общей формулы (I), в которых:

A означает атом водорода или предпочтительно ароматический остаток, соответствующий структуре:



где:

R₁ и R₂ независимо означают линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода или линейный или разветвленный алкоксил с 1-6 атомами углерода;

R₃ означает атом водорода или линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода;

B означает тиофеновый цикл, атомы углерода которого незамещены или замещены одной или несколькими группами, выбираемыми из линейного или разветвленного алкила с 1-6 атомами углерода, алкоксила с 1-6 атомами углерода или галогена;

X означает -NH-CO-X'-, -CH=, -CO- или связь, причем X' означает -(CH₂)_n-, где n означает целое число 0-6;

Y означает -Y'-, -Y'-NH-CO-, -Y'-CO-, -Y'-O-, -Y'-O-Y'-, -Y'-N(R₃)-Y'- или связь, причем Y' означает -(CH₂)_n-, где n означает целое число 0-6;

Het означает гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выби-

раемых из O, N, S, которые могут быть замещены одним или несколькими заместителями $X'-OR_3$, $X'-NR_3$, $X'-S-R_3$, и такой, как, например: оксетан, пиррол, пирролидин, фуран, тетрагидрофуран, тиофен, тетрагидротиофен, сульфолан, имидазол, имидазолин, дигидроимидазол-2-он, дигидроимидазол-2-тион, оксазол, изоксазол, оксазолин, изоксазолин, оксазолидин, оксазолидинон, тиазол, тиазолин, тиазолидин, тиазолидинон, тидантоин, 1,2,4-триазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 1,1-диоксид-1,2,5-тиадиазолидин, 1,2,4-триазол-3-он, тетразол, тетрагидропиридин, азетидин, за исключением следующих гетероциклов: пиперазины, гомопиперазины, 4-аминопиперидин;

имея в виду, что, когда А означает атом водорода, Het не означает пиперидиновый, пирролидиновый или морфолиновый радикал.

Изобретение предпочтительно относится к следующим соединениям:

-N-[4-(1H-имидазол-1-ил)фенил]-2-тиофенкарбоксимидамидгидро-
иодид;

-N-[4-(3-тиазолидинилметил)фенил]-2-тиофенкарбоксимидамид;

-N-[4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил)фенил]-2-тиофенкарбоксимидамидфумарат;

-N-[4-(1H-имидазол-1-илметил)фенил]-2-тиофенкарбоксимидамид-
гидрохлорид;

-N-[4-{2-(3-тиазолидинил)этил}фенил]-2-тиофенкарбоксимид-
амид;

-N-{4-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]фенил}-2-тиофенкарбоксимидгидроидид;

-N-{4-[2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил)этил]фенил}-2-тиофенкарбоксимидамидфумарат;

-N-[4-(3-тиазолидинилкарбонилметил)фенил]-2-тиофенкарбоксимидамид;

-N-(4-{[2-тиазолидинил]карбониламинметил}фенил)-2-тиофенкарбоксимидамидфумарат;

-N-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-5-[4-{имино(2-тиенил)метиламино}фенил]-2-фуранкарбоксамидгидроидид;

-3-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-1-[4-{имино(2-тиенил)метиламино}фенил]-2,5-имидазолидиндионгидрохлорид;

-2-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-3-[4-{имино(2-тиенил)метиламино}фенил]-4-тиазолидинонгидрохлорид;

-5-[(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)метиле]-1-метил-3-[4-{имино(2-тиенил)-метиламино}фенил]-2,4-имидазолидиндионфумарат;

-2-(S)-4-(S)-N-[4-гидрокси-3,5-бис(1,1-диметилэтил)фенил]-4-{4-[(имино(2-тиенил)-метил)амино]фенокси}пролинамидгидрохлорид;

-5,6-дигидро-N-{4-[(имино(2-тиенил)-метил)амино]фенил}-1-(2H)-пиридинкарбоксамидгидрохлорид;

-N-[4-гидрокси-3,5-бис(1,1-диметилэтил)фенил]-2-(R,S)-{4-[(имино(2-тиенил)метил)-амино]фенил}-4-(R)-тиазолидинкарбоксамидфумарат;

-N-3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-2-{4-[(имино(2-

- тиенил) метил) amino] -фенил} -4-тиазолкарбоксамидгидроидид;
- N-3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-4-(S)-{4-[(имино (2-тиенил) метил) -амино] фенокси} пирролидин-2-(R)-карбоксамидгидрохлорид;
- гидрохлорид метилового эфира 1-[(3,4-дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопиран-2-ил) карбонил]-4-(S)-{4-[(имино (2-тиенил) метил) amino] фенокси}-пирролидин-2-(S)-карбоновой кислоты;
- 1-[(3,4-дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопиран-2-ил) карбонил]-3-(S)-{4-[(имино (2-тиенил) метил) amino] фенокси} пирролидингидрохлорид;
- 3-{ [(3,4-дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопиран-2-ил) карбонил]-амино}-1-{4-[(имино (2-тиенил) метил) -амино] фенол} пирролидин;
- 4-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-{4-[(имино (2-тиенил) метил) amino] -бензоил}-N-метил-1H-имидазол-2-метанамингидрохлорид;
- N-{3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1-{4-[(имино (2-тиенил) метил) amino] -фенил}-1H-пиррол-2-карбоксамидгидроидид;
- 1-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-3-{ [4-[(имино (2-тиенил) метил) amino] -фенил] карбонил}-2-имидазолидинонгидроидид;
- 3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-4,5-дигидро-N-{4-[(имино (2-тиенил) -метил) amino] фенол}-5-изоксазолацетамидгидроидид;

-4-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-{4-[(имино (2-тиенил) метил) амино] фенил}-N-метил-2-тиазолметанамингидрохлорид;

-4-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-{4-[(имино (2-тиенил) метил) амино] фенил}-N-метил-1H-имидазол-2-метанамингидрохлорид;

-3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-4,5-дигидро-5-{2-{4-[(имино (2-тиенил) метил) амино] феноксид} этил} изоксазол;

-1-{[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил] амино} карбонил}-3-{4-[(имино (2-тиенил) метил) амино] феноксид} азетидингидрохлорид;

-1-(2-гидрокси-5-метоксибензоил)-3-{4-[(имино (2-тиенил) метил) амино] феноксид}-азетидингидрохлорид;

-1-[(3,4-дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопиран-2-ил) карбонил]-4-{4-имино (2-тиенил) метил) амино] феноксид}-пиперидингидрохлорид;

-1-[(3,4-дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопиран-2-ил) карбонил]-3-{4-[(амино (2-тиенил) метил) амино] феноксид} азетидингидрохлорид;

или их солям или энантиомерам.

Изобретение особенно относится к следующим соединениям:

-N-[4-(1H-имидазол-1-ил) фенил]-2-тиофенкарбоксимидамидгидроидид;

-N-[4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил) фенил]-2-тиофенкарбоксимидамидфумарат;

-N-[4-[2-(1H-имидазол-1-ил) этил] фенил]-2-тиофенкарбоксимид-

амидгидроиодид;

-N-{4-[2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил) этил] фенил}-2-тио-
фенкарбоксимидамидфумарат;

-N-{4-(3-тиазолидинилкарбонилметил) фенил}-2-тиофенкарбокси-
мидамид;

-3-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-1-[4-{имино(2-тие-
нил) метиламино} фенил]-2,5-имидазолидиндионгидрохлорид;

-2-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-3-[4-{имино(2-тие-
нил) метиламино} фенил]-4-тиазолидинонгидрохлорид;

-5-[(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил) метилен]-1-метил-3-
[4-{имино(2-тиенил) -метиламино} фенил]-2,4-имидазолидиндион-
фумарат;

-2-(S)-4-(S)-N-[4-гидрокси-3,5-бис(1,1-диметилэтил) фенил]-4-
{4-[(имино(2-тиенил) -метил) амино] фенокси} пролинамидгидрохло-
рид;

-5,6-дигидро-N-{4-[(имино(2-тиенил) метил) амино] фенил}-1-
(2H)-пиридинкарбоксамидагидрохлорид;

-N-[4-гидрокси-3,5-бис(1,1-диметил) этилфенил]-2-{4-[(имино
(2-тиенил) метил) амино]-фенил}-4-тиазолкарбоксамидагидрохло-
рид;

или их солям или энантиомерам.

Наконец, особенно изобретение относится к N-[4-(1,2,3,6-
тетрагидропиридин-1-ил) фенил]-2-тиофенкарбоксимидамидфумара-
ту или его солям.

Предметом изобретения также являются вышеуказанные сое-
динения общей формулы (I) или их фармацевтически приемлемые

соли в качестве лекарственных средств. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения или их фармацевтически приемлемые соли в качестве действующего начала, и к применению этих соединений или их фармацевтически приемлемых солей для приготовления лекарственных средств, предназначенных для ингибирования NO-синтазы, ингибирования перокисления липидов или для обеспечения двойной функции: ингибирования NO-синтазы и ингибирования перокисления липидов.

Под фармацевтически приемлемой солью понимают, в частности, соли присоединения неорганических кислот, такие, как гидрохлорид, сульфат, фосфат, дифосфат, гидробромид, гидро-иодид и нитрат, или соли присоединения органических кислот, такие, как ацетат, малеат, фумарат, тартрат, сукцинат, цитрат, лактат, метансульфонат, п-толуолсульфонат, памоат, оксалат и стеарат. В рамки настоящего изобретения входят также, когда их используют, соли, образованные с основаниями, такими, как гидроксид натрия или калия. В отношении других примеров фармацевтически приемлемых солей можно сделать ссылку на "Pharmaceutical salts", J. Pharm. Sci., 66, 1 [1977].

Фармацевтическая композиция может быть в твердой форме, как, например, порошки, гранулы, таблетки, желатиновые капсулы, липосомы или суппозитории. Соответствующими твердыми носителями могут являться, например, фосфат кальция, стеарат магния, тальк, сахара, лактоза, декстрин, крахмал, желатина,

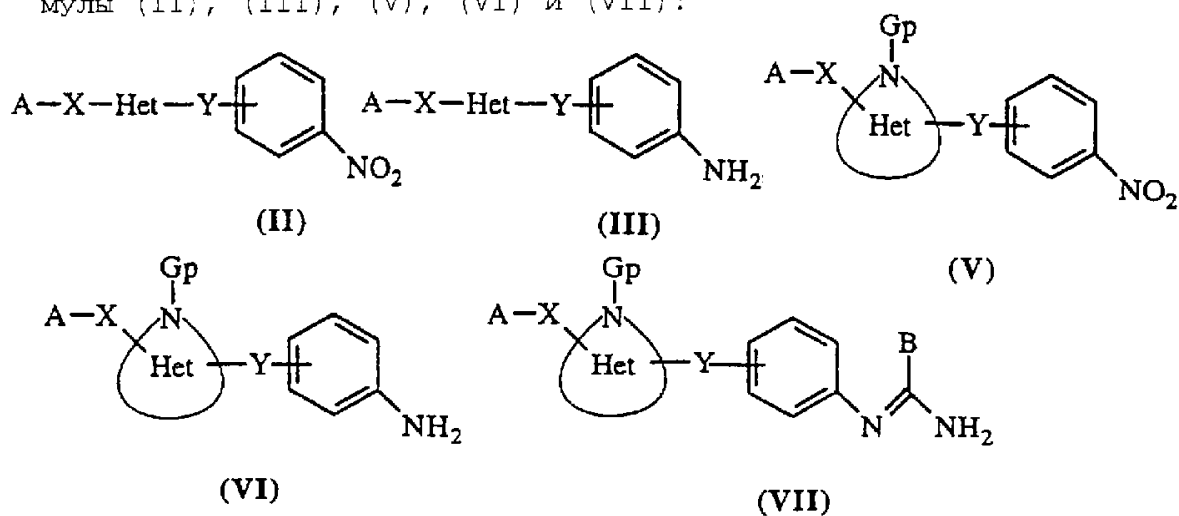
целлюлоза, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидин и воск.

Фармацевтические композиции, содержащие соединение согласно изобретению, также могут находиться в жидкой форме, как, например, растворы, эмульсии, суспензии или сиропы. Соответствующими жидкими носителями могут являться, например, вода, органические растворители, такие, как глицерин или гликоли, также как их смеси, в изменяемых соотношениях, с водой.

Введение лекарственного средства согласно изобретению можно осуществлять локально, перорально, парентерально, путем внутримышечной инъекции, и т.д.

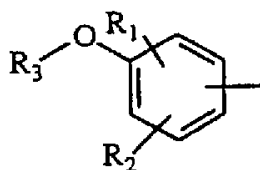
Предусматривая для лекарственного средства согласно изобретению вводимая доза составляет от 0,1 мг до 10 г, в зависимости от типа используемого активного соединения:

Изобретение относится также, в качестве новых промышленных продуктов, к промежуточным соединениям синтеза продуктов общей формулы (I), а именно к соединениям общей формулы (II), (III), (V), (VI) и (VII):



в которых:

А означает ароматический остаток, соответствующий структурам:

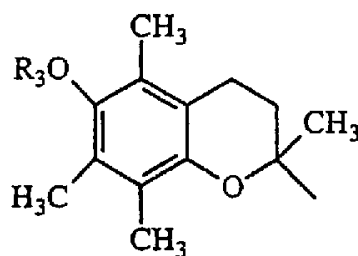


где:

R₁ и R₂ независимо означают атом водорода, атом галогена, гидроксил, линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода, линейный или разветвленный алкоксил с 1-6 атомами углерода;

R₃ означает атом водорода, линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода или радикал -COR₄, где R₄ означает алкил с 1-6 атомами углерода;

или



В означает линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода, фенил, пиридинил или пятичленный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбираемых из O, S, N, и в особенности: тиафен, фуран, пиррол или тиазол, атомы

углерода которых незамещены или замещены одной или несколькими группами, выбираемыми из линейного или разветвленного алкила с 1-6 атомами углерода, алкоксила с 1-6 атомами углерода или галогена;

X означает $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_3)-\text{X}'-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{X}'-$, $-\text{CH}=\text{}$, $-\text{CO}-$ или связь, причем X' означает $-(\text{CH}_2)_n-$, где n означает целое число 0-6;

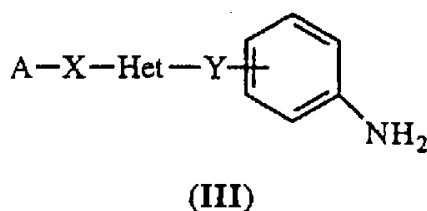
Y означает $-\text{Y}'-$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{Y}'-$, $-\text{Y}'-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{Y}'-$, $-\text{Y}'-\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}_3)-\text{Y}'-$, $-\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_3)-$, $\text{Y}'-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_3)-\text{CO}-$, $-\text{O}-\text{Y}'-$, $-\text{Y}'-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{Y}'-$, $-\text{Y}'-\text{S}-$, $-\text{Y}'-\text{O}-\text{Y}'-$, $-\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_3)-\text{Y}'-$ или; связь, причем Y' означает $-(\text{CH}_2)_n-$, где n означает целое число 0-6;

Het означает гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбираемых из O, N, S, которые могут быть замещены одним или несколькими заместителями $\text{X}'-\text{OR}_3$, $\text{X}'-\text{NR}_3$, $\text{X}'-\text{S}-\text{R}_3$, и такой, как, например: оксетан, пиррол, пирролидин, фуран, тетрагидрофуран, тиофен, тетрагидротиофен, сульфолан, имидазол, имидазолин, дигидроимидазол-2-он, дигидроимидазол-2-тион, оксазол, изоксазол, оксазолин, изоксазолин, оксазолидин, оксазолидинон, тиазол, тиазолин, тиазолидин, тиазолидинон, гидантоин, 1,2,4-триазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 1,1-диоксид-1,2,5-тиадиазолидин, 1,2,4-триазол-3-он, тетразол, тетрагидропиридин, азетидин, за исключением следующих гетероциклов: пиперазины, гомопиперазины, 4-аминопиперидин;

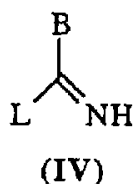
G_p означает защитную для аминной функции группу, предпочтительно отщепляемую в безводной кислой среде, такую,

как, например, трет.-бутилкарбамат, трихлорэтилкарбамат или триметилсилилэтилкарбамат, или еще трифенилметил.

Наконец, изобретение относится к способам получения соединений общей формулы (I), таких, как указанные выше, и состоящим, например, во введении во взаимодействие в низшем спирте, таком, как метанол, этанол, изопропанол или трет.-бутанол, предпочтительно в изопропанол, при температуре в диапазоне 20-90°C, например, при 50°C, и в течение времени от 1 часа до 48 часов, предпочтительно в течение 15-24-х часов, в случае необходимости, в присутствии диметилформамида, соединения общей формулы (III):



с соединением общей формулы (IV):



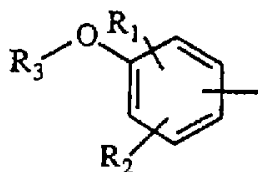
причем вышеуказанное соединение общей формулы (IV) в случае необходимости может быть превращено в соль с помощью неорганической кислоты G, B имеет вышеуказанное значение и L означает удаляемую группу и, в частности, алкоксил, тиоалкил, сульфокислотную группу, галоген-группу, группу арилового спирта или тозил (другие удаляемые группы, хорошо известные специалисту и которые в случае необходимости могут

быть использованы согласно изобретению, описываются в следующей работе: "Advanced Organic Chemistry", J. March, 3-е издание (1985), Mac Graw-Hill, с. 315). Предпочтительно G означает HCl, HBr или HI.

Предусматриваются другие способы получения, которые известны из литературы (например, "The Chemistry of amidines and imidates", том 2, Saul PATAI и Zvi RAPPOPORT, John Wiley and Sons, 1991).

В случае вышеуказанных способов, соединениями общей формулы (I), (III), (IV), (V) и (VII) являются такие, в которых:

A означает атом водорода или ароматический остаток, соответствующий структурам:

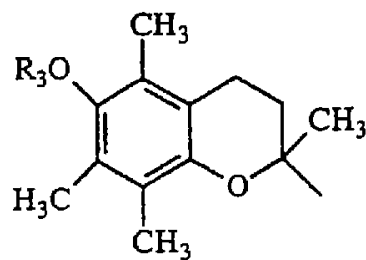


где:

R₁ и R₂ независимо означают атом водорода, атом галогена, гидроксил, линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода, линейный или разветвленный алкоксил с 1-6 атомами углерода;

R₃ означает атом водорода, линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода или радикал -COR₄, где R₄ означает алкил с 1-6 атомами углерода;

или



В означает линейный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода, фенил, пиридирил или пятичленный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, отбираемых из O, S, N, и в особенности: тиофен, фуран, пиррол или тиазол, атомы углерода которых незамещены или замещены одной или несколькими группами, выбираемыми из линейного или разветвленного алкила с 1-6 атомами углерода, алкоксила с 1-6 атомами углерода или галогена;

Х означает $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_3)-\text{X}'-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{X}'-$, $-\text{CH}=\text{}$, $-\text{CO}-$ или связь, причем X' означает $-(\text{CH}_2)_n-$, где n означает целое число 0-6;

Y означает $-\text{Y}'-$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{Y}'-$, $-\text{Y}'-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{Y}'-$, $-\text{Y}'-\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}_3)-\text{Y}'-$, $-\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_3)-$, $-\text{Y}'-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_3)-\text{CO}-$, $-\text{O}-\text{Y}'-$, $-\text{Y}'-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{Y}'-$, $-\text{Y}'-\text{S}-$, $-\text{Y}'-\text{O}-\text{Y}'-$, $-\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_3)-\text{Y}'-$ или связь, причем Y' означает $-(\text{CH}_2)_n-$, где n означает целое число 0-6;

Het означает гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбираемых из O, N, S, которые могут быть замещены одним или несколькими заместителями $\text{X}'-\text{OR}_3$, $\text{X}'-\text{NR}_3$, $\text{X}'-\text{S}-\text{R}_3$, и такой, как, например: оксетан, пиррол, пирролидин, фуран, тетрагидрофуран, тиофен, тетрагидротиофен, суль-

фолан, имидазол, имидазолин, дигидроимидазол-2-он, дигидроимидазол-2-тион, оксазол, изоксазол, оксазолин, ~~из-~~оксазолин, оксазолидин, оксазолидинон, тиазол, тиазолин, тиазолидин, тиазолидинсн, гидантоин, 1,2,4-триазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 1,1-диоксид-1,2,5-тиадиазолидин, 1,2,4-триазол-3-он, тетразол, тетрагидропиридин, азетидин, за исключением следующих гетероциклов: пиперазины, гомопиперазины, 4-амино-пиперидин;

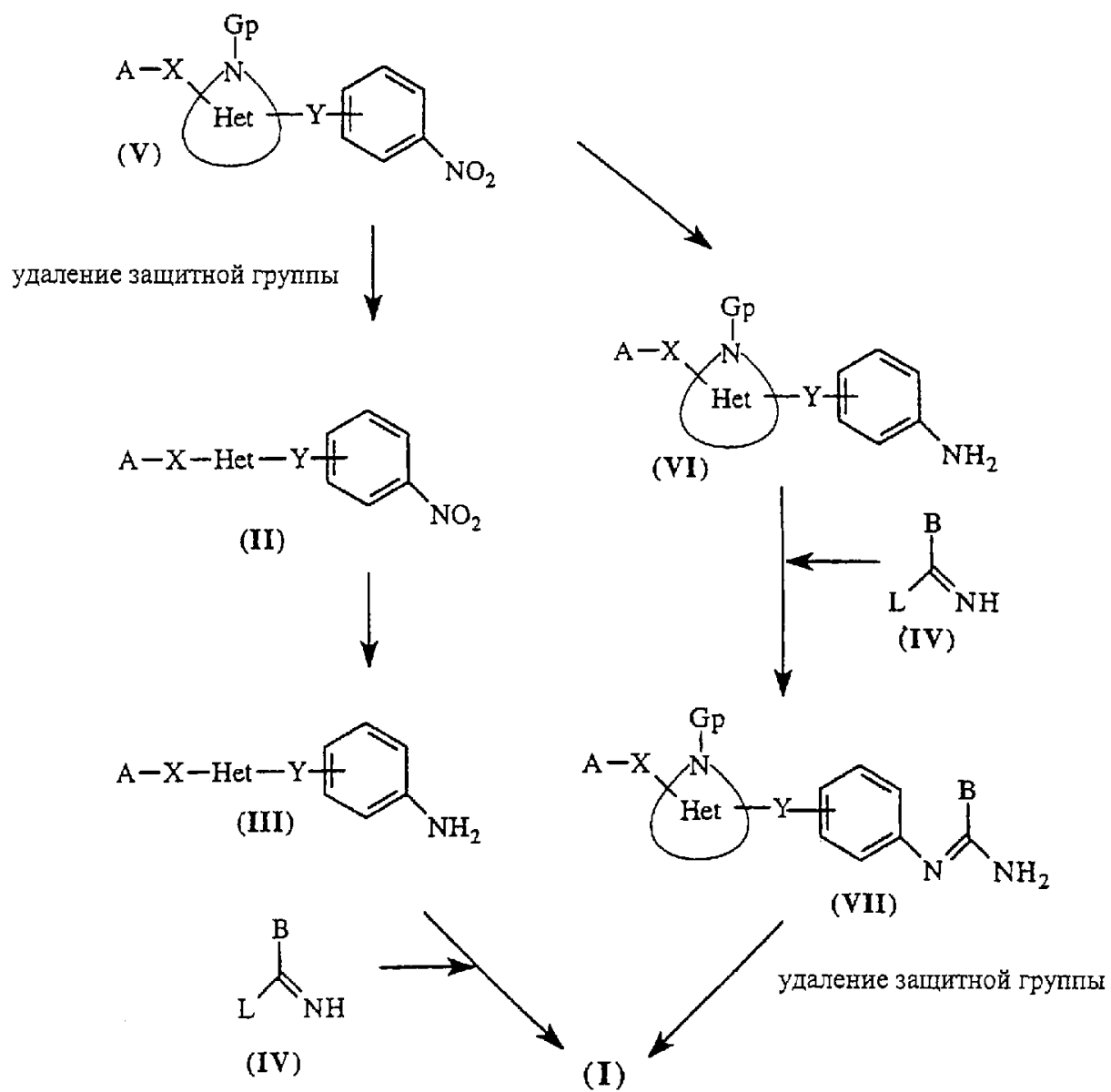
G_p означает защитную для аминной функции группу, предпочтительно отщепляемую в безводной кислой среде, такую, как, например, трет.-бутилкарбамат, трихлорэтилкарбамат или триметилсилилэтилкарбамат, или еще трифенилметил.

Согласно изобретению, соединения общей формулы (I) можно получать нижесказанным способом:

Получение соединений общей формулы (I):

Соединения общей формулы (I) могут быть получены из промежуточных соединений общей формулы (II), (III) или (V) согласно схеме 1:

Схема 1



Восстановление нитрогруппы промежуточных соединений общей формулы (II) обычно осуществляют путем каталитического гидрирования, в этаноле, в присутствии Pd/C кроме случая, где молекулы содержат одну ненасыщенность или атом серы, являющийся ядом для Pd/C. В этих случаях нитрогруппу восстанавливают селективно, например, путем нагревания продукта, растворенного в этилацетате с небольшим количеством этанола, в присутствии хлорида олова (J. Heterocyclic Chem., 24, 927-930 [1987]; Tetrahedron Letters, 25, (8), 839-842 [1984]), или же используя никель Ренея с добавленным гидразингидратом (Monatshefte fur Chemie, 126, 725-732 [1995]).

Таким образом полученные производные анилина общей формулы (III) могут быть конденсированы с производными общей формулы (IV), например, с производными типа C-алкилтиоимидата или S-алкилтиоимидата, с целью получения целевых соединений общей формулы (I) (см. схему 1). Например, для В=тиофен, производные общей формулы (III) можно вводить в реакцию конденсации с S-метилтиофентиокарбоксамидгидроиодидом, полученным по известному из литературы способу (Ann. Chim., 7, 303-337 [1962]). Реакцию конденсации можно осуществлять нагревания в спирте (например, в метаноле или изопропаноле), в случае необходимости, в присутствии диметилформаида, при температуре предпочтительно азоне 50-100°C, в течение продолжительности обычно от нескольких часов до одной ночи.

Целевые молекулы общей формулы (I) также можно получать другим путем синтеза, протекающим через промежуточные соеди-

нения общей формулы (V), которые содержат гетероциклическую аминную функцию, защищенную защитной группой "Gr", как, например, 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM), или другой защитной группой, указанной в руководстве "Protective groups in organic synthesis", второе издание (John Wiley and Sons Inc., 1991). Стадии восстановления и конденсации, которые приводят, соответственно, к промежуточным соединениям формул (VI) и (VII), осуществляют в тех же условиях; как таковые, описанные выше. Последняя стадия синтеза состоит в регенерации, например, в кислой среде или в присутствии иона фтора, защищенной гетероциклической аминной функции.

Альтернативно, промежуточные соединения общей формулы (V) могут быть прямо превращены в промежуточное соединение общей формулы (II) путем высвобождения гетероциклического амина за счет обработки, например, в кислой среде или в присутствии фторид-иона.

Получение соединений общей формулы (II), (III) и (V):

Промежуточные соединения общей формулы (II), (III) и (V) могут быть получены различными путями синтеза, проиллюстрированными ниже:

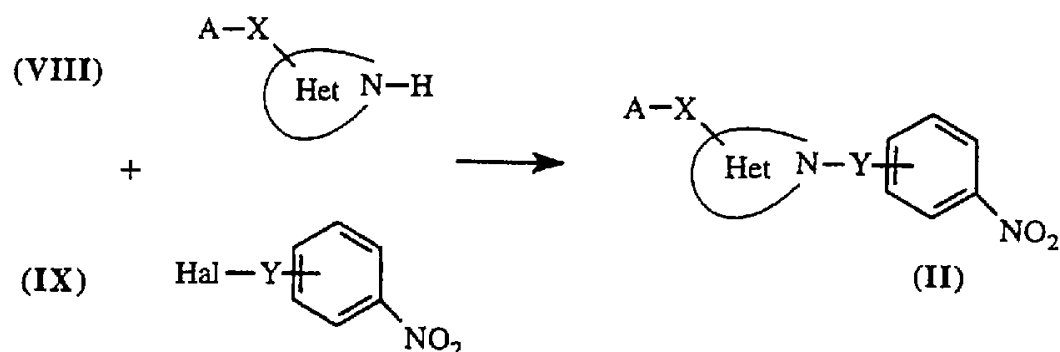
Когда: Het=имидазол, тетрагидропиридин, тиазолидин, дигидроимидазол-2-он

и $Y = -Y' -$:

Амины общей формулы (II), согласно схеме 2, в которых A, X, Y и Het имеют вышеуказанные значения, могут быть получены путем нуклеофильного замещения продажных галогенсодержащих

производных общей формулы (IX) гетероциклическим амином общей формулы (VIII). Реакцию проводят в ацетонитриле, тетрагидрофуране или диметилформамиде, в присутствии основания, такого, как карбонат калия, при температуре, изменяющейся от 20°C до 110°C. Синтез гетероциклических производных общей формулы (VIII), не имеющих в продаже, описывается дальше.

Схема 2



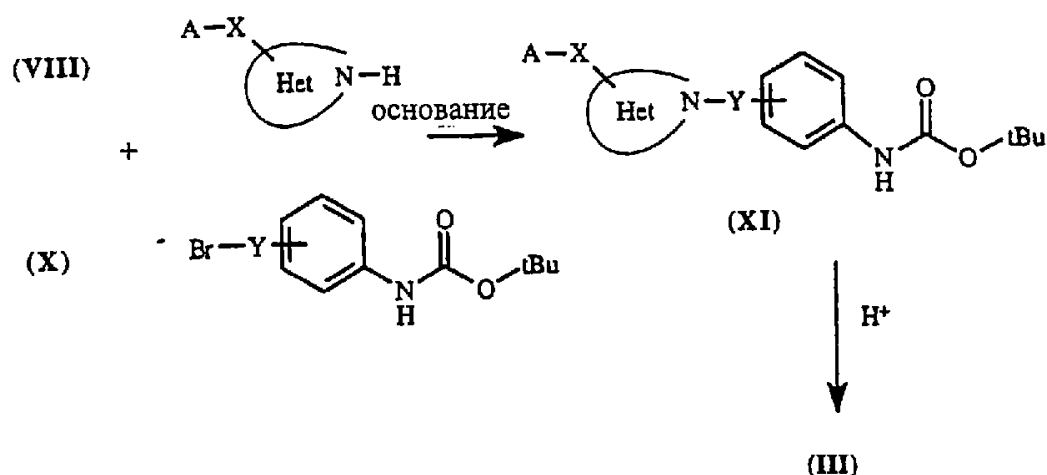
Когда: Het=имидазол, тиазолидин, тетрагидропиридин

и Y=-Y'-:

Гетероциклические амины общей формулы (III), согласно схеме 3, в которых A, X, Y и Het имеют вышеуказанные значения, получают в две стадии, исходя из аминов общей формулы (VIII) (см. дальше). Смещение бромсодержащего производного общей формулы (X), синтез которого подробно представлен дальше, с амином общей формулы (VIII) в растворителе, таком, как ацетонитрил или диметилформамид, в присутствии основания, приводит к промежуточным соединениям общей формулы (XI). Удаление защитной для аминной функции группы в кислой органической среде позволяет получать соединения общей фор-

мулы (III).

Схема 3



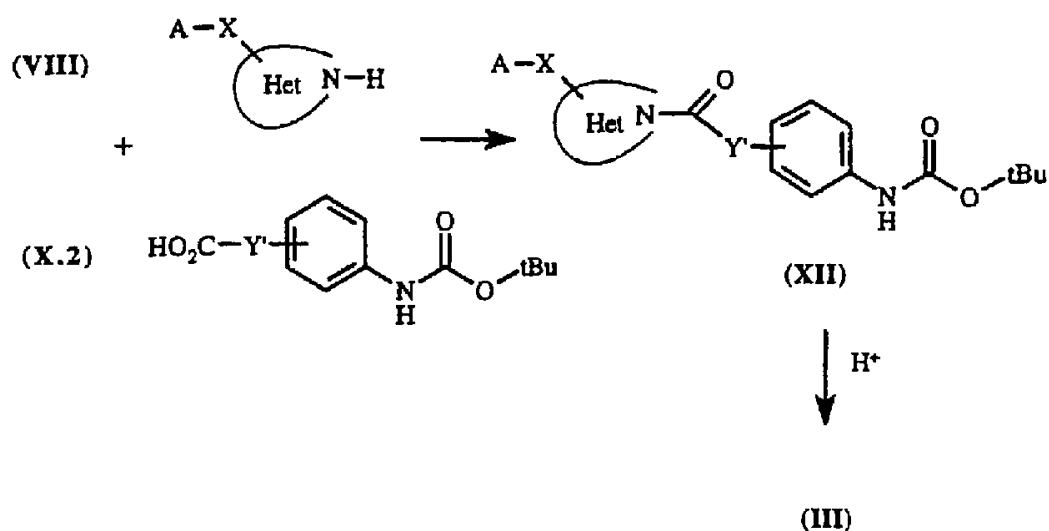
Когда: Het=тиазолидин

и Y=-CO-Y'-:

Карбоксамиды общей формулы (III), согласно схеме 4, в которых A, X, Y и Het имеют вышеуказанные значения, получают путем реакции конденсации вышеуказанных аминов общей формулы (VIII) с карбоновыми кислотами общей формулы (X.2). Карбоксамидные связи образуются в обычных условиях синтеза пептидов (M. Bodanszky и A. Bodanszky "Practice of Peptide Synthesis", 145 (Springer-Verlag, 1984)), в тетрагидрофуране, дихлорметане или диметилформамиде, в присутствии реагента сочетания, такого, как дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1,1'-карбонилдиимдазол (CDI) (J. Med. Chem., 35 (23), 4464-4472 [1992]), или 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (EDC или WSCI) (Jones "The chemical synthesis of peptides", 54 (Clarendon Press, Оксфорд, 1991)). Синтез карбоновых кислот общей формулы (X.2) описывается дальше. В случае промежуточных про-

дуктов общей формулы (XII) затем удаляют защитную группу в кислой среде с помощью, например, трифторуксусной кислоты, или с помощью, например, раствора хлороводорода в органическом растворителе.

Схема 4

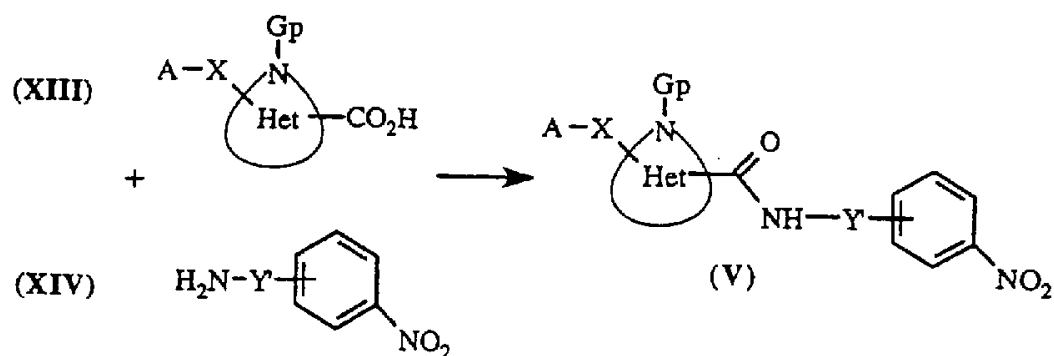


Когда: Het=тиазолидин

и $\text{Y} = -\text{CO}-\text{NH}-\text{Y}'-$:

Карбоксамиды общей формулы (V), согласно схеме 5, в которых А, Х, Y и Het имеют вышеуказанные значения, получают путем реакции конденсации карбоновых кислот общей формулы (XIII) с продажными аминами общей формулы (XIV) в обычных условиях синтеза пептидов. Синтез карбоновых кислот общей формулы (XIII) описывается дальше.

