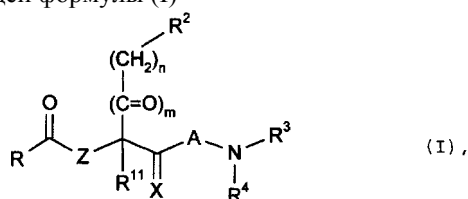


Изобретение относится к биологически активным модифицированным аминокислотам и лекарственному средству на их основе.

Известны модифицированные аминокислоты, в частности моно- и дипептиды, пригодные в качестве средства, способствующего росту, и в комбинации с фактором IGF-1 в качестве средства для лечения диабета типа II (см. заявку WO 96/15148, опубликованную 23 мая 1996 г.).

Задачей изобретения является расширение ассортимента биологически активных модифицированных аминокислот, которые проявляют антагонистические свойства в отношении родственного гену кальцитонина пептида.

Поставленная задача решается предлагаемыми модифицированными аминокислотами общей формулы (I)

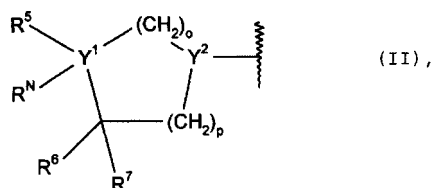


в которой

R означает неразветвленный алкил с 1-3 атомами углерода, который замещен циклоалкилом с 5-7 атомами углерода, одной или двумя фенильными группами, 1-нафтилом, 2-нафтилом или 4-бифенилилом, причем указанные ароматические остатки дополнительно могут быть замещены атомом фтора, хлора или брома, метилом, метоксигруппой, аминогруппой или ацетиламиногруппой, 2-пирролилом, 3-пирролилом, пиридином, 1Н-индол-3-илом, хинолинилом или изохинолинилом;

незамещенную или дополнительно замещенную у атома азота метилом или этилом неразветвленную алкиламиногруппу с 1-4 атомами углерода, которая на конце замещена циклоалкилом с 5-7 атомами углерода, фенилом, который может быть моно- или дизамещен атомами фтора, хлора или брома, метилом, нитрогруппой, метоксигруппой, трифторметилом, гидроксилом, аминогруппой или ацетиламиногруппой, причем заместители могут быть одинаковыми или разными,

2-пирролилом, 3-пирролилом, пиридином, 1Н-индол-3-илом, хинолинилом или изохинолинилом, или остаток формулы (II)



где p означает числа 1 или 2;

o означает число 2 или, если Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> одновременно не являются атомами азота, также число 1;

Y<sup>1</sup> означает атом азота, если R<sup>5</sup> представляет собой свободную электронную пару, или атом углерода,

Y<sup>2</sup> означает атом азота или метиновую группу,

R<sup>5</sup> означает свободную электронную пару, если Y<sup>1</sup> представляет собой атом азота, или, если Y<sup>1</sup> представляет собой атом углерода, означает атом водорода, алкил с одним или двумя атомами углерода, цианогруппу или фенил,

R<sup>6</sup> означает атом водорода или, если Y не является атомом азота, также вместе с R<sup>5</sup> означает дополнительную связь,

R<sup>7</sup> означает атом водорода или, если Y<sup>1</sup> не является атомом азота и R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> вместе представляют собой дополнительную связь, также вместе с R<sup>N</sup> означает 1,4-бутадиениленовую группу,

R<sup>N</sup> означает атом водорода, алкил с 1-3 атомами углерода, который может быть замещен одной или двумя фенильными или пиридиновыми группами, причем заместители могут быть одинаковыми или разными или гидроксилом или метоксигруппой, фенил, который может быть моно- или дизамещен атомами фтора, хлора или брома, металльными группами, нитрогруппой, метоксигруппой, этоксигруппой, трифторметилом, гидроксилом или цианогруппой, причем заместители могут быть одинаковыми или разными, замещенный метилendioксигруппой фенил, 2-пиридирил, 4-пиридирил, аминогруппу, бензоиламиногруппу, аминокарбонил, метиламинокарбонил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, аминокарбониламиногруппу, метиламинокарбониламиногруппу, N-(аминокарбонил)-N-метиламиногруппу, N-(метиламинокарбонил)-N-метиламиногруппу, N-(аминокарбонил)-N-(4-фторфенил)аминогруппу, N-(метиламинокарбонил)-N-фениламиногруппу, фениламинокарбониламиногруппу, [N-фенил(метиламино)]карбониламиногруппу, N-(фениламинокарбонил)-N-метиламиногруппу, N-(фениламинокарбонил)-N-фениламиногруппу, бензоиламинокарбониламиногруппу, N-(аминокарбонил)-N-фениламиногруппу, незамещенную или замещенную в фенильном кольце аминокарбониламиногруппой или метилсульфонил-аминогруппой фениламиногруппу, 1,3-дигидро-4-фенил-2Н-2-оксоимидазол-1-ил, 1,3-дигидро-4-(3-тиенил)-2Н-2-оксоимидазол-1-ил, 1,3-дигидро-5-фенил-2Н-2-оксоимидазол-1-ил, 1,3-дигидро-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил, 1,3,3а,4,5,6,7,7а-октагидро-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил, 1Н-индол-3-ил, 2,4(1Н,3Н)-диоксохиназолин-3-ил, 1,3-дигидро-2(2Н)-оксоимидазо[4,5-Ь]пиридин-3-ил, 1,3(2Н)-диоксо-1Н-изоиндол-2-ил, 1Н-бензимидазол-1-ил, 3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил, 3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-1-ил, 2(3Н)-оксобензоксазол-3-ил, 1,3-дигидро-2(2Н)-оксоимидазо[4,5-с]пиридин-3-ил, 2,3,4,5-тетрагидро-2(1Н)-оксо-1,3-бензодиазепин-3-ил, 3,4-дигидро-2(1Н)-оксопиридо[2,3-

d]пиримидин-3-ил, 2(1H)-оксохинолин-3-ил, 3,4-дигидро-2(1H)-оксохинолин-3-ил, 2(1H)-оксохиноксалин-3-ил, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил, 1,1-диоксидо-3(4H)-оксо-1,2,4-бензотиадазин-2-ил, 2,4(1H,3H)-диоксотиено[3,4-d]пиримидин-3-ил, 3,4-дигидро-2(1H)-оксотиено[3,4-d]пиримидин-3-ил, 3,4-дигидро-2(1H)-оксотиено[3,2-d]пиримидин-3-ил, 2,4-дигидро-5-фенил-3(3H)-оксо-1,2,4-триазол-2-ил, 1,3-дигидро-5-метил-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил, 2,5-диоксо-4-фенилимидазолидин-1-ил, 2,5-диоксо-4-(фенилметил)имидазолидин-1-ил, 3,4-дигидро-2,2-диоксидо-2,1,3-бензотиадазин-3-ил, 1,3-дигидро-4-(4-бифенилил)-2(2H)-оксоимидазол-1-ил, 1,3-дигидро-4-(2-нафтил)-2(2H)-оксоимидазол-1-ил, 1,3-дигидро-4,5-дифенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил, 1,3-дигидро-2(2H)-оксоимидазо-[4,5-с]хинолин-3-ил, 4-фенил-2(1H)-оксопиримидин-1-ил, 4-[3,4-дигидро-2-(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил, 3,4-дигидро-2(1H)-оксопиридо[3,4-d]пиримидин-3-ил, 3,4-дигидро-2(1H)-оксопиридо[4,3-d]пиримидин-3-ил или 2,3-дигидро-4(1H)-оксохиназолин-3-ил, причем вышеуказанные моно- и бигетероциклы у одного из атомов азота могут быть замещены метоксикарбонилметилом, и/или вышеуказанные моно- и бигетероциклы в углеродном скелете и/или в содержащихся в этих остатках фенильных группах могут быть моно-, ди- или тризамещены атомами фтора, хлора или брома, метилом, трифторметилом, метоксигруппой, гидроксилом, аминогруппой, нитрогруппой, фенилом, фенилметилом, карбоксилом, метоксикарбонилметилом, этоксикарбонилметилом, аминокарбонилметилом, метиламинокарбонилметилом, гидроксипропиламинокарбонилметилом, (4-морфолинил)карбонилметилом, (1-пиперидинил)карбонилметилом или (4-метил-1-пиперазинил)карбонилметилом, причем заместители могут быть одинаковыми или разными и исключено многократное замещение с помощью указанных последними трех заместителей, или, если  $Y^1$  не является атомом азота и  $R^5$  и  $R^6$  вместе представляют собой дополнительную связь,  $R^N$  вместе с  $R^7$  также означает 1,4-бутадиениленовую группу;

или, если  $Y^1$  представляет собой атом углерода,  $R^N$  вместе с  $R^5$  при включении  $Y^1$  означает также карбонил или насыщенный или однократно ненасыщенный пяти- или шестичленный 1,3-диазетероцикл, который может содержать в цикле одну карбонильную группу, соседнюю с атомом азота, у одного из атомов азота может быть замещен фенилом, и, если он ненасыщен, может быть также конденсирован по двойной связи с бензольным циклом;

X означает атом кислорода или два атома водорода;

Z означает метиленовую группу или группу  $-NR^1-$ , в которой  $R^1$  означает атом водорода или метил;

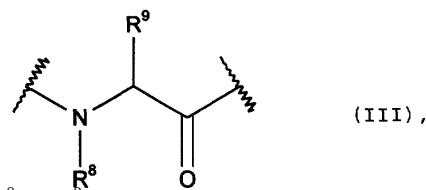
$R^{11}$  означает атом водорода, метоксикарбонил, этоксикарбонил или метил,

n означает число 1 и m означает число 0; или

n означает число 0 и m означает число 1;

$R^2$  означает фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтил, 1H-индол-3-ил, 1-метил-1H-индол-3-ил, 1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-1H-индол-3-ил, 2-тиенил, 3-тиенил, тиазолил или алкилтиазолил с 1-3 атомами углерода в алкильной части, пиридинил или хинолинил, причем вышеуказанные фенильные и нафтильные остатки могут быть моно-, ди- или тризамещены атомами фтора, хлора или брома, разветвленными или неразветвленными алкильными группами с количеством атомов углерода до пяти, алкоксигруппами с 1-3 атомами углерода, винилом, аллилом, трифторметилом, метилсульфонилоксигруппой, 2-(диметиламино)этоксигруппой, гидроксилом, цианогруппой, нитрогруппой или аминогруппой, тетразолилом, фенилом, пиридинилом, тиазолилом или фурилом, при этом заместители могут быть одинаковыми или разными и исключено многократное замещение с помощью указанных последними пяти заместителей,

A означает связь или связанный через карбонильную группу с  $NR^3R^4$ -группой общей формулы (I) двухвалентный остаток формулы (III)



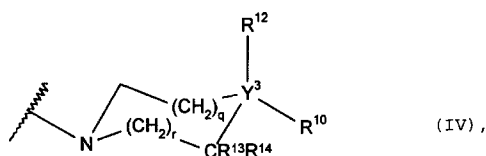
где  $R^8$  и  $R^9$  вместе означают n-пропиленовую группу или  $R^8$  означает атом водорода или метил и

$R^9$  означает атом водорода или неразветвленный алкил с 1-4 атомами углерода, который на конце может быть замещен аминогруппой, метиламиногруппой, диметиламиногруппой, аминокиметиламиногруппой или аминокарбониламиногруппой, причем в вышеуказанных заместителях связанный с атомом азота атом водорода может быть заменен защитной группой, например, фенилметоксикарбонилметилом или трет-бутилоксикарбонилметилом,