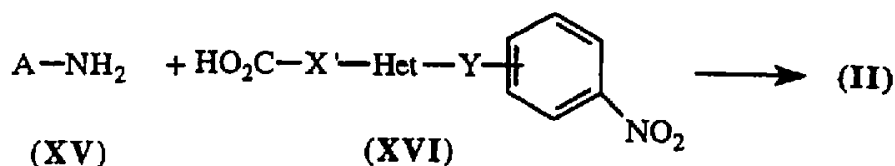
Схема 5



Когда: Het=тиазол, фуран, пиррол, тетрагидропиридин, пирролидин

и $X = -NH-CO-X' -$:

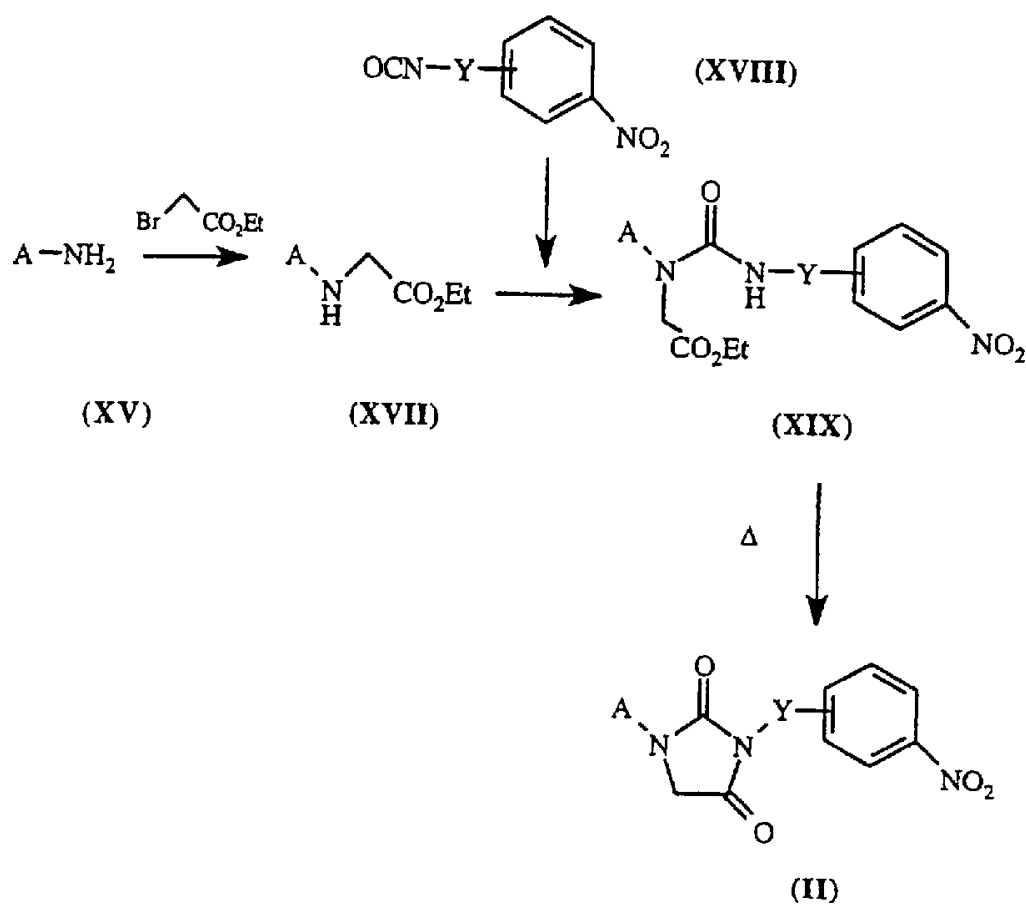
Карбоксамиды общей формулы (II), согласно схеме 6, в которых A, X, Y и Het имеют вышеуказанные значения, получают путем реакции конденсации анилинов общей формулы (XV) с карбоновыми кислотами общей формулы (XVI) в обычных условиях конденсации пептидов. Анилины общей формулы (XV) получают путем гидрирования, в присутствии каталитического количества Pd/C, соответствующих нитробензольных производных, в свою очередь синтезируемых по способу, описанному в литературе (J. Org. Chem., 33 (1), 223-226 [1968]). Кислоты общей формулы (XVI), согласно схеме 6, не имеющиеся в продаже, получают описанными в литературе способами. Синтез пирролов описывается в Chem. Heterocycl. Comp., 18, 375 [1982]. Замещенные пролины доступны, исходя из продажных гидроксипролинов, и их получают способами, описанными в J. Org. Chem., 56, 3009 [1991]. Синтез производных тиазола и тетрагидропиридина описывается дальше.



Когда: Het=гидантоин

и Y=-Y'-:

Гидантоины общей формулы (II), согласно схеме 7, в которых A, X, Y и Het имеют вышеуказанные значения, получают в три стадии из вышеописанных анилинов общей формулы (XV). Замещение анилина этилбромацетатом осуществляют в присутствии ацетата натрия в этаноле при температуре около 60-70°C. Продукт монозамещения общей формулы (XVII) затем вводят в реакцию конденсации с изоцианатом общей формулы (XVIII) в органическом растворителе, таком, как, например, дихлорметан, при температуре около 20°C. Циклизацию мочевины формулы (XIX) осуществляют путем нагревания до 50°C в этаноле, согласно описанной в литературе методике (J. Heterocyclic. Chem., 16, 607-608 [1979]). Изоцианаты общей формулы (XVIII) синтезируют из соответствующих, имеющих в продаже, первичных аминов, трифосгена и третичного амина (J. Org. Chem., 59 (7), 1937-1938 [1994]).

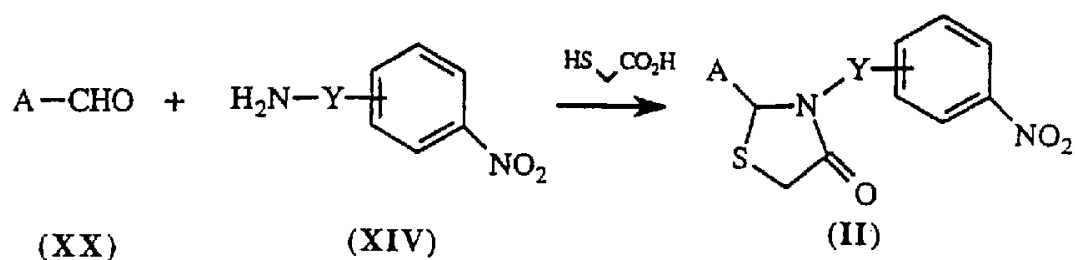


Когда: Het=тиазолидинон

и Y=-Y'-;

Тиазолидиноны общей формулы (II), согласно схеме 8, в которых А, Х, Y и Het имеют вышеуказанные значения, получают из продажных аминов общей формулы (XIV) и альдегидов общей формулы (XX), в присутствии меркаптоуксусной кислоты, согласно методике, описанной в литературе (J. Med. Chem., 35, 2910-2912 [1992]).

Схема 8

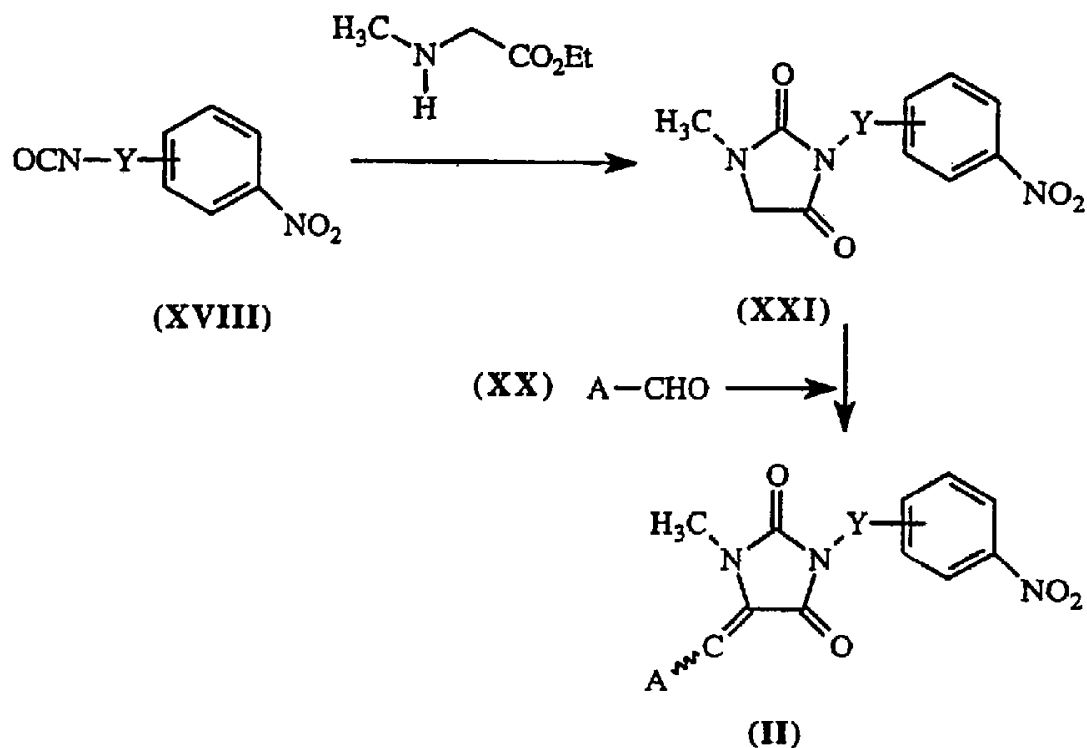


Когда: Het=гидантоин;

X=-CH= и Y=-Y'-:

Гидантоины общей формулы (II), согласно схеме 9, в которых A, X, Y и Het имеют вышеуказанные значения, получают в две стадии из вышеуказанных изоцианатов общей формулы (XVIII). Реакция сложного этилового эфира саркозина с изоцианатами общей формулы (XVIII), осуществляемая по методике, описанной в литературе (J. Heterocyclic. Chem., 16, 607-608 [1979]), приводит к образованию гетероцикла соединений общей формулы (XXI). Реакцию замещения гидантоина осуществляют в присутствии слабого основания, β-аланина, и альдегида общей формулы (XX) в экспериментальных условиях, описанных в J. Med. Chem., 37, 322-328 [1994]

Схема 9

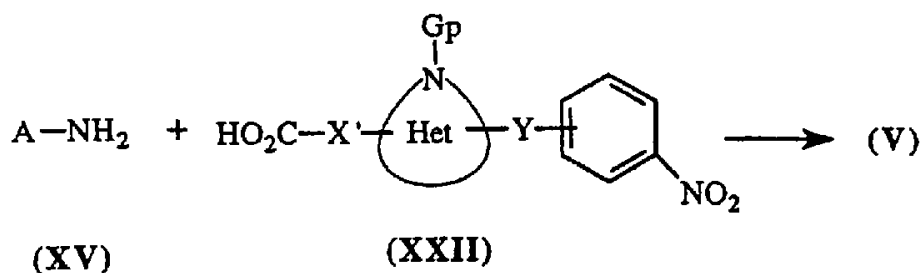


Когда: Het=пирролидин, тиазолидин;

X=-NH-CO-X'- и Y=-O-Y'- или -Y'-;

Карбоксамиды общей формулы (V), согласно схеме 10, в которых A, X, Y и Het имеют вышеуказанные значения, получают путем реакции конденсации вышеуказанных анилинов общей формулы (XV) с кислотами общей формулы (XXII) в обычных условиях синтеза пептидов. Синтезы не имеющихся в продаже карбоновых кислот формулы (XXII) описываются дальше.

Схема 10

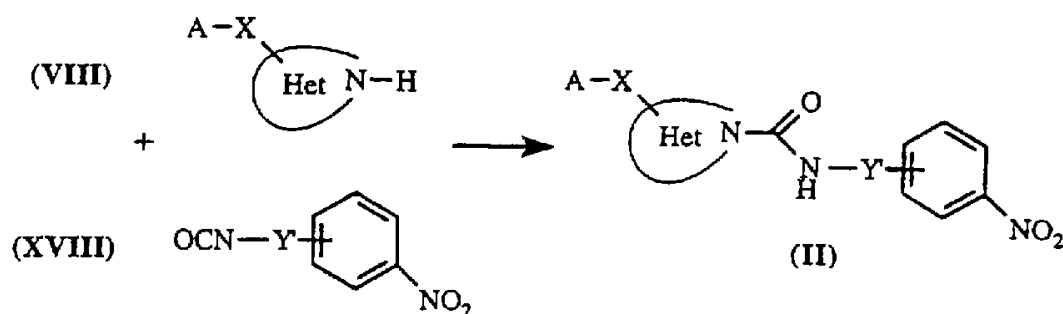


Когда: Het=тетрагидропиридин

и $Y = -CO-NH-Y' -$;

Мочевины общей формулы (II), согласно схеме 11, в которых A, X, Y и Het имеют вышеуказанные значения, получают путем реакции конденсации вышеуказанных гетероциклических аминов общей формулы (VIII) с изоцианатами общей формулы (XVIII) (см. выше) в растворителе, таком, как дихлорметан, при температуре 20°C, в присутствии третичного амина (например, диизопропилэтиламина).

Схема 11

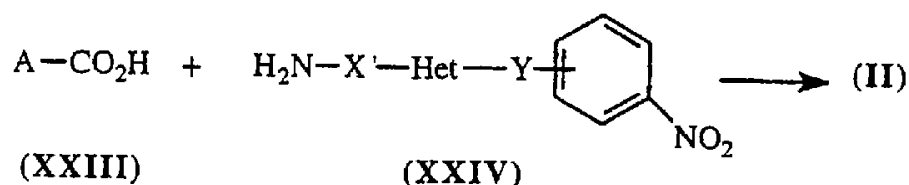


Когда: Het=пирролидин, тиазол, тиадиазол

и $X = -CO-NH-X' -$;

Карбоксамиды общей формулы (II), согласно схеме 12, в которых A, X, Y и Het имеют вышеуказанные значения, получают путем реакции конденсации продажных карбоновых кислот общей формулы (XXIII) с аминами общей формулы (XXIV) в обычных условиях синтеза пептидов. Синтез не имеющихся в продаже аминов общей формулы (XXIV) описывается дальше.

Схема 12

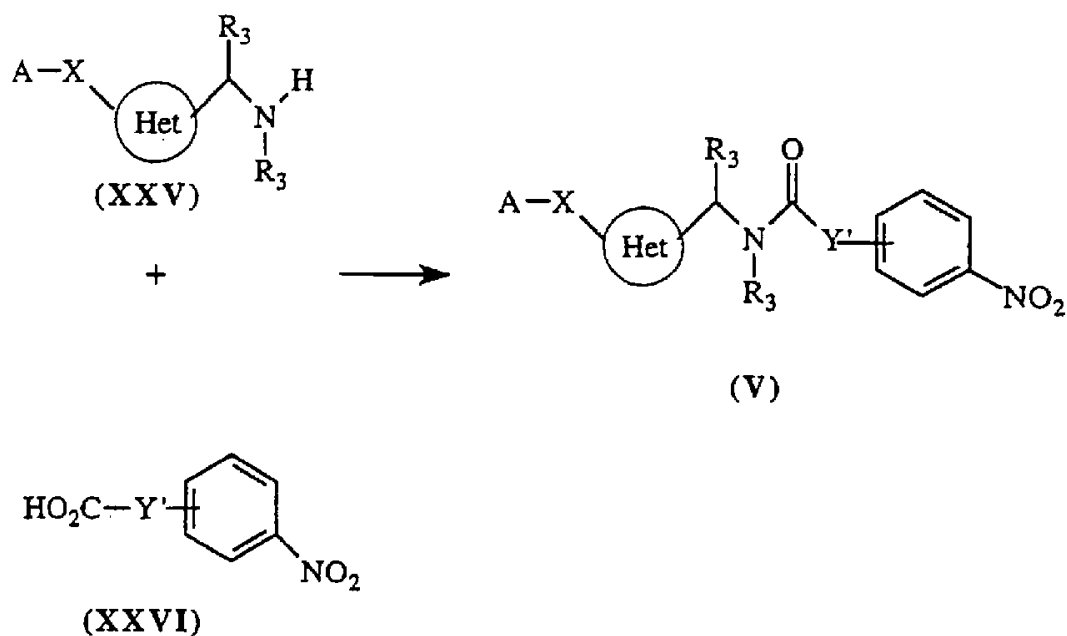


Когда: Het=имидазол, оксазол и тиазол

и $\text{Y} = -\text{CH}(\text{R}_3) - \text{N}(\text{R}_3) - \text{CO} - \text{Y}' -$;

Карбоксамида общей формулы (V), согласно схеме 13, в которых A, X, Y и Het имеют вышеуказанные значения, получают путем реакции конденсации аминов общей формулы (XXV) с про-
дажными карбоновыми кислотами (или соответствующими хлор-
ангидридами кислот) общей формулы (XXVI) в обычных условиях
синтеза пептидов. Синтез имидазольных производных общей фор-
мулы (XXV) описывается дальше.

Схема 13

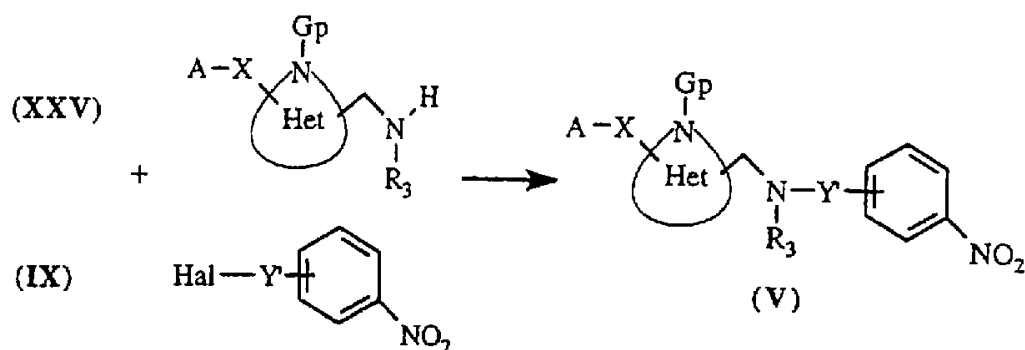


Когда: Het=имидазол

и $\text{Y} = -\text{CH}_2 - \text{N}(\text{R}_3) - \text{Y}' -$;

Амины общей формулы (V), согласно схеме 14, в которых А, Х, Y и Het имеют вышеуказанные значения, получают путем реакции конденсации аминов общей формулы (XXV) (см. дальше) с продажными галогенсодержащими производными общей формулы (IX) в вышеуказанных условиях.

Схема 14

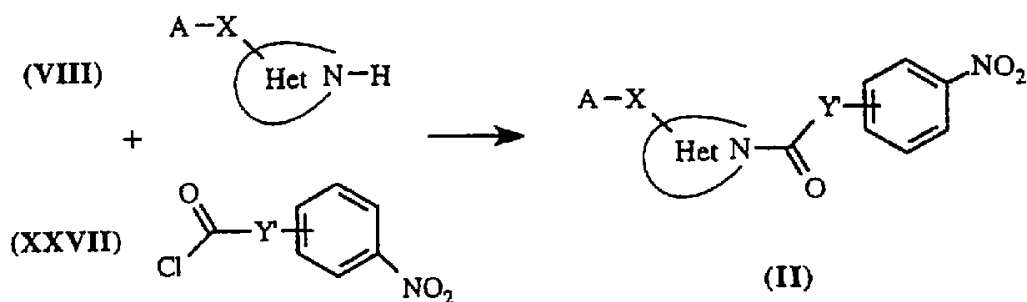


Когда: Het=дигидроимидазол-2-он

и $\text{Y}=-\text{CO}-\text{Y}'-$:

Амины общей формулы (II), согласно схеме 15, в которых А, Х, Y и Het имеют вышеуказанные значения, получают путем реакции конденсации аминов общей формулы (VIII) (см. выше) с продажными галогенсодержащими производными общей формулы (XXVII), например, в смеси ацетонитрила с тетрагидрофураном и в присутствии основания, такого, как карбонат калия.

Схема 15

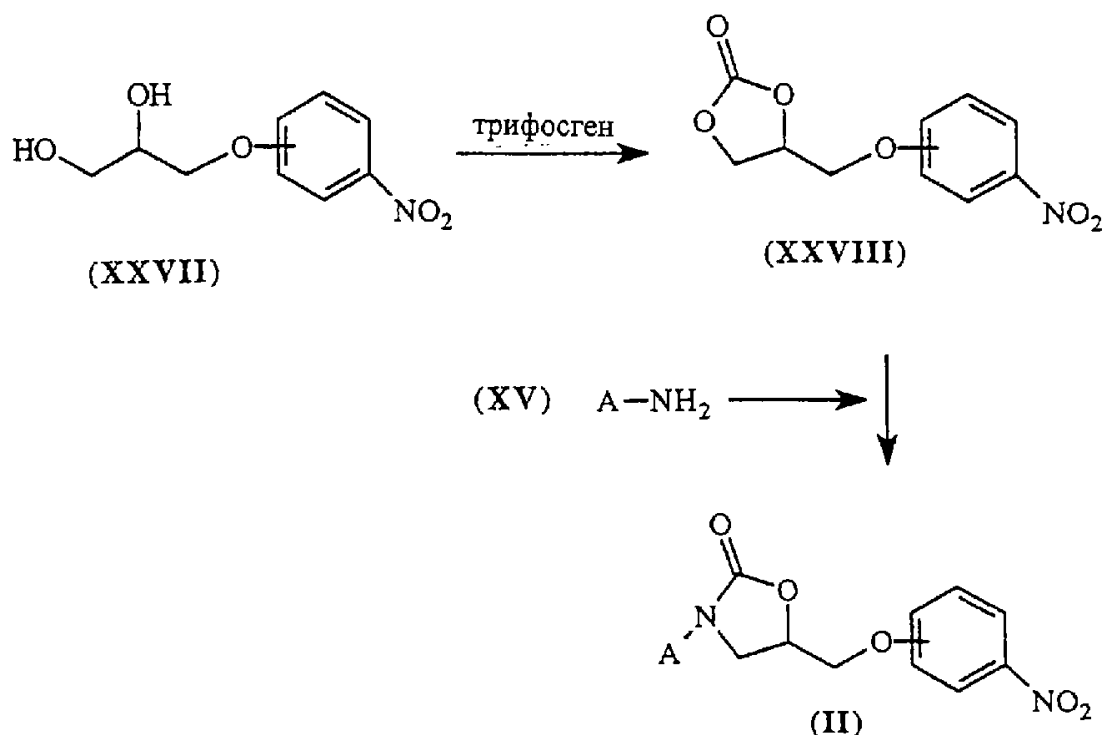


Когда: Het=оксазолидинон

и $Y=Y'-O-$:

Оксазолидиноны общей формулы (II), согласно схеме 16, получают из диолов общей формулы (XXVII), синтез которых описан в литературе (Daumas M., Tetrahedron, 48 (12), 2373 [1992]). Карбонаты общей формулы (XXVIII) получают, например, в присутствии карбонилдиимдазола (Kutney J. P., Synth. Commun., 5 (1), 47 [1975]) или в присутствии трифосгена при низкой температуре, как описывается в Synth. Commun., 24 (3), 305 [1994]. Образование оксазолидинона происходит при нагревании аминов общей формулы (XV) с карбонатами общей формулы (XXVIII) в присутствии кислотного катализатора, такого, как хлорид цинка, при температуре кипения с обратным холодильником ксилола для удаления образующейся во время реакции воды (Laas H., Synthesis, 958 [1981]).

Схема 16



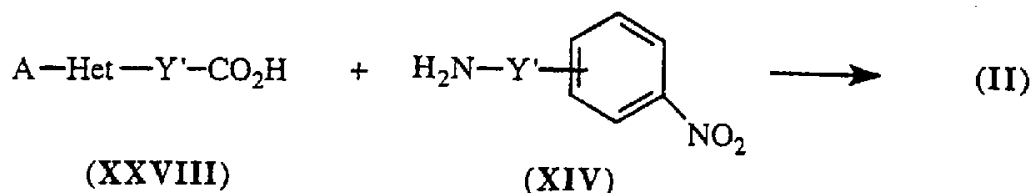
Когда: Het=изоксазолин, изоксазол, оксазол, тиазол

и $Y = -Y' - CO - NH - Y' -$:

Карбоксамиды общей формулы (II), согласно схеме 17, в которых A, X, Y и Het имеют вышеуказанные значения, могут быть получены из продажных аминов общей формулы (XIV) и карбоновых кислот общей формулы (XXVIII) путем реакции конденсации в присутствии изобутилхлорформата (Org. Prep. Proced. Int., 7, 215 [1975]).

Оксазолы общей формулы (XXVIII) получают согласно методике, описанной в Tetrahedron Lett., 35 (13), 2039 [1994]. То же самое относится к синтезу тиазолов общей формулы (XXVIII): J. Med. Chem., 26, 884 [1983]. Получение изоксазолинов описывается дальше.

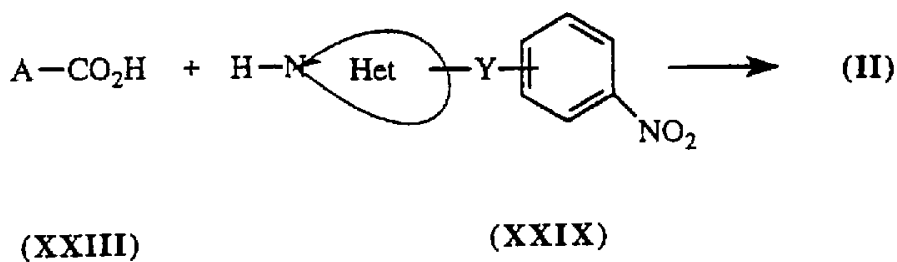
Схема 17



Когда: Het=пирролидин, пиперидин;

$X = -CO - NH -$ и $Y = -O - Y' -$:

Карбоксамиды общей формулы (II), согласно схеме 18, в которых A, X, Y и Het имеют вышеуказанные значения, могут быть получены путем реакции конденсации продажных карбоновых кислот общей формулы (XXIII) с аминами общей формулы (XXIX) в обычных условиях синтеза пептидов. Синтезы аминов общей формулы (XXIX) описываются дальше.



Когда: Het=изоксазолин, оксазол, тиазол, имидазол

и Y=-Y'-O-Y'- или -Y'-N(R₃)-Y'-:

Простые эфиры общей формулы (II), согласно схеме 19, в которых А, X, Y и Het имеют вышеуказанные значения, могут быть получены из сложных эфиров общей формулы (XXVIII.4), согласно схеме 17.1, путем реакции с гидридами, как, например, LiAlH₄, в растворителе, таком, как, например, безводный тетрагидрофуран. Таким образом полученные первичные спирты затем вводят в реакцию конденсации с галогенсодержащими производными общей формулы (IX) с помощью основания, такого, как, например, КОН, в органической среде и в присутствии межфазного катализатора, такого, как, например, Aliquat 336.

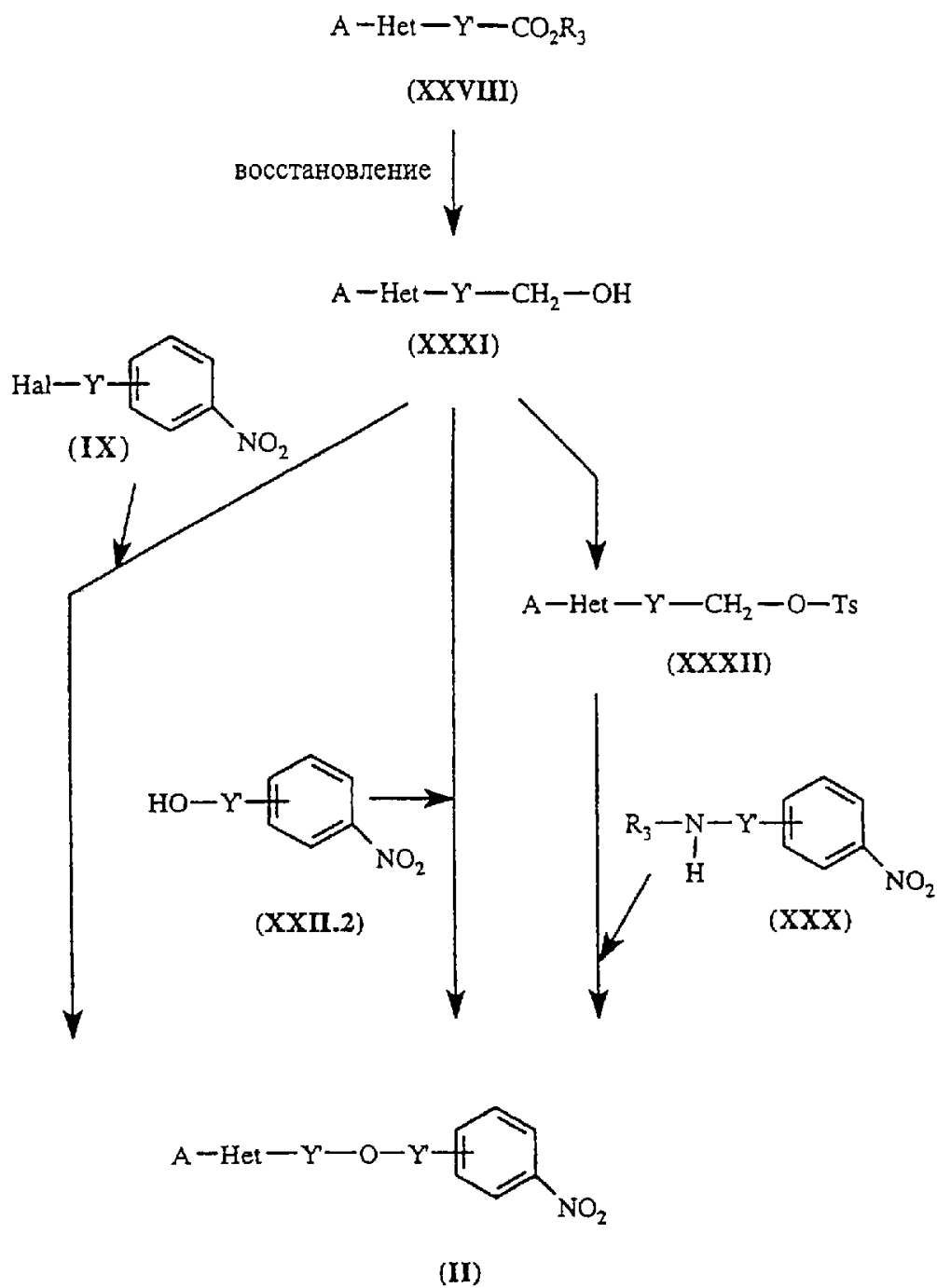
Первичные спирты формулы (XXXI) также могут быть активированы в форме сульфонатных производных, с помощью тозилхлорида в присутствии пиридина, с целью получения промежуточных соединений общей формулы (XXXII). Конденсацию спиртов общей формулы (XXII.2) затем осуществляют в присутствии сильного основания, такого, как, например, гидрид натрия, в апротонном растворителе (в тетрагидрофуране или диметилформамиде)

при температуре в диапазоне от 20°C до 80°C, с целью получения простых эфиров общей формулы (II).

Точно также, амины общей формулы (II), согласно схеме 19, получают путем замещения тозилатной функции промежуточных соединений общей формулы (XXXII), обычно получаемых из спиртов общей формулы (XXXI) и тозилхлорида в присутствии пиридина, торговыми аминами общей формулы (XXX) при проведении реакции в растворителе, таком, как, например, ацетонитрил или диметилформамид, в присутствии основания (карбонат калия) при температуре 20-85°C.

RU 2202543 C2

RU 2202543 C2

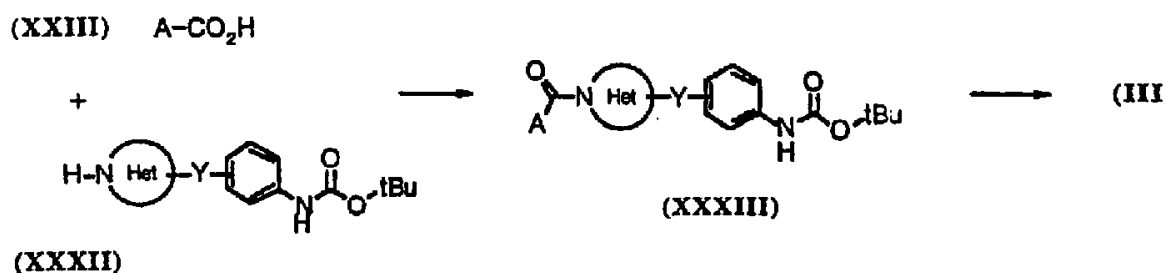


Когда: Het=азетидин;

X=-CO-NH- и Y=-O-Y'-:

Карбоксамиды общей формулы (III), согласно схеме 20, в которых A, X, Y и Het имеют вышеуказанные значения, могут быть получены путем реакции конденсации торговых карбоновых кислот общей формулы (XXIII) с аминами общей формулы (XXXII) в обычных условиях синтеза пептидов. Синтез аминов общей формулы (XXXII) описывается дальше. Удаление защитных групп в случае анилина осуществляют с помощью сильной кислоты, такой, как, например, трифторуксусная кислота, в случае необходимости, в присутствии триэтилсилана.

Схема 20



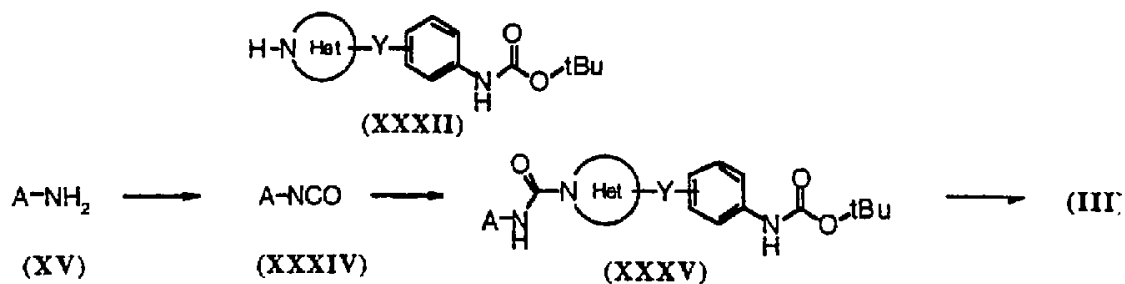
Когда: Het=азетидин;

X=-NH-CO-X'- и Y=-O-Y'-:

Мочевины общей формулы (III), согласно схеме 21, в которых A, X, Y и Het имеют вышеуказанные значения, могут быть получены путем реакции присоединения аминов общей формулы (XXXII) к изоцианатам формулы (XXXIV), получаемым за счет реакции аминов общей формулы (XV) с трифосгеном в присутствии третичного амина, такого, как, например, диизопропилэтиламин, в нейтральном растворителе, таком, как дихлорметан

(J. Org. Chem., 59 (7), 1937-1938 [1994]). Из таким образом полученных мочевиных общей формулы (XXXV) удаляют защитные группы путем обработки в среде сильной кислоты, как описано выше. Синтез аминов общей формулы (XXXII) описывается дальше.

Схема 21

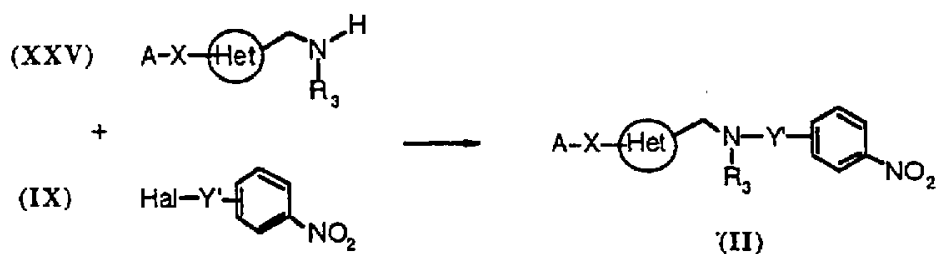


Когда: Het=тиазол

и Y=--CH₂--N(R₃)--Y'--;

Амины общей формулы (II), согласно схеме 22, в которых А, X, Y и Het имеют вышеуказанные значения, получают путем реакции конденсации аминов общей формулы (XXV) (см. дальше) с торговыми галогенсо-держащими производными общей формулы (IX) в вышеуказанных условиях.