$R^3$  означает атом водорода или алкил с 1-4 атомами углерода, незамещенный или замещенный аминогруппой, метиламиногруппой, диметиламиногруппой или 4-(1-пиперидинил)-1-пиперидинилом,

$R^4$  означает атом водорода, метил или этил; или

$R^3$  и  $R^4$  вместе с включенным атомом азота означают остаток общей формулы (IV)



$Y^3$  означает атом углерода или, если  $R$  представляет собой свободную электронную пару, также атом азота;

$g$  означает число 1;

$q$  означает число 1;

$R^{10}$  означает атом водорода, алкил, диалкиламиногруппу, аминоалкил, алкиламиноалкил, диалкиламиноалкил, фениламинокарбониламиногруппу, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилметил, карбоксиметил, карбоксил или циклоалкил с 4-7 атомами углерода в цикле, бензоил, пиридинилкарбонил, фенил, пиридинил и диазинил, которые в углеродном скелете могут быть замещены атомом фтора, хлора или брома, ацетилом, метилом, этилом или метокси-группой или диметиламиноалкилом с 1-4 атомами углерода в алкильной части, незамещенным или замещенным в алкильном остатке гидроксилом, связанный через атом азота 1,3-дигидро-2-оксо-2H-имидазолил, который может быть конденсирован по двойной связи с бензольным или пиридиновым циклом; 1-пирролидинил, 1-пиперидинил, 4-(диметиламино)-1-пиперидинил, 4-пиперидинил или 4-морфолинил, причем атом азота 4-пиперидинила может быть замещен алканойлом или алкилом, соответственно, с 1-7 атомами углерода, бензоилом, метилсульфонилом, 3-карбоксипропионилом, циклопропилметилом, алкоксикарбонилметилом или карбоксиметилом или защитной группой, например, фенилметоксикарбонилом или трет-бутилоксикарбонилом, гексагидро-1H-1-азепинил, 8-метил-8-азабицикло-[3,2,1]окт-3-ил, 4-алкил-1-пиперазинил, гексагидро-4-алкил-1H-1,4-дiazepин-1-ил, 1-алкил-4-пиперидинилкарбонил или 4-алкил-1-пиперазинилкарбонил; или

$R^{10}$  вместе с  $R^{12}$  и  $Y^3$  означает пятичленный циклоалифатический остаток, в котором одна метиленовая группа может быть заменена иминогруппой или метилиминогруппой,

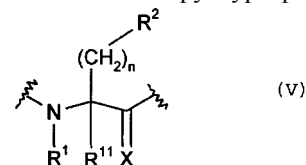
$R^{12}$  означает атом водорода, алкил с одним или двумя атомами углерода, который на конце может быть замещен 1-пирролидинилом, 1-пиперидинилом или 4-метил-1-пиперазинилом, метоксикарбонил, этоксикарбонил, цианогруппу, свободную электронную пару, если  $Y^3$  представляет собой атом азота; каждый из  $R^{13}$  и  $R^{14}$  означает атом водорода; или, если  $Y^3$  означает атом углерода, то  $R^{12}$  вместе с  $R^{14}$  также означает дальнейшую углерод-углеродную связь, причем  $R^{10}$  имеет вышеуказанное значение и  $R^{13}$  представляет собой атом водорода; или, если  $Y^3$  означает атом углерода, то  $R^{12}$  вместе с  $R^{14}$  также означает дальнейшую углерод-углеродную связь и  $R^{10}$  вместе с  $R^{13}$  и включенной двойной

связью означает приконденсированную через пятичленный цикл индольную группу;

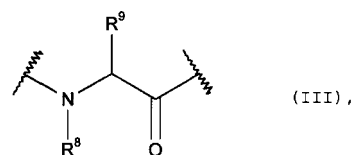
причем все вышеуказанные алкильные группы, а также имеющиеся в других указанных остатках алкильные группы, если не указано ничего другого, могут содержать 1-3 атома углерода,

при условии, что  $A$  не означает связи, если  $R$  означает неразветвленный алкил с 1-3 атомами углерода, незамещенный или на конце замещенный арилом из числа фенила, 1-нафтила и 2-нафтила, незамещенным или замещенным атомом фтора, хлора или брома, метилом, метоксильной, амино- или ациламиногруппой,  $X$  означает атом кислорода,  $H$  означает метиламиногруппу,  $m$  означает число 0,  $n$  означает число 1,  $R^2$  означает арил из числа фосгена, 1-нафтила и 2-нафтила, незамещенный или нитро-, ди- или тризамещенный атомами фтора, хлора или брома, неразветвленными или разветвленными алкильными группами с 1-5 атомами углерода, алкоксильными группами с 1-3 атомами углерода, трифторметилом, гидроксилом, нитро-, амино- или цианогруппами, при этом заместители могут быть одинаковыми или различными,  $R^3$  означает алкил с 1-4 атомами углерода, замещенный на конце аминогруппой и  $R^4$  и  $R^{11}$  означают атом водорода, их таутомерами, диастереомерами, энантиомерами и солями.

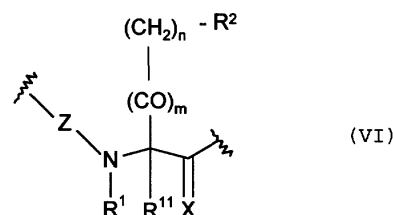
Предпочитаются модифицированные аминокислоты общей формулы (I), в которых частичная аминокислотная структура формулы (V)



имеет D-, соответственно, (R)-конфигурацию и в отношении возможно имеющейся в остатке  $A$  частичной аминокислотной структуры формулы (III)



имеет L-, соответственно, (S)-конфигурацию или в которых частичная структура формулы (VI)



в пространственном отношении аналогична частичной структуре формулы (V) в (R)-конфигурации.

В частности предпочитают модифицированные аминокислоты общей формулы (I), выбранные из группы, включающей

(А) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,

(Б) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(2,3,4,5-тетрагидро-2(1H)-оксо-1,3-бензодиазепин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиридинил)пиперидин,

(Г) 1-[N<sup>2</sup>-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперидин,

(Д) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,

(Е) 1-[N<sup>2</sup>-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,

(Ж) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксотieno[3,4-d]пиримидин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(1-пиридинил)пиперидин,

(З) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(2,4-дигидро-5-фенил-3(3H)-оксо-1,2,4-триазол-2-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин,

(И) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(2,4-дигидро-5-фенил-3(3H)-оксо-1,2,4-триазол-2-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин,

(К) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(2,4-дигидро-5-фенил-3(3H)-оксо-1,2,4-триазол-2-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперазин,

(Л) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксотieno[3,2-d]-пиримидин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин,

(М) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-(3-трифторметил)фенил)-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]-D-фенилаланил]-4-(1-этил-4-пиперидинил)пиперидин,

(Н) 1-[N-[[4-(1,3-дигидро-4-[3-(трифторметил)фенил]-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-3-(4-пиридинил)-D,L-аланил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,

(О) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-гексил-4-пиперидинил)пиперидин,

(П) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-циклопропилметил-4-пиперидинил)пиперидин,

(Р) 1-[N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-3-(2-

метил-4-тиазолил)-D,L-аланил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,

(С) 1-[N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-3-этилен-D,L-фенилаланил]-4-(гексагидро-1H-1-азепинил)пиперидин,

(Т) (R,S)-1-[4-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-(4-оксо-3,5-диметилфенил)метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин,

(У) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(4-фторфенил)-1-оксобутил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,

(Ф) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[N-(аминокарбонил)-N-фениламино]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин,

(Х) амид 4-амино-3,5-дибром-N<sup>2</sup>-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-N-метил-N-[3-(4-метил-1-пиперазинил)пропил]-D-фенилаланила,

(Ц) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(5-метокси-4-пиримидинил)пиперазин,

(Ш) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,1-диоксидо-3(4H)-оксо-1,2,4-бензотиадиазин-2-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин,

(Щ) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(2(1H)-оксохинолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин,

(Ы) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохинолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[3-(диметиламино)пропил]пиперазин,

(Э) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-метил-1-пиперазинил)пиперидин,

(Ю) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[(4-метил-4-пиперидинил)карбонил]пиперазин,

(Я) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[(1-метил-4-пиперазинил)карбонил]пиперазин,

(АА) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[4-(диметиламино)бутил]фенил]пиперазин,

(АБ) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[4-(диметиламино)-1-пиперидинил]пиперидин,

(АВ) 1-[N<sup>2</sup>-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-N'-метил-D-триптил]-4-(4-метил-1-пиперазинил)пиперидин,

(АГ) 1-[N<sup>2</sup>-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-

N'-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-D-триптил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин,  
 (АД) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[(3,5-дибром-4-метилфенил)метил]-1,4-диоксобутил]-4-(4-метил-1-пиперазинил)пиперидин,  
 (АЕ) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[(3,5-дибром-4-метоксифенил)метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин,  
 (АЖ) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[(3,4-дибромфенил)метил]-1,4-диоксобутил]-4-(4-метил-1-пиперазинил)пиперидин,  
 (АЗ) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(3-метоксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,  
 (АИ) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(3-метоксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-аргинил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,  
 (АК) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,  
 (АЛ) амид 3,5-дибром-N<sup>2</sup>-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-N,N-диэтил-D-тирозина,  
 (АМ) амид 3,5-дибром-N<sup>2</sup>-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-N-[(4-диетиламино)бутил]-D-тирозина,  
 (АН) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-6-окси-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин,  
 (АО) 1-[N<sup>2</sup>-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-диметил-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,  
 (АП) 1-[N<sup>2</sup>-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-диметил-1-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,  
 (АР) (R,S)-1-[2-(4-амино-3,5-дибром-бензоил)-4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-4-оксобутил]-4-(1-пиридинил)пиперидин,  
 (АС) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2,2-диоксидо-2,1,3-бензотиадиазин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин,  
 (АТ) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксиимидазо[4,5-с]хинолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинилкарбонил)пиперидин и  
 (АУ) (R,S)-1-[4-(2,4-дигидро-5-фенил-3(3H)-оксотриазол-2-ил)-1-пиперидинил]-2-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин,  
 их таутомеры, диастереомеры, энантиомеры, смеси и их соли.

В нижепредставленных примерах осуществления изобретения получены и испытаны следующие соединения вышеприведенной общей формулы (I).