Схема 22



Получение различных промежуточных соединений синтеза:

Синтез промежуточных соединений формулы (VIII):

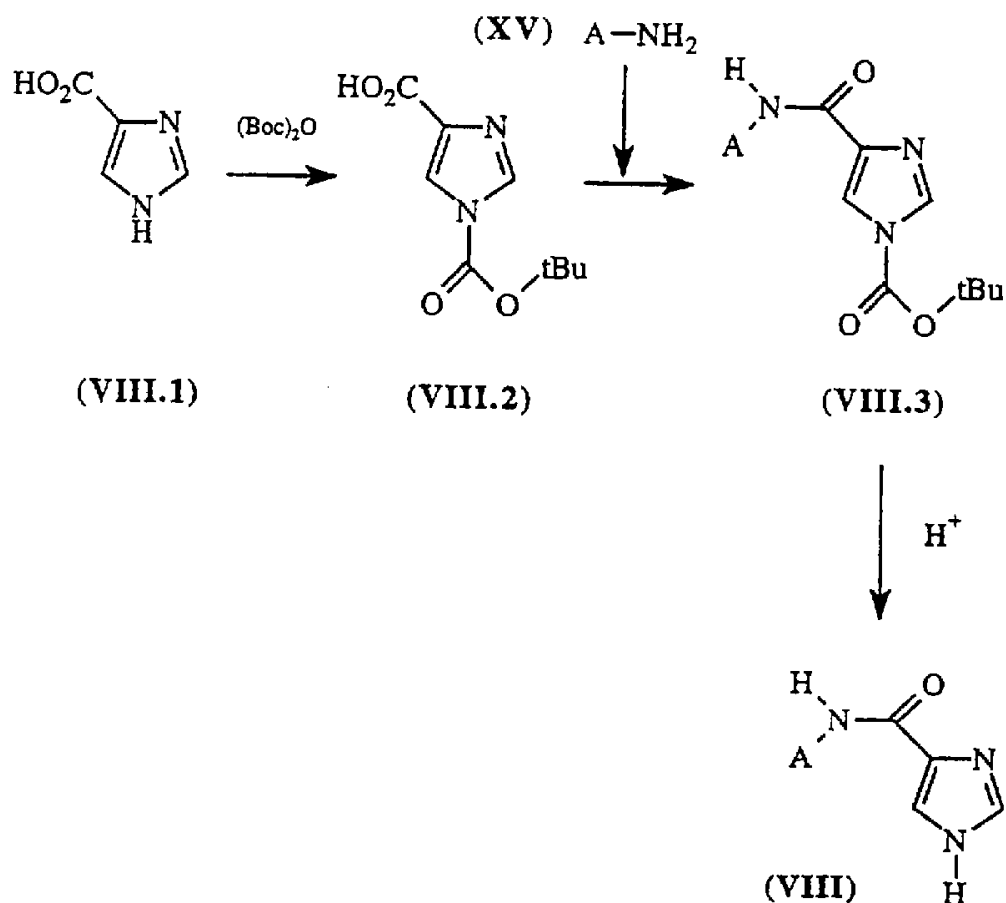
Синтезы промежуточных соединений общей формулы (VIII) проиллюстрированы в схемах 2.1 и 2.2.

Промежуточные соединения общей формулы (VIII), согласно схеме 2.1, могут быть получены, например, в 3 стадии из имидазол-4-карбоновой кислоты. Защиту атома азота гетероцикла осуществляют с помощью $(\text{Boc})_2\text{O}$ (ди-трет.-бутилдикарбоната) в присутствии основания, такого, как карбонат калия, в диметилформамиде. Реакцию конденсации с аминами общей формулы (XV) (см. выше) обычно осуществляют в условиях синтеза пептидов с целью получения промежуточных соединений общей формулы (VIII.3). Гетероциклический амин регенерируют путем обработки в кислой среде и в особенности с помощью трифторуксусной кислоты с целью получения промежуточных соединений общей формулы (VIII).

RU 2 2 0 2 5 4 3 C 2

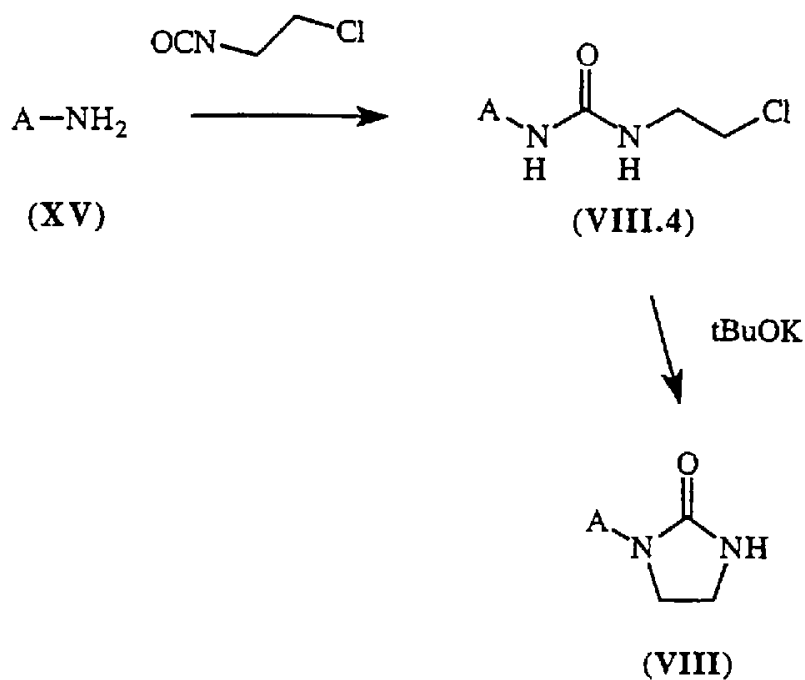
RU 2 2 0 2 5 4 3 C 2

Схема 2.1



Дигидроимидазол-2-оны общей формулы (VIII), согласно схеме 2.2, могут быть получены, например, в 2 стадии из анилинов общей формулы (XV) (см. выше), которые вводят в реакцию конденсации с 2-хлорэтилизоцианатом в диметилформамиде при температуре 20°C с целью получения мочевины общей формулы (VIII.4). Циклизацию для получения соединения формулы (VIII) затем осуществляют путем обработки в основной среде с помощью, например, трет.-бутилата калия в диметилформамиде.

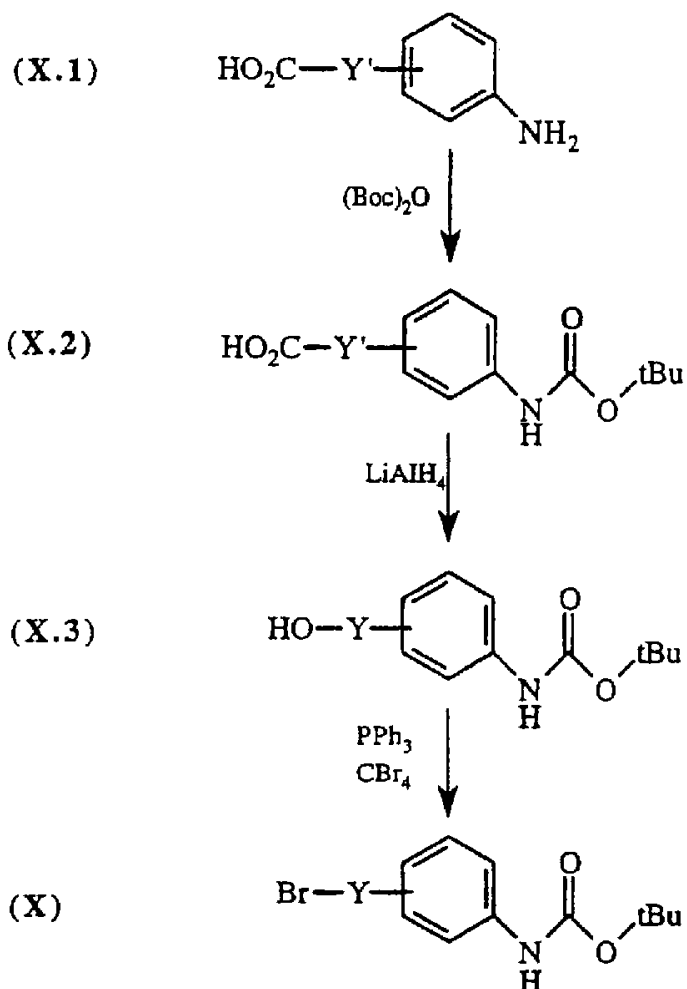
Схема 2.2



Синтез промежуточных соединений формулы (X):

Промежуточные соединения общей формулы (X), согласно схеме 3.1, могут быть получены из торговых карбоновых кислот общей формулы (X.I). После защиты аминной функции в карбаматной форме осуществляют селективное восстановление карбоксильной функции с помощью алюмогидрида лития в растворителе, таком, как тетрагидрофуран, при температуре $20^{\circ}C$. Промежуточное соединение формулы (X.3) затем бромруют в присутствии тетрабромида углерода и трифенилфосфина в растворителе, таком, как дихлорметан.

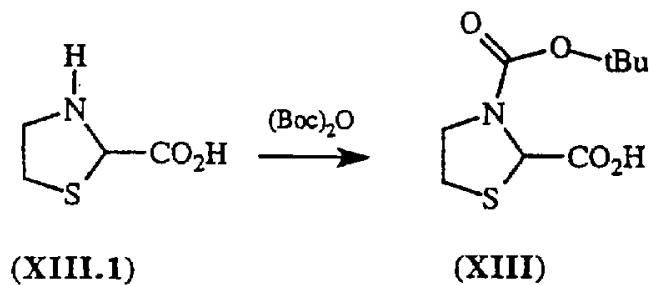
Схема 3.1



Синтез промежуточных соединений формулы (XIII):

Промежуточные продукты общей формулы (XIII), согласно схеме 5.1, могут быть получены из (R или S)-производных тиазолидинкарбоновых кислот в присутствии $(\text{Boc})_2\text{O}$ в обычных условиях.

Схема 5.1



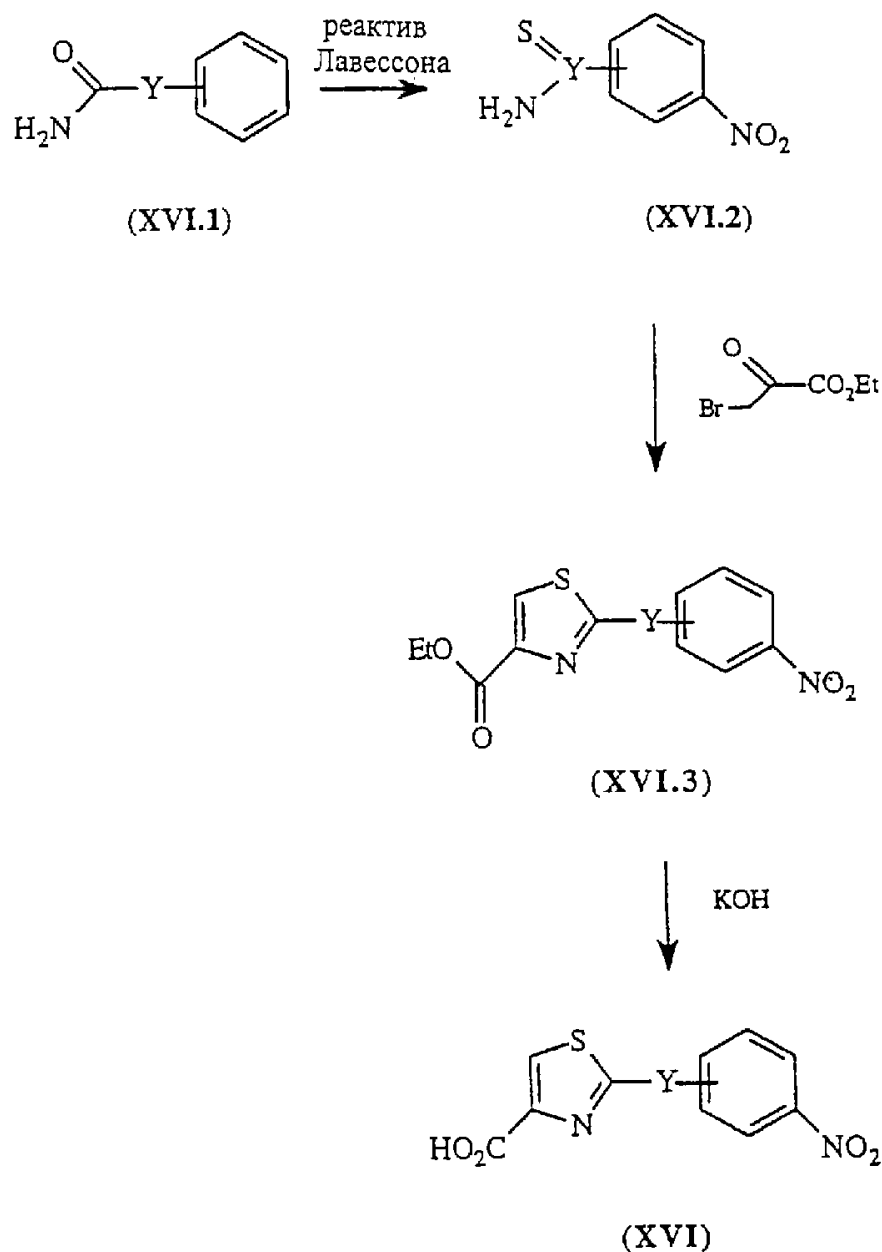
Синтез промежуточных соединений формулы (XVI):

Промежуточные соединения общей формулы (XVI), согласно схеме 6.1, могут быть получены из продажных карбоксамидных производных общей формулы (XVI.1). Эти карбоксамиды обрабатывают реактивом Лавессона в растворителе, таком, как 1,4-диоксан, в течение 2-3-х часов при температуре, изменяющейся от 25°C до температуры кипения с обратным холодильником смеси. Тиокарбоксамиды общей формулы (XVI.2) затем обрабатывают этилбромпируватом при температуре 20°C в диметилформамиде по методике, описанной в J. Med. Chem., 26, 884-891 [1983], с целью получения триазолов общей формулы (XVI.3). Омыление сложного эфира осуществляют в течение 15 часов с помощью водного гидроксида калия в ацетоновом растворе.

RU 2 2 0 2 5 4 3 C 2

RU 2 2 0 2 5 4 3 C 2

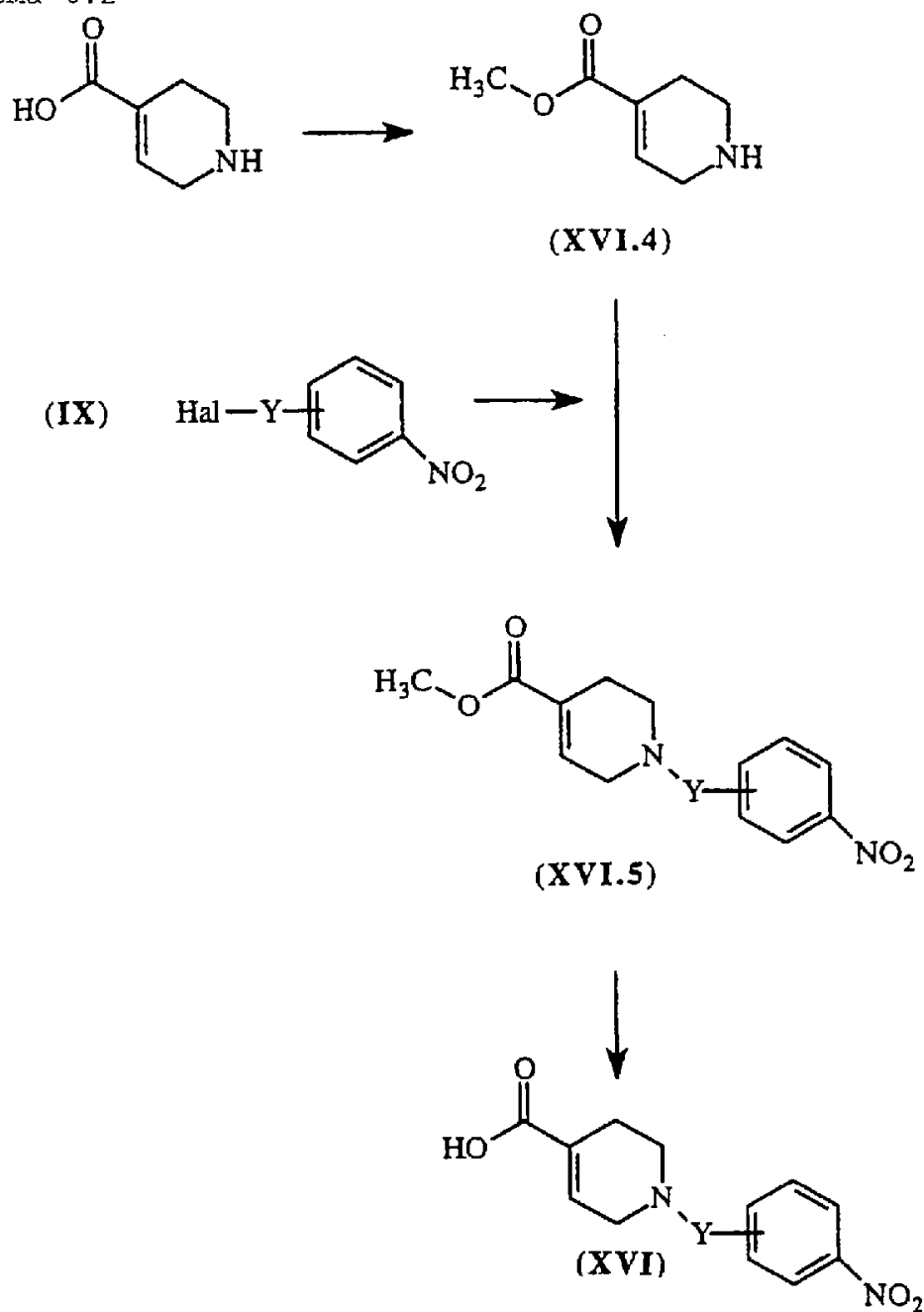
Схема 6.1



Тетрагидропиридины общей формулы (XVI), согласно схеме 6.2, могут быть получены из продажной тетрагидропиридин-4-карбоновой кислоты. Этерификацию с получением сложного эфира обычно осуществляют в присутствии *п*-толуолсульфокислоты, в метаноле, получая промежуточное соединение формулы (XVI.4), которое затем вводят в реакцию конденсации с галогенсодер-

жащим производным общей формулы (IX) в вышеуказанных условиях. Кислоту общей формулы (XVI) получают путем смывления в присутствии, например, LiOH или KOH.

Схема 6.2



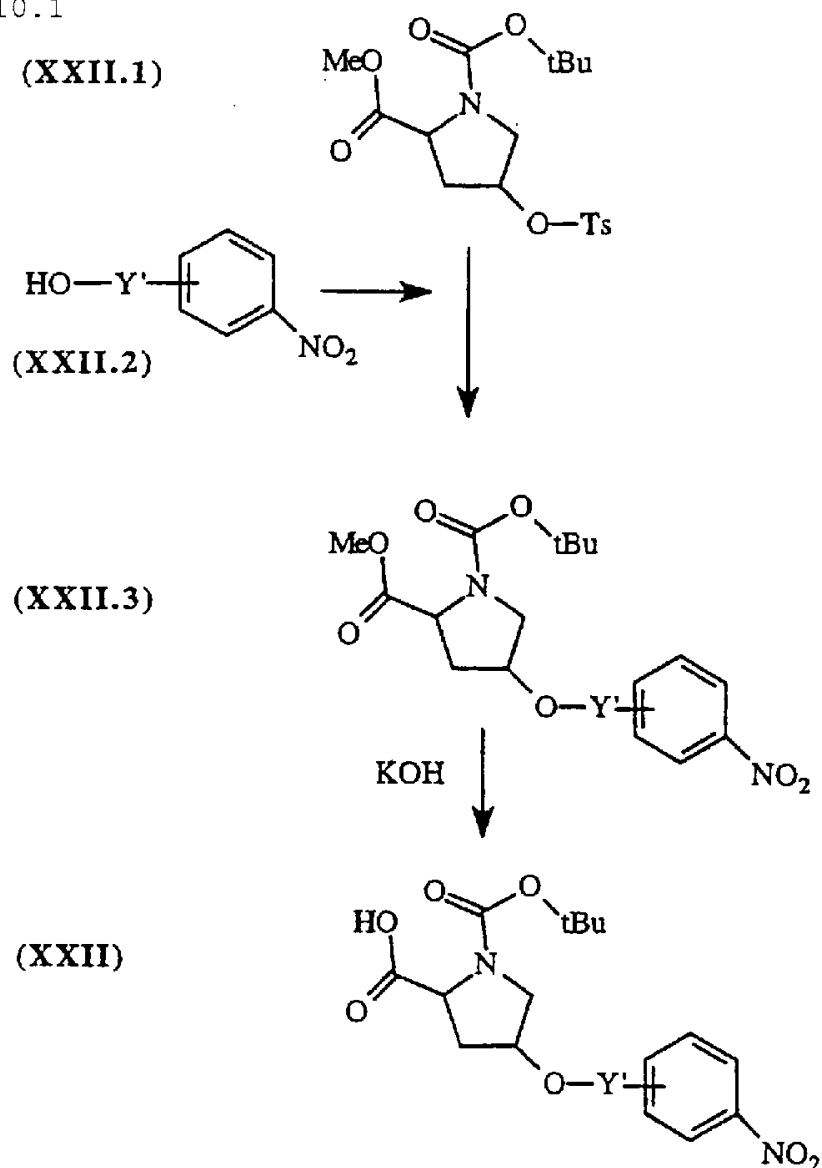
Синтез промежуточных соединений формулы (XXII):

Синтезы промежуточных соединений общей формулы (XXII) описываются в схемах 10.1 и 10.2.

Тозилатную функцию производных (L или D)-пролина об-

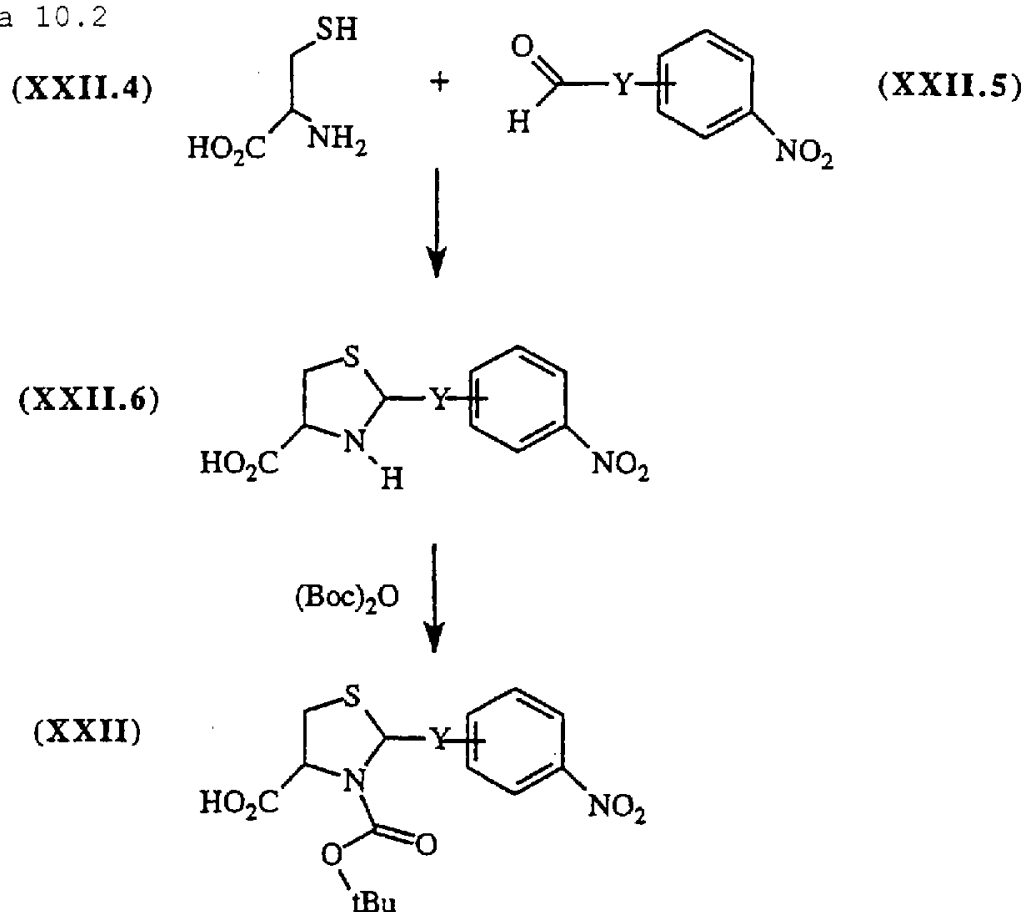
шей формулы (XXII.1) (Tetrahedron Lett., 24 (33), 3517-3520 [1983]), согласно схеме 10.1, замещают с помощью алкоголята производных общей формулы (XXII.2), образуемого in situ основанием, таким, как гидрид натрия. Замещение осуществляют при температуре 20°C в растворителе, таком, как N-метилпирролидон, что приводит к инверсии, свойственной конфигурации углерода, участвующего в реакции (Tetrahedron Lett., 24 (33), 3517-3520 [1983]). Таким образом полученные промежуточные соединения общей формулы (XXII.3) затем обычно омыляют с помощью спиртового раствора гидроксида калия.

Схема 10.1



Промежуточные соединения общей формулы (XXII) также могут быть получены (схема 10.2) путем реакции конденсации (L или D)-цистеина с альдегидом общей формулы (XXII.5) по методике, описанной в литературе (J. Org. Chem., 22, 943-946 [1957]). Входящую в состав гетероцикла NH-группу затем защищают в карбаматной форме, получая промежуточные соединения общей формулы (XXII). Не имеющиеся в продаже альдегиды общей формулы (XXII.5) могут быть получены согласно J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1, 35 [1973].

Схема 10.2



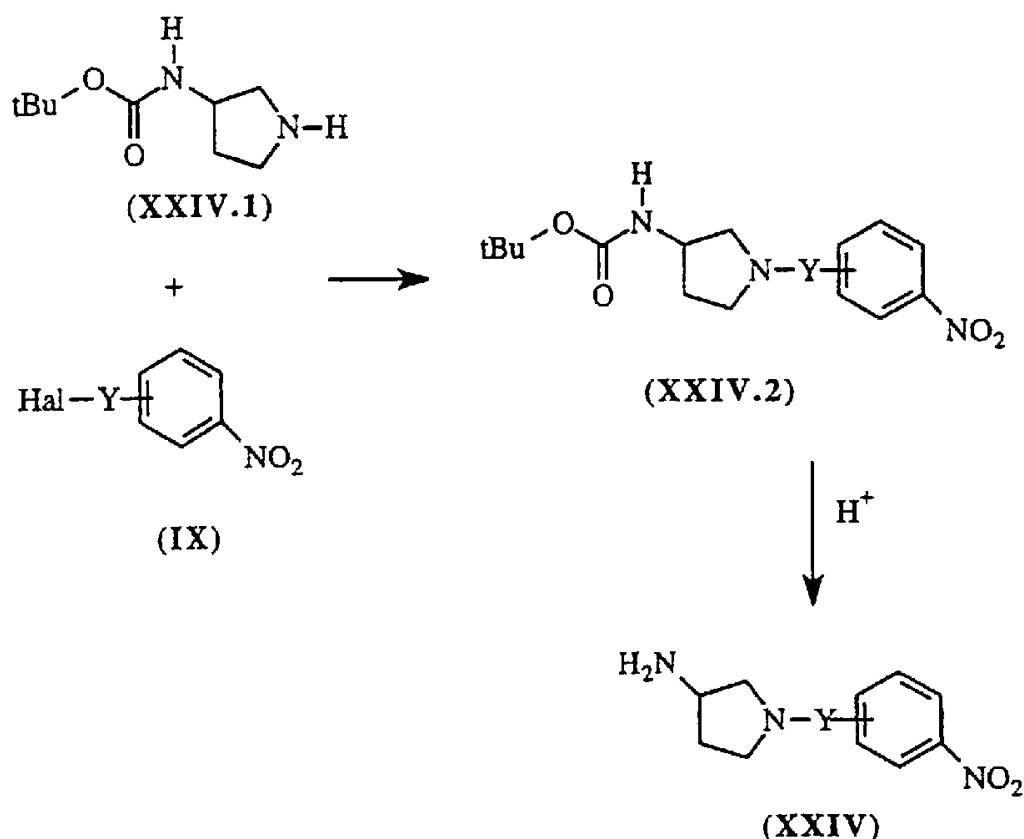
Синтез промежуточных соединений формулы (XXIV):

Синтез промежуточных соединений общей формулы (XXIV) описывается в схеме 12.1.

Реакцию конденсации (R или S)-аминов общей формулы

(XXIV.1), согласно схеме 12.1, с галогенсодержащими производными общей формулы (IX) осуществляют в присутствии основания, такого, как карбонат калия, в растворителе, таком, как диметилформамид. Из продукта конденсации формулы (XXIV.2) затем удаляют защитную группу в кислой среде, получая промежуточные соединения общей формулы (XXIV).

Схема 12.1



Синтез промежуточных соединений формулы (XXV):

Синтезы промежуточных соединений общей формулы (XXV) описываются в схемах 13.1, 13.2, 13.3 и 13.4.

Имидазолы общей формулы (XXV), согласно схеме 13.1, могут быть получены в 4 стадии из продажных соединений формул (XXV.1) и (XXV.2). Реакцию конденсации между бромацетофенонами общей формулы (XXV.1) и карбоновыми кислотами общей

формулы (XXV.2) осуществляют в присутствии карбоната цезия в диметилформамиде. Полученный сложный кетозфир формулы (XXV.3) циклизуют в присутствии 15 эквивалентов ацетата аммония путем нагревания в смеси ксилолов и одновременного удаления воды, выделяющейся во время реакции, получая имидазолы общей формулы (XXV.4). Атом азота, входящий в гетероцикл, затем защищают, например, с помощью 2-(триметилсилил)этоксиметила (SEM) или с помощью другой защитной группы, указанной в "Protective groups in organic synthesis", второе издание (John Wiley and Sons Inc., 1991), получая промежуточные соединения общей формулы (XXV.5). Высвобождение аминогруппы, находящейся в цепи, можно осуществлять путем гидрогенолиза в присутствии Pd/C.

Альтернативно, промежуточные соединения общей формулы (XXV.4) могут быть алкилированы в присутствии основания, такого, как, например, карбонат калия, и реагента, такого, как R_3-X , в растворителе, таком, как диметилформамид или ацетонитрил, с целью получения имидазолов общей формулы (XXV.6). Удаление защитной группы из боковой цепи, как описано выше, позволяет получать промежуточные соединения общей формулы (XXV).