- (1) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(2-метоксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (2) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(3-метоксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (3) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(2,5-диметоксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (4) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(3-метоксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-аргинил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (5) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(2,3-диметоксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (6) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(3-метоксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D,L-тирозил]-D,L-лизил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперазин;
- (7) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(3-метоксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D,L-тирозил]-D,L-лизил]-4-(4-пиперидинил)пиперазин;
- (8) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(3,4-дигидроксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D,L-тирозил]-D,L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (9) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (10) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(3-метоксифенил)-1-пиперазинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (11) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(фенилэтил)амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (12) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(4-метоксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (13) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(3-метоксифенил)этил]амино]карбонил]-3-(1-нафтил)-D-аланил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (14) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(3-гидроксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (15) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[3-(3-метоксифенил)-1-оксопропил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (16) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(3-метоксифенил)этил]метиламино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (17) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(фенил-1-пиперазинил)карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (18) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(2-метилфенил)-1-пиперазинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (19) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-

3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(20) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(3-метоксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дихлор-D,L-тирозил]-D,L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(21) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(22) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4,4-дифенил-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(23) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-фенил-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(24) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(4-фторфенил)-1-оксобутил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(25) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4,4-дифенил-1-оксобутил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(26) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(4-циклогексил-1-оксобутил)-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(27) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(4-ацетиламинофенил)-1-оксобутил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(28) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил]карбонил]-3,5-дихлор-D,L-тирозил]-D,L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(29) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-[3-(трифторметил)фенил]-1-пиперазинил]карбонил]-3,5-дибром-D,L-тирозил]-D,L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(30) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(2-хлорфенил)-1-пиперазинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(31) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(3,4-метилendioксифенил)-1-пиперазинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(32) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-метил-1-пиперазинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(33) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(34) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(4-пиридинил)-1-пиперазинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(35) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(2-пиридинил)-1-пиперазинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(36) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(дифенилметил)-1-пиперазинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(37) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(фенилметил)-1-пиперазинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(38) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(4-нитрофенил)-1-пиперазинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(39) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(этоксикарбонил)-1-пиперазинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(40) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[3-(2-метоксифенил)пропил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(41) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(3-бромфенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(42) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(3-нитрофенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(43) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(3-ацетиламинофенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(44) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(3-бромфенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(45) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[1,2,4,5-тетрагидро-3Н-3-бензазепин-3-ил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(46) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-[3-(трифторметил)фенил]этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(47) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(3-фторфенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(48) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-фторфенил)пиперазин;

(49) 1-[N<sup>2</sup>-[4-амино-3,5-дибром-N-[[2-фенилэтил]амино]карбонил]-D-фенилаланил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(50) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(2-метоксифенил)-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(51) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(3-метоксифенил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(52) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(2-метоксифенил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(53) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(бифенилил)ацетил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(54) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(4-бромфенил)-1-оксобутил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(55) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(1Н-индол-3-ил)-1-оксобутил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(56) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4,4-дифенил)-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(57) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-оксо-1-фенил-1,3,8-триазаспиро[4,5]дец-8-ил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;







циклогексил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(125) 1-[N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-диметил-D,L-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(126) 1-[N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-диметил-D,L-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(127) 1-[N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-диметил-D,L-тирозил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(128) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-фторфенил)пиперазин;

(129) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(пиразинил)пиперазин;

(130) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(2-метоксифенил)пиперазин;

(131) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[(4-оксо-1-фенил-1,3,8-триазаспиро[4,5]дец-8-ил)карбонил]-D-фенилаланил]-4-(2-метоксифенил)пиперазин;

(132) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[(4-оксо-1-фенил-1,3,8-триазаспиро[4,5]дец-3-ил)карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-фторфенил)пиперазин;

(133) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(2-метоксифенил)пиперазин;

(134) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(5-метокси-4-пиримидинил)пиперазин;

(135) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(5-метокси-4-пиримидинил)пиперазин;

(136) 1-[N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(137) 1-[4-амино-N-[[4-(1H-бензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(138) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3(2H)-диоксо-1H-изоиндол-2-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(139) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(140) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-(2,4(1H,3H)-диоксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбо-

нил]-D-тирозил]-N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(141) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(142) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-(2,4(1H,3H)-диоксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(143) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(144) 1-[3,5-дибром-N-[(4'(3'H)-оксоспиро[пиперидин-4,2'(1'H)-хиназолин]-1-ил)карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(145) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(146) 1-[N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D,L-3-(4-пиридинил)аланил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(147) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксоимидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперазин;

(148) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(149) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(150) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-5-(метоксикарбонил)-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(151) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-5-(гидроксикарбонил)-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(152) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(153) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-5-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(154) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(155) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-фторфенил)пиперазин;

- (173) 1-[2,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D,L-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;
- (174) 1-[2,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D,L-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (175) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[N-(аминокарбонил)-N-фениламино]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (176) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-(метиламинокарбониламино)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;
- (177) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-[N-(аминокарбонил)метиламино]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;
- (178) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[N-(метиламинокарбонил)метиламино]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;
- (179) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(аминокарбониламино)-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;
- (180) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-[N-(метиламинокарбонил)метиламино]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;
- (181) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-[N-(аминокарбонил)метиламино]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;
- (182) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-[N-(метиламинокарбонил)амино]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;
- (183) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-[N-(метиламинокарбонил)метиламино]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;
- (184) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-[N-(аминокарбонил)фениламино]-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;
- (185) 1-[N-[[4-[N-(аминокарбонил)фениламино]-1-пиперидинил]карбонил]-4-амино-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;
- (186) 1-[N-[[4-[N-(аминокарбонил)фениламино]-1-пиперидинил]карбонил]-4-амино-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (187) 1-[N-[[4-[N-(аминокарбонил)фениламино]-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;
- (188) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-[2(3H)-оксобензоксазол-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;



(220) (R)-1-[2-[N-[[4-(1,3-дигидро-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]амино]-3-(3,5-дибром-4-гидроксифенил)пропил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(221) 1-[N<sup>2</sup>-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-диметил-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(222) 3,5-дибром-N<sup>2</sup>-[[4-(1,3-дигидро-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-N-2-[4-(1-пиперидинил)-1-пиперидинил]этил]-D-тирозинамид;

(223) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[5-[(4-морфолинил)карбонил]-(1,3-дигидро-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(224) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[5-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил]-(1,3-дигидро-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(225) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(226) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(227) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(228) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(229) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2Н)-оксоимидазо[4,5-d]пиримидин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(230) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;

(231) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(2,3,4,5-тетрагидро-2(1Н)-оксо-1,3-бензодиазепин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(232) 1-[N<sup>2</sup>-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-L-лизил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(233) 1-[N<sup>2</sup>-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(234) 1-[N<sup>2</sup>-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(235) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]

карбонил]-D-тирозил]-L-лизил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(236) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(237) 1-[N<sup>2</sup>-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-L-лизил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(238) 1-[N<sup>2</sup>-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(239) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(240) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперазин;

(241) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(242) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(243) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;

(244) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперазин;

(245) (R)-1-[2-[N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]амино]-3-(4-амино-3,5-дибромфенил)пропил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(246) (R,S)-1-[2-[(3,5-дибром-4-гидроксифенил)метил]-4-[4-(1,3-дигидро-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]-1,4-диоксоботил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(247) 1-[N<sup>2</sup>-[2,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(248) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-[2(3Н)-оксобензоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(249) 1-[N-[[4-[N-(аминокарбонил)фениламино]-1-пиперидинил]карбонил]-4-амино-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-[(1-пиперидинил)метил]пиперидин;

(250) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-L-лизил]-4-(5-метокси-4-пиримидинил)пиперазин;

- ридинил]карбонил]-D-фенилаланил]-L-аланил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (267) 1-[N<sup>2</sup>-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[N-(метиламинокарбонил)фениламино]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (268) 1-[N-[4-амино-3,5-дибром-1-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-L-аланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (269) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(2(1H)-оксохинолин-3-ил)-1-пиперазинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (270) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(2(1H)-оксохинолин-3-ил)-1-пиперазинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (271) 1-[N<sup>2</sup>-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[N-(метиламинокарбонил)фениламино]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-L-лизил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (272) 1-[N<sup>2</sup>-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-D-триптил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (273) 1-[N-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-N-метилглицил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (274) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[2(1H)-оксохиноксалин-3-ил]-1-пиперазинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (275) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[2(1H)-оксохиноксалин-3-ил]-1-пиперазинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (276) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[N-(аминокарбонил)-N-(4-фторфенил)амино]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (277) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-4-метил-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (278) 1-[N<sup>2</sup>-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-4-метил-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-N<sup>6</sup>-(1,1-диметил-этоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;
- (279) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[3-(диметиламино)пропил]пиперидин;
- (280) 1-[N<sup>2</sup>-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-4-метил-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;
- (281) 1-[N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-триптил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

- (282) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(5-метокси-4-пиридинил)пиперазин;
- (283) 1-[N<sup>2</sup>-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(2(1H)-оксохинолин-3-ил)-1-пиперазинил]карбонил]-D-фенилаланил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;
- (284) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(5-метокси-4-пиридинил)пиперазин;
- (285) (R,S)-1-[2-[(3,5-дибром-4-гидрокси-фенил)метил]-4-[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]-1,4-диоксобутил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;
- (286) 3,5-дибром-N<sup>2</sup>-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-N-[2-(4-метил-1-пиперазинил)этил]-D-тирозинамид;
- (287) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (288) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(7,9-дигидро-6,8-диоксо-1H-пурин-9-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (289) (R,S)-1-[2-[(3,5-дибром-4-гидрокси-фенил)метил]-4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (290) (R,S)-1-[2-[(3,5-дибром-4-гидрокси-фенил)метил]-4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-1,4-диоксобутил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;
- (291) (R,S)-1-[2-(4-амино-3,5-дибромбензоил)-4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-4-оксобутил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;
- (292) (R)-1-[3-(3,5-дибром-4-гидрокси-фенил)-2-[N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]амино]пропил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (293) 1-[N<sup>6</sup>-ацетил-N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (294) 1-[N<sup>2</sup>-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-диметил-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (295) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-диметил-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (296) (R,S)-1-[2-(4-амино-3,5-дибромбензоил)-4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-4-оксобутил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (297) (R)-1-[3-(4-амино-3,5-дибромфенил)-2-[N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоими-

- дазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]амино]пропил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (298) (R)-1-[3-(4-амино-3-бромфенил)-2-[N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]амино]пропил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (299) (S)-1-[3-(4-амино-3,5-дибромфенил)-2-[N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]амино]пропил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (300) (R)-1-[3-(4-амино-3-бромфенил)-2-[N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]амино]пропил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (301) (R)-1-[3-(3,5-дибром-4-гидрокси-фенил)-2-[N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]амино]пропил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (302) (R,S)-1-[2-(4-амино-3,5-дибромбензоил)-4-[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]-4-оксобутил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (303) 1-[4-амино-N-[[4-[2-(аминокарбонил-амино)фениламино]-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (304) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-7-(метоксикарбонил)-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (305) 1-[4-амино-N-[[4-[2-(метилсульфо-ниламино)фениламино]-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (306) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-7-(гидроксикарбонил)-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (307) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-7-(метоксикарбонил)-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;
- (308) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (309) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-7-(гидроксикарбонил)-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;
- (310) 1-[4-амино-N-[[4-[7-(аминокарбонил)-3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (311) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[7-(2-гидроксиэтиламинокарбонил)-3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (312) 1-[4-амино-N-[[4-[7-(аминокарбонил)-3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-

пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(313) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[7-(2-гидроксиэтиламинокарбонил)-3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(314) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,1-диоксид-3(4H)-оксо-1,2,4-бензотиадазин-2-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(315) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,1-диоксид-3(4H)-оксо-1,2,4-бензотиадазин-2-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(316) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(5-метокси-4-пиримидинил)пиперазин;

(317) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-фторфенил)пиперазин;

(318) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-фторфенил)пиперазин;

(319) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(2-фторфенил)пиперазин;

(320) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(2-фторфенил)пиперазин;

(321) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,1-диоксид-3(4H)-оксо-1,2,4-бензотиадазин-2-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(322) транс-1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-циклогексил]карбонил]-D-тирозил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(323) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-6,7-диметокси-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(324) 1-[N-[[4-(5-хлор-3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(325) 1-[3,5-дибром-N-[[3-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пирролидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(326) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(327) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-

пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(328) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-8-метокси-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(329) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-(4-метоксифенил)-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(330) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-(4-метоксифенил)-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(331) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-(4-метоксифенил)-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;

(332) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксотиено[3,4-d]пиримидин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(333) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксотиено[3,2-d]пиримидин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(334) 1-[N-[[4-(1,3-дигидро-4-[3-(трифторметил)фенил]-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-3-(4-пиридинил)-D,L-аланил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(335) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксотиено[3,4-d]пиримидин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(336) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксотиено[3,2-d]пиримидин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(337) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксотиено[3,4-d]пиримидин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(338) (R)-1-[3-(4-амино-3,5-дибромфенил)-2-[N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксотиено-[3,4-d]пиримидин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]амино]пропил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(339) (R)-1-[3-(4-амино-3,5-дибромфенил)-2-[N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксотиено-[3,2-d]пиримидин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]амино]пропил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(340) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;

(341) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;

(342) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-(3-тиенил)-2(2H)-оксоимидазол-1-

ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперазин;

(358) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-[3-(трифторметил)фенил]-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперазин;

(359) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-[3-(трифторметил)фенил]-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперазин;

(360) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксотиено[3,4-d]пиримидин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(361) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксотиено[3,2-d]пиримидин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперазин;

(362) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксотиено[3,2-d]пиримидин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(363) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-[3-(трифторметил)фенил]-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(гексагидро-1H-1-азепинил)пиперидин;

(364) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-[3-(трифторметил)фенил]-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(гексагидро-1H-1-азепинил)пиперидин;

(365) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-[3-(трифторметил)фенил]-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(366) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-этил-4-пиперидинил)пиперидин;

(367) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-этил-4-пиперидинил)пиперидин;

(368) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-[3-(трифторметил)фенил]-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-этил-4-пиперидинил)пиперазин;

(369) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-[4-(трифторметил)фенил]-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперазин;

(370) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-этил-4-пиперидинил)пиперазин;

(371) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-[3-(трифторметил)фенил]-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-



D-фенилаланил]-4-(1-этил-4-пиперидинил)пиперазин;

(372) 4-(1-ацетил-4-пиперидинил)-1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]пиперидин;

(373) 1-[4-амино-N-[[4-(6-бром-3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(374) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-5-метил-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;

(375) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-(3-нитрофенил)-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;

(376) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-(3-метоксифенил)-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;

(377) 1-[4-амино-N-[[4-[4-(3-бромфенил)-1,3-дигидро-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;

(378) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(379) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-фторфенил)пиперазин;

(380) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-фторфенил)пиперазин;

(381) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(3-пиридинил)пиперазин;

(382) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(3-пиридинил)пиперазин;

(383) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(3-пиридинил)пиперазин;

(384) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[1,1-диоксид-3(4H)-оксо-1,2,4-бензотиадиазин-2-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;

(385) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(3-пиридинил)пиперазин;

(386) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-

пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(5-метокси-4-пиримидинил)пиперазин;

(387) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(2-пиридинил)пиперазин;

(388) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(2-пиридинил)пиперазин;

(389) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(фениламинокарбониламино)пиперидин;

(390) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(5-метокси-4-пиримидинил)пиперазин;

(391) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(5-метокси-4-пиримидинил)пиперазин;

(392) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[4-фенил-2(1H)-оксопиримидин-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;

(393) 4-циан-1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-фенилпиперидин;

(394) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиримидинил)пиперазин;

(395) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиримидинил)пиперазин;

(396) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиримидинил)пиперазин;

(397) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиримидинил)пиперазин;

(398) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохинолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(399) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-(4-фторфенил)-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(5-метокси-4-пиримидинил)пиперазин;

(400) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[2(1H)-оксохинолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(401) 2-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-1,2,3,4-тетрагидро-5H-пиридо[4,3-b]индол;





- D,L-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил) пиперидин;
- (480) 1-[3-бром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D,L-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидин;
- (481) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенил)-1,3-дигидро-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(гексагидро-1H-1-азепинил)пиперидин;
- (482) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[4-(3,4-дихлорфенил)-1,3-дигидро-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;
- (483) 1-[4-амино-N-[[4-[4-(3-хлорфенил)-1,3-дигидро-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;
- (484) 1-[4-амино-N-[[4-[4-(3-хлорфенил)-1,3-дигидро-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-(гексагидро-1H-1-азепинил)пиперидин;
- (485) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-бензоил-4-пиперидинил)пиперидин;
- (486) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-метилсульфонил-4-пиперидинил)пиперидин;
- (487) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[1-(3-карбоксит-1-оксопропил)-4-пиперидинил]пиперидин;
- (488) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-гексил-4-пиперидинил)пиперидин;
- (489) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-циклопропилметил-4-пиперидинил)пиперидин;
- (490) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(2,4-дигидро-5-фенил-3(3H)-оксо-1,2,4-триазол-2-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;
- (491) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(2,4-дигидро-5-фенил-3(3H)-оксо-1,2,4-триазол-2-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (492) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(2,4-дигидро-5-фенил-3(3H)-оксо-1,2,4-триазол-2-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперазин;
- (493) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[1-(этоксикарбонилметил)-4-пиперидинил]пиперидин;
- (494) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[1-(карбоксиметил)-4-пиперидинил]пиперидин;

- (495) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4,5-дифенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;
- (496) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[(4-пиридинил)карбонил]пиперазин;
- (497) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-метил-1-пиперазинил)пиперидин;
- (498) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(гексагидро-4-метил-1H-1,4-дiazепин-1-ил)пиперидин;
- (499) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(гексагидро-4-метил-1H-1,4-дiazепин-1-ил)пиперидин;
- (500) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[(1-метил-4-пиперидинил)карбонил]пиперазин;
- (501) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-метил-1-пиперазинил)пиперидин;
- (502) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(гексагидро-4-метил-1H-1,4-дiazепин-1-ил)пиперидин;
- (503) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(гексагидро-4-метил-1H-1,4-дiazепин-1-ил)пиперидин;
- (504) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил]пиперидин;
- (505) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-2(2H)-оксоимидазо[4,5-с]хинолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (506) 1-[N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-3-(трифторметил)-D,L-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;
- (507) 1-[3-хлор-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D,L-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (508) (R,S)-1-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]-2-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;
- (509) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[4-(3-бромфенил)-1,3-дигидро-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(экзо-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиперазин;

- (510) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[4-(1,3-дигидро-4-(3-метоксифенил)-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(экзо-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиперазин;
- (511) 1-[N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-3-метокси-D,L-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;
- (512) 1-[N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-3-метокси-D,L-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперазин;
- (513) 1-[N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-3-метокси-D,L-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (514) 1-[N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-3-метокси-D,L-фенилаланил]-4-(экзо-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиперазин;
- (515) 1-[N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-3-метокси-D,L-фенилаланил]-4-(1-этил-4-пиперидинил)пиперазин;
- (516) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-L-тирозил]-D-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (517) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-D-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (518) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-L-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин;
- (519) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-(3-гидроксифенил)-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;
- (520) 1-[4-амино-N-[[4-[4-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-1,3-дигидро-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;
- (521) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиперидинил)пиперидин;
- (522) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиперидинил)пиперидин;
- (523) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-4-(метилсульфонилокси)-D-фенилаланил]-4-[1-(метилсульфонил)-4-пиперидинил]пиперидин;
- (524) 1-[3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]

(554) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(Н)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[4-(1-оксоэтил)-1-пиперазинил]пиперидин;

(585) 1-[4-амино-N-[[4-[4-(4-амино-3,5-дибромфенил)-1,3-дигидро-2(2H)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;







пиперидинил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;

(646) (R,S)-1-[2-[(3-бромфенил)метил]-4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(647) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[3-(1-пропен-3-ил)фенил]метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(648) (R,S)-1-[2-[3-(бифенилил)метил]-4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(649) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[3-(пиперидинил)фенил]метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(650) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[3-(2-тиазолил)фенил]метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(651) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[3-(2-фурил)фенил]метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(652) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[3-(пропилфенил)метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(653) (R,S)-1-[4-(2,4-дигидро-5-фенил-3(3H)-оксотриазол-2-ил)-1-пиперидинил]-2-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;

(654) (R,S)-1-[4-[1,3-дигидро-2(2H)-оксоимидазо[4,5-с]хинолин-3-ил]-1-пиперидинил]-2-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;

(655) (R,S)-1-[2-[[4-хинолинил]метил]-4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;

(656) (R,S)-1-[2-[[4-хинолинил]метил]-4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(657) 1-[2-[[1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтил]метил]-4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин (смесь диастереомеров);

(658) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[3,4-дибромфенил]метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;

(659) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[3,4-дибромфенил]метил]-1,4-диоксобутил]-4-(4-метил-1-пиперазинил)пиперидин;

(660) (R,S)-1-[2-[[4-хинолинил]метил]-4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-

пиперидинил]-1,4-диоксобутил]-4-(4-метил-1-пиперазинил)пиперидин;

(661) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[4-(гидрокси-3,5-диметилфенил)метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(662) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[4-(гидрокси-3,5-диметилфенил)метил]-1,4-диоксобутил]-4-(4-метил-1-пиперазинил)пиперидин;

(663) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[4-(гидрокси-3,5-диметилфенил)метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;

(664) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[4-метокси-3,5-диметилфенил]метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

(665) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[4-метокси-3,5-диметилфенил]метил]-1,4-диоксобутил]-4-(4-метил-1-пиперазинил)пиперидин;

(666) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[4-метокси-3,5-диметилфенил]метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин;

(667) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[1-нафтил]метил]-1,4-диоксобутил]-4-(4-метил-1-пиперазинил)пиперидин;

(668) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[1-нафтил]метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-метил-сульфонил-4-пиперидинил)пиперидин;

(669) (R,S)-1-[2-(3,5-дибром-4-метилфенил)метил]-4-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-1,4-диоксобутил]-4-[4-[4-(диметиламино)бутил]фенил]пиперазин;

(670) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[4-(1,1-диметилэтил)фенил]метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-метил-4-пиперазинил)пиперидин;

(671) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[4-(1,1-диметилэтил)фенил]метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-метил-4-пиперазинил)пиперазин;

(672) (R,S)-1-[2-(3,4-дихлорфенил)метил]-4-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-1,4-диоксобутил]-4-[4-(диметиламинометил)фенил]пиперидин;

и их соли.