Схема 13.1

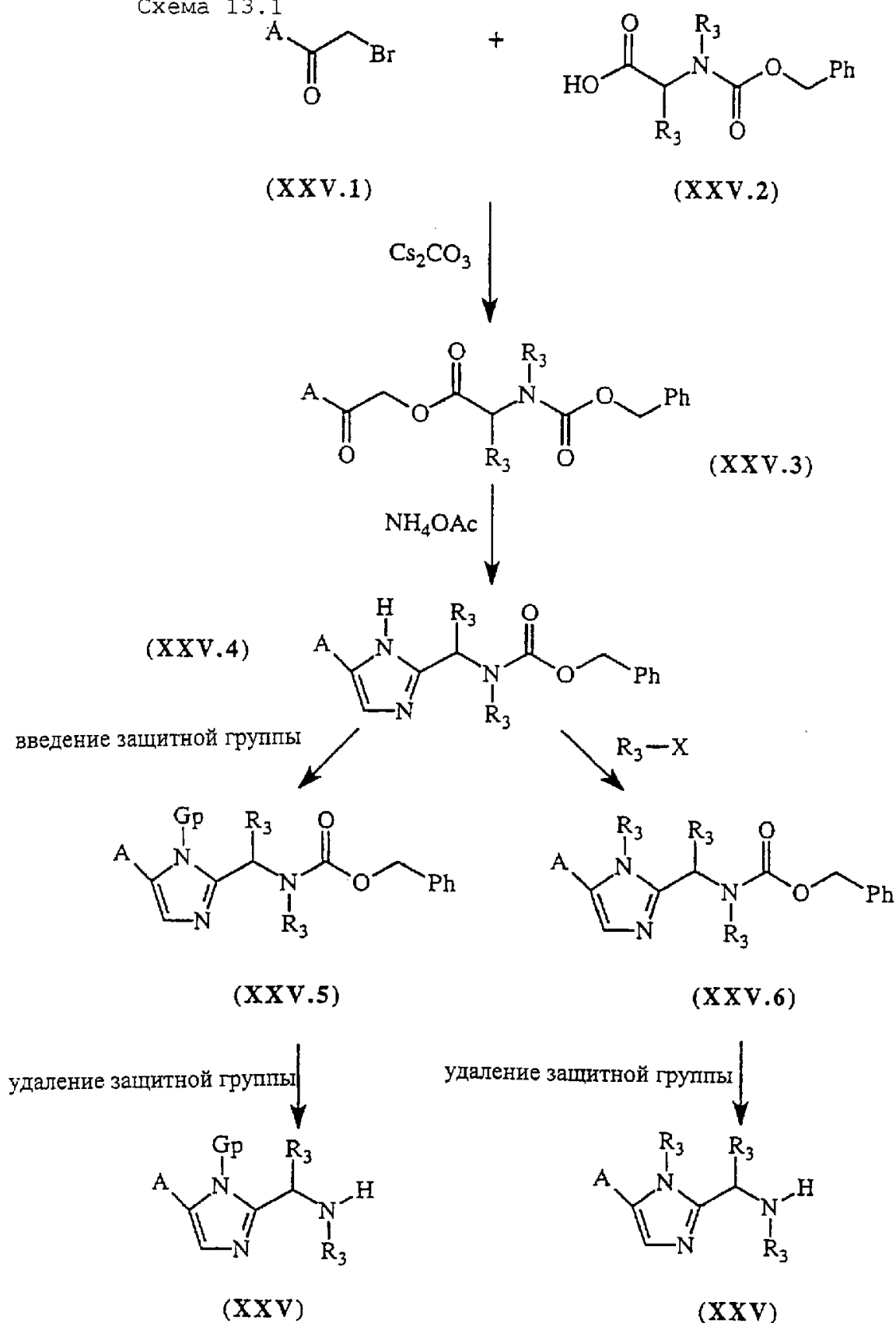
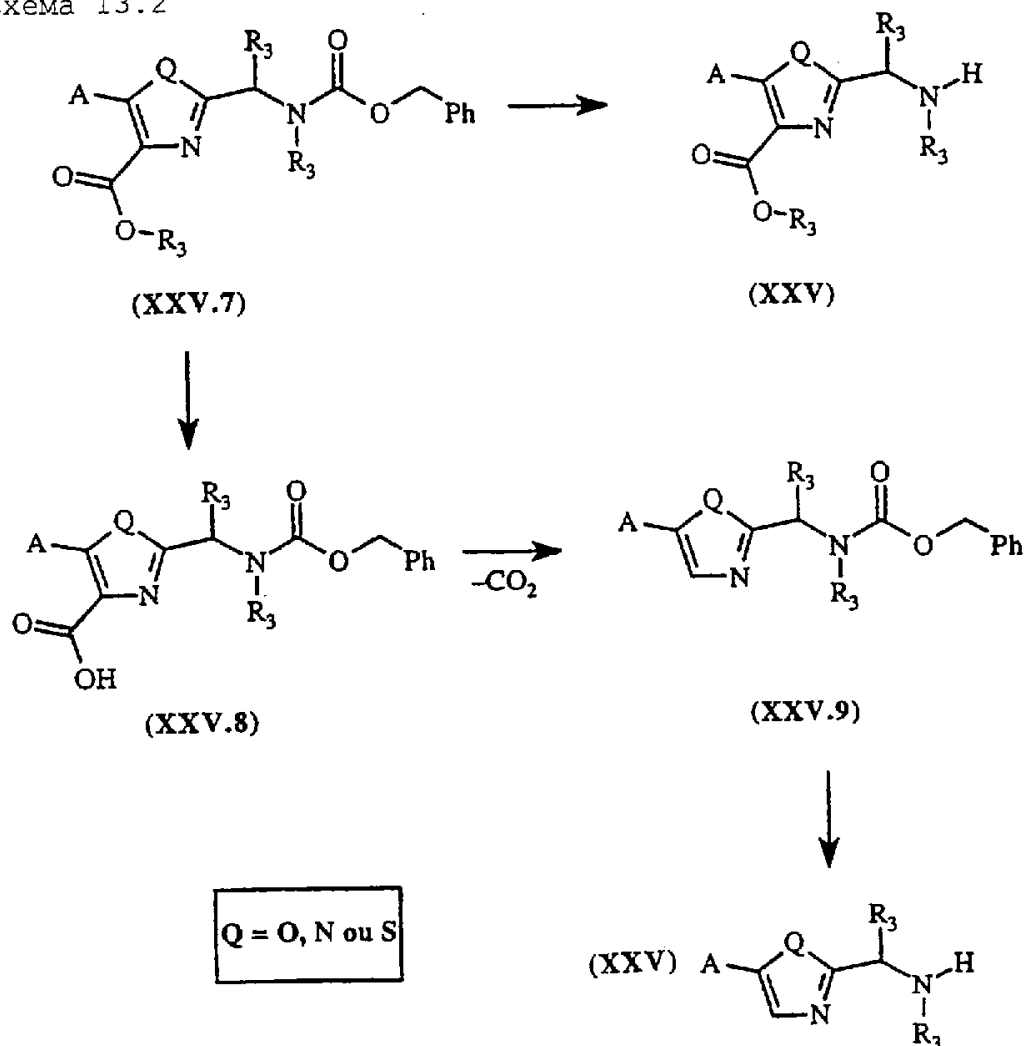


Schéma 13.1

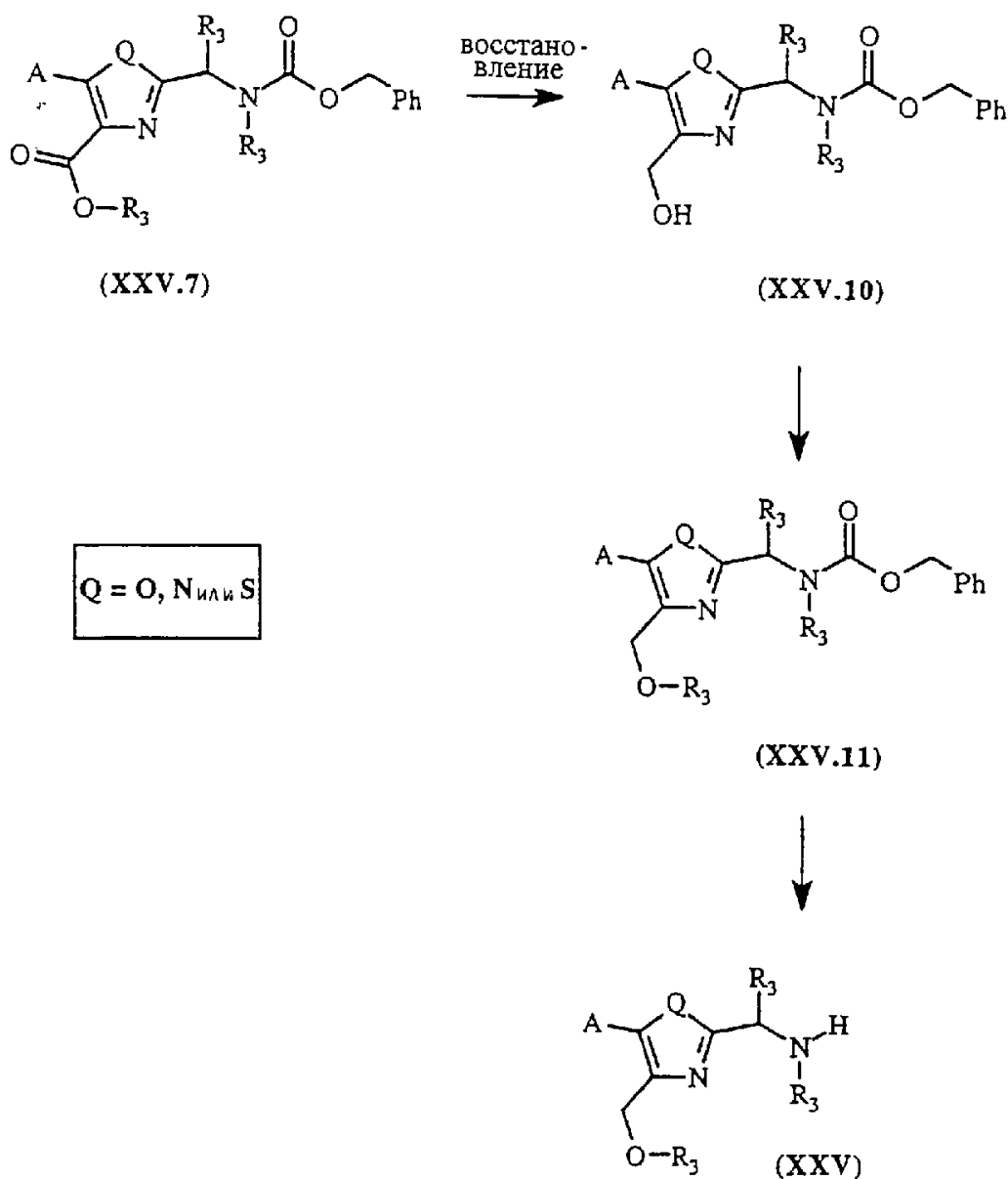
Промежуточные соединения общей формулы (XXV), включающие оксазол, тиазол или имидазол, также могут быть получены другими путями синтеза, как, например, путь, описанный в Bio-
org. and Med. Chem. Lett., 3, 915 [1993], или Tetrahedron
Lett., 34, 1901 [1993]. Таким образом полученные промежуточ-
ные соединения общей формулы (XXV.7) могут быть модифициро-
ваны, согласно схеме 13.2, путем омыления с последующим де-
карбоксилированием, например, термическим путем, с целью по-
лучения дизамещенных гетероциклов общей формулы (XXV.9).
Высвобождение аминогруппы боковой цепи, как описано выше,
позволяет получать промежуточные соединения общей формулы
(XXV).

Схема 13.2



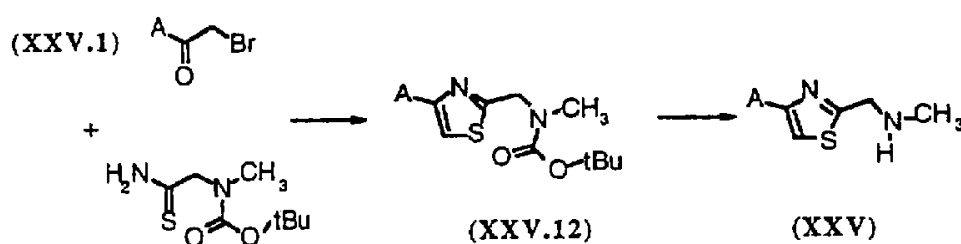
Альтернативно, карбоксильную функцию гетероциклов общей формулы (XXV.7) можно восстанавливать, например, с помощью NaBH_4 , с целью получения спиртовых производных общей формулы (XXV.10), согласно схеме 13.3, которые могут быть алкилированы в присутствии $\text{R}_3\text{-X}$ и основания, такого, как карбонат калия, в растворителе, таком, как ацетонитрил или диметилформамид. Высвобождение аминогруппы боковой цепи, как описано выше, позволяет получать промежуточные соединения общей формулы (XXV).

Схема 13.3



Тиазолы общей формулы (XXV), согласно схеме 13.4, также могут быть получены в 4 стадии из продажного саркозинамид-гидрохлорида. Амин сначала обычно защищают в форме трет.-бутилкарbamата и карбоксамидную функцию превращают в тиокарбоксамидную функцию в присутствии реактива Лавессона. Тиазольный цикл получают путем реакции тиокарбоксамида с промежуточным соединением общей формулы (XXV.1) по методике, описанной в литературе (J. Org. Chem., 60, 5638-5642 [1995]). Аминную функцию регенерируют путем обработки промежуточного соединения общей формулы (XXV. 12) в среде сильной кислоты, такой, как, например, трифторуксусная кислота.

Схема 13.4



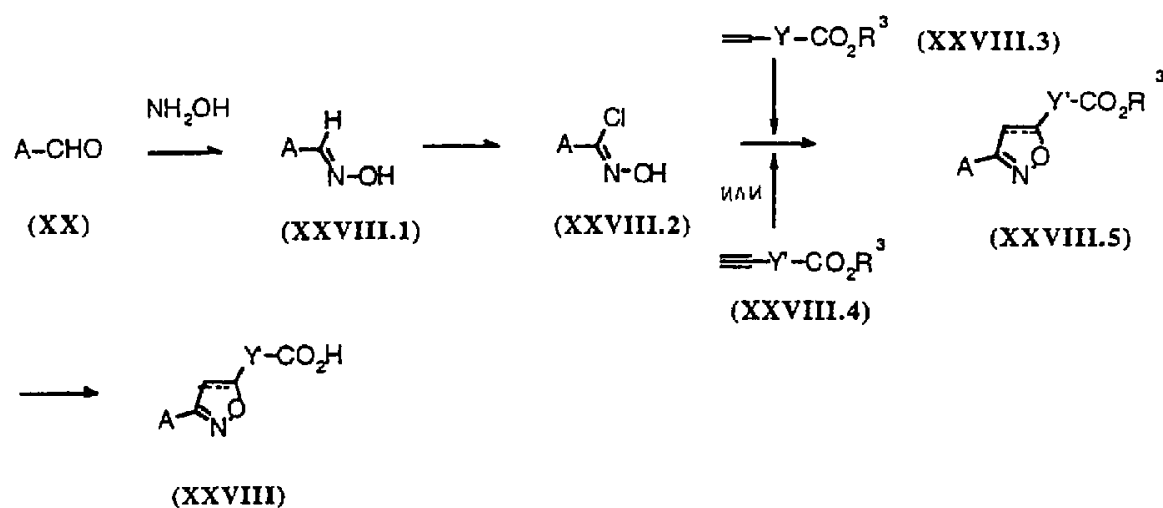
Синтез промежуточных соединений формулы (XXVIII):

Изоксазолины и изоксазолы общей формулы (XXVIII), согласно схеме 17.1, получают путем взаимодействия продажных альдегидов общей формулы (XX) с гидроксиламингидрохлоридом. Таким образом полученный оксим общей формулы (XXVIII.1) активируют в форме оксимхлорида общей формулы (XXVIII.2) за счет реакции с N-хлорсукцинимидом в диметилформамиде до введения во взаимодействие со сложными эфирами общей формулы (XXVIII.3) с целью получения изоксазолиновых производных или

же со сложными эфирами общей формулы (XXVIII.4) с целью получения изоксазольных производных согласно методике, описанной в литературе (Tetrahedron Lett., 37 (26), 4455 [1996]; J. Med. Chem., 40, 50-60 и 2064-2084 [1997]). Затем обычно осуществляют омыление изоксазолинов или изоксазолов общей формулы (XXVIII.5) в вышеуказанных условиях.

Не имеющиеся в продаже, ненасыщенные сложные эфиры общих формул (XXVIII.3) и (XXVIII.4) могут быть получены способами, описанными в литературе (J. Med. Chem., 30, 193 [1987]; J. Org. Chem., 45, 5017 [1980]).

Схема 17.1



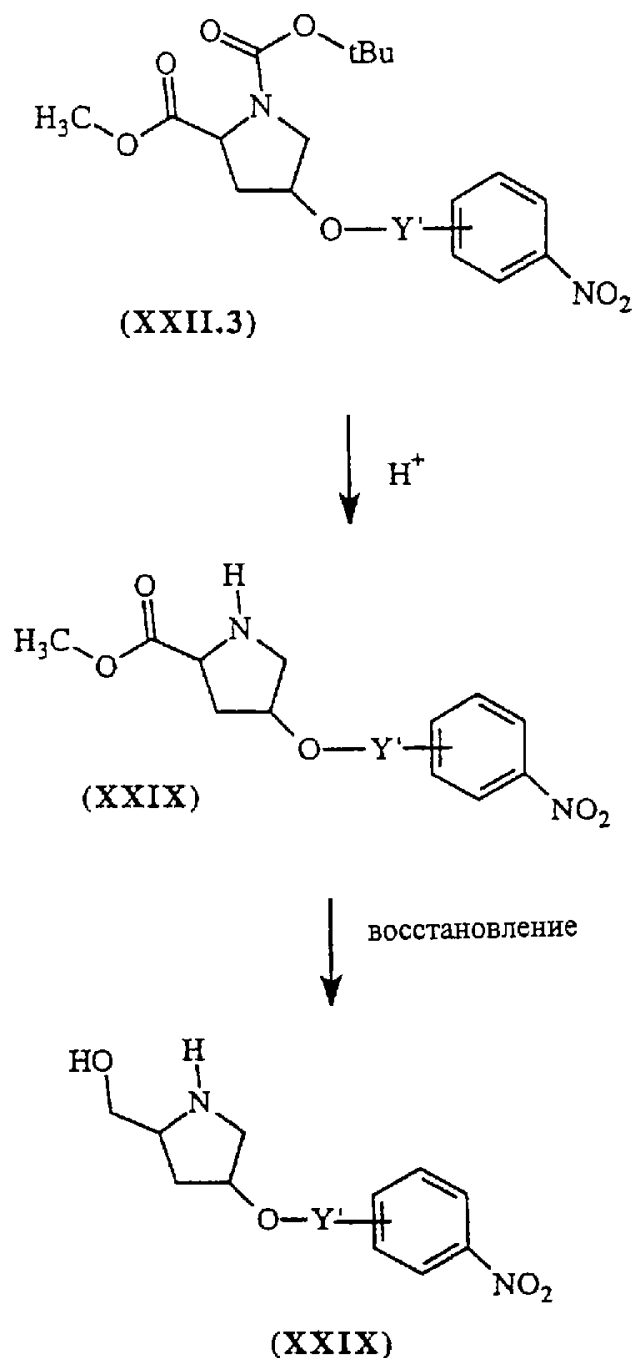
Синтез промежуточных соединений формулы (XXIX):

Синтезы промежуточных соединений общей формулы (XXIX) описываются в схемах 18.1, 18.2, 18.3 и 18.4.

Промежуточные соединения общей формулы (XXIX) могут быть получены, согласно схеме 18.1, из вышеуказанных промежуточных соединений общей формулы (XXII.3) путем обработки в среде сильной кислоты для регенерации гетероциклической аминной

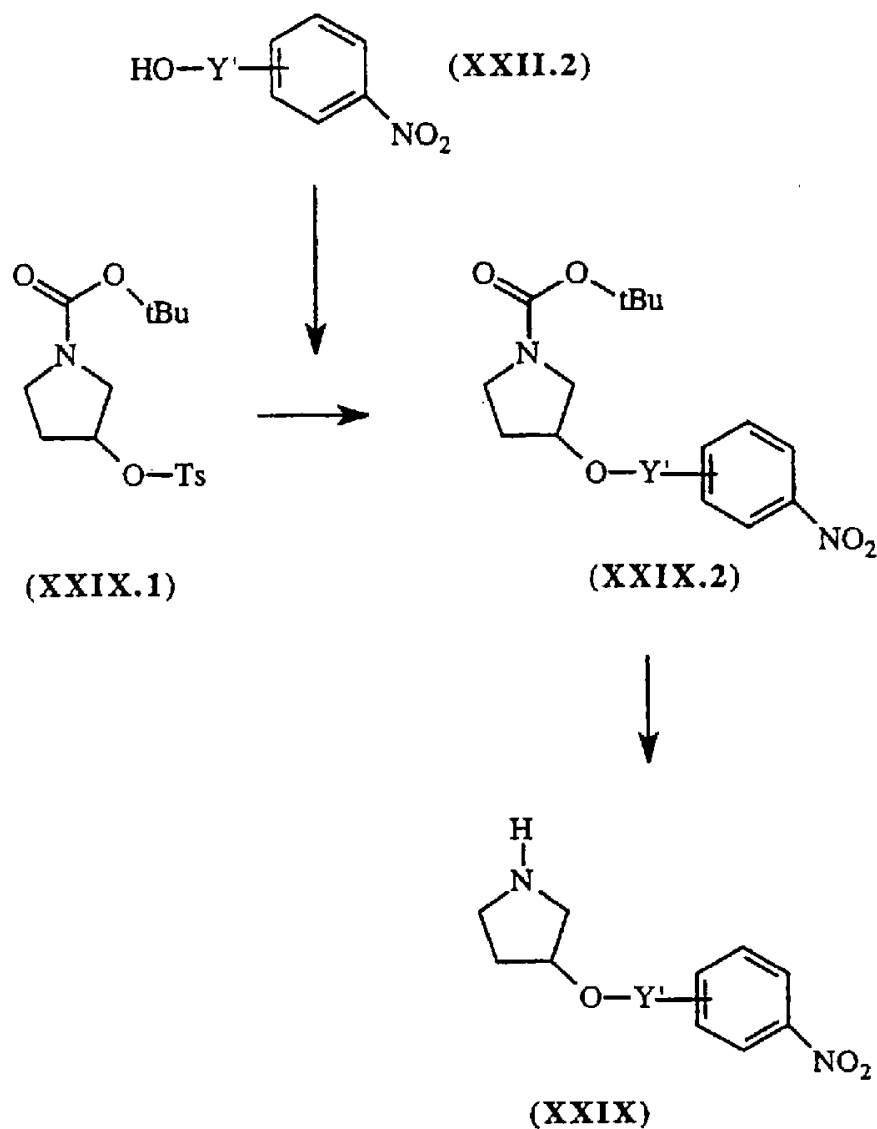
функции. Селективное восстановление карбоксильной функции в присутствии, например, боргидрида натрия в растворителе, таком, как, например, безводный тетрагидрофуран, позволяет получать промежуточное соединение общей формулы (XXIX), содержащее первичную спиртовую функцию, не затрагивая нитрогруппы (Rao A.V.R., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 11, 859 [1992]).

Схема 18.1



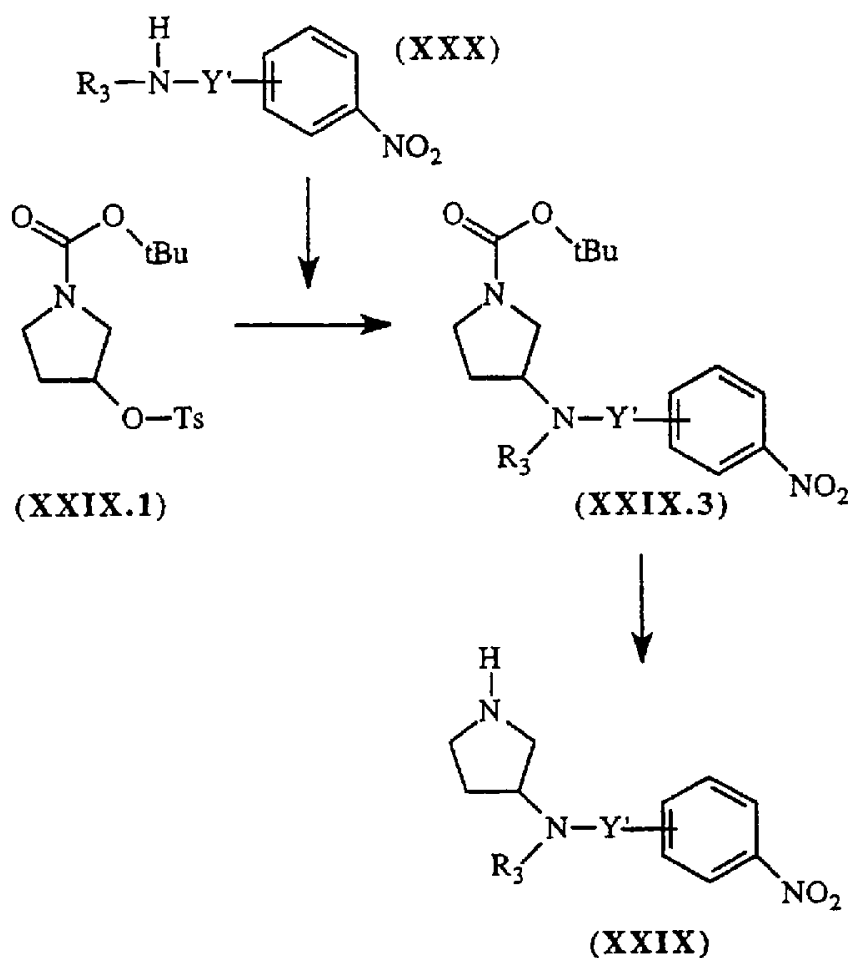
Промежуточные соединения общей формулы (XXIX) также могут быть получены, согласно схеме 18.2, из промежуточных (R или S)-соединений общей формулы (XXIX.1), получение которых аналогично таковому соединений общей формулы (XXII.2). Реакция конденсации спиртовых производных общей формулы (XXII.2) с промежуточными соединениями общей формулы (XXIX.1) также описана выше. Высвобождение гетероциклического амина осуществляют в присутствии раствора сильной кислоты, как, например, трифторуксусная кислота, в органическом растворителе.

Схема 18.2



Амины общей формулы (XXIX), согласно схеме 18.3, также получают путем замещения тозилированных производных общей формулы (XXIX.1) с помощью продажных аминов общей формулы (XXX). Отщепление карбаматной функции от промежуточных соединений общей формулы (XXIX.3) осуществляют как указано выше.

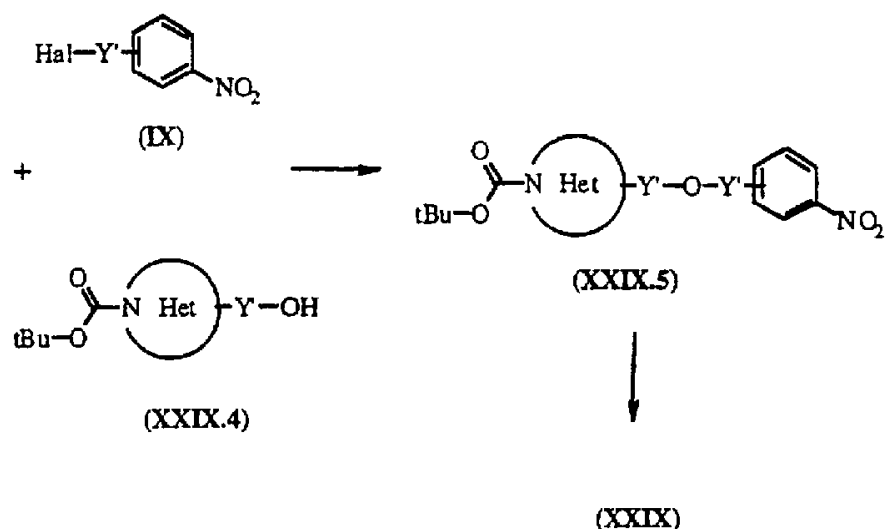
Схема 18.3



Промежуточные соединения общей формулы (XXIX) также могут быть получены, согласно схеме 18.4, путем взаимодействия галогенсодержащих производных общей формулы (IX) со спиртом общей формулы (XXIX.4) в присутствии основания,

такого, как, например, трет.- $C_4H_9O^-K^+$, в безводном растворителе, таком, как тетрагидрофуран. Из таким образом полученного промежуточного соединения общей формулы (XXIX.5) затем удаляют защитную группу в среде сильной кислоты (как соляная кислота или трифторуксусная кислота).

Схема 18.4

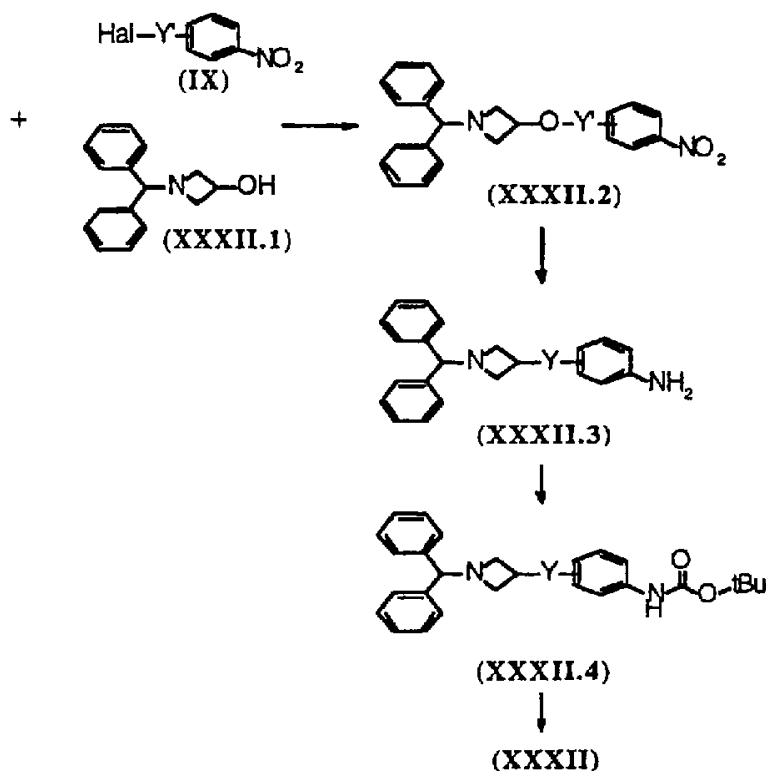


Синтез промежуточных соединений формулы (XXXII):

Промежуточные соединения общей формулы (XXXII) могут быть получены, согласно схеме 20.1, путем взаимодействия галогенсодержащих производных общей формулы (IX) с продажным 1-(дифенилметил)-3-гидроксиазетидином формулы (XXXII.1) в присутствии основания, такого, как, например, гидрид натрия, в безводном растворителе, таком, как тетрагидрофуран. В этом случае, нитрогруппу промежуточного соединения общей формулы (XXXII.2) восстанавливают в присутствии $SnCl_2$, как описано выше, с целью получения промежуточного соединения общей формулы (XXXII.3), аминную функцию которого затем защищают в форме трет.-бутилкарбамата. Защитную дифенилметильную группу

потом отщепляют обычно путем гидрогенолиза в присутствии $\text{Pd}(\text{OH})_2$ с целью получения промежуточного соединения общей формулы (XXXII).

Схема 20.1



Все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, если только они не определены другим образом, имеют такое же значение, которое обычно понятно обыкновенному специалисту в области, к которой относится настоящее изобретение. Точно также, все публикации, заявки на патенты, все патенты и все другие ссылки, указанные в настоящем описании, включены в виде ссылки.

Следующие примеры приводятся для иллюстрации вышеуказанных способов и никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие объем охраны изобретения.

Примеры

Пример 1

N-[4-(1H-Имидазол-1-ил) фенил]-2-тиофенкарбоксимидамид-гидроидид (1)

1.1.1-(4-Нитрофенил)-1H-имидазол:

9 г (64,5 ммоль) карбоната калия и 5 г (3,75 мл; 35,2 ммоль) 1-фтор-4-нитробензола добавляют к раствору 2 г (29,4 ммоль) имидазола в 14 мл диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 часов при температуре 110°C. В среду добавляют 50 мл этилацетата, затем промывают 3 раза по 50 мл водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Таким образом получают 4,4 г (выход=80%) продукта в виде бесцветного масла, используемые без другой очистки в последующих стадиях.

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д. (миллионные доли): 6,92 (т, 1H, H аром. имидазола); 7,16 (с, 1H, H аром. имидазола); 7,24-7,32-8,18-8,27 (4 с, 4H, H аром.); 7,59 (с, 1H, H аром. имидазола).

1.2.1-(4-Аминофенил)-1H-имидазол:

4,4 г (23,5 ммоль) 1-(4-нитрофенил)-1H-имидазола растворяют в 140 мл безводного метанола и в среду добавляют 0,44 г палладия-на-угле. Всю совокупность выдерживают в атмосфере водорода в течение 4-х часов. Катализатор отфильтровывают и растворитель выпаривают досуха. Целевой продукт получают почти чистым с выходом 89% (3,3 г).

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 6,61-

6,69-: .95-7,05 (4 с, 4Н, Н аром.); 6,88 (т, 1Н, Н аром. имидазола); 7,07 (с, 1Н, Н аром. имидазола); 7,52 (с, 1Н, Н аром. имидазола).

1.3. N-[4-(1Н-Имидазол-1-ил)фенил]-2-тиофенкарбоксимид-амидгидроидид (I):

0,3 г (1,7 ммоль) 1-(4Аминофенил)-1Н-имидазола и 0,5 г (1,75 ммоль) S-метил-2-тиофентиокарбоксимидгидроидида растворяют в 1 мл изопропанола и 1 мл диметилформамида и реакционную смесь перемешивают в течение 18 часов при температуре 25°C. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают с помощью 15 мл дихлорметана и 15 мл этанола. Таким образом получают 0,48 г (выход=73%) целевого продукта в солевой форме (гидроидид). Температура плавления: 252-253°C (разложение);

¹Н-ЯМР-спектр (400 МГц; диметилсульфоксид) δ в м.д.: 7,24 (с, 1Н, Н аром.); 7,38 (т, 1Н, Н аром.); 7,55-7,57-7,85-7,87 (4 с, 4Н, Н аром.); 7,89 (с, 1Н, Н аром.); 8,10 (м, 2Н, Н аром.); 8,50 (с, 1Н, Н аром.);

ИКх-спектр: ν_{C=N} (амидин): 1585см⁻¹.

Пример 2

N-[4-(3-Тиазолидинилметил)фенил]-2-тиофенкарбоксимид-амид (2)

2.1 1-Бромметил-4-нитробензол:

6 г (39 ммоль) 4-Нитробензилового спирта растворяют в 100 мл дихлорметана и добавляют 14,9 г (45 ммоль) тетрабромида углерода. В среду при температуре 0°C порциями добав-

ляют 11,8 г (45 ммоль) трифенилфосфина. Затем смесь перемешивают в течение двух часов при комнатной температуре. Растворитель выпаривают и полученный продукт очищают на силикагеле при использовании смеси этилацетата с гептаном в соотношении 1:2. Продукт получают в количестве 7,2 г (85%) в виде игольчатых кристаллов белого цвета. Температура плавления: 97-98°C;

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 4,53 (с, 2H, CH_2); 7,53-7,61-8,18-8,27 (4 с, 4H, H аром.).

2.2 3-(4-Нитробензил)тиазолидин:

Смесь 0,9 г (10 ммоль) тиазолидина и 2,5 г (18 ммоль) карбоната калия в 10 мл ацетонитрила доводят до температуры 70°C. Добавляют по каплям раствор 2 г (9,2 ммоль) 1-бромметил-4-нитробензола в 25 мл ацетонитрила и реакционную смесь выдерживают в течение двух часов при кипении с обратным холодильником. Выпавший осадок отфильтровывают, маточный раствор выпаривают и остаток обрабатывают с помощью 50 мл дихлорметана и промывают 3 раза по 50 мл водой. Органическую фазу сушат, выпаривают и очищают на силикагеле при использовании смеси этилацетата с гептаном в соотношении 1:2. Целевой продукт получают в количестве 1,5 г (72%) в виде бесцветного масла.

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 3,05 (м, 4H, 2 CH_2); 3,68 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$); 4,04 (с, 2H, CH_2); 7,53-7,62-8,17-8,26 (4 с, 4H, H аром.).

2.3 3-(4-Аминобензил)тиазолидин:

1,1 г (5 ммоль) 3-(4-Нитробензил)тиазолидина при температуре 0°C растворяют в 10 мл концентрированной соляной кислоты. Порциями добавляют 7,7 г (34 ммоль) дигидрата хлорида олова. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение двух часов и кислоту выпаривают при пониженном давлении. Остаток затем обрабатывают с помощью 20 мл воды и нейтрализуют с помощью около 100 мл 2н раствора гидроксида натрия. В среду добавляют 100 мл дихлорметана и все вместе фильтруют через целит, чтобы удалить суспендированные соли. Органическую фазу извлекают, промывают три раза по 50 мл водой, сушат, фильтруют и выпаривают досуха при пониженном давлении. Целевой продукт очищают на силикагеле при использовании смеси дихлорметана с метанолом в соотношении 98:2 и получают 0,6 г (63%) целевого продукта в виде порошка бежевого цвета. Температура плавления: 73-74°C;

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 3,023 (м, 4H, 2 CH₂); 3,44 (с, 2H, CH₂); 3,66 (уш. с, 2H, NH₂); 4,07 (с, 2H, CH₂); 6,62-6,71-7,10-7,27 (4 с, 4H, H аром.).

2.4 N-[4-(3-Тиазолидинилметил)фенил]-2-тиофенкарбоксимидамид (2):

0,6 г (3 ммоль) 3-(4-Аминобензил)тиазолидина и 1,14 г (4 ммоль) S-метил-2-тиофентиокарбоксимида растворяют в 7 мл смеси изопропанола с диметилформамидом в соотношении 2:5. Всю совокупность перемешивают в течение 18 часов при комнатной температуре. Затем в среду добавляют 10 мл этилацетата, продукт реакции экстрагируют 3 раза по 10 мл водой. Водную

фазу собирают и подщелачивают с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия, после чего продукт экстрагируют 3 раза по 10 мл этилацетатом. Его очищают на силикагеле с помощью смеси дихлорметана с метанолом в соотношении 95:5 и получают 0,6 г (65%) продукта в виде порошка белого цвета.

Температура плавления: 161,5-163,5°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 2,98 (т, 2H, CH₂); 3,14 (т, 2H, CH₂); 3,54 (с, 2H, CH₂); 4,10 (с, 2H, CH₂); 4,85 (уш. с, 2H, NH₂); 6,98 (с, 1H, H аром.); 7,00 (с, 1H, H аром.); 7,10 (т, 1H, тиофен); 7,34 (с, 1H, H аром.); 7,36 (с, 1H, H аром.); 7,42 (т, 1H, тиофен); 7,45 (м, 1H, тиофен);

ИК-спектр: ν_{C=N} (амидин): 1593 см⁻¹.

Пример 3

N-[4-(1,2,3,6-Тетрагидропиридин-1-ил)фенил]-2-тиофенкар-
боксимидамидфумарат

3.1 1-(4-Нитрофенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 1.1, заменяя имидазол на 1,2,3,6-тетрагидропиридин. Бесцветное масло.

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 2,33 (м, 2H, CH₂); 3,59 (т, 2H, CH₂); 3,90 (м, 2H, CH₂); 5,90 (м, 2H, CH=CH); 6,75-6,82-8,07-8,18 (м, 4H, H аром.).

3.2 1-(4-Аминофенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 2.3, заменяя 3-(4-нит-

робензил)тиазолидин на 1-(4-нитрофенил)-1,2,3,6-тетрагидро-
пиридин. Бесцветное масло.

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 2,31 (м, 2H, CH_2); 3,21 (т, 2H, CH_2); 3,43 (м, 2H, NH_2); 3,56 (м, 2H, CH_2); 5,84 (м, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$); 6,75 (м, 4H, H аром.).

3.3 N-[4-(1,2,3,6-Тетрагидропиридин-1-ил)фенил]-2-тио-
фенкарбоксимидамидфумарат:

Следуют той же методике, описанной для
получения промежуточного соединения 1.3, заменяя 1-(4-амино-
фенил)-1H-имидазол на 1-(4-аминофенил)-1,2,3,6-тетрагидро-
пиридин. Порошок бежевого цвета.

Температура плавления: 193-194°C;

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; диметилсульфоксид) δ в м.д.: 2,23 (м, 2H, CH_2); 3,29 (м, 2H, CH_2); 3,61 (м, 2H, CH_2); 5,84 (м, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$); 6,56 (с, 1H, фумаровая кислота); 6,89 (м, 4H, H аром.); 7,13 (м, 1H, H аром.); 7,67 (м, 1H, H аром.); 7,77 (м, 1H, H аром.);

ИК-спектр: $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ (амидин): 1560 cm^{-1} .

Пример 4

N-[4-(1H-Имидазол-1-илметил)фенил]-2-тиофенкарбоксимида-
мидгидрохлорид (4)

4.1 1-(4-Нитробензил)-1H-имидазол:

Следуют той же методике, описанной для
получения промежуточного соединения 1.1, заменяя 1-фтор-4-
нитробензол на 1-бромметил-4-нитробензол. Бесцветное масло.

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 5,26 (с,

2H, CH₂); 6,92 (м, 1H, H имидазола); 7,16 (м, 1H, H имидазола); 7,59 (м, 1H, H имидазола); 7,24-7,32-8,18-8,27 (4 с, 4H, H аром.).

4.2 1-(4-Аминобензил)-1H-имидазол:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 1.2, заменяя 1-(4-аминофенил)-1H-имидазол на 1-(4-нитробензил)-1H-имидазол. Порошок бледно-желтого цвета.

Температура плавления: 121-122°C;

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 2,87 (уш. с, 2H, NH₂); 4,98 (с, 2H, CH₂); 6,88 (м, 1H, H имидазола); 7,06 (м, 1H, H имидазола); 7,52 (м, 1H, H имидазола); 6,60-6,69-6,95-7,05 (4 с, 4H, H аром.).

4.3. N-[4-(1H-Имидазол-1-илметил)фенил]-2-тиофенкарбок-симидамидгидрохлорид (4):

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 2.4, заменяя 3-(4-аминобензил)тиазолидин на 1-(4-аминобензил)-1H-имидазол. После омыления с помощью 1 М раствора хлороводорода в безводном диэтиловом эфире получают порошок бежевого цвета.

Температура плавления: 261-263°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; диметилсульфоксид) δ в м.д.: 5,12 (с, 2H, CH₂); 6,46 (уш. с, 2H, NH₂); 6,83-6,85-7,22-7,24 (4 с, 4H, H аром.); 6,90 (с, 1H, H аром.); 7,09 (т, 1H, H аром.); 7,20 (с, 1H, H аром.); 7,60 (д, 1H, H аром.); 7,74 (с, 2H, H аром.);

ИК-спектр: $\nu_{C=N}$ (амидин): 1599 см^{-1} .

Пример 5

N-[4-{2-(3-Тиазолидинил)этил}фенил]-2-тиофенкарбоксимид-амид (5)

5.1 4-(трет.-Бутоксикарбониламино)бензолуксусная кислота:

3 г (20 ммоль) п-Аминофенилуксусной кислоты растворяют в 60 мл смеси тетрагидрофурана с водой в соотношении 2:1. Добавляют 11 мл 10%-ного раствора гидроксида натрия, затем 6 г (28 ммоль) ди-трет.-бутилдикарбоната в виде раствора в 50 мл смеси тетрагидрофурана с водой в соотношении 2:1. Перемешивают в течение 18 часов при комнатной температуре, затем тетрагидрофуран выпаривают при пониженном давлении. Среду потом подкисляют до pH=2 с помощью примерно 45 мл 10%-ного раствора гидросульфата калия и продукт реакции экстрагируют 3 раза по 50 мл этилацетатом. Органические фазы сушат и выпаривают, получая 4,32 г (87%) чистой 4-(трет.-бутоксикарбониламино)бензолуксусной кислоты в виде порошка бежевого цвета. Температура плавления: $149-150^{\circ}\text{C}$;

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,52 (с, 9H, трет.-бутил); 3,60 (с, 2H, CH_2); 4,12 (уш. с, 1H, COOH); 6,55 (с, 1H, NH); 7,21 (м, 4H, H аром.).

5.2 (трет.-Бутоксикарбониламино)бензолэтанол:

2,9 г (11,4 ммоль) 4-(трет.-Бутоксикарбониламино)бензолуксусной кислоты при температуре 0°C растворяют в 10 мл безводного тетрагидрофурана и добавляют к суспензии 0,52 г

(13,6 ммоль) алюмогидрида лития в 30 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часов. В среду добавляют 50 мл этилацетата, затем 20 мл 2 н раствора гидроксида натрия. Целевой продукт переходит в органическую фазу, которую затем промывают 3 раза по 15 мл водой. Органическую фазу сушат и растворитель выпаривают при пониженном давлении, затем продукт реакции очищают на силикагеле с помощью смеси дихлорметана с метанолом в соотношении 95:5. Таким образом получают 1,1 г (40%) продукта в виде бесцветного масла.

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,53 (с, 9H, трет.-бутил); 3,83 (к, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$); 6,47 (с, 1H, NH); 7,23 (м, 4H, H аром.).

5.3 (2-Бромэтил-4-трет.-бутоксикарбониламино)бензол:

0,75 г (3,1 ммоль) 4-(трет.-Бутоксикарбониламино)бензол-этанола и 1,2 г (3,6 ммоль) тетрабромид углерода при температуре 0°C растворяют в 20 мл дихлорметана. Порциями добавляют 0,94 г (3,6 ммоль) трифенилфосфина и всю совокупность перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель выпаривают при пониженном давлении и полученный продукт очищают на силикагеле с помощью смеси этилацетата с гептаном в соотношении 1:2. 1-(2-Бромэтил)-4-трет.-бутоксикарбониламино)бензол получают в количестве 0,8 г (84%) в виде порошка белого цвета. Температура плавления: 129-130°C;

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,52 (с, 9H, трет.-бутил); 3,11 (т, 2H, CH_2); 3,54 (т, 2H, CH_2Br);

6,45 (с, 1Н, NH); 7,22 (м, 4Н, Н аром.).

5.4 3-{2-[4-(трет.-Бутоксикарбониламино)фенил] этил}тиазолидин:

Следуют той же методике, как таковая, описанная для получения промежуточного соединения 2.2, заменяя 1-бромметил-4-нитробензол на (2-бромэтил-4-трет.-бутоксикарбониламино)-бензол. Бесцветное масло.

¹Н-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,52 (с, 9Н, трет.-бутил); 2,90 (м, 8Н, 4 CH₂); 4,10 (с, 2Н, N-CH₂-S); 6,46 (с, 1Н, NH); 7,25 (м, 4Н, Н аром.).

5.5 3-{2-[4-Аминофенил]этил}тиазолидин:

В колбу емкостью 100 мл, содержащую раствор 616 мг (2 ммоль) промежуточного соединения 5.4 в 100 мл дихлорметана, добавляют 2,3 г (20 ммоль) трифторуксусной кислоты. После перемешивания в течение 1 часа при температуре 20°C, реакционную смесь концентрируют досуха в вакууме. Остаток разбавляют смесью из 20 мл дихлорметана и 20 мл 4н раствора гидроксида натрия. После декантации органическую фазу промывают последовательно 3 раза по 20 мл водой, затем с помощью 20 мл рассола. Органический раствор сушат над сульфатом натрия, отфильтровывают и растворитель выпаривают при пониженном давлении, получая бесцветное масло с выходом 72%.

¹Н-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 2,85 (м, 8Н, 4 CH₂); 4,15 (с, 2Н, N-CH₂-S); 7,25 (м, 4Н, Н аром.).

5.6 [4-{2-(3-Тиазолидинил)этил}фенил]-2-тиофенкарбоксимид (5):

Следуют той же методике, как таковая, описанная для получения промежуточного соединения 2.4, заменяя 3-(4-аминобензил)тиазолидин на 3-{2-[4-аминофенил]этил}тиазолидин. Порошок бежевого цвета.

Температура плавления: 60,5-61,5°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; диметилсульфоксид) δ в м.д.: 2,65 (т, 2H, CH₂); 2,82 (т, 2H, CH₂); 2,91 (т, 2H, CH₂); 3,13 (т, 2H, CH₂); 4,13 (с, 2H, N-CH₂-S); 6,93-6,95-7,19-7,21 (4 с, 4H, H аром.); 7,09 (т, 1H, H тиофена); 7,44 (м, 2H, H тиофена);

ИК-спектр: ν_{C=N} (амидин): 1591 см⁻¹.

Пример 6

N-{4-[2-(1H-Имидазол-1-ил)этил]фенил}-2-тиофенкарбоксимидамидгидроидид (6)

6.1 1-{2-[4-(трет.-бутоксикарбониламино)фенил]этил}-1H-имидазол:

В колбе емкостью 100 мл смешивают 2,5 г (18 ммоль) карбоната калия с 680 мг (10 ммоль) имидазола, разбавленного 10 мл ацетонитрила. Реакционную смесь нагревают до 70°C перед добавлением по каплям раствора 2 г (9,2 ммоль) 1-бромметил-4-нитробензола в 25 мл ацетонитрила. После перемешивания в течение двух часов при этой температуре, реакционную смесь охлаждают и фильтруют для удаления нерастворимой части. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток разбавляют с помощью 50 мл дихлорметана. Органический раствор промывают последовательно 3 раза по 50 мл водой и с помощью 50 мл рассола. После сушки над сульфатом натрия, фильтрации, орга-

ническую фазу концентрируют в вакууме и остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (элюирующее средство: смесь дихлорметана с метанолом в соотношении 95:5). Масло каштанового цвета.

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,50 (с, 9H, трет.-бутил); 2,90 (т, 2H, CH_2); 4,10 (т, 2H, CH_2); 6,50 (с, 1H, NH); 7,05 (м, 4H, H аром.); 6,85 (м, 1H, H имидазола); 7,03 (с, 1H, H имидазола); 7,32 (м, 1H, H имидазола).

6.2 1-[2-(4-Аминофенил)этил]-1H-имидазол:

Следуют той же методике, как таковая, описанная для получения промежуточного соединения 5.5, заменяя 3-{2-[4-(трет.-бутоксикарбониламино)фенил]этил}тиазолидин на 1-{2-[4-(трет.-бутоксикарбониламино)фенил]этил}-1H-имидазол.

Бесцветное масло.

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 2,90 (т, 2H, CH_2); 3,35 (уш. с, 2H, NH_2); 4,10 (т, 2H, CH_2); 6,70 (м, 4H, H аром.); 6,85 (м, 1H, H имидазола); 7,03 (с, 1H, H имидазола); 7,32 (м, 1H, H имидазола.).

6.3.N-{4-[2-(1H-Имидазол-1-ил)этил]фенил}-2-тиофенкарбосимидамидгидроид (6)

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 1.3, заменяя 1-(4-аминофенил)-1H-имидазол на 1-[2-(4-аминофенил)этил]-1H-имидазол. Порошок бежевого цвета.

Температура плавления: 214-215°C;

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; диметилсульфоксид) δ в м.д.: 3,11 (т,

2H, CH₂); 4,33 (т, 2H, CH₂); 7,29 (м, 6H, H аром.); 7,99 (м, 1H, H аром.); 8,70 (уш. с, 2H, NH₂);
ИК-спектр: $\nu_{\text{C=N}}$ (амидин): 1597 см⁻¹.

Пример 7

N-{4-[2-(1,2,3,6-Тетрагидропиридин-1-ил)этил]фенил}-2-
тиофенкарбоксимидамид-фумарат (7)

7.1 1-{2-[4-(трет.-Бутоксикарбониламино)фенил]этил}-1,2,
3,6-тетрагидропиридин:

Следуют той же методике, описанной для
получения промежуточного соединения 6.1, заменяя тиазолидин
на 1,2,3,6-тетрагидропиридин. Бесцветное масло.

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,57 (с,
9H, трет.-бутил); 2,70 (м, 6H, 3 CH₂); 3,00 (м, 2H, CH₂);
5,72 (м, 2H, CH=CH); 6,48 (с, 1H, NH); 7,10 (м, 4H, H
аром.).

7.2 1-[2-(4-Аминофенил)этил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин:

Следуют той же методике, описанной для
получения промежуточного соединения 5.5, заменяя 3-{2-[4-
аминофенил]этил}тиазолидин на 1-{2-[4-(трет.-бутоксикарбо-
ниламины)фенил]этил}-1,2,3,6-тетрагидропиридин. Бесцветное
масло.

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 3,20 (м,
2H, CH₂); 3,80 (м, 6H, 3 CH₂); 4,10 (м, 2H, CH₂); 4,57 (уш.
с, 2H, NH₂); 6,90 (м, 2H, CH=CH); 8,00 (м, 4H, H аром.).

7.3. N-{4-[2-(1,2,3,6-Тетрагидропиридин-1-ил)этил]фе-
нил}-2-тиофенкарбоксимидамидфумарат (7):

Следуют той же методике, как таковая, описанная для получения промежуточного соединения 1.3, заменяя 1-(4-аминофенил)-1H-имидазол на 1-[2-(4-аминофенил)этил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин. Порошок белого цвета.

Температура плавления: 128-129°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; диметилсульфоксид) δ в м.д.: 2,19 (м, 2H, CH₂); 2,83 (м, 6H, 3CH₂); 3,25 (м, 2H, CH₂); 5,72 (м, 2H, CH=CH); 6,58 (с, 3H, фумаровая кислота); 6,81-6,83-7,18-7,20 (4 с, 4H, H аром.); 7,10 (т, 1H, H тиофена); 7,63 (м, 1H, H тиофена); 7,75 (м, 1H, H тиофена);

ИК-спектр: $\nu_{C=N}$ (амидин): 1620 см⁻¹.

Пример 8

N-[4-(3-Тиазолидинилкарбонилметил)фенил]-2-тиофенкарбонксимидамид (8)

8.1 3-[[4-(трет.-Бутоксикарбониламино)фенил]метилкарбонил]тиазолидин:

1,4 г (5,6 ммоль) 4-(трет.-Бутоксикарбониламино)бензолуксусной кислоты, промежуточного соединения 5.1, и 0,9 г (5,6 ммоль) карбонилдиимидазола растворяют в 15 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь выдерживают в течение 1 часа при комнатной температуре, затем в среду добавляют раствор 0,5 г (5,6 ммоль) тиазолидина в 5 мл тетрагидрофурана. Всю совокупность снова перемешивают в течение двух часов при комнатной температуре. Растворители выпаривают при пониженном давлении, затем остаток обрабатывают с помощью 25 мл дихлорметана и полученный раствор промывают 3 раза по 15 мл

водой. Органическую фазу сушат и концентрируют при пониженном давлении. Получают 1,43 г (79%) 3-[[4-(трет.-бутоксикарбониламино)фенил]метилкарбонил]тиазолидина в виде порошка белого цвета, который используют без другой очистки в следующих стадиях.

Температура плавления: 223-224°C;

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,51 (с, 9H, трет.-бутил); 3,00 (м, 2H, CH₂-S); 3,67 (с, 2H, N-CH₂-S); 3,88 (м, 2H, CH₂-N); 4,52 (д, J = 16 Гц, 2H, CH₂-CO); 6,52 (уш.с, 1H, NH); 7,26 (м, 4H, H аром.).

8.2 3-[(4-Аминофенил)метилкарбонил]тиазолидин:

Следуя методике, описанной для получения промежуточного соединения 5.5, получают 3-[(4-аминофенил)метилкарбонил]тиазолидин в виде бесцветного масла с выходом 44%.

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,62 (уш.с, 2H, NH₂); 2,98 (м, 2H, CH₂-S); 3,61 (с, 2H, N-CH₂-S); 3,80 (м, 2H, CH₂-N); 4,52 (д, J=16 Гц, 2H, CH₂-CO); 6,61-6,69-7,01-7,09 (4 с, 4H, H аром.).

8.3 [4-(3-Тиазолидинилкарбонилметил)фенил]-2-тиофенкарбоксимидамид (8):

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 2.4, заменяя 3-(4-аминбензил)тиазолидин на 3-[(4-аминофенил)метилкарбонил]тиазолидин. Свободное основание получают с выходом 64%.

Температура плавления: 163,0-163,5°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 3,01 (м,

2H, CH₂-S); 3,69 (д, J=6 Гц, 2H, N-CH₂-S); 3,75-3,88 (2 т, 2H, CH₂-N); 4,55 (д, 2H, CH₂-CO); 4,87 (с, 2H, NH₂); 6,95-6,97-7,22-7,24 (4 с, 4H, H аром.); 7,08 (т, 1H, тиофен); 7,43 (м, 2H, тиофен);

ИК-спектр: $\nu_{C=O}$ (амид): 1630 см⁻¹; $\nu_{C=N}$ (амидин): 1577 см⁻¹.

Пример 9

N-(4-{[2-Тиазолидинил]карбониламинометил}фенил)-2-тио-
фенкарбоксимидфумарат (9)

9.1 3-(трет.-Бутоксикарбонил) тиазолидин-2-карбоновая
кислота:

2 г (15 ммоль) Тиазолидин-2-карбоновой кислоты переме-
шивают в присутствии ди-трет.-бутилдикарбоната, следуя мето-
дике, описанной для получения промежуточного соединения 5.1.
Получают 3,4 г (выход=97%) 3-(трет.-бутоксикарбонил) тиазоли-
дин-2-карбоновой кислоты в виде желтого масла и ее исполь-
зуют такой, какая есть, в следующих стадиях.

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,46 (с, 9H, трет.-бутил); 3,10 (м, 3H, CH₂-S, CH-S); 3,85 (м, 2H, CH₂-N).

9.2 N-(4-Нитробензил)-3-(трет.-бутоксикарбонил) тиазоли-
дин-2-карбоксаимид:

1 г (4,3 ммоль) 3-(трет.-Бутоксикарбонил) тиазолидин-2-
карбоновой кислоты и 0,7 г (4,3 ммоль) карбонилдиимидазола
растворяют в 10 мл тетрагидрофурана. Смесь перемешивают в
течение 1 часа при комнатной температуре. К выпелученному
раствору добавляют суспензию 0,81 г (4,3 ммоль) 4-нитробен-

зиламингидрохлорида и 0,6 мл (0,43 г; 4,3 ммоль) триэтиламина в 10 мл смеси тетрагидрофурана с диметилформамидом в соотношении 1:1 и все вместе кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов. Растворители затем выпаривают при пониженном давлении. Остаток обрабатывают с помощью 25 мл этилацетата и промывают 3 раза по 15 мл водой. Органическую фазу сушат и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Полученный продукт очищают на силикагеле с помощью смеси дихлорметана с метанолом в соотношении 95:5. Получают 1,25 г (выход=80%) N-(4-нитробензил)-3-(трет.-бутоксикарбонил)тиазолидин-2-карбоксамида в виде масла бледно-желтого цвета.

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,45 (с, 9H, трет.-бутил); 3,09 (м, 3H, CH₂-S, CH-S); 3,86 (м, 2H, CH₂-CH₂-N); 4,57 (м, 2H, CH₂-NH); 6,60 (уш. с, 1H, NH); 7,41-7,50-8,14-8,23 (4 с, 4H, H аром.).

9.3 N-(4-Аминобензил)-3-(трет.-бутоксикарбонил)тиазолидин-2-карбоксамид:

К раствору 1,25 г (3,4 ммоль) N-(4-нитробензил)-3-(трет.-бутоксикарбонил)тиазолидин-2-карбоксамида в 2,5 мл метанола добавляют на кончике шпателя никель Ренея. Всю совокупность доводят до кипения с обратным холодильником и в среду добавляют по каплям 1,75 мл гидразингидрата. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа, затем, при возврате примерно к комнатной температуре, катализатор отфильтровывают и обильно промывают метанолом.

Растворитель выпаривают при пониженном давлении, затем остаток обрабатывают с помощью 20 мл дихлорметана и промывают 3 раза по 15 мл водой. Органическую фазу сушат и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Получают 0,815 г (71%) N-(4-аминобензил)-3-(трет.-бутоксикарбонил)тиазолидин-2-карбоксамид в виде инертного твердого вещества желтого цвета; его используют в следующих стадиях без другой очистки.

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,43 (с, 9H, трет.-бутил); 3,08 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$); 3,67 (м, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$, CH-S); 4,36 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 6,05 (уш. с, 1H, NH); 6,60-6,69-7,04-7,12 (4 с, 4H, H аром.).

9.4 N-[4-{[3-(трет.-Бутоксикарбонил)-2-тиазолидинил]карбониламинметил}фенил]-2-тиофенкарбоксимидамид:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 2.4, заменяя 3-(4-аминобензил)тиазолидин на N-(4-аминобензил)-3-(трет.-бутоксикарбонил)тиазолидин-2-карбоксамид. Целевое соединение получают с выходом 77%.

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,45 (с, 9H, трет.-бутил); 3,14 (м, 3H, $\text{CH}_2\text{-S}$, CH-S); 3,84 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 4,46 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 4,83 (уш. с, 2H, NH_2); 6,27 (уш. с, 1H, NH); 7,22 (м, 7H, H аром.).

9.5. N(4-{[2-Тиазолидинил]карбониламинметил}фенил)-2-тиофенкарбоксимидамидфумарат (9)

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 5.5, заменяя 3-{2-[4-

аминофенил]этил}тиазолидин на [4-{[3-(трет.-бутоксикарбонил)-2-тиазолидинил]карбониламинометил}фенил]-2-тиофенкарбоксимидамид. Целевое соединение получают в виде свободного основания с выходом 34%. Его превращают в соль с помощью эквивалента фумарой кислоты в этаноле при температуре кипения с обратным холодильником.

Температура плавления: 167-168°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; диметилсульфоксид) δ в м.д.: 2,78 (т, 2H, CH₂-S); 3,06 (м, 2H, CH₂-CH₂-N); 3,28 (уш. с, 1H, CH-S); 4,26 (м, 2H, CH₂-NH); 4,86 (уш. с, 1H, NH); 6,45 (уш. с, 2H, NH₂); 6,81-6,83-7,19-7,21 (4 с, 4H, H аром.); 7,10 (т, 1H, тиофен); 7,61 (д, 1H, тиофен); 7,74 (м, 1H, тиофен); 8,53 (т, 1H, NH-CO);

ИК-спектр: ν_{C=O} (амид): 1624 см⁻¹; ν_{C=N} (амидин): 1584 см⁻¹.

Пример 10

N-(3,5-Ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-5-[4-{имино(2-тиенил)метиламино}фенил]-2-фуранкарбоксамидгидроидид (10)

10.1 2,6-Ди-трет.-бутил-4-нитрофенол:

8 г (39 ммоль) 2,6-Ди-трет.-бутилфенола при температуре 10°C растворяют в 25 мл циклотексана. К полученной реакционной среде при этой же температуре добавляют по каплям 5 мл смеси азотной кислоты с уксусной кислотой в соотношении 1:1. Затем перемешивают в течение 15 минут при комнатной температуре, после чего отфильтровывают выпавший осадок, промывают его водой и пентаном. Полученный 2,6-ди-трет.-бутил-4-нитрофенол в количестве 6,34 г (65%) сушат в сушильном шкафу

и используют без другой очистки в следующих стадиях. Порошок бледно-желтого цвета.

Температура плавления: 167-168°C;

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,48 (с, 189H, 2-трет.-бутил); 5,93 (с, 1H, OH); 8,13 (с, 2H, H аром.).

10.2 2,6-Ди-трет.-бутил-4-аминофенол:

6,3 г (25 ммоль) 2,6-Ди-трет.-бутил-4-нитрофенола растворяют в 100 мл метанола. Добавляют 0,6 г 10%-ного палладия-на-угле и всю совокупность помещают в атмосферу водорода при давлении 2 бара. Катализатор отфильтровывают и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток обрабатывают гептаном и отфильтровывают. Таким образом получают 2,7 г (48%) 2,6-ди-трет.-бутил-4-аминофенола, который используют в следующих стадиях без другой очистки. Порошок розового цвета.

Температура плавления: 123-124°C;

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 6,60 (с, 2H, фенил); 4,65 (уш. с, 1H, OH); 3,15 (уш.с, 2H, NH₂); 1,42 (с, 18 H, 2 трет.-бутил).

10.3 N-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-5-(4-нитрофенил)-2-фуранкарбоксамид:

Следуют той же методике, как таковая, описанная для получения промежуточного соединения 8.1, заменяя, соответственно, тиазолидин и 4-(трет.-бутоксикарбониламино)бензолуксусную кислоту на 2,6-ди-трет.-бутил-4-аминофенол и 5-(4-

нитрофенил)-2-фуранкарбоновую кислоту. Целевое соединение получают в виде бесцветного масла с выходом 56%.

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; диметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,41 (с, 18H, 2 трет.-бутил); 6,91 (с, 1H, OH); 7,42 (м, 4H, H аром.); 7,54 (с, 2H, H аром.); 8,30 (м, 4H, H аром.); 10,11 (с, 1H, NH).

10.4. N-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-5-(4-аминофенил)-2-фуранкарбоксамид:

Следуют той же методике, описанная для получения промежуточного соединения 1.2, заменяя 1-(4-нитрофенил)-1H-имидазол на N-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-5-(4-нитрофенил)-2-фуранкарбоксамид. Целевое соединение получают в виде бесцветного масла с выходом 59%.

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; диметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,41 (с, 18H, 2 трет.-бутил); 4,70 (уш. с, 2H, NH₂); 6,91 (с, 1H, OH); 7,50 (м, 4H, H аром.); 7,54 (с, 2H, H аром.); 8,20 (м, 4H, H аром.).

10.5 N-(3,5-Ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-5-[4-{имино(2-тиенил)метиламино}-фенил]-2-фуранкарбоксамидгидроидид (10)

Следуют той же методике, описанная для получения промежуточного соединения 1.3, заменяя 1-(4-аминофенил)-1H-имидазол на N-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидрок-сифенил)-5-(4-аминофенил)-2-фуранкарбоксамид. Целевое соединение получают в солевой форме с выходом 27%.

Температура плавления: 273-274°C.

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; диметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,40 (с, 18H, 2 трет.-бутил); 6,90 (с, 1H, OH); 7,45 (м, 5H, H аром.); 7,54 (с, 2H, H аром.); 8,15 (м, 4H, H аром.); 9,05-9,90 (2 уш. с, 2H, NH_2); 10,01 (с, 1H, NH-CO); 11,57 (с, 1H, HI).

ИК-спектр: ν_{OH} : 3423-3242 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$ (амид): 1646 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=N}}$ (амидин): 1554 cm^{-1} .

Пример 11

3-(3,5-Ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-1-[4-{имино(2-тиенил)метиламино}фенил]-2,5-имидазолидиндионгидрохлорид (11)

11.1 Этиловый эфир (3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)аминоуксусной кислоты:

1 г (4,5 ммоль) 2,6-Ди-трет.-бутил-4-аминофенола (промежуточное соединение 10.2) и 0,65 г (7,9 ммоль) ацетата натрия суспендируют в 1 мл этанола. Затем в среду добавляют 0,94 г (5,65 ммоль) этилбромацетата и всю совокупность нагревают при температуре 65°C в течение двух часов. Реакционную смесь выливают в 20 мл воды со льдом и продукт реакции экстрагируют 3 раза по 15 мл дихлорметаном. Органические фазы сушат и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток пропускают через силикагель при использовании дихлорметана. Получают бесцветное масло, представляющее собой смесь двух соединений: продукт моно- и дизамещения. Смесь этих двух соединений используют без другой очистки в следующей стадии.

11.2 Этиловый эфир (3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-

(4-нитрофенилкарбамоил)аминоуксусной кислоты:

1,13 г (4,2 ммоль) Промежуточного соединения 11.1 и 0,69 г (4,23 ммоль) 4-нитрофенилизоцианата растворяют в 9 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают в течение 2,5 часов при комнатной температуре. Растворитель выпаривают при пониженном давлении и остаток пропускают через силикагель при использовании дихлорметана. Таким образом выделяют 0,66 г чистого этилового эфира (3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-(4-нитрофенилкарбамоил)-аминоуксусной кислоты в виде бесцветного масла. (Выход за 2 стадии: 31%).

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,30 (т, 3H, CH_3); 1,46 (с, 18H, 2 трет.-бутил); 4,23 (к, 2H, CH_2 - CH_3); 4,38 (с, 2H, CH_2 -CO); 5,50 (с, 1H, OH); 6,75 (уш. с, 1H, NH); 7,28 (с, 2H, H аром.); 7,40-7,50-8,10-8,20 (4 с, 4H, H аром.).

11.3 (3,5-Ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-1-(4-нитрофенил)-2,5-имидазолидиндион:

0,66 г (1,4 ммоль) Промежуточного соединения 11.2 при температуре 50°C растворяют в 10 мл этанола и всю совокупность нагревают при этой температуре в течение двух часов. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают холодным этанолом. Полученное соединение прямо используют в следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,47 (с, 18H, 2 трет.-бутил); 4,51 (с, 2H, N- CH_2 -CO); 5,27 (с, 1H, OH); 7,33 (с, 2H, H аром.); 7,77-7,86-8,32-8,41 (4 с, 4H, H

аром.).

11.4 (3,5-Ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-1-(4-аминофенил)-2,5-имидазолидиндион:

Следуют той же методике, как таковая, описанная для получения промежуточного соединения 1.2, заменяя 1-(4-нитрофенил)-1Н-имидазол на 3-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-1-(4-нитрофенил)-2,5-имидазолидиндион. Целевое соединение получают в виде осадка белого цвета с выходом 87%. Его используют без дополнительной очистки в следующей стадии.

¹Н-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,47 (с, 18Н, 2 трет.-бутил); 4,45 (с, 2Н, N-CH₂-CO); 5,18 (с, 1Н, OH); 6,70-6,80-7,16-7,23 (4 с, 4Н, Н аром.); 7,39 (с, 2Н, Н аром.).

11.5 (3,5-Ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-1-[4-{имино(2-тиенил)метиламино}-фенил]-2,5-имидазолидиндионгидрохлорид (11):

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 2.4, заменяя 3-(4-аминобензил)тиазолидин на 3-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-1-(4-аминофенил)-2,5-имидазолидиндион. Свободное основание превращают в соль путем обработки 1н раствором хлороводорода в диэтиловом эфире. Получают гидрохлорид с выходом 53%.

Температура плавления: 258-265°C;

¹Н-ЯМР-спектр (400 МГц; диметисульфоксид) δ в м.д.: 1,40 (с, 18Н, 2 трет.-бутил); 4,65 (с, 2Н, CH₂); 7,08 (с, 1Н, OH); 7,40 (м, 3Н, Н аром.); 7,61 (с, 4Н, Н аром.); 8,21 (м, 2Н, Н

аром.); 9,20-9,95 (2 уш. с, 2Н, NH₂); 11,75 (с, 1Н, НС1);

ИК-спектр: ν_{OH} : 3637-3437 см⁻¹; $\nu_{\text{C=O}}$ (имидазолидиндион): 1712 см⁻¹; $\nu_{\text{C=N}}$ (амидин): 1598 см⁻¹.

Пример 12

2-(3,5-Ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-3-[4-{имино(2-тиенил)метиламино}-фенил]-4-тиазолидинонгидрохлорид (12)

12.1 2-(3,5-Ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-3-(4-нитрофенил)-4-тиазолидинон:

5 г (21 ммоль) 3,5-Ди-трет.-бутил-4-гидроксibenзальдегида и 2,95 г (21 ммоль) п-нитроанилина растворяют в 50 мл безводного толуола. Добавляют 0,5 мл ледяной уксусной кислоты и всю совокупность кипятят с обратным холодильником в течение 24-х часов. Затем в среду добавляют 1,96 г (21 ммоль) меркаптоуксусной кислоты и продолжают кипятить с обратным холодильником еще 24 часа. После возврата к комнатной температуре, реакционную смесь промывают 3 раза по 30 мл водой, после декантации органическую фазу сушат над сульфатом натрия и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток очищают на силикагеле при использовании смеси этилацетата с гептаном в соотношении 1:4 и получают 1,33 г (15%) чистого 2-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-3-(4-нитрофенил)-4-тиазолидинона в виде бесцветного масла.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,36 (с, 18Н, 2 трет.-бутил); 3,91 (с, 2Н, CH₂-S); 5,28 (с, 1Н, CH-S); 6,20 (с, 1Н, OH); 7,03 (с, 2Н. Н аром.); 7,38-7,48-8,11-8,20 (4 с, 4Н, Н аром.).

12.2 2-(3,5-Ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-3-(4-амино-фенил)-4-тиазолидинон:

1,3 г (3 ммоль) 2-(3,5-Ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-3-(4-нитрофенил)-4-тиазолидинона и 3,4 г (15 ммоль) дигидрата хлорида олова растворяют в 25 мл этилацетата. Реакционную смесь выдерживают в течение двух часов при температуре 70°C. После возврата к комнатной температуре, смесь выливают в насыщенный раствор гидрокарбоната натрия. Целевой продукт переходит в органическую фазу, которую промывают 3 раза по 10 мл водой. 2-(3,5-Ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-3-(4-амино-фенил)-4-тиазолидинон очищают на силикагеле при использовании смеси этилацетата с гептаном в соотношении 1:1 и получают его в виде масла бежевого цвета с выходом 69% (0,82 г). ¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,37 (с, 18H, 2 трет.-бутил); 3,64 (уш. с, 2H, NH₂); 3,89 (с, 2H, CH₂-S); 5,22 (с, 1H, CH-S); 5,91 (с, 1H, OH); 6,51-6,59-6,78-6,86 (4 с, 4H, H аром.); 7,04 (с, 2H, H аром.).

12.3 2-(3,5-Ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-3-[4-{имино-(2-тиенил)метиламино}фенил]-4-тиазолидинонгидрохлорид (12):

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 2.4, заменяя 3-(4-амино-бензил)тиазолидин на 2-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-3-(4-аминофенил)-4-тиазолидинон. Целевое соединение получают в солевой форме (гидрохлорид) путем обработки свободного основания 1н раствором хлороводорода в диэтиловом эфире с выходом 43%.

Температура плавления: 58-61°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; диметисульфоксид) δ в м.д.: 1,32 (с, 18H, 2 трет.-бутил); 3,93 (м, 2H, CH₂-S); 6,57 (с, 1H, CH-S); 7,08 (с, 2H, H аром.); 7,41 (м, 5H, H аром.); 8,15 (м, 2H, H аром.); 9,10-9,90 (2 уш. с, 2H, NH₂); 11,45 (уш. с, 1H, HCl);

ИК-спектр: ν_{OH} : 3624-3423 см⁻¹; $\nu_{C=O}$ (тиазолидинон): 1679-1658 см⁻¹; $\nu_{C=N}$ (амидин): 1568 см⁻¹.

Пример 13

5-[(3,5-Ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)метилен]-1-метил-3-[4-{имино(2-тиенил)-метиламино}-фенил]-2,4-имидазолидиндионфумарат (13)

13.1 1-Метил-3-(4-нитрофенил)-2,4-имидазолидиндион:

0,47 г Этилового эфира саркозина, HCl (3 ммоль) растворяют в 5 мл дихлорметана и добавляют 0,42 мл (3 ммоль) триэтиламина. К вышеполученной смеси добавляют по каплям раствор 0,5 г (3 ммоль) 4-нитрофенилизотиоцианата в 5 мл дихлорметана и всю совокупность выдерживают в течение 30 минут при комнатной температуре. Органический раствор затем промывают 3 раза по 10 мл водой, сушат и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток обрабатывают с помощью 10 мл этанола и всю совокупность кипятят с обратным холодильником в течение двух часов. После возврата к комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывают. Таким образом получают 1-метил-3-(4-нитрофенил)-2,4-имидазолидиндион с выходом 72% (0,5 г) и его используют без другой

очистки в следующей стадии.

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 3,11 (с, 3Н, CH_3); 4,09 (с, 2Н, CH_2); 7,70-7,79-8,27-8,37 (4 с, 4Н, Н аром.).