Соединения общей формулы (I) получают в принципе известными способами, причем особенно используют способы, известные из химии пептидов (см., например, Хоубен-Вайь, *Methoden der organischen Chemie*, т. 15/2). В качестве защитных для аминокрупп групп можно использовать описанные в руководстве Хоубен-Вайь, *Methoden der organischen Chemie*, т. 15/1,

группы, причем предпочтительными являются защитные для уретановой функции группы, как, например, флуоренилметоксикарбонил, фенилметоксикарбонил или трет-бутоксикарбонил. Возможно имеющиеся в остатках  $R^2$  и/или А соединений общей формулы (I) или в их предшественниках функциональные группы для предотвращения побочных реакций дополнительно защищают пригодными защитными группами (см., например, G.B. Fields и др., *Int. J. Peptide Protein Res.*, 35, 161 [1990]; T.W. Greene. *Защитные группы в органическом синтезе*). В качестве такого рода защищенных в боковых цепях аминокислот следует особенно упомянуть Arg(NO<sub>2</sub>), Arg(Mtr), Arg(ди-Z), Arg(Pmc), Lys(Boc), Lys(Z), Orn(Boc), Orn(Z), Lys(Cl-Z), которые, возможно в форме производных, как правило, имеются в продаже. При этом особенно нужно обращать внимание на то, что для защиты  $\alpha$ -аминогруппы и аминогруппы боковых цепей используют так называемые ортогональные комбинации защитных групп, как, например,

Защитная группа для аминогруппы боковой цепи	Защитная группа для $\alpha$ -аминогруппы
п-толуолсульфонил	фенилметоксикарбонил трет-бутоксикарбонил
фенилметоксикарбонил	(4-метоксифенил)метоксикарбонил трет-бутоксикарбонил адамантилоксикарбонил бифенилилизопропилоксикарбонил изоникотиноилоксикарбонил о-нитрофенилсульфенил формил
трет-бутоксикарбонил	Фенилметоксикарбонил п-толуолсульфонил о-нитрофенилсульфенил бифенилилизопропилоксикарбонил 9-флуоренилметоксикарбонил
ацетил, трифторацетил, формил, (2-хлорфенил)метоксикарбонил, (4-хлорфенил)метоксикарбонил, 4-(нитрофенил)метоксикарбонил, фталонил	трет-бутоксикарбонил

Вместо защиты находящихся в боковых цепях аминогрупп можно использовать также содержащие предшественники функциональных групп, замещенные в боковой цепи в особенности нитро- или цианогруппой аминокислоты, или их производные, например, 5-цианнорвалин.

Основные функциональные группы в боковой цепи не имеющих в продаже  $\alpha$ -аминокислот, которые содержат, например, аминокислоты, можно защи-

щать таким же образом, как это известно для защиты боковых цепей аргинина и его производных (см. также M. Bodanszky "Химия пептидов", изд. Springer, 1988, с. 94-97); в качестве защитных групп для аминокислотной группы особенно пригодны следующие защитные группы: п-толуолсульфонил, мезитилсульфонил, метокситриметилфенилсульфонил (Mtr), 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонил (Pmc), пентахлорфеноксикарбонил и нитрогруппа.

Для реакции прямого сочетания используют известные из химии пептидов методы (см., например, Губен-Вейл. Методы органической химии, т. 15/2). Предпочтительно применяют карбодиимиды, как, например, дициклогексилкарбодиимид, диизопропилкарбодиимид или этил(3-диметиламинопропил)карбодиимид, О-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридийгексафторфосфат или -тетрафторборат или 1Н-бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат.

Путем добавки 1-гидроксibenзотриазола или 3-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидро-1,2,3-бензотриазина в желательном случае дополнительно можно подавлять рацемизацию или увеличивать скорость реакции. Реакции сочетания обычно осуществляют при использовании эквимолярных количеств компонентов для реакции сочетания, а также реагента сочетания, в растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетонитрил, диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидон или смеси из этих растворителей, и при температурах от -30 до +30°C, предпочтительно от -20 до +20°C. Если необходимо, в качестве дополнительного вспомогательного основания предпочтителен N-этилдиизопропиламин (основание Хёнига).

В качестве другого способа сочетания для синтеза соединений общей формулы (I) используют так называемый "ангидридный способ" (см. также M. Bodanszky. Химия пептидов, изд. Springer, 1988, с. 58-59; M. Bodanszky. Принципы синтеза пептидов, изд. Springer, 1984, с. 21-27). Предпочтителен "способ через смешанный ангидрид" по варианту согласно Вогану (J.R. Vaughan Jr., *J. Amer. Chem. Soc.*, 73, 3547 [1951]), в случае которого при использовании изобутилового эфира хлоругольной кислоты в присутствии оснований, как 4-метилморфолин или 4-этилморфолин, получают смешанный ангидрид из вводимой в реакцию сочетания, в случае необходимости защищенной по аминокислоте в положении 2  $\alpha$ -аминокислоты и моноизобутилового эфира угольной кислоты. Получение этого смешанного ангидрида и реакцию сочетания с аминами проводят по одностадийному способу при использовании вышеуказанных растворителей и при температурах от -20 до +20°C, предпочтительно от 0 до +20°C.

Возможно, имеющиеся в боковых цепях  $\alpha$ -аминокислотных частичных структур защитные группы после получения замещенного на аминоконце и карбоксильном конце аминокислотного производного затем отщепляют с помощью пригодных, в принципе также известных из литературы реагентов, а именно, арилсульфонильные и гетероарилсульфонильные защитные группы отщепляют предпочтительно путем ацидолиза, т.е. путем воздействия сильных кислот, предпочтительно трифторуксусной кислоты; нитро- и арилметоксикарбонильные защитные группы отщепляют путем гидрогенолиза, например, с помощью водорода в присутствии палладиевой черни и при использовании ледяной уксусной кислоты в качестве растворителя. Если субстрат содержит чувствительные к гидрогенолизу функциональные группы, например, атомы галогенов, как хлор, бром или иод, фенилметанольную или гетероарилметанольную функцию или другую бензилгетероатомную связь, в особенности связь бензил-кислород, то нитрогруппу отщепляют также негидрогенолитическим путем, например, с помощью цинка в 2н. трифторуксусной кислоте (см. также A. Turan, A. Patthy и S. Bajusz, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, 85 (3), 327-332 [1975]; C. A., 83, 206526y [1975]), с помощью хлорида двухвалентного олова в 60%-ной водной муравьиной кислоте (см. также: SUNSTAR KK, заявка на патент Японии 3271-299), с помощью цинка в присутствии уксусной кислоты (см. также A. Malabarba, P. Ferrari, G. Cietto, R. Pallanza и M. Berti, *J. Antibiot.*, 42 (12), 1800-1816 [1989]) или избыточного количества 20%-ного раствора хлорида трехвалентного титана в водном метаноле и в присутствии водного раствора ацетата аммония в качестве буфера при температуре 24°C (см. также R.M. Freidinger, R. Hirschmann и D.F. Veber, *J. Org. Chem.*, 43 (25), 4800-4803 [1978]).

Возможно имеющиеся в боковой цепи  $\alpha$ -аминокислоты предшественники функциональных групп также затем путем гидрогенолиза можно переводить в целевые аминокислоты; при этом нитроалкильные группы в известных химии условиях превращаются в аминоалкильные группы, цианогруппа превращается в аминотетильную группу.

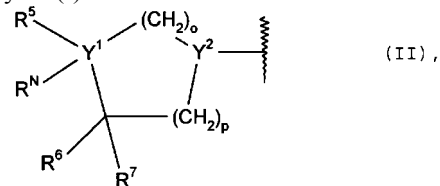
Цианогруппы вместо этого также можно восстанавливать с помощью селективных по отношению к другим, содержащимся в молекуле, критическим функциональным группам, в особенности амидным группам, комплексных гидридов (см. также J. Seyden-Penne "Восстановление с помощью алюмо- и боргидридов в органическом синтезе", VCH Publishers Inc., 1991, с. 132 и последующие), например, с помощью натрийборгидрида в метаноле и в присутствии хлорида двухвалентного кобальта, с помощью натрийборгидрида в тетрагидрофура-

не в присутствии трифторуксусной кислоты или с помощью тетраakis-(н-бутил)аммонийборгидрида в дихлорметане; также возможно восстановление алифатических нитрогрупп до первичных аминокислот с помощью натрийборгидрида в присутствии хлорида двухвалентного олова или ацетилацетоната двухвалентной меди, не затрагивая имеющихся в соединениях типа I карбоксамидных групп (см. также J. Seyden-Penne, "Восстановление с помощью алюмо- и боргидридов в органическом синтезе", VCH Publishers Inc., 1991, с. 137 и последующие).

Для получения предлагаемых согласно изобретению соединений общей формулы (I) особенно пригодны следующие способы:

а). Для получения соединений общей формулы (I), в которой

R означает неразветвленный алкил с 1-3 атомами углерода, который на конце замещен циклоалкилом с 5-7 атомами углерода, одной или двумя фенильными группами, 1-нафтилом, 2-нафтилом или 4-бифенилилом, причем указанные ароматические остатки дополнительно могут быть замещены атомом фтора, хлора или брома, метилом, метоксигруппой, аминокислотной или ацетиламинотетильной группой, 2-пирролилом, 3-пирролилом, пиридином, 1Н-индол-3-илом, хинолином или изохинолином, или остаток формулы (I)



где p означает числа 1 или 2;

о означает число 2 или, если Y<sup>1</sup> Y<sup>2</sup> временно не являются атомами азота, также число 1;

Y<sup>1</sup> означает атом азота, если R<sup>5</sup> представляет собой свободную электронную пару, или атом углерода,

Y<sup>2</sup> означает атом азота или метиловую группу,

R<sup>5</sup> означает свободную электронную пару, если Y<sup>1</sup> представляет собой атом азота, или, если Y<sup>1</sup> представляет собой атом углерода, означает атом водорода, алкил с одним или двумя атомами углерода, цианогруппу или фенил,

R<sup>6</sup> означает атом водорода или, если Y не является атомом азота, также вместе с R<sup>5</sup> означает дополнительную связь,

R<sup>7</sup> означает атом водорода или, если Y<sup>1</sup> не является атомом азота и R<sup>5</sup> и R<sup>8</sup> вместе представляют собой дополнительную связь, также вместе с R<sup>N</sup> означает 1,4-бутадиениленовую группу,

R<sup>N</sup> означает атом водорода, алкил с 1-3 атомами углерода, который на конце может быть замещен одной или двумя фенильными или пиридиновыми группами, причем заместители могут быть одинаковыми или разными,