13.2 5-[(3,5-Ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)метилен]-1-метил-3-(4-нитрофенил)-2,4-имидазолидиндион:

0,5 г (2,13 ммоль) Промежуточного соединения 13.1, 0,5 г (2,13 ммоль) 3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксibenзальдегида и 0,123 г (1,4 ммоль) β -аланина растворяют в 10 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24-х часов. После возврата к комнатной температуре, в среду добавляют 40 мл воды и всю совокупность перемешивают в течение 1 часа. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток после выпаривания очищают на силикагеле (элюирующее средство: смесь гептана с этилацетатом в соотношении 4:1). Чистые фракции объединяют и концентрируют досуха, получая целевой продукт с выходом 32% (0,3 г).

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,49 (с, 18Н, 2 трет.-бутил); 3,35 (с, 3Н, CH_3); 5,59 (с, 1Н, ОН); 6,40 (с, 1Н, $\text{CH}=\text{C}$); 7,75-7,84-8,31-8,40 (4 с, 4Н, Н аром.); 7,92 (с, 2Н, Н аром.).

13.3 5-[(3,5-Ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)метилен]-1-метил-3-(4-аминофенил)-2,4-имидазолидиндион:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 12.2, заменяя 2-(3,5-ди-

трет.-бутил-4-гидроксифенил)-3-(4-нитрофенил)-4-тиазолидинон на 5-[(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)метилен]-1-метил-3-(4-нитрофенил)-2,4-имидазолидиндион. Целевое соединение получают с выходом 45%.

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,47 (с, 18H, 2 трет.-бутил); 3,30 (с, 3H, CH_3); 5,51 (с, 1H, OH); 6,28 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$); 6,69-6,78-7,12-7,21 (4 с, 4H, H аром.); 7,91 (с, 2H, H аром.).

13.4. 5-[(3,5-Ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)метилен]-1-метил-3-[4-{имино(2-тиенил)-метиламино}-фенил]-2,4-имидазолидиндионфумарат (13):

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 2.4, заменяя 3-(4-аминобензил)тиазолидин на 5-[(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)метилен]-1-метил-3-(4-аминофенил)-2,4-имидазолидиндион. Целевое соединение получают в солевой форме (фумарат) путем обработки свободного основания одним эквивалентом фумаровой кислоты в этаноле при нагревании с выходом 35%.

Температура плавления: 54,5-57,5°C;

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; диметоксисульфоксид) δ в м.д.: 1,40 (с, 18H, 2 трет.-бутил); 3,22 (с, 3H, CH_3); 6,59 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$); 6,61 (с, фумаровая кислота); 6,97-6,99-7,30-7,32 (4 с, 4H, H аром.); 7,11 (т, 1H, тиофен); 7,64 (д, 1H, тиофен); 7,79 (м, 1H, тиофен); 7,96 (с, 2H, H аром.);

ИК-спектр: ν_{OH} : 3618-3433 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$ (имидазолидиндион): 1711 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=N}}$ (амидин): 1585 cm^{-1} .

Пример 14

2-(S)-4-(S)-N-[4-Гидрокси-3,5-бис(1,1-диметилэтил)фенил]-4-{4-[(имино(2-тиенил)-метил)амино]феноксипролинамид-гидрохлорид (14)

14.1 Метиловый эфир 2-(S)-4-(S)-1-[(1,1-диметилэтоксикарбонил)-4-(4-нитрофеноксипролина:

К охлажденной до температуры 0°C суспензии 1,23 г (30,7 ммоль) NaN (в виде 60%-ной суспензии) в 30 мл безводного N-метил-2-пирролидинона, в инертной атмосфере, медленно добавляют раствор 4,37 г (30,7 ммоль) 4-нитрофенола в 30 мл N-метил-2-пирролидинона. После перемешивания в течение 1 часа при температуре 0°C, в виде одной порции добавляют 6 г (15 ммоль) производного пролина. Реакционную смесь перемешивают при температуре 20°C в течение 15 часов с последующим нагреванием при температуре 80°C в течение двух часов для завершения реакции. После возврата к температуре 20°C, в среду добавляют 200 мл этилацетата и 100 мл 1н раствора гидроксида натрия. После декантации органическую фазу промывают последовательно несколько раз разбавленным 1 н раствором гидроксида натрия вплоть до полного извлечения непрореагировавшего фенольного производного, 2 раза по 100 мл водой и с помощью 100 мл рассола. Органический раствор сушат над сульфатом натрия, отфильтровывают и концентрируют досуха при пониженном давлении, получая масло светло-желтого цвета, которое спонтанно кристаллизуется на воздухе. Кристаллы собирают и промывают 3 раза по 50 мл диэтиловым эфиром.

После высушивания получают бесцветные кристаллы с выходом 63%.

Температура плавления: 155-157°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; диметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,34-1,40 (2с, 9H, трет.-бутил); 2,45 (м, 2H, CH₂); 3,60 (м, 2H, CH₂-N); 3,58-3,63 (2 с, 3H, O-CH₃); 4,40 (м, 1H, CH-CO₂); 5,22 (м, 1H, HC-O); 7,63 (м, 4H, фенил).

14.2 2-(S)-4-(S)-1-[(1,1-Диметилэтокси)карбонил]-4-(4-нитрофенокси)пролин:

В колбу емкостью 100 мл, содержащую 2,87 г (7,84 ммоль) соединения 14.1 в 40 мл этанола, при температуре 20°C добавляют раствор 730 мг (около 16 ммоль) карбоната калия в 5 мл воды. После перемешивания в течение 15 часов реакционную смесь разбавляют 100 мл этилацетата, при температуре 0°C подкисляют с помощью 12N соляной кислоты и декантируют. Органическую фазу промывают с помощью 50 мл воды, затем 50 мл рассола. После высушивания над сульфатом натрия органический раствор отфильтровывают и концентрируют досуха в вакууме. Получают 2,67 г порошка белого цвета, который прямо используют в следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,50 (с, 9H, трет.-бутил).; 2,60 (м, 2H, CH₂); 3,80 (м, 2H, CH₂-N); 4,60 (м, 1H, CH-CO₂); 5,07 (м, 1H, HC-O); 7,58 (м, 4H, фенил); 8,95 (уш. с, 1H, CO₂H).

14.3 2-(S)-4-(S)-1-[(1,1-Диметилэтокси)карбонил]-N-[4-гидрокси-3,5-бис(1,1-диметил-этил)фенил]-4-(4-нитрофенокси)-

пролинамид:

К раствору 1,99 г (5,64 ммоль) промежуточного соединения 14.2, 1,25 г (5,64 ммоль) промежуточного соединения 10.2 и 845 мг (6,20 ммоль) гидроксибензотриазола в 25 мл диметилформамида, при температуре 0°C, добавляют 1,28 г (6,20 ммоль) дициклогексилкарбодиимида. После перемешивания в течение 24-х часов при температуре 20 °C, реакционную смесь фильтруют и осадок промывают этилацетатом. Фильтрат разбавляют с помощью 100 мл этилацетата и промывают последовательно 2 раза по 40 мл 1N раствором гидроксида натрия, 2 раза по 40 мл водой и с помощью 40 мл рассола. После высушивания над сульфатом натрия, органический раствор фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении, получая масло каштанового цвета, которое очищают на колонке с диоксидом кремния (элюирование смесью гептана с этилацетатом в соотношении 1:1). Чистые фракции объединяют и после концентрирования в вакууме получают 1,35 г (43%) порошка бежевого цвета.

Температура плавления: 117-120°C.;

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,20-1,70 (м, 27H, 3 x трет.-бутил); 2,68 (м, 2H, CH₂); 3,80 (м, 2H, CH₂-N); 4,58 (м, 1H, CH-CO₂); 5,10 (м, 2H, OH, HC-O); 7,25-7,28 (2 с, 2H, C₆H₅-OH); 7,51 (м, 4H, C₆H₅-NO₂); 8,00 (уш. с, 1H, NHCO).

14.4 2-(S)-4-(S)-1-[(1,1-Диметилэтокси) карбонил]-N-[4-гидрокси-3,5-бис(1,1-диметилэтил)фенил]-4-(4-аминофенокси)-

пролинамид:

В автоклаве, снабженном магнитной мешалкой, 1,35 г (2,4 ммоль) промежуточного соединения 14.3 растворяют в 30 мл этанола в присутствии 1/2 шпателя 10%-ного палладия-на-угле. Реакционную смесь перемешивают в течение трех часов при давлении водорода 1,5 бара. После фильтрации через целит, фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток обрабатывают смесью диэтилового эфира с гептаном в соотношении 1:1 и, после кристаллизации, его отфильтровывают и промывают с помощью гептана. Получают порошок бежевого цвета с выходом 60%.

Температура плавления: 112-113°C;

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,20-1,70 (м, 27H, 3 x трет.-бутил); 2,55 (м, 2H, CH₂); 3,50 (уш. с, 2H, NH₂); 3,75 (м, 2H, CH₂-N); 4,48 (м, 1H, CH-CO₂); ;4,80 (м, 1H, HC-O); 5,10 (с, 1H, OH); 6,65 (м, 4H, C₆H₅-NH₂); 7,28 (м, 2H, C₆H₅-OH); 8,00 (уш. с, 1H, NHCO).

14.5 2-(S)-4-(S)-N-[4-Гидрокси-3,5-бис(1,1-диметилэтил)-фенил]-4-{4-[(имино(2-тиенил) метил) амино] фенокси}пролинамид-гидрохлорид (14):

Смесь 694 г (1,32 ммоль) промежуточного соединения 14.4 в присутствии 376 г (1,32 ммоль) S-метил-2-тиофентиокарбок-симидгидроиодида в виде раствора в 15 мл изопропанола в течение 48 часов нагревают при температуре 50°C. Реакционную смесь затем концентрируют досуха в вакууме и остаток после выпаривания суспендируют в 50 мл этилацетата. После

добавления 50 мл насыщенного раствора карбоната натрия органическую фазу декантируют и промывают последовательно с помощью 25 мл насыщенного раствора карбоната натрия, 50 мл воды и 50 мл рассола. После высушивания над сульфатом натрия, органический раствор фильтруют и концентрируют досуха в вакууме, получая порошок желтого цвета, который очищают на колонке с диоксидом кремния (элюирующее средство: этилацетат). Чистые фракции объединяют и после концентрирования в вакууме получают 686 мг (82%) порошка бежевого цвета, который немедленно растворяют в 5 мл 4М раствора хлороводорода в 1,4-диоксане. После перемешивания в течение 15 часов при температуре 20°C, к реакционной смеси добавляют 20 мл диэтилового эфира. Выпавший осадок тогда отфильтровывают, промывают 2 раза по 25 мл безводным диэтиловым эфиром и высушивают в сушильном шкафу, получая 270 мг порошка бежевого цвета.

Температура плавления: 233,5-235°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; диметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,37 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 2,61 (м, 2H, CH₂); 3,60 (м, 2H, CH₂-N); 4,56 (м, 1H, CH-CO₂); 5,25 (м, 1H, HC-O); 6,92 (с, 1H, OH); 7,21 (м, 4H, C₆H₅-N); 7,38 (м, 1H, тиофен); 7,45 (с, 2H, C₆H₅-OH); 8,18 (м, 2H, тиофен); 8,78 (уш. с, 1H, NH⁺); 9,09 (уш. с, 1H, NH⁺); 9,80 (уш. с, 1H, NH⁺); 10,68 (с, 1H, CONH); 11,42 (уш. с, 1H, NH⁺);

ИК-спектр: ν_{OH} : 3624-3420 см⁻¹; $\nu_{C=O}$ (амид): 1653 см⁻¹; $\nu_{C=N}$ (амидин): 1610 см⁻¹.

Пример 15

5,6-Дигидро-N-(4-[(имино (2-тиенил) метил) амино] фенил)-1-(2Н)-пиридинкарбоксамида гидрохлорид (15)

15.1 5,6-Дигидро-N-(4-нитрофенил)-1-(2Н)-пиридинкарбоксамида:

В трехгорлой колбе емкостью 100 мл, в атмосфере аргона, 900 мг (5 ммоль) 4-нитрофенилизотиоцианата растворяют в 17 мл безводного диметилформамида. К этому раствору за один раз добавляют 0,45 мл (5 ммоль) 1,2,3,6-тетрагидропиридина и выдерживают при перемешивании в течение 15 часов. Реакционную смесь тогда концентрируют досуха в вакууме и остаток после выпаривания вносят в колонку с силикагелем. После элюирования смесью гептана с этилацетатом в соотношении 4:6, чистые фракции объединяют и концентрируют при пониженном давлении, получая 860 мг (70%) порошка ярко-желтого цвета.

Температура плавления: 169-170°C;

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; диметилсульфоксид) δ в м.д.: 2,29 (м, 2H, =CH-CH₂); 3,69 (м, 2H, CH₂-N); 4,10 (м, 2H, =CH-CH₂-N); 5,91 (м, 2H, CH=CH); 8,09 (м, 4H, фенил); 9,32 (уш. с, 1H, NHCO).

15.2 N-(4-Аминофенил)-5,6-дигидро-1-(2Н)-пиридинкарбоксамида:

Следуют той же методике, описанная для получения промежуточного соединения 12.2, заменяя 2-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-3-(4-нитрофенил)-4-тиазолидинон на 5,6-дигидро-N-(4-нитрофенил)-1-(2Н)-пиридинкарбоксамида.

Получают масло коричневого цвета с выходом 36%.

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ + D_2O) δ в м.д.: 2,20 (м, 2H, $=\text{CH}-\text{CH}_2$); 3,59 (м, 2H, CH_2-N); 3,95 (м, 2H, $=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$); 5,84 (м, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$); 6,90 (м, 4H, фенил); 9.32 (уш. с, 1H, NHCO).

15.3 5,6-Дигидро-N-{4-[(имино (2-тиенил) метил) амино] фенил}-1-(2H)-пиридинкарбоксамидгидрохлорид (15):

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 14.5, заменяя 2-(S)-4-(S)-1-[(1,1-диметилэтокси) карбонил]-N-[4-гидрокси-3,5-бис-(1,1-диметилэтил) фенил]-4-(4-аминофеноксид) пролинамид на N-(4-аминофенил)-5,6-дигидро-1-(2H)-пиридинкарбоксамид. После превращения в соль с помощью 1M раствора хлороводорода в диэтиловом эфире получают порошок бледно-желтого цвета с выходом 55%.

Температура плавления: 230-231°C;

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; диметилсульфоксид) δ в м.д.: 2,16 (м, 2H, $=\text{CH}-\text{CH}_2$); 3,59 (м, 2H, CH_2-N); 3,98 (м, 2H, $=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$); 5,80 (м, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$); 7,52 (м, 4H, фенил); 7,38 (с, 1H, тиофен); 8,16 (м, 2H, тиофен); 8,78 (уш. с, 1H, NH^+); 8,81 (с, 1H, CONH); 9,73 (уш. с, 1H, NH^+); 11,41 (уш. с, 1H, NH^+); .

ИК-спектр: $\nu_{\text{C=O}}$ (мочевина): 1637 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=N}}$ (амидин): 1583 cm^{-1} .

Пример 16

N-[4-Гидрокси-3,5-бис(1,1-диметилэтил) фенил]-2-(R,S)-{4-[(имино (2-тиенил) метил) амино] фенил}-4-(R)-тиазолидинкар-

боксамидфумарат (16)

16.1 2-(R,S)-(4-Нитрофенил)-4-(R)-тиазолидинкарбоновая кислота:

3 г (17,08 ммоль) L-цистеингидрохлорида и 2,18 г (22,2 ммоль) ацетата натрия растворяют в 75 мл воды. Раствор интенсивно перемешивают в течение добавления, в одну порцию, раствора 3,10 г (20,5 ммоль) 4-нитробензальдегида в 80 мл 95%-ного этанола. В этом растворе бледно-желтого цвета быстро появляется осадок белого цвета, который выпадает обильно. Перемешивание продолжают в течение часа, затем реакционную смесь охлаждают до температуры 0°C и отфильтровывают. Осадок промывают последовательно с помощью 200 мл воды, 100 мл холодного этанола и 100 мл диэтилового эфира. После высушивания получают порошок белого цвета с выходом 87%.

Температура плавления: 120-121°C;

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; гексадейтероацетон) δ в м.д.: 3,50 (м, 2H, CH₂-S); 4,25 (м, 1H, CH-CO); 4,75 (горб, 2H, CO₂H+NH); 5,86 (с, 1H, N-CH-S); 8,20 (м, 4H, фенил).

16.2 3-[(1,1-Диметилэтоксикарбонил)-2-(R,S)-(4-нитрофенил)-4-(R)-тиазолидинкарбоновая кислота:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 5.1, заменяя 4-(трет.-бутоксикарбониламино)бензолуксусную кислоту на 2-(R,S)-(4-нитрофенил)-4-(R)-тиазолидинкарбоновую кислоту. Получают порошок бледно-желтого цвета с выходом 59%.

Температура плавления: 145-146°C;

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,35 (м, 9H, трет.-бутил); 3,40 (м, 2H, CH₂-S); 4,95 (м, 1H, CH-CO); 6,10 (с, 1H, N-CH-S); 8,00 (м, 4H, фенил); 10,00 (уш. с, 1H, CO₂H).

16.3 3-[(1,1-Диметилэтокси) карбонил]-N-[4-гидрокси-3,5-бис(1,1-диметилэтил)фенил]-2-(R,S)-(4-нитрофенил)-4-(R)-тиа-золидинкарбоксамид:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 14.3, заменяя 2-(S)-4-(S)-1-[(1,1-диметилэтокси) карбонил]-4-(4-нитрофенокси)пролин на 3-[(1,1-диметилэтокси) карбонил]-2-(R,S)-(4-нитрофенил)-4-(R)-тиазолидинкарбоновую кислоту. Получают порошок белого цвета с выходом 41%.

Температура плавления: 226-227°C;

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,45 (м, 27H, 3 x трет.-бутил); 3,52 (м, 2H, CH₂-S); 5,00 (м, 1H, CH-CO); 5,15 (с, 1H, OH); 6,10 (уш. с, 1H, N-CH-S); 7,30 (с, 2H, C₆H₅-OH); 7,92 (м, 4H, C₆H₅-NO₂); 8,60 (уш. с, 1H, CONH).

16.4 3-[(1,1-Диметилэтокси) карбонил]-N-[4-гидрокси-3,5-бис(1,1-диметилэтил)фенил]-2-(R,S)-(4-аминофенил)-4-(R)-тиа-золидинкарбоксамид:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 12.2, заменяя 2-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксифенил)-3-(4-нитрофенил)-4-тиазолидинон на 3-[(1,1-диметилэтокси) карбонил]-N-[4-гидрокси-3,5-бис-(1,1-диметилэтил)фенил]-2-(R,S)-(4-нитрофенил)-4-(R)-тиа-зо-

лидинкарбоксамида. Целевой продукт получают в виде порошка бледно-желтого цвета с выходом 21%.

Температура плавления: 196-198°C;

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,40 (м, 27H, 3 x трет.-бутил); 3,50 (м, 4H, CH₂-S+NH₂); 5,00 (м, 1H, CH-CO); 5,10 (с, 1H, OH); 6,01 (уш. с, 1H, N-CH-S); 6,98 (м, 4H, C₆H₅-NH₂); 7,25 (с, 2H, C₆H₅-OH); 8,50 (уш. с, 1H, CONH).

16.5 N-[4-Гидрокси-3,5-бис(1,1-диметилэтил)фенил]-2-(R,S)-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенил}-4-(R)-тиазолидин-карбоксамидафумарат (16):

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 14.3, заменяя 2-(S)-4-(S)-1-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]-N-[4-гидрокси-3,5-бис-(1,1-диметилэтил)-фенил]-4-(4-аминофеноксипролинамид на промежуточное соединение 16.4. Соединение 16.5, полученное в виде свободного основания, затем превращают в соль в присутствии фумаровой кислоты при температуре кипения с обратным холодильником этанола в течение 30 минут. Получают порошок желтого цвета с общим выходом 30%.

Температура плавления: 201-204°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; диметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,37 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 3,17 (м, 2H, CH₂-S); 3,29 (уш. с, 1H, NH тиазолидина); 3,91 (м, 1H, CH-CO); 4,31 (м, 1H, CH-CO); 5,59 (с, 1H, N-CH-S); 5,67 (с, 1H, N-CH-S); 6,61 (с, 2H, фум.); 6,74 (м, 2H, NH₂ амидина); 7,11 (м, 1H, тиофен); 7,19 (м, 4H, C₆H₅-N); 7,42 (с, 2H, C₆H₅-OH); 7,62 (м, 1H, тиофен);

7,73 (уш. с, 1H, тиофен); 9,69 (с, 1H, CONH); 9,95 (с, 1H, CONH);

ИК-спектр: ν_{OH} : 3625-3421 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$ (амид): 1652 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=N}}$ (амидин): 1604 cm^{-1} .

Пример 17

N-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-2-{4-[(имино(2-тиенил) метил) амино] фенил}-4-тиазолкарбоксамида гидроид (17)

17.1 4-Нитробензолкарботиоамид:

К раствору 4,15 г (25 ммоль) 4-нитробензамида в 100 мл 1,4-диоксана добавляют 6,06 г (15 ммоль) реактива Лавессона. Реакционную смесь в течение двух часов кипятят с обратным холодильником. После возврата к комнатной температуре, раствор выливают в 150 мл воды и экстрагируют 5 раз 100 мл этилацетата. Органический раствор сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая масло желтого цвета, которое очищают на колонке с силикагелем (элюирующее средство: смесь гептана с этилацетатом в соотношении 1:1). Чистые фракции объединяют и концентрируют в вакууме; получают 3,26 г порошка желтого цвета с выходом 72%.

Температура плавления: 165-167°C.

17.2 Этиловый эфир 2-(4-нитрофенил)-4-тиазолкарбоновой кислоты:

В колбу, содержащую 100 мл диметилформамида, последовательно вводят 3,26 г (17,9 ммоль) промежуточного соеди-

нения 17.1 и 2,26 мл (18 ммоль) этилбромпирувата. После перемешивания реакционной смеси при температуре 23°C в течение 1 часа, раствор концентрируют в вакууме. Остаток после выпаривания растворяют в 150 мл дихлорметана и промывают последовательно с помощью 100 мл воды и 100 мл рассола. После высушивания над сульфатом магния и фильтрации, органический раствор концентрируют в вакууме. Полученный порошок тогда перемешивают в присутствии 100 мл смеси толуола с этанолом в соотношении 3:1, отфильтровывают и промывают с помощью 25 мл той же самой смеси растворителей. Получают 3,2 г (60%) порошка бежевого цвета. Температура плавления: 156-158°C.

17.3 2-(4-Нитрофенил)-4-тиазолкарбоновая кислота:

К раствору 2,15 г (7,25 ммоль) промежуточного соединения 17.2 в 100 мл ацетона при температуре 23°C добавляют по каплям раствор 0,82 г (14,5 ммоль) KCN в 5 мл воды. После перемешивания в течение ночи, выпавший осадок отфильтровывают и промывают с помощью 10 мл ацтона. Это осадок обрабатывают смесью 100 мл этилацетата и 100 мл 1М раствора HCl. После декантации, водную фазу снова экстрагируют с помощью 25 мл этилацетата. Органические фазы объединяют и промывают последовательно с помощью 25 мл воды и 50 мл рассола. Органический раствор сушат над сульфатом натрия, отфильтровывают и концентрируют в вакууме, получая порошок желтого цвета с выходом 93%.

Температура плавления: 250-252°C.

17.4 N-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-2-(4-нитрофенил)-4-тиазолкарбоксамид:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 14.3, заменяя промежуточное соединение 14.2 на промежуточное соединение 17.3. Целевое соединение получают в виде порошка желтого цвета с выходом 51%.

Температура плавления: 262-264°C;

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; гексадекагидроацетон) δ в м.д.: 1,60 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 6,12 (с, 1H, OH); 8,21 (м, 2H, H аром.); 8,50 (с, 4H, H аром.); 8,60 (с, 1H, тиазол); 9,93 (уш. с, 1H, CO-NH).

17.5 N-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-2-(4-аминофенил)-4-тиазол-карбоксамид:

К раствору 1,50 г (3,18 ммоль) промежуточного соединения 17.4 в 50 мл смеси этилацетата с этанолом и ацетоном в соотношении 2:1:2 добавляют 3,59 г (16 ммоль) SnCl₂·2H₂O. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов и, наконец, после охлаждения, концентрируют наполовину в вакууме. Остаток после выпаривания затем выливают в 50 мл холодной воды, осадок, который образуется, разбавляют с помощью 100 мл этилацетата и 25 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Мутную смесь фильтруют через целит и фильтрат декантируют. Органическую фазу промывают последовательно с помощью 50 мл воды и 50 мл рассола. После высушивания над сульфатом магния и фильтрации, органический

раствор концентрируют в вакууме, получая порошок ярко-желтого цвета, который очищают путем промывки с помощью смеси диэтилового эфира с гептаном в соотношении 90:10. Целевое соединение получают в виде порошка бледно-желтого цвета с выходом 55%.

Температура плавления: 267-268°C;

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,49 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 4,00 (уш. с, 2H, NH₂); 5,11 (с. 1H, OH); 6,72 (м, 2H, H аром.); 7,60 (с, 2H, H аром.); 7,81 (с, 2H, H аром.); 8,05 (с, 1H, тиазол); 9,10 (уш. с, 1H, CO-NH).

17.6. N-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-2-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]-фенил}-4-тиазолкарбоксамидгидроидид (17):

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 1.3, заменяя промежуточное соединение 1.2 на промежуточное соединение 17.5. Получают порошок желтого цвета с выходом 27%.

Температура плавления: 270-272°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; диметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,40 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 6,89 (с, 1H, OH); 7,41 (м, 2H, H аром.); 7,63 (м, 4H, H аром.); 8,11 (м, 1H, H аром.); 8,20 (м, 1H, H аром.); 8,36 (м, 2H, H аром.); 8,48 (с, 1H, H аром.); 9,19 (уш. с, 1H, NH⁺); 9,90 (уш. с, 1H, NH⁺); 10,02 (с, 1H, CO-NH); 11,50 (с, 1H, NH⁺);

ИК-спектр: $\nu_{C=O}$ (амид): 1660 см⁻¹; $\nu_{C=N}$ (амидин): 1646 см⁻¹.

Пример 18

N-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-4-(S)-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]феноксипирролидин-2(R)-карбоксамиддигидрохлорид (18)

18.1 1-(1,1-Диметилэтиловый) и 2-метиловый эфир 4-(S)-(4-нитрофеноксид)-1,2-(R)-пирролидиндикарбоновой кислоты:

К содержащейся в трехгорлой колбе суспензии 1,26 г (31,5 ммоль) 60%-ного NaH в 60 мл безводного N-метил-2-пирролидинона, при охлаждении до температуры 0°C и в инертной атмосфере, добавляют по каплям раствор 4,38 г (31,5 ммоль) 4-нитрофенола в 40 мл безводного N-метил-2-пирролидинона. Реакция сопровождается значительным выделением водорода. После перемешивания в течение часа при температуре 0°C, добавляют в одну порцию 6 г (15 ммоль) 1-(1,1-диметилэтилового) и 2-метилового эфира 4-(R)-{[(4-метилфенил)сульфонил]окси}-1,2-(R)-пирролидиндикарбоновой кислоты, перемешивание продолжают в течение дополнительных 15 часов при температуре 23°C и реакцию завершают путем кипячения с обратным холодильником в течение 5 часов. После возврата к температуре 23°C, реакционную смесь разбавляют с помощью 150 мл этилацетата и 100 мл 1M раствора гидроксида натрия. После декантации, водную фазу снова экстрагируют 2 раза по 50 мл этилацетатом. Органические фазы объединяют и промывают последовательно 1N раствором гидроксида натрия (вплоть до исчезновения избытка 4-нитрофенола из органической фазы), водой до нейтральной реакции и, наконец, 100 мл рассола. После высушивания над сульфатом магния и фильтрации, орга-

нический раствор концентрируют в вакууме, получая маслянистый остаток коричневого цвета, который очищают на колонке с диоксидом кремния (элюирующее средство: смесь гептана с этилацетатом в соотношении 8:2). Чистые фракции объединяют и концентрируют в вакууме, получая масло бледно-желтого цвета с выходом 83%.

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,41 (с, 9H, трет.-бутил); 2,40 (м, 2H, CH_2); 3,80 (с, 5H, CH_3+CH_2); 4,50 (м, 1H, CH-N); 5,03 (м, 1H, CH-O); 6,95 (м, 2H, H аром.); 8,22 (м, 2H, H аром.).

18.2 1,1-Диметилэтиловый эфир 2-(R)-карбокси-4-(S)-(4-нитрофенокси)-1-пирролидинкарбоновой кислоты:

К раствору 7 г (19 ммоль) промежуточного соединения 18.1 в 100 мл метанола при температуре 0°C добавляют по каплям раствор 2,14 г (38 ммоль) КОН в 15 мл воды. Реакционную смесь перемешивают при температуре 23°C в течение 15 часов и, наконец, концентрируют наполовину в вакууме. После разбавления с помощью 50 мл этилацетата и 50 мл 1N раствора гидроксида натрия, смесь декантируют. Органическую фазу удаляют, а водную фазу подкисляют при охлаждении с помощью 1M соляной кислоты. Продукт тогда экстрагируют с помощью 100 мл этилацетата. Органический раствор затем промывают с помощью 50 мл воды и 50 мл рассола. После высушивания над сульфатом магния и фильтрации, раствор концентрируют в вакууме. Получают масло бледно-желтого цвета с выходом 66%.

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,45 (с,

9H, трет.-бутил); 2,52 (м, 2H, CH₂); 3,80 (м, 2H, CH₂); 4,48 (м, 1H, CH-N); 5,03 (м, 1H, CH-O); 5,92 (уш. с, CO₂H); 6,92 (м, 2H, H аром.); 8,20 (м, 2H, H аром.).

18.3 1,1-Диметилэтиловый эфир 2-(R)-{[[[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]амино]карбонил}-4-(S)-(4-нитрофенокси)пирролидин-1-карбоновой кислоты:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 14.3, заменяя промежуточное соединение 14.2 на промежуточное соединение 18.2. Получают порошок бежевого цвета с выходом 43%.

Температура плавления: 140-142°C;

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,45 (с, 18H, 2 х трет.-бутил); 1,50 (с, 9H, трет.-бутил); 2,30 (м, 1H, 1/2 CH₂); 2,95 (м, 1H, 1/2 CH₂); 3,75 (м, 2H, CH₂); 4,65 (м, 1H, CH-N); 5,10 (м, 2H, CH-O+OH); 6,98 (м, 2H, H аром.); 7,31 (с, 2H, H аром.); 8,22 (м, 2H, H аром.); 9,10 (уш.с, 1H, CO-NH).

18.4 1,1-Диметилэтиловый эфир 2-(R)-{[[[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]амино]карбонил}-4-(S)-(4-аминофенокси)пирролидин-1-карбоновой кислоты:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 14.4, заменяя промежуточное соединение 14.3 на промежуточное соединение 18.3. После очистки на колонке с диоксидом кремния (элюирующее средство: смесь гептана с этилацетатом в соотношении 1:1) и концентрирования чистых фракций, получают порошок бежевого

цвета с выходом 70%.

Температура плавления: 104-106°C;

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,45 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 1,50 (с, 9H, трет.-бутил); 1,60 (с, 2H, NH₂); 2,10 (м, 1H, 1/2 CH₂); 2,80 (м, 1H, 1/2 CH₂); 3,60 (м, 2H, CH₂); 4,60 (м, 1H, CH-N); 4,85 (м, 1H, CH-O); 5,04 (с, 1H, OH); 6,70 (м, 4H, H аром.); 7,34 (с, 2H, H аром.); 9,10 (уш. с, 1H, CO-NH).

18.5 N-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-4-(S)-[4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенокси]пирролидин-2(R)-карбоксамиддигидрохлорид (18):

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 2.4, заменяя 3-(4-аминобензил)тиазолидин на промежуточное соединение 18.4. Свободное основание, полученное в виде порошка светло-желтого цвета, прямо подвергают операции удаления защитной группы в присутствии 10 эквивалентов 4М раствора сухого хлороводорода в 1,4-диоксане. После перемешивания в течение 15 часов, выпавший осадок отфильтровывают, кристаллы промывают с помощью ацетона, затем диэтилового эфира. Целевой продукт получают в виде порошка бледно-желтого цвета с выходом 53%.

Температура плавления: 245-247°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; гексадейтеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,36 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 2,29 (м, 1H, 1/2 CH₂); 2,71 (м, 1H, 1/2 CH₂); 3,42 (м, 2H, 1/2 CH₂); 3,77 (м, 2H, 1/2 CH₂); 4,57 (м, 1H, CH-N); 5,26 (м, 1H, CH-O); 6,93 (с,

1H, OH); 7,17 (м, 2H, H аром.); 7,37 (м, 1H, H аром.); 7,42 (м, 2H, H аром.); 7,48 (с, 2H, H аром.); 8,17 (м, 2H, H аром.); 8,81 (уш. с, 1H, NH⁺); 9,03 (уш. с, 1H, NH⁺); 9,78 (уш. с, 1H, NH⁺); 10,70 (с, 1H, CO-NH); 10,84 (уш. с, 1H, NH⁺); 11,50 (уш. с, 1H, NH⁺);

ИК-спектр: $\nu_{\text{C=O}}$ (амид): 1681 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=N}}$ (амидин): 1652 cm^{-1} .

Пример 19

Гидрохлорид метилового эфира 1-[(3,4-дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензофуран-2-ил) карбонил]-4-(S)-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенокси}-пирролидин-2-(S)-карбоновой кислоты (19)

19.1 1-(1,1-Диметилэтиловый) и 2-метилловый эфир 4-(S)-(4-нитрофенокси)-1,2-(S)-пирролидиндикарбоновой кислоты:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 18.1, причем вместо 1-(1,1-диметилэтилового) и 2-метилового эфира 4-(R)-{[(4-метилфенил)сульфонил]окси}-1,2-(R)-пирролидиндикарбоновой кислоты используют 1-(1,1-диметилэтиловый) и 2-метилловый эфир 4-(S)-{[(4-метилфенил)сульфонил]окси}-1,2-(R)-пирролидиндикарбоновой кислоты. Целевой продукт получают в виде порошка белого цвета с выходом 63%.

Температура плавления: 155-157°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; гексадегтеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,37 (2 с, 9H, трет.-бутил); 2,22 (м, 1H, 1/2 CH₂); 2,62 (м, 1H, 1/2 CH₂); 3,45 (м, 2H, 1/2 CH₂); 3,62 (2 с, 3H, OCH₃); 3,78 (м, 1H, 1/2 CH₂); 4,42 (м, 1H, CH-N); 5,20 (м,

1Н, СН-0); 7,07 (м, 2Н, Н аром.); 8,20 (м, 2Н, Н аром.).

19.2 Метилловый эфир 4-(S)-(4-нитрофенокси)пирролидин-2-(S)-карбоновой кислоты:

К раствору 3,45 г (9,4 ммоль) промежуточного соединения 19.1 в 15 мл дихлорметана при температуре 0°C добавляют 10 мл (94 ммоль) трифторуксусной кислоты, разбавленной с помощью 10 мл дихлорметана. Реакционную смесь затем перемешивают в течение двух часов при температуре 23°C и, наконец, концентрируют в вакууме. Остаток после выпаривания разбавляют 100 мл дихлорметана и органический раствор промывают последовательно 3 раза по 20 мл насыщенным раствором карбоната натрия, 2 раза по 20 мл водой и, наконец, 20 мл рассола. После высушивания над сульфатом магния и фильтрации, органический раствор концентрируют в вакууме, получая масло бледно-желтого цвета с выходом 78%.