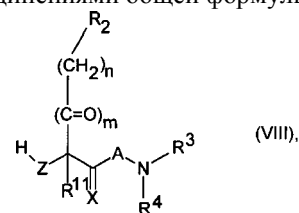
гидроксильной или метоксигруппой, фенил, который может быть моно- или дизамещен атомами фтора, хлора или брома, метилом, нитрогруппой, метоксигруппой, этоксигруппой, трифторметилом, гидроксильной или цианогруппой, причем заместители могут быть одинаковыми или разными, замещенный метилendioксигруппой фенил, 2-пиридинил, 4-пиридинил, аминоксигруппу, бензоиламиноксигруппу, аминоксигруппу, метиламиноксигруппу, метоксикарбонил, этоксикарбонил, аминоксигруппу, метиламиноксигруппу, N-(аминоксигруппу), N-метиламиноксигруппу, N-(метиламиноксигруппу), N-(4-фторфенил)аминоксигруппу, N-(метиламиноксигруппу)-N-фениламиноксигруппу, фениламиноксигруппу, [N-фенил(метиламино)] карбониламиноксигруппу, N-(фениламиноксигруппу)-N-метиламиноксигруппу, N-(фениламиноксигруппу)-N-фениламиноксигруппу, бензоиламиноксигруппу, N-(аминоксигруппу)-N-фениламиноксигруппу, незамещенную или замещенную в фенильном кольце аминоксигруппой или метилсульфониламиноксигруппой фениламиноксигруппу, 1,3-дигидро-4-фенил-2Н-2-оксоимидазол-1-ил, 1,3-дигидро-4-(3-тиенил)-2Н-2-оксоимидазол-1-ил, 1,3-дигидро-5-фенил-2Н-2-оксоимидазол-1-ил, 1,3-дигидро-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил, 1,3,3а,4,5,6,7,8а-октагидро-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил, 1Н-индол-3-ил, 2,4(1Н,3Н)-диоксохиназолин-3-ил, 1,3-дигидро-2(2Н)-оксоимидазо[4,5-б]пиридин-3-ил, 1,3(2Н)-диоксо-1Н-изоиндол-2-ил, 1Н-бензимидазол-1-ил, 3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил, 3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-1-ил, 2(3Н)-оксобензоксазол-3-ил, 1,3-дигидро-2(2Н)-оксоимидазо[4,5-д]пиримидин-3-ил, 2,3,4,5-тетрагидро-2(1Н)-оксо-1,3-бензодиазепин-3-ил, 3,4-дигидро-2(1Н)-оксопиридо[2,3-д]пиримидин-3-ил, 2(1Н)-оксохинолин-3-ил, 3,4-дигидро-2(1Н)-оксохинолин-3-ил, 2(1Н)-оксохиноксалин-3-ил, 3,4,4а,5,6,7,8,8а-октагидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил, 1,1-диоксидо-3(4Н)-оксо-1,2,4-бензотиадиазин-2-ил, 2,4(1Н, 3Н)-диоксотииено[3,4-д]пиримидин-3-ил, 3,4-дигидро-2(1Н)-оксотииено[3,4-д]пиримидин-3-ил, 3,4-дигидро-2(1Н)-оксотииено[3,2-д]пиримидин-3-ил, 2,4-дигидро-5-фенил-3(3Н)-оксо-1,2,4-триазол-2-ил, 1,3-дигидро-5-метил-4-фенил-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил, 2,5-диоксо-4-фенилимидазолидин-1-ил, 2,5-диоксо-4-(фенилметил)имидазолидин-1-ил, 3,4-дигидро-2,2-диоксидо-2,1,3-бензотиадиазин-3-ил, 1,3-дигидро-4-(4-бифенил)-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил, 1,3-дигидро-4-(2-нафтил)-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил, 1,3-дигидро-4,5-дифенил-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил, 1,3-дигидро-2(2Н)-оксоимидазо[4,5-с]хинолин-3-ил, 4-фенил-2(1Н)-оксопиримидин-1-ил, 4-[3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил, 3,4-дигидро-2(1Н)-оксопиридо[3,4-д]пиримидин-3-ил, 3,4-дигидро-2(1Н)-оксопиридо[4,3-д]пиримидин-3-ил или 2,3-дигидро-

4(1Н)-оксохиназолин-3-ил, причем вышеуказанные моно- и бигетероциклы у одного из атомов азота могут быть замещены метоксикарбонилметилом, и/или вышеуказанные моно- и бигетероциклы в углеродном скелете и/или в содержащихся в этих остатках фенильных группах могут быть моно-, ди- или тризамещены атомами фтора, хлора или брома, метилом, трифторметилом, метоксигруппой, гидроксильной, аминоксигруппой, нитрогруппой, фенилом, фенилметилом, карбоксильной, метоксикарбонилметилом, этоксикарбонилметилом, аминоксигруппой, метиламиноксигруппой, гидроксидетиламиноксигруппой, (4-морфолинил)карбонилметилом, (1-пиперидинил)карбонилметилом или (4-метил-1-пиперазинил)карбонилметилом, причем заместители могут быть одинаковыми или разными и исключено многократное замещение с помощью указанных последними трех заместителей, или, если Y<sup>1</sup> не является атомом азота и R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> вместе представляют собой дополнительную связь, R<sup>N</sup> вместе с R<sup>7</sup> также означает 1,4-бутадиениленовую группу; или, если Y<sup>1</sup> представляет собой атом углерода, R<sup>N</sup> вместе с R<sup>5</sup> при включении Y<sup>1</sup> означает также карбонил или насыщенный или однократно ненасыщенный пяти- или шестичленный 1,3-дизагетероцикл, который может содержать в цикле одну карбонильную группу, соседнюю с одним из атомов азота, у одного из атомов азота может быть замещен фенилом, и, если он ненасыщен, может быть также конденсирован по двойной связи с бензольным кольцом,

Z означает NR<sup>1</sup>-группу, причем R<sup>1</sup> имеет вышеуказанное значение, осуществляют реакцию сочетания карбоновых кислот общей формулы (VII)



в которой R имеет вышеуказанное значение, с соединениями общей формулы (VIII)



в которой

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>11</sup>, A, X, m и n имеют вышеуказанные значения,

Z означает NR<sup>1</sup>-группу, причем R<sup>1</sup> имеет вышеуказанное значение, и, если необходимо, затем осуществляют отщепление защитных групп или модификацию предшественников функциональных групп согласно вышеописанным способам.

Реакцию сочетания проводят при применении известных из химии пептидов и вышеописанных способов, в особенности при использовании дициклогексил- карбодиимида, диизопропилкарбодиимида, O-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридийгексафторфос-

фата, O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторбората или 1H-бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино) фосфонийгексафторфосфата в качестве реагентов, или по способу через смешанный ангидрид.

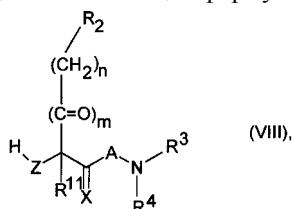
б). Для получения соединений общей формулы (I), в которой R имеет указанное в п. а) значение, Z означает NR<sup>1</sup>-группу и R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>11</sup>, A, X, m и n имеют вышеуказанные значения, осуществляют реакцию сочетания соединений общей формулы (IX)



в которой

R имеет указанное в п. а) значение и

Nu означает удаляемую группу, например, атом галогена, как атом хлора, брома или иода; алкилсульфонилоксигруппу с 1-10 атомами углерода в алкильной части; незамещенную или моно-, ди- или тризамещенную атомами хлора или брома, метилом или нитрогруппой фенилсульфонилоксигруппу или нафтилсульфонилоксигруппу, причем заместители могут быть одинаковыми или разными; 1H-имидазол-1-ил; незамещенный или замещенный одной или двумя метильными группами в углеродном скелете 1H-пирозол-1-ил; 1H-1,2,4-тризол-1-ил, 1H-1,2,3-триазол-1-ил, 1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил; винил, пропаргил, п-нитрофенил, 2,4-динитрофенил, трихлорфенил, пентахлорфенил, пентафторфенил, пиранил или пиридинил; диметиламинилоксигруппу, 2(1H)-оксопиримидин-1-илоксигруппу, 2,5-диоксопирролидин-1-илоксигруппу, фталимидилоксигруппу, 1H-бензотриазол-1-илоксигруппу или азидогруппу, с соединениями общей формулы (VIII)



в которой

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>11</sup>, A, X, m и n имеют вышеуказанные значения,

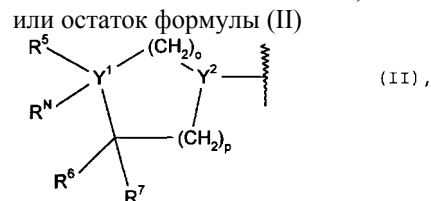
Z означает NR<sup>1</sup>-группу, причем R<sup>1</sup> имеет вышеуказанное значение, и, если необходимо, затем осуществляют отщепление защитных групп или модификацию предшественников функциональных групп согласно вышеописанным способам.

Взаимодействие осуществляют в условиях реакции Шоттена-Баумана или Айнгорна, т.е. компоненты вводят во взаимодействие в присутствии по крайней мере одного эквивалента вспомогательного основания при температурах от -50 до +120°C, предпочтительно от -10 до +30°C, и, в случае необходимости, в присутствии растворителей. В качестве вспомогательных оснований предпочтительно используют гидроксиды щелочных и щелочно-земельных металлов, как, например, гидроксид натрия, гидро-

ксид калия или гидроксид бария; карбонаты щелочных металлов, как, например, карбонат натрия, карбонат калия или карбонат цезия; ацетаты щелочных металлов, как, например, ацетат натрия или калия; а также третичные амины, как, например, пиридин, 2,4,6-триметилпиридин, хиолин, триэтиламин, N-этилдиизопропиламин, N-этилдициклогексиламин, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан или 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен; в качестве растворителей предпочтительно используют, например, дихлорметан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидон или их смеси; если в качестве вспомогательных оснований используют гидроксиды щелочных или щелочно-земельных металлов, карбонаты или ацетаты щелочных металлов, то к реакционной смеси можно также добавлять воду в качестве соразтворителя.

в). Для получения соединений общей формулы (I), в которой

R означает незамещенную или замещенную у атома азота метилом или этилом неразветвленную алкиламиногруппу с 1-4 атомами углерода, которая на конце замещена циклоалкилом с 5-7 атомами углерода, фенилом, который может быть моно- или дизамещен атомами фтора, хлора или брома, метилом, нитрогруппой, метоксигруппой, трифторметилом, гидроксидом, аминогруппой или ацетиламиногруппой, причем заместители могут быть одинаковыми или разными, 2-пирролилом, 3-пирролилом, пиридином, 1H-индол-3-илом, хиолинилом или изохинолинилом,



где p означает числа 1 или 2;

о означает число 2 или, если Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> одновременно не являются атомами азота, также число 1;

Y<sup>1</sup> означает атом азота, если R<sup>5</sup> представляет собой свободную электронную пару, или атом углерода,

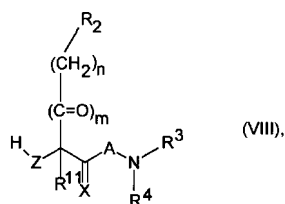
Y<sup>2</sup> означает атом азота или метиновую группу,

R<sup>5</sup> означает свободную электронную пару, если Y<sup>1</sup> представляет собой атом азота, или, если Y<sup>1</sup> представляет собой атом углерода, означает атом водорода, алкил с одним или двумя атомами углерода, цианогруппу или фенил,

R<sup>6</sup> означает атом водорода или, если Y не является атомом азота, также вместе с R<sup>5</sup> означает дополнительную связь,

R<sup>7</sup> означает атом водорода или, если Y<sup>1</sup> не является атомом азота и R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> вместе представляют собой дополнительную связь, также

X<sup>1</sup> означает нуклеофугную группу, предпочтительно 1Н-имидазол-1-ил, 1Н-1,2,4-триазол-1-ил, трихлорметоксигруппу или 2,5-диоксопирролидин-1-илоксигруппу, и с соединениями общей формулы (VIII)



в которой

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{11}$ , A, X, m и n имеют вышеуказанные значения и

Z означает  $NR^1$ -группу, причем  $R^1$  имеет вышеуказанное значение,

и, если необходимо, затем осуществляют отщепление защитных групп или модификацию предшественников функциональных групп согласно вышеописанным способам.