19.3 Метилловый эфир 1-[(3,4-дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2Н-[1]-бензопиран-2-ил) карбонил]-4-(S)-(4-нитрофенокси)пирролидин-2-(S)-карбоновой кислоты:

1,3 г (8,06 ммоль) 1,1'-Карбонилдиимидазола добавляют к раствору 1,83 г (7,33 ммоль) Trolox в 20 мл безводного тетрагидрофурана. После перемешивания в течение часа при температуре 23°C, добавляют по каплям раствор 1,95 г (7,33 ммоль) промежуточного соединения 19.2 в 10 мл безводного тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают при температуре 23°C в течение 15 часов и, наконец, концентрируют досуха в вакууме. Остаток растворяют в 100 мл этилацетата и органи-

ческий раствор промывают 2 раза 50 мл воды и 50 мл рассола. После высушивания над сульфатом магния и фильтрации, органический раствор концентрируют в вакууме. Остаток после выпаривания очищают на колонке с силикагелем (элюирующее средство: смесь гептана с этилацетатом в соотношении 6:4). Чистые фракции объединяют и выпаривают в вакууме, получая порошок желтого цвета с выходом 61%.

Температура плавления: 103-105°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,55-2,50 (м, 16H, Trolox); 2,63 (м, 2H, CH₂); 3,60-3,71 (2 с, 3H, OCH₃); 3,85 (м, 2H, CH₂); 4,70-4,88 (м, 1H, CH-N); 5,02 (м, 1H, CH-O); 6,82 (м, 2H, H аром.); 8,20 (м, 2H, H аром.).

19.4 Метилловый эфир 1-[(3,4-дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопиран-2-ил) карбонил]-4-(S)-(4-амино-офенокси)пирролидин-2-(S)-карбоновой кислоты:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 14.4, заменяя промежуточное соединение 14.3 на промежуточное соединение 19.3. Целевой продукт получают в виде порошка белого цвета с выходом 95%.

Температура плавления: 110-112°C.

19.5 Гидрохлорид метилового эфира 1-[(3,4-дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензофуран-2-ил) карбонил]-4-(S)-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенокси}-пирролидин-2-(S)-карбоновой кислоты (19):

Следуют той же методике, описанной для

получения промежуточного соединения 2.4, заменяя промежуточное соединение 2.3 на промежуточное соединение 19.4. Реакцию конденсации проводят в одном пропан-2-оле. После превращения в соль, получают целевой продукт в виде порошка желтого цвета с выходом 75%.

Температура плавления: 203-206°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; гексадегтеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,55-2,50 (м, 16H, Trolox); 2,45 (м, 2H, CH₂); 3,45-3,60 (2 с, 3H, OCH₃); 3,70 (м, 2H, CH₂); 4,51 (м, 1H, CH-N); 5,02 (м, 1H, CH-O); 7,00 (м, 2H, H аром.); 7,39 (м, 3H, H аром.); 8,16 (м, 2H, H аром.); 8,80 (уш. с. 1H, NH⁺); 9,75 (уш. с. 1H, NH⁺); 11,36 (уш. с. 1H, NH⁺);

ИК-спектр: $\nu_{C=O}$ (амид): 1650 см⁻¹; $\nu_{C=N}$ (амидин): 1611 см⁻¹.

Пример 20

1-[(3,4-Дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопиран-2-ил) карбонил]-3-(S)-{4-[(имино(2-тиенил)метил)-амино]фенокси}пирролидингидрохлорид (20)

20.1 1,1-диметилэтиловый эфир 3-(R)-{[(4-метилфенил)-сульфонил]окси}пирролидин-1-карбоновой кислоты:

К раствору 10 г (57 ммоль) (R)-N-Вос-3-пирролидинола (обычно получаемого из продажного (R)-3-пирролидинола) и 13,7 мл (171 ммоль) пиридина в 150 мл дихлорметана добавляют 21,6 г (114 ммоль) п-толуолсульфонилхлорида. После перемешивания в течение 24-х часов при температуре 23°C, реакционную смесь промывают 3 раза по 50 мл 1M соляной кислотой. После декантации, органическую фазу промывают с помощью 50

мл воды, затем 50 мл рассола и, наконец, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток после выпаривания быстро очищают на колонке с диоксидом кремния (элюирующее средство: смесь гептана с этилацетатом в соотношении 8:2), получая масло бледно-желтого цвета с выходом 67%.

20.2 1,1-Диметилэтиловый эфир 3-(S)-(4-нитрофенил)пирролидин-1-карбоновой кислоты:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 18.1, заменяя 1-(1,1-диметилэтиловый) и 2-метиловый эфир 4-(R)-{[(4-метилфенил)сульфонил]окси}пирролидин-1,2-(R)-дикарбоновой кислоты на промежуточное соединение 20.1. Целевой продукт получают в виде порошка светло-желтого цвета с выходом 77%.

Температура плавления: 112-114°C;

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,45 (2 с, 9H, трет.-бутил); 2,20 (м, 2H, CH₂); 3,60 (м, 4H, CH₂-CH₂); 5,00 (м, 1H, CH-O); 6,94 (м, 2H, H аром.); 8,20 (м, 2H, H аром.).

20.3 3-(S)-(4-Нитрофенокси)пирролидин:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 19.2, заменяя промежуточное соединение 19.1 на промежуточное соединение 20.2. Получают масло коричневого цвета с количественным выходом.

20.4 1-[(3,4-Дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопиран-2-ил)карбонил]-3-(S)-(4-нитрофенокси)пирроли-

дин:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 19.3, заменяя промежуточное соединение 19.2 на промежуточное соединение 20.3. Целевой продукт получают после хроматографирования на колонке с диоксидом кремния (элюирующее средство: смесь гептана с этилацетатом в соотношении 7:3); чистые фракции, после выпаривания, дают порошок бежевого цвета с выходом 23%.

Температура плавления: 176-178°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,52-2,60 (м, 16H, Trolox); 2,62 (м, 2H, CH₂); 3,50-4,40 (м, 4H, CH₂-CH₂); 4,80 (м, 1H, CH-O); 6,89 (м, 2H, H аром.); 8,20 (м, 2H, H аром.).

20.5 1-[(3,4-Дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопиран-2-ил)-карбонил]-3-(S)-(4-аминофеноксипирролидин:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 14.4, заменяя промежуточное соединение 14.3 на промежуточное соединение 20.4. Получают порошок белого цвета с выходом 78%.

Температура плавления: 98-100°C.

20.6 1-[(3,4-Дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопиран-2-ил) карбонил]-3-(S)-{4-[(имино (2-тиенил) метил) амино] феноксипирролидингидрохлорид (20):

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 2.4, заменяя промежу-

точное соединение 2.3 на промежуточное соединение 20.5. Реакцию конденсации проводят в одном пропан-2-оле. После превращения в соль, получают целевой продукт в виде порошка бледно-желтого цвета с выходом 85%.

Температура плавления: 195-197°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; пентадейтeропиридин) δ в м.д.: 1,52-2,48 (м, 16H, Trolox); 2,60-3,05 (м, 2H, CH₂); 3,58-4,42 (м, 4H, CH₂-CH₂); 4,59-4,90 (м, 1H, CH-O); 6,65 (м, 1H, H аром.); 6,89 (м, 2H, H аром.); 7,01 (м, 1H, H аром.); 7,15 (м, 1H, H аром.); 7,30 (м, 1H, NH⁺); 7,41 (м, 1H, NH⁺); 7,74 (м, 2H, H аром.); 8,95 (м, 1H, NH⁺);

ИК-спектр: ν_{C=O} (амид): 1650 см⁻¹; ν_{C=N} (амидин): 1610 см⁻¹.

Пример 21

3-{[(3,4-Дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопиран-2-ил) карбонил]-амино}-1-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенил}пирролидин (21)

21.1 3-{[(1,1-Диметилэтоксикарбонил)амино]-1-(4-нитрофенил)пирролидин:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 1.1, заменяя имидазол на 3-(трет.-бутоксикарбониламино)пирролидин.

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,45 (с, 9H, трет.-бутил); 2,20 (м, 2H, CH₂); 3,50 (м, 4H, 2 x CH₂-N); 4,35 (м, 1H, CH-N); 4,75 (м, 1H, NH); 6,45 (м, 2H, H аром.); 8,10 (м, 2H, H аром.).

21.2 3-Амино-1-(4-нитрофенил)пирролидин:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 19.2, заменяя промежуточное соединение 19.1 на промежуточное соединение 21.1..

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,50 (уш. с, 2H, NH₂); 2,10 (м, 2H, CH₂); 3,10 (м, 1H, CH); 3,50 (м, 4H, 2 x CH₂); 6,40 (м, 2H, H аром.); 8,10 (м, 2H, H аром.).

21.3 3-{[(3,4-Дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопиран-2-ил) карбонил]-амино}-1-(4-нитрофенил) пирролидин:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 19.3, заменяя промежуточное соединение 19.2 на промежуточное соединение 21.2. Получают твердое вещество желтого цвета, которое без дополнительной очистки прямо используют в следующей стадии.

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,50-2,20 (м, 18H, Trolox+CH₂); 3,45 (м, 4H, 2 x CH₂); 4,40 (м, 1H, CH); 4,50 (уш. с, 1H, NH); 8,15 (м, 2H, H аром.); 8,35 (м, 2H, H аром.).

21.4 3-{[(3,4-Дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопиран-2-ил)-карбонил]-амино}-1-(4-аминофенил) пирролидин:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 14.4, заменяя промежуточное соединение 14.3 на промежуточное соединение 21.3.

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,50-2,50 (м, 18H, Trolox + CH₂); 3,15 (м, 4H, 2 x CH₂); 4,50 (м, 2H,

CH+NH); 6,40 (м, 4H, H аром.).

21.5 3-[[(3,4-Дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2Н-[1]-бензопиран-2-ил) карбонил] амино}-1-{4-[(имино(2-тиенил)-метил)амино]фенил}пирролидин (21)

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 2.4, заменяя промежуточное соединение 2.3 на промежуточное соединение 21.4. Целевой продукт получают в виде порошка желтого цвета (свободное основание) с выходом 81%.

Температура плавления: 135-138°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; гексадегтеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,39-2,50 (м, 18H, Тролох + CH₂); 2,85-3,43 (м, 4H, 2 x CH₂); 4,37 (м, 1H, CH); 6,23 (уш. с, 2H, NH₂); 6,46 (м, 2H, H аром.); 7,07 (м, 1H, H аром.); 7,17 (д, 1/2 H, 1/2 CONH, J=7,6 Гц); 7,34 (д, 1/2 H, 1/2 CONH, J=7,6 Гц); 7,56 (м, 1H, H аром.); 7,68 (м, 1H, H аром.);

ИК-спектр: ν_{C=O} (амид): 1657 см⁻¹; ν_{C=N} (амидин): 1626 см⁻¹.

Пример 22

4-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]бензоил}-N-метил-1H-имидазол-2-метанамингидрохлорид (22)

22.1 {[3,5бис-(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил] карбонил}метиловый эфир N-метил-N-[(фенилметокси)карбонил] глицина:

Это промежуточное соединение обычно получают из бензилоксикарбонилсаркозина и 1-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гид-

роксифенил]-2-бромэтанона в присутствии карбоната цезия в диметилформамиде.

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,46 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 3,00 (с, 3H, N-CH₃); 4,20 (м, 2H, O-CH₂-C₆H₅); 5,10-5,40 (м, 4H, CH₂-N(CH₃)+CO-CH₂-O-CO); 5,80 (с, 1H, OH); 7,30 (м, 5H, H аром.); 7,70 (с, 2H, H аром.).

22.2 4-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-метил-N-[(фенилметокси)карбонил]-1H-имидазол-2-метанамин:

Это промежуточное соединение получают из промежуточного соединения 22.1, используя такую же методику, как таковая, описанная в Tetrahedron Lett., 34, 1901 [1993]. Получают порошок бледно-зеленого цвета с выходом 81%.

Температура плавления: 200-207°C;

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,40 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 3,00 (с, 3H, N-CH₃); 4,50 (м, 2H, O-CH₂-C₆H₅); 5,10 (м, 2H, CH₂-N-COO); 5,20 (с, 1H, OH); 7,00 (с, 1H, имидазол); 7,20-7,50 (м, 7H, H аром.); 9,90 (с, 1H, NH).

22.3 4-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-метил-N-[(фенилметокси)карбонил]-1-{[2-(триметилсилил)этокси]-метил}-1H-имидазол-2-метанамин:

К смеси 9,96 мл (56,3 ммоль) 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорида и 23 г (51,2 ммоль) промежуточного соединения 22.2 в 200 мл диметилформамида порциями добавляют 7,1 г (51,2 ммоль) карбоната калия. По окончании добавления, реакционную смесь перемешивают в течение трех часов при темпе-

ратуре 50°C. Растворитель затем удаляют в вакууме и остаток растворяют в 200 мл этилацетата. Органический раствор промывают 2 раза 100 мл рассола, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток после выпаривания очищают на колонке с силикагелем (элюирующее средство: смесь гептана с этилацетатом в соотношении 1:1). Чистые фракции выпаривают, получая масло зеленого цвета с выходом 53%.

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 0,0 (с, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0,9 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-Si}$); 1,50 (с, 18H, 2 х трет.-бутил); 3,00 (с, 3H, N-CH_3); 3,30-3,50 (м, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Si}$); 4,70 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-N-COO}$); 5,10 (с, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 5,20 (с, 2H, имидазол- $\text{CH}_2\text{-OSEM}$); 5,30 (с, 1H, OH); 7,20 (с, 1H, имидазол); 7,35 (м, 5H, H аром.); 7,60 (с, 2H, H аром.).

22.4 4-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-метил-1-{{2-(триметилсилил)этоксид}метил}-1H-имидазол-2-метанамин:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 14.4, заменяя промежуточное соединение 14.3 на промежуточное соединение 22.3. Получают масло каштанового цвета с выходом 98%.

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 0,0 (с, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0,9 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-Si}$); 1,50 (с, 18H, 2 х трет.-бутил); 2,50 (с, 3H, N-CH_3); 3,50 (м, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Si}$); 4,00 (с, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-имидазол}$); 5,20 (с, 1H, OH); 5,40 (с, 2H, имидазол- $\text{CH}_2\text{-OSEM}$); 7,10 (с, 1H, имидазол); 7,50 (с, 2H, H

аром.) .

22.5 4-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-метил-N-(4-нитробензоил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазол-2-метанамина:

К раствору 5,34 г (11,9 ммоль) промежуточного соединения 22.4 и 2 мл (14,4 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана добавляют по каплям раствор 2,67 г (14,4 ммоль) хлорангидрида 4-нитробензойной кислоты в 50 мл безводного тетрагидрофурана. После перемешивания в течение двух часов при температуре 23°C, смесь разбавляют 100 мл дихлорметана и органический раствор промывают 2 раза по 100 мл рассолом. После высушивания над сульфатом магния, органическую фазу фильтруют и концентрируют в вакууме, получая масло желтого цвета, которое используют таким, какое есть, в следующей стадии.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 0,0 (с, 9H, Si(CH₃)₃); 0,9 (м, 2H, CH₂-Si); 1,50 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 3,15 (с, 3H, N-CH₃); 3,50 (м, 2H, O-CH₂-CH₂-Si); 4,80 (с, 2H, N-CH₂-имидазол); 5,20 (с, 2H, имидазол-CH₂-OSEM); 5,30 (с, 1H, OH); 6,90 (м, 2H, H аром.); 7,15 (с, 1H, имидазол); 7,60 (с, 2H, H аром.); 8,10 (м, 2H, H аром.).

22.6 4-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-метил-N-(4-нитробензоил)-1H-имидазол-2-метанамина:

7,42 г (12,5 ммоль) Промежуточного соединения 22.5 растворяют в 62,4 мл (62,4 ммоль) 1M раствора тетрабутиламмонийфторида в присутствии 1,12 г (18,7 ммоль) этилендиамина.

Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов и, наконец, выливают прямо в 200 мл рассола и разбавляют 200 мл этилацетата. Органическую фазу декантируют, промывают 100 мл рассола и, наконец, сушат над сульфатом магния, отфильтровывают и концентрируют в вакууме. Остаток после выпаривания очищают на колонке с диоксидом кремния (элюирующее средство: дихлорметан+5% этанола). Получают целевой продукт в виде пены красного цвета с выходом 37%.

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,50 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 3,00 (с, 3H, N-CH₃); 4,70 (с, 2H, N-CH₂-имидазол); 5,20 (с, 1H, OH); 7,10 (с, 1H, имидазол); 7,40-7,60 (м, 4H, H аром.); 8,30 (м, 2H, H аром.); 10,10 (уш. с, 1H, NH).

22.7 4-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-метил-N-(4-аминобензоил)-1H-имидазол-2-метанамин:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 14.4, заменяя промежуточное соединение 14.3 на промежуточное соединение 22.6. Получают твердое вещество оранжевого цвета с выходом 52%.

Температура плавления: 129-131°C;

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,50 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 3,10 (с, 3H, N-CH₃); 3,90 (с, 2H, N-CH₂-имидазол); 4,70 (с, 2H, NH₂); 5,20 (с, 1H, OH); 6,60 (м, 2H, H аром.); 7,10 (с, 1H, имидазол); 7,30-7,60 (м, 4H, H аром.); 10,30 (уш. с, 1H, NH).

22.8 4-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-(4-

[(имино (2-тиенил) метил) амино] бензоил} -N-метил-1H-имидазол-2-метанамингидрохлорид (22):

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 4.3, заменяя промежуточное соединение 4.2 на промежуточное соединение 22.7. Получают твердое вещество светло-бежевого цвета с выходом 54%.

Температура плавления: 250-260°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; гексадегтеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,50 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 3,20 (с, 3H, N-CH₃); 5,00 (с, 2H, N-CH₂-имидазол); 7,30 (с, 1H, OH); 7,35 (м, 1H, тиофен); 7,50 (м, 4H, H аром.); 7,70 (с, 2H, H аром.); 8,00 (с, 1H, имидазол); 8,20 (м, 2H, тиофен); 9,20 (с, 1H, NH⁺); 10,00 (с, 1H, NH⁺); 11,8 (с, 1H, NH⁺); 14,8 (с, 1H, NH⁺); 15,2 (с, 1H, NH⁺);

ИК-спектр: $\nu_{C=O}$ (амид): 1635 см⁻¹; $\nu_{C=N}$ (амидин): 1601 см⁻¹.

Пример 23

N-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1-{4-{(имино (2-тиенил) метил) амино] фенил}-1H-пиррол-2-карбоксамидгидро-иодид (23)

23.1 Этиловый эфир 1-(4-нитрофенил)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты:

К суспензии 0,3 г (7,4 ммоль) 60%-ного NaN в 15 мл безводного диметилформаида в трехгорлой колбе, охлажденной до температуры 0°C, в инертной атмосфере, добавляют по каплям раствор 0,9 г (7,2 ммоль) метилового эфира пиррол-2-карбо-

новой кислоты (который обычно получают путем этерификации предшественной пиррол-2-карбоновой кислоты) в 10 мл безводного диметилформамида. После перемешивания в течение часа при температуре 23°C, добавляют по каплям раствор 1,01 г (7,2 ммоль) 4-фторнитробензола в 10 мл безводного диметилформамида. Реакционную смесь затем нагревают в течение трех часов при температуре 80°C. После возврата к температуре 23°C, всю совокупность выливают в 100 мл смеси воды со льдом и, наконец, разбавляют 200 мл этилацетата. После декантации, органическую фазу промывают 3 раза по 100 мл водой, затем с помощью 100 мл рассола. Органический раствор сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток после выпаривания очищают на колонке с диоксидом кремния (элюирующее средство: смесь гептана с этилацетатом в соотношении 9:1), чистые фракции объединяют и выпаривают в вакууме, получая порошок бледно-желтого цвета с выходом 49%.

23.2 1-(4-Нитрофенил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота:

В колбу, содержащую раствор 0,87 г (3,5 ммоль) промежуточного соединения 23.1 в 20 мл тетрагидрофурана, при охлаждении до температуры 0°C, добавляют раствор 0,5 г (7,1 ммоль) КОН в 5 мл воды. Реакционную смесь перемешивают в течение 24-х часов при температуре 23°C и, наконец, разбавляют 100 мл этилацетата. После декантации, органическую фазу удаляют, а водную фазу охлаждают с помощью бани со льдом перед подкислением концентрированной соляной кислотой. Выпавший осадок тогда отфильтровывают и промывают 2 раза по

20 мл водой. После высушивания получают целевой продукт с выходом 66%.

23.3 N-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1-(4-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-карбоксаимид:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 14.3, заменяя промежуточное соединение 14.2 на промежуточное соединение 23.2. Целевое соединение получают в виде зеленоватого порошка с выходом 25% (выход сырого продукта). Продукт используют таким, какой есть, в следующей стадии.

23.4 N-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1-(4-аминофенил)-1 Н-пиррол-2-карбоксаимид:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 14.4, заменяя промежуточное соединение 14.3 на промежуточное соединение 23.3. Реакцию проводят в смеси дихлорметана с этанолом в соотношении 1:1. Получают порошок белого цвета с выходом 61%.
Температура плавления: 218-219°C.

23.5 N-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенил}-1Н-пиррол-2-карбоксаимид-гидроид (23)

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 1.3, заменяя промежуточное соединение 1.2 на промежуточное соединение 23.4. Получают порошок бледно-желтого цвета с выходом 73%.
Температура плавления: 271-272°C;

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; гексадеутеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,35 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 6,36 (с, 1H, OH); 6,78 (с, 1H, H аром.); 7,01 (с, 1H, H аром.); 7,16 (с, 1H, H аром.); 7,45 (м, 7H, H аром.); 8,10 (м, 1H, H аром.); 8,19 (м, 1H, H аром.); 9,16 (уш. с, 1H, NH^+); 9,89 (уш. с, 2H, CONH + NH^+); 11,39 (уш. с, 1H, NH^+);

ИК-спектр: $\nu_{\text{C=O}}$ (амид): 1633 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=N}}$ (амидин): 1609 cm^{-1} .

Пример 24

1-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-3-{[4-[имино-(2-тиенил)метил]амино]фенил]карбонил}-2-имидазолидинон-гидро-
иодид (24)

24.1 N-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N'-(2-хлорэтил)мочевина:

В колбу, содержащую раствор 0,5 г (2 ммоль) промежуточного соединения 10.2 в 5 мл диметилформамида, добавляют 0,17 мл (2 ммоль) хлорэтилизоцианата. Реакционную смесь перемешивают в течение двух часов при температуре 23°C и, наконец, разбавляют 100 мл этилацетата и 25 мл воды. После декантации, органический раствор промывают с помощью 25 мл воды, 2 раза по 25 мл рассолом и, наконец, сушат над сульфатом магния. После фильтрации и выпаривания, остаток обрабатывают изопентаном, получая, наконец, целевой продукт в виде твердого вещества розового цвета с выходом 83%.

Температура плавления: 169-171°C;

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; гексадеутеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,30 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 3,35 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$,

J=6 Гц); 3,60 (т, 2H, CH₂-Cl, J=6,0 Гц); 6,20 (т, 1H, NH-CH₂, J=5,6 Гц); 6,60 (с, 1H, OH); 7,10-(с, 2H, H аром.); 8,30 (с, 1H, NH-C₆H₅).

24.2 1-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-2-имидазолидинон:

К раствору 0,56 г (1,93 ммоль) промежуточного соединения 24.1 в 10 мл безводного диметилформамида добавляют раствор 0,22 г (1,93 ммоль) трет.-C₄H₉O⁻K⁺ в 2 мл безводного диметилформамида. После перемешивания в течение трех часов при температуре 23°C, реакционную смесь разбавляют 50 мл воды и 100 мл этилацетата. Органическую фазу декантируют, промывают последовательно с помощью 50 мл воды и 50 мл рассола, сушат над сульфатом магния, фильтруют и, наконец, концентрируют в вакууме. Таким образом полученное масло каштанового цвета обрабатывают диизопропиловым эфиром, получая порошок белого цвета с выходом 51%.

Температура плавления: 205-207°C;

¹H-ЯМР-спектр (100 МГц; гексадегтеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,40 (с, 18H, 2 х трет.-бутил); 4,60 (м, 2H, CH₂); 4,90 (м, 2H, CH₂); 4,90 (уш. с, 1H, NH); 5,00 (с, 1H, OH); 7,15(с, 2H, H аром.).

24.3 1-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-3-[(4-нитрофенил) карбонил]-2-имидазолидинон:

К раствору 1,0 г (3,45 ммоль) промежуточного соединения 24.2 в смеси 20 мл ацетонитрила и 10 мл тетрагидрофурана добавляют порциями 1,28 г (6,9 ммоль) хлорангидрида 4-нитро-

бензойной кислоты, затем 0,71 г (5,15 ммоль) карбоната калия. После перемешивания в течение трех часов при температуре 23°C, реакционную смесь разбавляют 100 мл дихлорметана и 50 мл рассола. Органическую фазу, после декантации, промывают 50 мл рассола и сушат над сульфатом магния. После фильтрации и концентрирования в вакууме, остаток после выпаривания обрабатывают диизопропиловым эфиром, получая твердое вещество желтого цвета с выходом 83% после высушивания.

Температура плавления: >260°C ;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,40 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 3,95-4,20 (м, 4H, 2 CH₂); 5,20 (с, 1H, OH); 7,20 (с, 2H, H аром.); 7,80 (м, 2H, H аром.); 8,25 (м, 2H, H аром.).

24.4 1-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-3-[(4-аминофенил)карбонил]-2-имидазолидинон:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 14.4, заменяя промежуточное соединение 14.3 на промежуточное соединение 24.3. Получают целевой продукт в виде порошка белого цвета с выходом 45%.

Температура плавления: >260°C ;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,40 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 3,90-4,00 (м, 4H, 2 CH₂); 5,15 (с, 1H, OH); 6,60 (м, 2H, H аром.); 7,13 (с, 2H, H аром.); 7,60 (м, 2H, H аром.).

24.5 1-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-3-

{ [4- [[имино (2-тиенил) метил] амино] фенил] карбонил } -2-имидазо-
лидинонгидроид (24) :

Следуют той же методике, описанной для
получения промежуточного соединения 1.3, заменяя промежу-
точное соединение 1.2 на промежуточное соединение 24.4. По-
лучают целевой продукт в виде твердого вещества светло-
бежевого цвета с выходом 79%.

Температура плавления: 220-260°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; гексадейтеродисульфоксид) δ в м.д.:
1,30 (с, 18H, 2 х трет.-бутил); 4,00 (м, 4H, 2CH₂); 6,95 (с,
1H, OH); 7,20 (с, 2H, H аром.); 7,40 (м, 1H, тиофен); 7,50
(м, 2H, H аром.); 7,70 (м, 2H, H аром.); 8,20 (м, 2H, тио-
фен); 9,20 (уш. с, 1H, NH⁺); 9,90 (уш. с, 1H, NH⁺); 11,60
(уш. с, 1H, NH⁺);

ИК-спектр: ν_{C=O} (мочевина): 1735 см⁻¹; ν_{C=O} (амид): 1649 см⁻¹;
ν_{C=N} (амидин): 1595 см⁻¹.

Пример 25

3-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-4,5-дигид-
ро-N-{4-[(имино (2-тиенил) метил) амино] фенил}-5-изоксазолацет-
амидгидроид (25)

25.1 3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-N,4-дигидроксибензолкар-
боксим:

Это промежуточное соединение получают по методике, опи-
санной в J. Med. Chem., 40, 50-60 [1997], исходя из продаж-
ного 3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксибензальдегида. Получают
пену красного цвета с количественным выходом.

25.2 3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-N,4-дигидроксибензолкар-
боксимидоилхлорид:

Следуют той же методике, описанной в Tetra-
hedron Lett., 37, 4455 [1996], исходя из промежуточного
соединения 25.1. Получают твердое вещество бежевого цвета с
выходом 77% (выход сырого продукта). Продукт без дополни-
тельной очистки прямо используют в следующей стадии

25.3 Метилловый эфир 3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гид-
роксифенил]-4,5-дигидро-5-изоксазолуксусной кислоты:

Реакцию промежуточного соединения 25.2 с метиловым эфи-
ром бут-3-еновой кислоты осуществляют в таких же услови-
ях, как таковые, описанные в Tetrahedron Lett., 37 (26),
4455 [1996]. Получают целевое соединение в виде масла корич-
невого цвета с выходом 49%.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,50 (с,
18H, 2 x трет.-бутил); 2,60 (дд, 1H, 1/2 CH₂-C=N, J=16,0 Гц
и J=7,8 Гц); 2,90 (дд, 1H, 1/2 CH₂-C=N, J=16,0 Гц и J=5,8
Гц); 3,10 (дд, 1H, 1/2 CH₂-C=O, J=16,6 Гц и J=6,9 Гц); 3,60
(дд, 1H, 1/2 CH₂-C=O, J=16,6 Гц и J=10,2 Гц); 5,10 (м, 1H,
CH); 5,50 (с, 1H, OH); 7,50 (с, 2H, H аром.).

25.4 3-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-4,5-
дигидро-5-изоксазолуксусная кислота:

Это промежуточное соединение получают путем омыления
промежуточного соединения 25.3 по методике, описанной в J.
Med. Chem., 40, 50-60 [1997]. Получают твердое вещество бе-
лого цвета с выходом 74%.

Температура плавления: 229-231°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,50 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 2,70 (дд, 1H, 1/2 CH₂-C=N, J=16,3 Гц и J=7,5 Гц); 2,90 (дд, 1H, 1/2 CH₂-C=N, J=16,3 Гц и J=6,0 Гц); 3,10 (дд, 1H, 1/2 CH₂-C=O, J=16,6 Гц и J=6,9 Гц); 3,50 (дд, 1H, 1/2 CH₂-C=O, J=16,6 Гц и J=10,2 Гц); 5,05 (м, 1H, CH); 5,50 (с, 1H, OH); 7,45 (с, 2H, H аром.).

25.5 3-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-4,5-дигидро-N-(4-нитрофенил)-5-изоксазолацетамид:

Следуют той же методике, описанной в Org. Prep. Proced. Int., 7, 215 [1975], исходя из промежуточного соединения 25.4 и 4-нитроанилина. Получают твердое вещество белого цвета с выходом 45%.

Температура плавления: 149-151°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,50 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 2,70 (м, 1H, 1/2 CH₂-C=N); 2,85 (дд, 1H, 1/2 CH₂-C=N, J=15,1 Гц и J=7,5 Гц); 3,20 (дд, 1H, 1/2 CH₂-C=O, J=16,7 Гц и J=7,0 Гц); 3,70 (дд, 1H, 1/2 CH₂-C=O, J=16,7 Гц и J=10,1 Гц); 5,05 (м, 1H, CH); 5,50 (с, 1H, OH); 7,45 (с, 2H, H аром.); 7,70 (м, 2H, H аром.); 8,20 (м, 2H, H аром.); 8,50 (с, 1H, NH-CO).

25.6 3-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-4,5-дигидро-N-(4-аминофенил)-5-изоксазолацетамид:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 17.5, заменяя промежуточное соединение 17.4 на промежуточное соединение 25.5.

Получают бесцветное масло с выходом 80%.

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,40 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 2,60 (дд, 1H, $1/2$ $\text{CH}_2\text{-C=N}$, $J=15,0$ Гц и $J=5,7$ Гц); 2,80 (дд, 1H, $1/2$ $\text{CH}_2\text{-C=N}$, $J=15,0$ Гц и $J=6,7$ Гц); 3,15 (дд, 1H, $1/2$ $\text{CH}_2\text{-C=O}$, $J=16,7$ Гц и $J=7,2$ Гц); 3,50 (дд, 1H, $1/2$ $\text{CH}_2\text{-C=O}$, $J=16,7$ Гц и $J=10,1$ Гц); 3,70 (2H, NH_2); 5,10 (м, 1H, CH); 5,60 (с, 1H, OH); 6,60 (м, 2H, H аром.); 7,20 (м, 2H, H аром.); 7,50 (с, 2H, H аром.); 8,10 (с, 1H, NH-CO).

25.7 3-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-4,5-дигидро-N-{4-[(имино(2-тиенил) метил) амино] фенил}-5-изоксазолацетамидгидроидид (25):

Используемая методика идентична таковой, описанной для получения промежуточного соединения 1.3, заменяя промежуточное соединение 1.2 на промежуточное соединение 25.6. Получают целевой продукт в виде порошка бледно-желтого цвета с выходом 72%.

Температура плавления: $>260^\circ\text{C}$;

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; гексадейтеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,40 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 2,70 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-C=N}$); 3,20 (дд, 1H, $1/2$ $\text{CH}_2\text{-C=O}$, $J=16,8$ Гц и $J=6,8$ Гц); 3,60 (дд, 1H, $1/2$ $\text{CH}_2\text{-C=O}$, $J=16,8$ Гц и $J=10,2$ Гц); 5,00 (м, 1H, CH); 7,35 (м, 6H, H аром.+OH); 7,80 (м, 2H, H аром.); 8,20 (м, 2H, тиофен); 8,70 (уш. с, 1H, NH^+); 9,70 (уш. с, 1H, NH^+); 10,30 (с, 1H, NH-CO); 11,20 (уш. с, 1H, NH^+);

ИК-спектр: $\nu_{\text{C=O}}$ (амид): 1650 см^{-1} ; $\nu_{\text{C=N}}$ (амидин): 1603 см^{-1} .

Пример 26

4-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-{4-[(имино(2-тиенил) метил) амино] фенил}-N-метил-3-тиазолметана-мингидрохлорид (26):

26.1 2-{ [(1,1-Диметилэтокси) карбонил] метил} аминоэтантiao-амид:

Используемая методика идентична таковой, описанной для получения промежуточного соединения 17.1, причем N-трет.-бутоксикарбонилсаркозинамид (обычно получают из продажного саркозинамина и ди-трет.-бутилдикарбоната) используют в качестве исходного продукта вместо 4-нитробензамида. Получают пасту белого цвета, которую прямо используют в следующей стадии.

26.2 4-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-[(1,1-диметилэтокси) карбонил]-N-метил-2-тиазолметанамиин:

Следуют той же методике, описанной в J. Org. Chem., 60, 5638-5642 [1995], исходя из промежуточного соединения 26.1 и 1-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-2-бромэтанона. Получают масло каштанового цвета.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,50 (м, 27H, 3 x трет.-бутил); 3,00 (с, 3H, N-CH₃); 4,70 (с, 2H, CH₂); 5,30 (с, 1H, OH); 7,25 (с, 1H, тиазол); 7,70 (с, 2H, H аром.).

26.3 4-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-метил-2-тиазолметанамиин:

К раствору 2,5 г (5,8 ммоль) промежуточного соединения

26.2 и 2 мл (1,6 ммоль) триэтилсилана в 50 мл дихлорметана добавляют по каплям, при температуре 0°C, 2,3 мл (29 ммоль) трифторуксусной кислоты. После перемешивания в течение часа реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток обрабатывают 100 мл этилацетата и 50 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. После перемешивания и декантации, органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток обрабатывают гептаном, получая, после высушивания, твердое вещество белого цвета с выходом 73%.

Температура плавления: 136°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,50 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 2,60 (с, 3H, N-CH₃); 4,20 (с, 2H, CH₂); 5,30 (с, 1H, OH); 7,20 (с, 1H, тиазол); 7,70 (с, 2H, H аром.).

26.4 4-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-метил-N-(4-нитрофенил)-2-тиазолметанами́н:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 1.1, заменяя имидазол на промежуточное соединение 26.3. Получают твердое вещество желтого цвета с выходом 23%.

Температура плавления: 199-201°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; гексадейтеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,40 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 3,25 (с, 3H, N-CH₃); 5,10 (с, 2H, CH₂); 6,95 (м, 2H, H аром.); 7,10 (с, 1H, OH); 7,60 (с, 2H, H аром.); 7,80 (с, 1H, тиазол); 8,05 (м, 2H, H

аром.) .

26.5 4-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-метил-N-(4-аминофенил)-2-тиазолметанами́н:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 17.5, заменяя промежуточное соединение 17.4 на промежуточное соединение 26.4. Получают целевой продукт в виде пены бежевого цвета с выходом 71%.