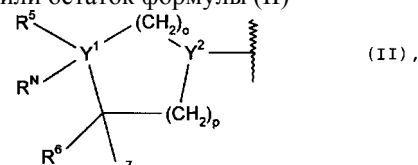
В принципе двухстадийные реакции осуществляют, как правило, в виде одностадийного способа, а именно предпочтительно таким образом, что в первой стадии один из обоих компонентов формулы (X) или (VIII) вводят во взаимодействие с эквимольными количествами производного угольной кислоты общей формулы (XI) в пригодном растворителе при пониженной температуре, затем добавляют, по крайней мере, эквимольные количества другого компонента формулы (VIII) или (X) и реакцию заканчивают при повышенной температуре. Взаимодействия с бис(трихлорметил)карбонатом предпочтительно осуществляют в присутствии по крайней мере двух эквивалентов (в расчете на бис(трихлорметил)карбонат) третичного основания, как, например, триэтиламин, N-этилдизопропиламин, пиридин, 1,5-диазабисцикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан или 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен. В качестве растворителей, которые должны быть безводными, используют, например, тетрагидрофуран, диоксан, диметилформамид, диметилацетамид, N-метил-2-пирролидон, 1,3-диметил-2-имидазолидинон или ацетонитрил; при применении бис(трихлорметил)карбоната в качестве карбонильного компонента предпочтительно используют безводные хлорированные углеводороды, как, например, дихлорметан, 1,2-дихлорэтан или трихлорэтилен. Реакционные температуры для первой стадии реакции составляют от  $-30$  до  $+25^\circ\text{C}$ , предпочтительно от  $-5$  до  $+10^\circ\text{C}$ , для второй стадии реакции реакционные температуры составляют от  $+15^\circ\text{C}$  до температуры кипения используемого растворителя, предпочтительно от  $+20$  до  $+70^\circ\text{C}$  (см. также H.A. Staab и W. Rohr "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)", Neue Methoden der Preparativen Organischen Chemie, том V, с. 53-93, изд. Chemie, Вайнхайм/Бергштрассе, 1967; P. Majer и R.S. Randad, J. Org. Chem., 59, 1937-1938 [1994]; K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara и H. Ogura, Tetrahedron Letters, 24 (42), 4569-4572 [1983]).

г). Для получения соединений общей формулы (I), в которой связанный с группами R и Z

карбонил представляет собой мочевинокарбонильную группу, причем мочевинокарбонил фланкируется по крайней мере одной имино-группой, и в которой

R означает незамещенную или замещенную у атома азота метилом или этилом неразветвленную алкиламиногруппу с 1-4 атомами углерода, которая на конце замещена циклоалкилом с 5-7 атомами углерода, фенилом, который может быть моно- или дизамещен атомами фтора, хлора или брома, метилом, нитрогруппой, метоксигруппой, трифторметилом, гидроксильной, аминогруппой или ацетиламиногруппой, причем заместители могут быть одинаковыми или разными, 2-пирролилом, 3-пирролилом, пиридином, 1H-индол-3-илом, хинолинилом или изохинолинилом,

или остаток формулы (II)

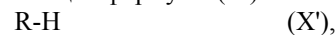


где  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $Y^1$ , o и p имеют вышеуказанные значения,

$Y^2$  означает атом азота,

Z означает  $NR^1$ -группу, причем  $R^1$  означает атом водорода или же метил, если R представляет собой незамещенную у атома азота, неразветвленную алкиламиногруппу с 1-4 атомами углерода, которая на конце замещена вышеуказанными остатками,

амины общей формулы (X')



в которой R имеет вышеуказанное значение,

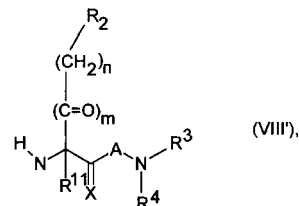
вводят во взаимодействие с производными угольной кислоты общей формулы (XI')



в которой

$X^2$  означает феноксигруппу, если  $X^3$  представляет собой (1H)-1,2,3,4-тетразол-1-ил, 4-нитрофеноксигруппу, если  $X^3$  представляет собой 4-нитрофеноксигруппу, и атом хлора, если  $X^3$  представляет собой 2,4,5-трихлорфеноксигруппу,

а также с соединениями общей формулы (VIII')



в которой

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{11}$ , X, A, m и n имеют вышеуказанные значения и  $R^1$  означает атом водорода или же метил, если R представляет собой незамещенную у атома азота неразветвленную ал-



киламиногруппу с 1-4 атомами углерода, которая на конце замещена вышеуказанными остатками,

и, если необходимо, затем осуществляют отщепление защитных групп или модификацию предшественников функциональных групп согласно вышеописанным способам.

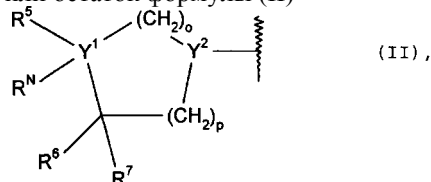
Реакция протекает в принципе в две стадии при промежуточном образовании уретанов, которые можно выделять. Однако эти взаимодействия можно также осуществлять как одностадийную реакцию. Предпочтительно, в первой стадии один из обоих компонентов формулы (X') или (VIII') вводят во взаимодействие с эквивалентными количествами производного угольной кислоты общей формулы (XI') в пригодном растворителе при пониженной температуре, затем добавляют, по крайней мере, эквивалентные количества другого компонента формулы (VIII') или (X') и заканчивают реакцию при повышенной температуре. Взаимодействия предпочтительно осуществляют в безводных растворителях, например, в тетрагидрофуране, диоксане, диметилформамиде, диметилацетамиде, N-метил-2-пирролидоне, 1,3-диметил-2-имидазолидиноне, ацетонитриле, или в безводных хлорированных углеводородах, как, например, дихлорметан, 1,2-дихлорэтан или трихлорэтилен. Реакционные температуры для первой стадии реакции составляют от -15 до +40°C, предпочтительно от -10 до +25°C; для второй стадии реакции реакционные температуры составляют от +20°C до температуры кипения используемого растворителя, предпочтительно от +20 до 100°C (см. также R.W. Adamiak и J. Stawinski, *Tetrahedron Letters*, 22, 1935-1936 [1977]; A.W. Lipkowski, S.W. Tam и P.S. Portoghese, *J. Med. Chem.*, 29, 1222-1225 [1986]; J. Izdebski и D. Pawlak, *Synthesis*, 423-425 [1989]).

д). Для получения соединений общей формулы (I), в которой

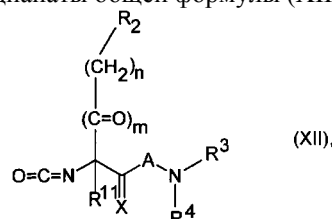
Z означает иминогруппу и

R означает незамещенную или дополнительно замещенную у атома азота метилом или этилом неразветвленную алкиламиногруппу с 1-4 атомами углерода, которая на конце замещена циклоалкилом с 5-7 атомами углерода, фенилом, который может быть моно- или дизамещен атомами фтора, хлора или брома, метилом, нитрогруппой, метоксигруппой, трифторметилом, гидроксилом, аминогруппой или ацетиламиногруппой, причем заместители могут быть одинаковыми или разными, 2-пирролилом, 3-пирролилом, пиридином, 1H-индол-3-илом, хинолинилом или изохинолинилом,

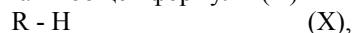
или остаток формулы (II)



где R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, Y<sup>1</sup>, и R<sup>9</sup> имеют вышеуказанные значения; и Y<sup>2</sup> означает атом азота; изоцианаты общей формулы (XII)



в которой R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>11</sup>, A, X, m и n имеют вышеуказанные значения, вводят во взаимодействие с аминами общей формулы (X)



в которой R имеет вышеуказанное значение,

и, если необходимо, затем осуществляют отщепление защитных групп или обработку предшественников функциональных групп согласно вышеописанным способам.

Взаимодействие осуществляют при температурах от 0 до 150°C, предпочтительно от 20 до 100°C, и, в случае необходимости, в присутствии безводных растворителей, например, тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, диметилформамида, диметилацетамида, N-метил-2-пирролидона или 1,3-диметил-2-имидазолидинона, или их смесей.

е). Для получения соединений общей формулы (I), в которой

R означает неразветвленную, незамещенную у атома азота алкиламиногруппу с 1-4 атомами углерода, которая на конце замещена циклоалкилом с 5-7 атомами углерода, фенилом, который может быть моно- или дизамещен атомами фтора, хлора или брома, метилом, нитрогруппой, метоксигруппой, трифторметилом, гидроксилом, аминогруппой или ацетиламиногруппой, причем заместители могут быть одинаковыми или разными, 2-пирролилом, 3-пирролилом, пиридином, 1H-индол-3-илом, хинолинилом или изохинолинилом,

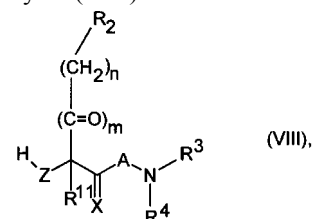
Z означает NR<sup>1</sup>-группу, причем R<sup>1</sup> имеет вышеуказанное значение,

изоцианаты общей формулы (XII)



в которой R имеет вышеуказанное значение,

вводят во взаимодействие с соединениями общей формулы (VIII)



в которой

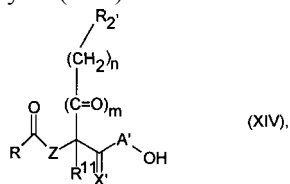
R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>11</sup>, A, X, m и n имеют вышеуказанные значения,

Z означает NR<sup>1</sup>-группу, причем R<sup>1</sup> имеет вышеуказанное значение,

и, если необходимо, затем осуществляют отщепление защитных групп или модификацию предшественников функциональных групп согласно вышеописанным способам.

Взаимодействие осуществляют при температурах от 0 до 150°C, предпочтительно при температурах от 20 до 100°C, и, в случае необходимости, в присутствии безводных растворителей, как, например, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диметилформамид, диметилацетамид, N-метил-2-пирролидон или 1,3-диметил-2-имидазолидинон.

ж). Для получения соединений общей формулы (I), в которой R, Z, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>11</sup>, A, m и n имеют вышеуказанные значения и X также имеет вышеуказанное значение, если A не означает связь, или представляет собой атом кислорода, если A означает простую связь, осуществляют реакцию сочетания карбоновых кислот общей формулы (XIV)



в которой

R, Z, R<sup>11</sup>, m и n имеют вышеуказанные значения,

R<sup>2</sup> имеет вышеуказанные для R<sup>2</sup> значения или означает замещенный вышеуказанными защитными группами остаток R<sup>2</sup>,

A' имеет вышеуказанные для A значения или, если A означает двухвалентный остаток аминокислоты, в боковой цепи может содержать предшественник остатка R<sup>9</sup>, например, цианпропил,

с соединениями общей формулы (XV)



в которой R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> имеют вышеуказанные значения,

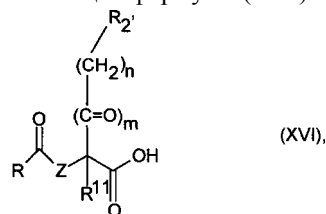
и, если необходимо, затем осуществляют отщепление защитных групп или модификацию предшественников функциональных групп согласно вышеописанным способам.

Реакцию сочетания проводят при применении известных из химии пептидов и вышеописанных способов, в особенности при использовании дициклогексилкарбодиимида, диизопропилкарбодиимида, O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийгексафторфосфата, O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийтетрафторбората или 1H-бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфонийгексафторфосфата в качестве реагентов, или по способу через смешанный ангидрид.

Если используемое исходное соединение формулы (XIV) представляет собой индивидуальный энантиомер, то в стадии сочетания нужно принимать в расчет частичную, при использовании триэтиламина в качестве вспомога-

тельного основания и диметилформамида, диметилацетамида или N-метилпирролидона в качестве растворителя, возможно также количественную рацемизацию аминокислоты с карбоксильным концом.