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; гексадейдтеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,40 (с, 18H, 2 х трет.-бутил); 2,90 (с, 3H, N-CH₃); 4,50 (уш. с, 2H, NH₂); 4,60 (с, 2H, CH₂); 6,50 (м, 2H, H аром.); 6,60 (м, 2H, H аром.); 7,10 (с, 1H, OH); 7,60 (с, 2H, H аром.); 7,70 (с, 1H, тиазол).

26.6 4-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенил}-N-метил-2-тиазолметанамингидрохлорид (26):

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 4.3, заменяя промежуточное соединение 4.2 на промежуточное соединение 26.5. Получают порошок белого цвета с выходом 67%.

Температура плавления: 157-160°C;

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; гексадейдтеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,50 (с, 18H, 2 х трет.-бутил); 3,15 (с, 3H, N-CH₃); 5,00 (с, 2H, CH₂); 6,95 (м, 2H, H аром.); 7,15 (с, 1H, OH); 7,20 (м, 2H, H аром.); 7,40 (м, 1H, тиофен); 7,65 (с, 2H, H аром.); 7,75 (с, 1H, тиазол); 8,15 (м, 2H, тиофен); 8,70

(уш. с, 1H, NH⁺); 9,70 (уш. с, 1H, NH⁺); 11,30 (уш. с, 1H, NH⁺);

ИК-спектр: $\nu_{C=O}$ (амид): 1648 см⁻¹; $\nu_{C=N}$ (амидин): 1611 см⁻¹.

Пример 27

4-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-{4-[(имино(2-тиенил)метил)-амино]фенил}-N-метил-1H-имидазол-2-метанамингидрохлорид (27):

27.1 4-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-метил-N-(4-нитрофенил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазол-2-метанамин:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 1.1, заменяя имидазол на промежуточное соединение 22.4. Получают твердое вещество желтого цвета с выходом 53%.

Температура плавления: 149-151°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 0,0 (с, 9H, Si(CH₃)₃); 0,9 (т, 2H, CH₂-Si, J=8,4 Гц); 1,50 (с, 18H, 2 х трет.-бутил); 3,15 (с, 3H, N-CH₃); 3,50 (т, 2H, O-CH₂-CH₂-Si, J=8,4 Гц); 4,80 (с, 2H, N-CH₂-имидазол); 5,20 (с, 2H, имидазол-CH₂-OSEM); 5,25 (с, 1H, OH); 6,90 (м, 2H, H аром.); 7,10 (с, 1H, имидазол); 7,60 (с, 2H, H аром.); 8,15 (2H, H аром.).

27.2 4-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-метил-N-(4-нитрофенил)-1H-имидазол-2-метанамин:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 22.6, заменяя проме-

жуточное соединение 22.5 на промежуточное соединение 27.1.

Получают твердое вещество желтого цвета с выходом 44%.

Температура плавления: 209-211°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,40 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 3,20 (с, 3H, N-CH₃); 4,70 (с, 2H, CH₂; 6,80-7,10 (м, 3H, H аром.); 7,20-7,60 (м, 3H, H аром.+OH); 8,10 (м, 2H, H аром.); 12,00 (с, 1H, NH).

27.3 4-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-метил-N-(4-аминофенил)-1H-имидазол-2-метанамин:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 14.4, заменяя промежуточное соединение 14.3 на промежуточное соединение 27.2. Получают пену бежевого цвета с выходом 67%.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,40 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 2,80 (с, 3H, N-CH₃); 4,20 (с, 2H, CH₂); 4,30-4,70 (м, 3H, NH₂+NH имидазола); 5,00 (с, 1H, OH); 6,50 (м, 2H, H аром.); 6,70 (м, 2H, H аром.); 6,80 (с, 1H, имидазол); 7,40 (с, 2H, H аром.)

27.4. 4-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-N-{4-[(имино(2-тиенил)метил)-амино]фенил}-N-метил-1H-имидазол-2-метанамингидрохлорид (27):

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 4.3, заменяя промежуточное соединение 4.2 на промежуточное соединение 27.3. Получают порошок желтого цвета с выходом 86%.

Температура плавления: 195-200°C;

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; гексадегтеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,50 (с, 18H, 2 х трет.-бутил); 3,20 (с, 3H, N-CH₃); 5,00 (с, 2H, CH₂); 7,00 (м, 2H, H аром.); 7,20 (м, 2H, H аром.); 7,40 (м, 2H, тиофен+ОН); 7,60 (с, 2H, H аром.); 7,90 (с, 1H, имидазол); 8,20 (м, 2H, тиофен); 8,70 (уш. с, 1H, NH⁺); 9,70 (уш. с, 1H, NH⁺); 11,40 (уш. с, 1H, NH⁺); 14,60 (уш. с, 1H, NH⁺); 15,60 (уш. с, 1H, NH⁺);

ИК-спектр: $\nu_{\text{C=O}}$ (амид): 1646 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=N}}$ (амидин): 1612 cm^{-1} .

Пример 28

3-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-4,5-дигидро-5-{2-{4-[(имино(2-тиенил)-метил)амино]фенокси}этил}изоксазол (28)

28.1 3-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-4,5-дигидро-5-изоксазолэтанол:

К раствору 0,69 г (2,1 ммоль) промежуточного соединения 25.3 в 15 мл безводного тетрагидрофурана, охлажденному до температуры 0°C, маленькими порциями добавляют 0,09 г (2,4 ммоль) LiAlH₄. После перемешивания в течение часа при температуре 23°C, реакционную смесь охлаждают с помощью бани со льдом и избыток гидрида разлагают путем добавления 5 мл воды. Продукт экстрагируют 2 раза по 25 мл диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывают 2 раза по 10 мл рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают на диоксиде кремния (элюирующее средство: смесь гептана с этилацетатом в соотношении 1:1). Получают пену белого цвета с выходом 58%.

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; гексадейтеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,40 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 1,60-1,80 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 3,05 (м, 1H, 1/2 CH_2 изоксазолина); 3,40 (м, 1H, 1/2 CH_2 изоксазолина); 3,50 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 4,60 (с, 1H, OH); 4,70 (м, 1H, CH изоксазолина); 7,40 (уш. с, 3H, H аром.+OH).

28.2 3-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-4,5-дигидро-5-[2-(4-нитрофенокс)этил] изоксазол:

Смесь, состоящую из 0,37 г (1,58 ммоль) промежуточного соединения 28.1, 0,5 мл Aliquat 336, 0,18 г (1,27 ммоль) 4-фторнитробензола и 0,071 г (1,27 ммоль) КОН в 2 мл толуола, нагревают при температуре 80°C в течение двух часов. После возврата к температуре 23°C, реакционную смесь распределяют между 50 мл дихлорметана и 20 мл воды. После декантации, органическую фазу промывают 20 мл воды, затем 20 мл рассола. Органический раствор затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток после выпаривания очищают на колонке с диоксидом кремния (элюирующее средство: смесь гептана с этилацетатом: градиент от 10:0 до 0:10). Получают порошок белого цвета с выходом 60%.

Температура плавления: 151-153°C;

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,50 (с, 18H, 2 x трет.-бутил); 2,15 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 3,10 (дд, 1H, 1/2 CH_2 изоксазолина, $J=16,3$ Гц и $J=6,65$ Гц); 3,50 (дд, 1H, 1/2 CH_2 изоксазолина, $J=16,3$ Гц и $J=10,4$ Гц); 4,10-4,30 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 5,00 (м, 1H, CH изоксазолина); 5,50 (с, 1H, OH); 6,90 (м, 2H, H аром.); 7,50 (с, 2H, H аром.); 8,20 (м,

2Н, Н аром.).

28.3 3-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-4,5-дигидро-5-[2-(4-аминофенокси)этил]изоксазол:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 17.5, заменяя промежуточное соединение 17.4 на промежуточное соединение 28.2. Получают порошок белого цвета с выходом 60%.

Температура плавления: 129-131°C;

¹Н-ЯМР-спектр (400 МГц; гекса-дейтеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,35 (с, 18Н, 2 х трет.-бутил); 2,00 (м, 2Н, CH₂-CH₂-О); 3,15 (дд, 1Н, 1/2 CH₂ изоксазолина, J=16,7 Гц и J=7,5 Гц); 3,40 (дд, 1Н, 1/2 CH₂ изоксазолина, J=16,7 Гц и J=10,5 Гц); 3,90 (м, 2Н, CH₂-CH₂-О); 4,60 (с, 2Н, NH₂); 4,70 (м, 1Н, СН изоксазолина); 6,50 (м, 2Н, Н аром.); 6,70 (м, 2Н, Н аром.); 7,40 (с, 3Н, Н аром.+ОН).

28.4 3-[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]-4,5-дигидро-5-{2-[4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенокси]этил}изоксазол (28):

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 4.3, заменяя промежуточное соединение 4.2 на промежуточное соединение 28.3. Получают твердое вещество белого цвета с выходом 32%.

Температура плавления: 240-245°C;

¹Н-ЯМР-спектр (400 МГц; гексадейтеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,40 (с, 18Н, 2 х трет.-бутил); 2,15 (м, 2Н, CH₂-CH₂-О); 3,20 (дд, 1Н, 1/2 CH₂ изоксазолина, J=16,65 Гц и J=7,35

Гц); 3,50 (дд, 1H, 1/2 CH₂ изоксазолина, J=16,65 Гц и J=10,3 Гц); 4,20 (уш. с, 2H, CH₂-CH₂-O); 4,90 (м, 1H, CH изоксазолина); 7,20 (м, 2H, H аром.); 7,40 (м, 6H, H аром.+OH); 8,20 (м, 2H, тиофен); 8,80 (уш. с, 1H, NH⁺); 9,80 (уш. с, 1H, NH⁺); 11,40 (уш.с, 1H, NH⁺);

ИК-спектр: $\nu_{C=O}$ (амид): 1655 см⁻¹; $\nu_{C=N}$ (амидин): 1618 см⁻¹.

Пример 29

1-{{[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил]амино} карбонил}-3-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенокси}азетидингидрохлорид (29)

29.1 1-(Дифенилметил)-3-(4-нитрофенокси)азетидин:

К суспензии 0,06 г (2,3 ммоль) NaN в 20 мл безводного тетрагидрофурана, в атмосфере аргона, добавляют 0,5 г (2 ммоль) 1-(дифенилметил)-3-гидроксиазетидина. После перемешивания в течение часа при температуре 23°C, к реакционной смеси добавляют по каплям раствор 0,29 г (2,1 ммоль) 4-фторнитробензола в 5 мл безводного тетрагидрофурана. Перемешивание продолжают в течение дополнительных двух часов при температуре 23°C и всю совокупность, наконец, выливают в 25 мл воды. Продукт экстрагируют 2 раза по 25 мл этилацетатом, органическую фазу затем промывают 2 раза по 25 мл рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Продукт очищают на колонке с диоксидом кремния (элюирующее средство: 12% этилацетата в гептане). Чистые фракции выпаривают, получая бесцветное масло с выходом 40%.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 3,20 (м,

2H, азетидин); 4,50 (с, 1H, CH-(C₆H₅)₂); 4,80 (м, 2H, азетидин); 4,90 (м, 1H, CH-O); 6,80 (м, 2H, H аром.); 7,20-7,50 (м, 10H, H аром.); 8,20 (м, 2H, H аром.).

29.2 1-(Дифенилметил)-3-(4-аминофенокси)азетидин:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 17.5, заменяя промежуточное соединение 17.4 на промежуточное соединение 29.1. Получают бесцветное масло с выходом 75%.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 3,10 (м, 2H, азетидин); 3,40 (уш. с, 2H, NH₂); 4,40 (с, 1H, CH-(C₆H₅)₂); 4,70 (м, 2H, азетидин); 4,75 (м, 1H, CH-O); 6,60 (с, 4H, H аром.); 7,10-7,40 (м, 10H, H аром.).

29.3 1-(Дифенилметил)-3-{4-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]аминофенокси}азетидин:

Защиту амина обычно осуществляют с помощью ди-трет.-бутилдикарбоната в присутствии триэтиламина в дихлорметане. Получают твердое вещество белого цвета с выходом 77%.

Температура плавления: 149-151°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; гексадейтеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,40 (с, 9H, трет.-бутил); 2,90 (уш. с, 2H, азетидин); 3,60 (уш. с, 2H, азетидин); 4,50 (с, 1H, CH-(C₆H₅)₂); 4,70 (м, 1H, CH-O); 6,70 (м, 2H, H аром.); 7,10-7,60 (м, 12H, H аром.); 9,10 (с, 1H, NH).

29.4 3-{4-[(1,1-Диметилэтокси)карбонил]аминофенокси}азетидин:

Следуют той же методике, описанной для

получения промежуточного соединения 14.4, за исключением катализатора гидрирования, который заменяют $\text{Pd}(\text{OH})_2$. Получают твердое вещество белого цвета с выходом 78%.

Температура плавления: 184-186°C;

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; гексадейдеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,50 (с, 9H, трет.-бутил); 3,50 (м, 2H, азетидин); 3,70 (м, 2H, азетидин); 4,90 (м, 1H, CH-O); 6,70 (м, 2H, H аром.); 7,30 (м, 2H, H аром.); 9,10 (с, 1H, NH).

29.5 1-{{{[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил] амино}карбонил}-3-{4-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]аминофенок-си}азетидин:

Раствор 0,6 г (2,7 ммоль) промежуточного соединения 10.2 в 10 мл дихлорметана добавляют по каплям в течение часа к раствору 0,27 г (0,9 ммоль) трифосгена в 6 мл дихлорметана. После перемешивания в течение 5 минут при температуре 23°C, добавляют за один раз раствор 0,72 г (2,7 ммоль) промежуточного соединения 29.4 и 0,52 мл (3 ммоль) диизопропилэтиламина в 6 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают в течение двух часов при температуре 23°C и, наконец, выпаривают досуха в вакууме. Остаток растворяют в 50 мл этилацетата и этот органический раствор промывают 2 раза по 25 мл водой, затем с помощью 25 мл рассола. После высушивания над сульфатом магния и фильтрации, органический раствор концентрируют в вакууме. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (элюирующее средство: смесь гептана с этилацетатом в соотношении 7:3). Получают твердое вещество белого цвета с

выходом 61%.

Температура плавления: 224-226°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; гексадегтеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,35 (с, 18H, 2 х трет.-бутил); 1,45 (с, 9H, трет.-бутил); 3,80 (м, 2H, азетидин); 4,30 (м, 2H, азетидин); 4,90 (м, 1H, CH-O); 6,60 (с, 1H, OH); 6,70 (м, 2H, H аром.); 7,20 (м, 2H, H аром.); 7,35 (м, 2H, H аром.); 8,20 (с, 1H, NH мочевины); 9,10 (с, 1H, NH).

29.6 1-{{[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил] аминно}карбонил}-3-(4-аминофенокси)азетидин:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 26.3, заменяя промежуточное соединение 26.2 на промежуточное соединение 29.5. Получают твердое вещество белого цвета с выходом 93%.

Температура плавления: 225-227°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; гексадегтеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,30 (с, 18H, 2 х трет.-бутил); 3,80 (м, 2H, азетидин); 4,30 (м, 2H, азетидин); 4,70 (уш. с, 2H, NH₂); 4,85 (м, 1H, CH-O); 6,40-6,70 (м, 5H, H аром.+OH); 7,25 (с, 2H, H аром.); 8,20 (с, 1H, NH мочевины).

29.7 1-{{{[3,5-бис(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксифенил] аминно}карбонил}-3-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенокси}азетидингидрохлорид (29):

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 4.3, заменяя промежуточное соединение 4.2 на промежуточное соединение 29.6. По-

лучают твердое вещество белого цвета с выходом 16%.

Температура плавления: 235-240°C;

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; гексадеутеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,30 (с, 18H, 2 х трет.-бутил); 3,90 (м, 2H, азетидин); 4,40 (м, 2H, азетидин); 5,10 (м, 1H, CH-O); 6,60 (с, 1H, OH); 6,90-7,50 (м, 7H, H аром.); 8,20 (м, 2H, тиюфен); 8,30 (с, 1H, NH мочевины); 8,80 (с, 1H, NH⁺); 9,80 (с, 1H, NH⁺); 11,50 (с, 1H, NH⁺);

ИК-спектр: $\nu_{\text{C=O}}$ (мочевина): 1660 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=N}}$ (амидин): 1640 cm^{-1} .

Пример 30

1-(2-Гидрокси-5-метоксибензоил)-3-{4-[(имино(2-тиенил)-метил)амино]фенокси}-азетидингидрохлорид (30)

30.1 1-(2-Гидрокси-5-метоксибензоил)-3-{4-[(1,1-диметил-этокси)карбонил]аминофенокси}азетидин:

Реакцию конденсации 2-гидрокси-5-метоксибензойной кислоты с промежуточным соединением 29.4 осуществляют в тех же экспериментальных условиях, как таковые, описанные для получения соединения 8.1. Получают твердое вещество белого цвета с выходом 62%.

Температура плавления: 152-153°C;

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; гексадеутеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,50 (с, 9H, трет.-бутил); 3,70 (с, 3H, OCH₃); 4,00-4,80 (м, 4H, азетидин); 5,00 (м, 1H, CH-O); 6,70-6,90 (м, 5H, H аром.); 7,30 (м, 2H, H аром.); 9,1 (с, 1H, OH); 10,65 (с, 1H, NH).

30.2 1-(2-Гидрокси-5-метоксибензоил)-3-аминофеноксиазе-

тидин:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 26.3, заменяя промежуточное соединение 26.2 на промежуточное соединение 30.1. Получают желтое масло с выходом 90%.

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; гексадегтеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 3,25 (уш. с, 2H, NH_2); 3,80 (с, 3H, OCH_3); 4,20-4,90 (м, 4H, азетидин); 4,95 (м, 1H, CH-O); 6,60-7,00 (м, 7H, H аром.); 11,35 (уш. с, 1H, OH).

30.3 1-(2-Гидрокси-5-метоксибензоил)-3-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенокси}азетидингидрохлорид (30):

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 4.3, заменяя промежуточное соединение 4.2 на промежуточное соединение 30.2. Получают порошок белого цвета с выходом 44%.

Температура плавления: 165-166°C;

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; гексадегтеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 3,70 (с, 3H, OCH_3); 4,00-4,80 (м, 2H, азетидин); 5,15 (м, 1H, CH-O); 6,80-7,10 (м, 5H, H аром.); 7,40 (м, 3H, H аром.); 8,20 (м, 2H, тиофен); 8,75 (уш. с, 1H, NH^+); 9,80 (уш. с, 1H, NH^+); 10,60 (с, 1H, OH); 11,50 (с, 1H, NH^+);

ИК-спектр: $\nu_{\text{C=O}}$ (амид): 1655 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=N}}$ (амидин): 1612 cm^{-1} .

Пример 31

1-[(3,4-Дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопиран-2-ил)карбонил]-4-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенокси}пиперидингидрохлорид (31)

31.1 1,1-Диметилэтиловый эфир 4-(4-нитрофенокси)-1-пиперидинкарбоновой кислоты

В трехгорлую колбу, в инертной атмосфере и при охлаждении с помощью бани со льдом, к раствору 1,23 г (11 ммоль) трет.- $C_4H_9O^-K^+$ в 10 мл безводного тетрагидрофурана добавляют по каплям раствор 2,01 г (10 ммоль) N-трет.-бутоксикарбонил-4-гидроксипиперидина (обычно получаемого из продажного 4-гидроксипиперидина) в 10 мл безводного тетрагидрофурана. После перемешивания в течение получаса при температуре 0°C, добавляют по каплям раствор 1,06 мл (10 ммоль) 4-фторнитробензола в 10 мл безводного тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 часов при температуре 23°C и, наконец, выливают в 25 мл смеси воды со льдом. Продукт экстрагируют с помощью 50 мл этилацетата. После декантации, органическую фазу промывают 2 раза по 25 мл водой и 25 мл рассола. Высушивание органического раствора над сульфатом магния, фильтрация и концентрирование в вакууме приводят к получению остатка, который очищают на колонке с диоксидом кремния (элюирующее средство: смесь гептана с этилацетатом в соотношении 8:2). Чистые фракции объединяют и выпаривают в вакууме. Получают целевой продукт в виде порошка бледно-желтого цвета с выходом 47%.

Температура плавления: 97-98°C.

31.2 4-(4-Нитрофенокси)пиперидин:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 19.2, заменяя промежу-

точное соединение 19.1 на промежуточное соединение 31.1. Получают желтое масло с выходом 87%.

^1H -ЯМР-спектр (100 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,58 (с, 1H, NH); 1,59-2,19 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2,65-3,30 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 4,51 (м, 1H, CH-O); 6,98 (м, 2H, H аром.); 8,21 (м, 2H, H аром.).

31.3 1-[(3,4-Дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2Н-[1]-бензопиран-2-ил) карбонил]-4-(4-нитрофенил) пиперидин:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 19.3, заменяя промежуточное соединение 19.2 на промежуточное соединение 31.2. Получают порошок бледно-желтого цвета с выходом 83%. Продукт является достаточно чистым для использования его прямо в следующей стадии.

31.4 1-[(3,4-Дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2Н-[1]-бензопиран-2-ил) карбонил]-4-(4-аминофенил) пиперидин:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 14.4, заменяя промежуточное соединение 14.3 на промежуточное соединение 31.3. Реакцию осуществляют в смеси дихлорметана с этанолом в соотношении 1:1. Получают порошок белого цвета с выходом 77%.

Температура плавления: 153-154°C;

^1H -ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ+ D_2O) δ в м.д.: 1,60-2,18 (м, 18H, CH_2 + Trolox); 2,52-2,81 (м, 2H, CH_2); 3,41-4,28 (м, 5H, 2 x $\text{CH}_2\text{+CH-O}$); 6,63 (м, 2H, H аром.); 6,74 (м, 2H, H аром.).

31.5 1-[(3,4-Дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2Н-[1]-бензопиран-2-ил)-карбонил]-4-{4-[(имино(2-тиенил)метил)-амино]фенокси}пиперидингидрохлорид (31):

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 2.4, заменяя промежуточное соединение 2.3 на промежуточное соединение 31.4. Реакцию конденсации осуществляют в одном пропан-2-оле. После превращения в соль получают целевой продукт в виде порошка желтого цвета с выходом 25%.

Температура плавления: разлагается, начиная со 170°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; гексадегтеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,50-2,10 (м, 18H, CH₂ + Trolox); 2,40-2,65 (м, 2H, CH₂); 3,13-4,37 (м, 4H, 2 x CH₂); 4,64 (м, 1H, CH-O); 7,11 (м, 2H, H аром.); 7,35 (м, 2H, H аром.); 7,57 (с, 1H, H аром); 8,17 (м, 2H, H аром.); 8,74 (уш. с, 1H, NH⁺); 9,76 (уш. с, 1H, NH⁺); 11,42 (уш. с, 1H, NH⁺);

ИК-спектр: ν_{C=N} (амидин): 1611 см⁻¹.

Пример 32

1-[(3,4-Дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2Н-[1]-бензопиран-2-ил)-карбонил]-3-{4-[(имино(2-тиенил)метил)амино]фенокси}азетидингидрохлорид (32):

32.1 1-[(3,4-Дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2Н-[1]-бензопиран-2-ил)карбонил]-3-{4-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]аминофенокси}азетидин:

Реакцию конденсации Trolox с промежуточным соединением 29.4 осуществляют в таких же экспериментальных условиях, как

таковые, описанные для получения промежуточного соединения

8.1. Получают твердое вещество белого цвета с выходом 98%.

Температура плавления: 182-183°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,50 (с, 9H, трет.-бутил); 1,60-2,60 (м, 16H, Trolox); 3,90-4,90 (м, 5H, азетидин); 6,40 (с, 1H, OH); 6,65 (м, 2H, H аром.); 7,20-7,30 (м, 3H, H аром.+NH).

32.2 1-[(3,4-Дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопиран-2-ил)карбонил]-3-аминофеноксиазетидин:

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 26.3, заменяя промежуточное соединение 26.2 на промежуточное соединение 32.1. Получают пену белого цвета с выходом 43%.

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ) δ в м.д.: 1,60-2,60 (м, 16H, Trolox); 3,50 (уш. с, 2H, NH₂); 3,90-4,90 (м, 5H, азетидин); 6,70 (м, 4H, H аром.).

32.3 1-[(3,4-Дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-[1]-бензопиран-2-ил)карбонил]-3-{4-[(имино(2-тиенил)метил)-амино]фенокси}азетидингидрохлорид (32):

Следуют той же методике, описанной для получения промежуточного соединения 4.3, заменяя промежуточное соединение 4.2 на промежуточное соединение 32.2. Получают порошок белого цвета с выходом 56%.

Температура плавления: 190-195°C;

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц; гексадейтеродиметилсульфоксид) δ в м.д.: 1,60-2,50 (м, 16H, Trolox); 3,60-5,00 (м, 5H, азети-

дин); 6,90 (м, 2H, H аром.); 7,30 (м, 3H, H аром.); 8,15 (м, 2H, тиофен); 8,80 (уш. с, 1H, NH⁺); 9,80 (уш. с, 1H, NH⁺); 11,50 (уш. с, 1H, NH⁺);

ИК-спектр: $\nu_{C=O}$ (амид): 1647 cm^{-1} ; $\nu_{C=N}$ (амидин): 1611 cm^{-1} .

Фармакологическое исследование продуктов

согласно изобретению:

Исследование воздействий на конструктивную нейронную NO-синтазу мозжечка крысы:

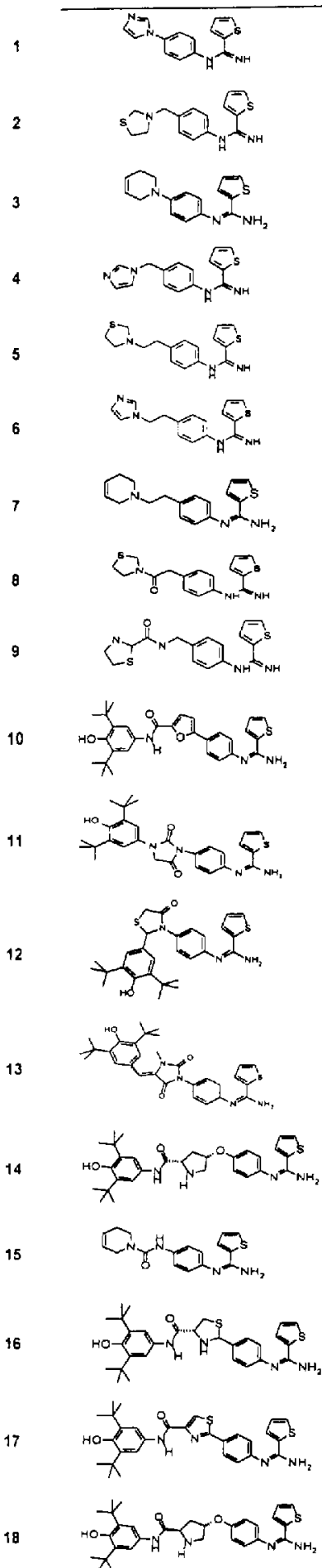
Ингибирующую активность продуктов согласно изобретению определяют путем оценки их воздействий на трансформацию NO-синтазой [³H]L-аргинина в [³H]L-цитруллин в соответствии с модифицированным методом Bredt и Snyder (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 682-685 [1990]). Мозжечки крыс Sprague-Dawley (300 г - Charles River) быстро извлекают, препарируют при температуре 4°C и гомогенизируют в одном объеме буфера для экстракции (50 ммоль HEPES [4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин-этансульфокислоты], 1 ммоль ЭДТУ [этилендиаминтетрауксусной кислоты], pH=7,4, 10 мг/мл пепстатина А, 10 мг/мл лейпептина). Гомогенаты затем центрифугируют с ускорением 21000 g в течение 15 минут при температуре 4°C. Количественное определение осуществляют в стеклянных пробирках, в которых находятся по 100 мкл буфера для инкубации, содержащего 100 ммоль HEPES (pH=7,4), 2 ммоль ЭДТУ, 2,5 ммоль CaCl₂, 2 ммоль ди-тиотреитола, 2 ммоль NADPH [никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат] в восстановленной форме и 10 мкг/мл калмодулина. Добавляют 25 мкл раствора, содержащего 100 нмоль [³H]L-арги-

нина (удельная активность: 56,4 Ки/ммоль, Amersham) и 40 мкмоль нерадиоактивного L-аргинина. Реакцию инициируют путем добавления 50 мкл гомогената, причем конечный объем составляет 200 мкл (недостающими 25 мкл являются либо вода, либо тестируемый продукт). Спустя 15 минут реакцию прекращают с помощью 2 мл блокирующего буфера (20 ммоль HEPES; pH=5,5; 2 ммоль ЭДТУ). После пропускания образцов через колонку с 1 мл смолы DOWEX, радиоактивность определяют количественно с помощью спектрометра при использовании сцинтилляционной жидкости. Соединения вышеприведенных примеров 1, 6, 7 и 8 имеют IC_{50} (ингибирующая на 50% концентрация) ниже 3,5 мкмоль. Соединение примера 3 имеет IC_{50} ниже 5 мкмоль.

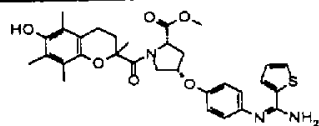
Исследование воздействий на перокисление липидов коры головного мозга крысы:

Ингибирующую активность продуктов согласно изобретению определяют путем оценки их воздействий на степень перокисления липидов, определяемую по концентрации диальдегида малоновой кислоты. Диальдегид малоновой кислоты, образующийся за счет перокисления ненасыщенных жирных кислот, является хорошим показателем перокисления липидов (H. Esterbauer и K.H. Cheeseman, Meth. Enzymol, 186, 407-421 [1990]). Самцов крыс Sprague Dawley массой 200-250 г (Charles River) умерщвляют путем обезглавливания. Кору головного мозга извлекают, затем гомогенизируют в аппарате (potter) Thomas в буфере Трис-HCl, 20 ммоль, pH=7,4. Гомогенат центрифугируют два раза с ускорением 50000 g в течение 10 минут при температуре

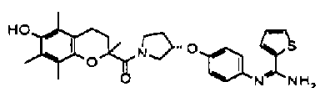
4°C. Осадок после центрифугирования хранят при температуре -80°C. В день эксперимента осадок снова суспендируют в концентрации 1г/15 мл и центрифугируют с ускорением 515 g в течение 10 минут при температуре 4°C. Супернатант немедленно используют для определения перокисления липидов. Гомогенат коры головного мозга крысы (500 мкл) инкубируют при температуре 37°C в течение 15 минут в присутствии тестируемых соединений или растворителя (10 мкл). Реакцию перокисления липидов инициируют путем добавления 50 мкл раствора 1 ммоль FeCl₂, 1 ммоль ЭДТУ и 4 ммоль аскорбиновой кислоты. После инкубации в течение 30 минут при температуре 37°C реакцию прекращают путем добавления 50 мкл раствора гидроксилированного ди-трет.-бутилтолуола (3,5-ди-трет.-бутил-4-гидрокситолуол, 0,2%). Диальдегид малоновой кислоты определяют количественно с помощью колориметрического теста путем введения во взаимодействие хромогенного реагента (R) N-метил-2-фенил-индола (650 мкл) с 200 мкл гомогената в течение 1 часа при температуре 45°C. Конденсация молекулы диальдегида малоновой кислоты с двумя молекулами реагента R приводит к образованию стабильного хромофора, длина волны максимального поглощения которого равна 586 нм. (Caldwell и др., European J. Pharmacol., 285, 203-206 [1995]). Соединения вышеприведенных примеров 3, 11, 12, 13, 14 и 15 имеют ИК₅₀ ниже 30 мкмоль.



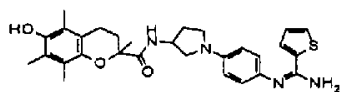
19



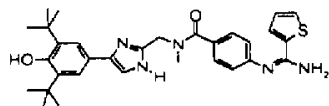
20



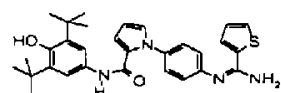
21



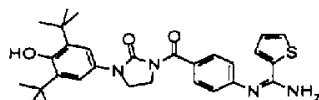
22



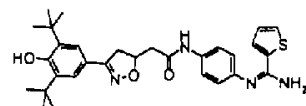
23



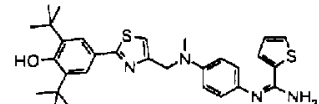
24



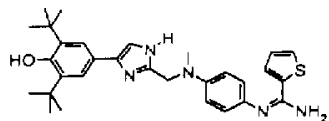
25



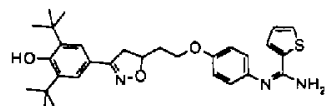
26



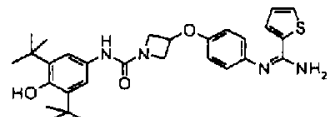
27



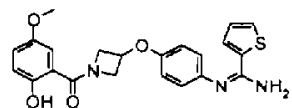
28



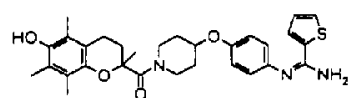
29



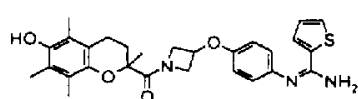
30



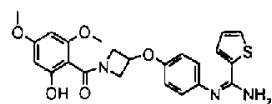
31



32



33



Приложение В

Пример	ИК50 (мкМ) нейрональная NOS	ИК50 (мкМ) липидное перекисное	КТ50 (мкМ) токсичность
10	н.о.	0,81	н.о.
11	н.о.	1,4	н.о.
12	н.о.	8,2	н.о.
13	н.о.	1,3	н.о.
14	29	1,5	н.о.
18	14,3	0,45	н.о.
19	10,8	0,32	н.о.
20	6,3	0,18	н.о.
21	9,7	0,29	н.о.
22	7	0,47	н.о.
26	3,4	0,89	10
27	8,5	0,29	н.о.
28	28,3	2,4	н.о.
29	8,67	1	40% при 100мкМ
31	3,4	0,33	18
32	6,9	0,36	н.о.

н.о.: не определено

Испытание жизнеспособности клеточной линии макрофагов мышей

J774-A1

Клеточная линия

Клеточную линию макрофагов мышей J 774 A1 получали от ATCC и поддерживали при 37°C при 5% CO₂ в модифицированной Дульбекко минимальной основной среде (DMEM)/10% сыворотки плода коровы (FBS).

Обработка клеток

Клетки собирали после центрифугирования, промывали и суспендировали в DMEM/10% FBS. Клетки ($5 \cdot 10^4$ клеток на лунку) культивировали в 96-луночных планшетах в течение 24 часов, а затем в течение 18 часов в присутствии испытываемых соединений при концентрации 10, 30, 50 или 100 мкМ. Испытываемые соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) или этаноле в виде исходных растворов 250X, 500X или 1000X. Последующие разведения осуществляли в DMEM. Конечная концентрация ДМСО или этанола не оказывала влияния на морфологию клеток или жизнеспособность клеток.

Оценка жизнеспособности клеток.

Анализ с использованием синего красителя (Alamar blue) выполняли в соответствии с инструкциями изготовителя (Interchim). Вкратце, после отсасывания среды, раствор Alamar Blue, разбавленный 1/10 в DMEM без фенольного красного/ 10% FBS добавляли в течение 3 часов при 37°C (5% CO₂).

Колориметрическое определение осуществляли при 570 нм и 620 нм на планшет-ридере. Процент ингибирования метаболической активности в ответ на действие испытываемого соединения в сравнении с необработанными клетками рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ жизнеспособности клеток} = 100 - \frac{(D_{570} - OD_{620}) \text{ испытываемых соединений}}{(OD_{570} - OD_{620}) \text{ необработанного контроля}} \times 100$$

Величина CT_{50} является концентрацией, которая снижает % жизнеспособности клеток на 50% и получена экстраполированием из графиков отношений доза-ответ.

Приложение Д

Примеры фармацевтических композиций

Типичные композиции для орального введения в виде таблетки:

Активное вещество	250 мг
Крахмал	50 мг
Стеарат магния	5 мг

Или

Активное вещество	125 мг
Крахмал	50 мг
Стеарат магния	5 мг