з). Для получения соединений общей формулы (I), в которой X означает атом кислорода, осуществляют реакцию сочетания карбоновых кислот общей формулы (XVI)

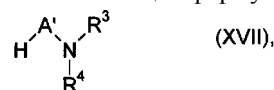


в которой

R, Z, R<sup>11</sup>, m и n имеют вышеуказанные значения и

R<sup>2</sup> имеет вышеуказанные для R<sup>2</sup> значения или означает замещенный вышеуказанными защитными группами остаток R<sup>2</sup>,

с соединениями общей формулы (XVII)



в которой

A' имеет вышеуказанные для A значения или, если A означает двухвалентный остаток аминокислоты, в боковой цепи может содержать предшественник остатка R<sup>9</sup>, например, цианпропил, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> имеют вышеуказанные значения;

и, если необходимо, затем осуществляют отщепление защитных групп или модификацию предшественников функциональных групп согласно вышеописанным способам.

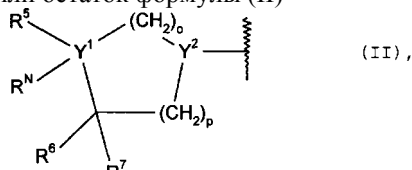
Реакцию сочетания проводят при применении известных из химии пептидов и вышеописанных способов, в особенности при использовании дициклогексил- карбодиимида, диизопропилкарбодиимида, O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийгексафторфосфата, O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийтетрафторбората или 1H-бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфонийгексафторфосфата в качестве реагентов, или по способу через смешанный ангидрид.

Если используемое исходное соединение формулы (XVI) представляет собой индивидуальный энантиомер, то в стадии сочетания нужно принимать в расчет частичную, при использовании триэтиламина в качестве вспомогательного основания и диметилформамида, диметилацетамида или N-метилпирролидона в качестве растворителя, возможно также количественную рацемизацию в отношении центра хиральности соединения формулы (XVI).

и). Для получения соединений общей формулы (I), в которой

R означает незамещенную или замещенную у атома азота метилом или этилом неразветвленную алкиламиногруппу с 1-4 атомами углерода, которая на конце замещена циклоалкилом с 5-7 атомами углерода, фенилом, который может быть моно- или дизамещен атомами фтора, хлора или брома, метилом, нитрогруппой, метоксигруппой, трифторметилом, гидроксильной, аминогруппой или ацетиламиногруппой, причем заместители могут быть одинаковыми или разными, 2-пирролилом, 3-пирролилом, пиридином, 1Н-индол-3-илом, хинолинином или изохинолинином,

или остаток формулы (II)



где R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>N</sup>, Y<sup>1</sup>, o и p имеют вышеуказанные значения,

Y<sup>2</sup> означает атом азота,

Z означает метиленовую группу,

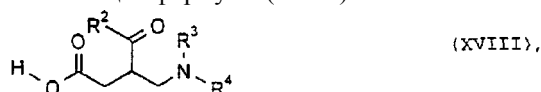
X означает два атома водорода,

A означает простую связь,

m означает число 1 и

n означает число 0,

осуществляют реакцию сочетания карбоновых кислот общей формулы (XVIII)



в которой R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> имеют вышеуказанные значения,

с аминами общей формулы (X)

R - H (X),

в которой R имеет вышеуказанное значение.

Реакцию сочетания проводят при применении известных из химии пептидов и вышеописанных способов, в особенности при использовании дициклогексилкарбодиимида, диизопропилкарбодиимида, O-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионгексафторфосфата, O-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионтетрафторбората или 1Н-бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфонийгексафторфосфата в качестве реагентов, или по способу через смешанный ангидрид.

к). Для получения соединений общей формулы (I), в которой R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> имеют вышеуказанные значения, за исключением атомов водорода, Z означает метиленовую группу, X означает два атома водорода, A означает простую связь, m означает число 1 и n означает число 0,

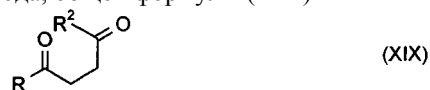
вторичные амины общей формулы (XVa)

H - NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (XVa),

в которой R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> имеют вышеуказанные значения для R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> значения, за исключением атомов водорода,

вводят во взаимодействие с формальдегидом и соединениями кислотного характера с

подвижными протонами, связанными с атомами углерода, общей формулы (XIX)



в которой

R имеет вышеуказанное значение и

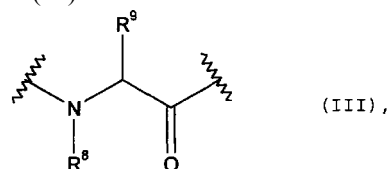
R<sup>2</sup> имеет вышеуказанное значение, однако, при условии, что возможно имеющиеся кислотные функции, например гидроксильные группы, целесообразно защищены пригодными защитными группами.

Реакцию предпочтительно проводят в слабокислой среде при использовании спиртов, например, метанола или этанола, или низших алифатических карбоновых кислот, например, ледяной уксусной кислоты, в качестве растворителей и при температурах от комнатной до температуры кипения соответствующего растворителя. Согласно предпочтительному варианту, соль неорганической кислоты, например, гидрохлорид, вторичного амина общей формулы (XVa) с параформальдегидом и кетоном общей формулы (XIX) в ледяной уксусной кислоте нагревают при температурах в интервале от 50 до 80°C.

л). Для получения соединений общей формулы (I), в которой

R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>11</sup>, X, Z, m и n имеют вышеуказанные значения,

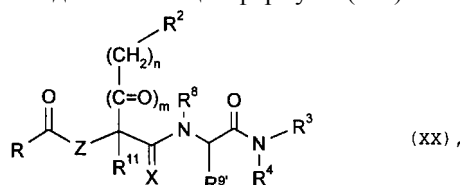
A означает связанный через карбонильную группу с NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-группой двухвалентный остаток формулы (III)



где R<sup>8</sup> означает атом водорода, или метил,

R<sup>9</sup> означает неразветвленный алкил с 1-4 атомами углерода, который на конце замещен аминоиминометиламиногруппой;

соединения общей формулы (XX)



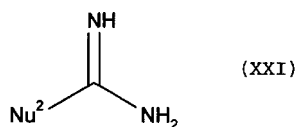
в которой

R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>11</sup>, X, Z, m и n имеют вышеуказанные значения,

R<sup>8</sup> означает атом водорода или метил,

R<sup>9</sup> означает неразветвленный алкил с 1-4 атомами углерода, который на конце замещен первичной аминогруппой,

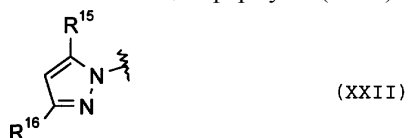
вводят во взаимодействие с производными угольной кислоты общей формулы (XXI)



в которой

$\text{Nu}^2$  означает удаляемую группу, например алкоксигруппу, алкилтиогруппу, алкилсульфинильную или алкилсульфонильную группу, причем каждая содержит 1-10 атомов углерода в алкильной части, как, например, метоксигруппа, этоксигруппа, метилтиогруппа, этилтиогруппа, метилсульфинил, этилсульфинил, пропилсульфинил, изопропилсульфинил, метилсульфонил или этилсульфонил; атом хлора, сульфоновую группу, сульфо-группу, дихлорфосфогруппу;

или остаток общей формулы (XXII)



в которой

$\text{R}^{15}$  и  $\text{R}^{16}$ , которые могут быть одинаковыми или разными, означают атомы водорода или алкильные остатки с 1-3 атомами углерода.

Иногда, например, если группа  $\text{Nu}^2$  означает алкоксигруппу, вместо соединений общей формулы (XXI) с преимуществом используют их образуемые с неорганическими кислотами соли, например, их нейтральные сульфаты или их гидрохлориды.

Взаимодействия осуществляют аналогично известным из литературы способам (см. G.B.L. Smith, J. Amer. Chem. Soc., 51, 476 [1929]; B. Rathke, Chem. Ber., 17, 297 [1884]; R. Phillips и H.T. Clarke, J. Amer. Chem. Soc., 45, 1755 [1923]; S.J. Angyal и W.K. Warburton, J. Amer. Chem. Soc., 73, 2492 [1951]; H. Lecher и F. Graf, Chem. Ber., 56, 1326 [1923]; J. Wityak, S.J. Gould, S.J. Hein и D.A. Keszler, J. Org. Chem., 52, 2179 [1987]; T. Teraji, Y. Nakai, G.J. Durant, международная заявка 81/00109; Chem. Abstr., 94, 192336z [1981]; C.A. Maryanoff, R.C. Stanzione, J.N. Plampin и J.E. Mills, J. Org. Chem., 51, 1882-1884 [1986]; A.E. Miller и J.J. Bischoff, Synthesis, 777 [1986]; R.A.B. Bannard, A.A. Casselman, W.F. Cockburn и G.M. Brown, Can. J. Chem., 36, 1541 [1958]; Aktieselskabet Grea, Копенгаген, патент ФРГ 28 26 452-C2; K. Kim, Y.-T. Lin и H.S. Mosher, Tetrah. Letters, 29, 3183-3186 [1988]; H.B. Arzeno и др., Synth. Commun., 20, 3433-3437 [1990]; H. Brederick и K. Brederick, Chem. Ber., 94, 2278 [1961]; H. Eilingsfeld, G. Neubauer, M. Seefelder и H. Weidinger, Chem. Ber., 97, 1232 [1964]; P. Pruszyński, Can. J. Chem., 65, 626 [1987]; D.F. Gavin, W.J. Schnabel, E. Kober и M.A. Robinson, J. Org. Chem., 32, 2511 [1967]; N.K. Hart, S.R. Johns, J.A. Lamberton и R.I. Willing, Aust. J. Chem., 23, 1679 [1970]; ЦИ-БА Лтд., патент Бельгии 655 403; Chem. Abstr., 64, 17481 [1966]; R.A.B. Bannard, A.A. Casselman, W.F. Cockburn и G.M. Brown, Can. J. Chem.,

36, 1541 [1958]; J.P. Greenstein, J. Org. Chem., 2, 480 [1937]; F.L. Scott и J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc., 74, 4562 [1952]; W.R. Roush и A.E. Walts, J. Amer. Chem. Soc., 106, 721 [1984]; M.S. Bernatowicz, Y. Wu и G.R. Matsueda, J. Org. Chem., 57, 2497-2502 [1992]; H. Tsunematsu, T. Imamura и S. Makisumi, J. Biochem., 94, 123-128 [1983]) при температурах от 0 до +100°C, предпочтительно от +40 до +80°C, и при использовании инертных растворителей, например дихлорметана, тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, ацетонитрила, диметилформамида, диметилацетамида, N-метилпирролидона или их смесей и в зависимости от природы  $\text{Nu}^2$ -группы часто в присутствии вспомогательных оснований, в особенности карбонатов щелочных металлов, таких как карбонат натрия или калия, или третичных аминов, предпочтительно N-этилдиизопропиламина или триэтиламина.

Предлагаемые согласно изобретению модифицированные аминокислоты общей формулы (I) содержат по крайней мере один центр хиральности. Если остаток А также является хиральным, то соединения могут находиться в форме двух диастереомерных пар антиподов. Изобретение относится к индивидуальным изомерам, так же, как к их смесям.

Разделение соответствующих диастереомеров осуществляют на основании их различных физико-химических свойств, например, путем фракционной кристаллизации из пригодных растворителей, путем высокоэффективной жидкостной хроматографии или колоночной хроматографии при использовании хиральных или предпочтительно ахиральных стационарных фаз.

Расщепление подпадающих под общую формулу (I) рацематов осуществляют, например, путем высокоэффективной жидкостной хроматографии при использовании хиральных стационарных фаз (например, Хирал АРР, Хиралпак АD). Рацематы, которые содержат основную или кислотную функцию, можно расщеплять также через диастереомерные, оптически активные соли, которые образуются при взаимодействии с оптически активной кислотой, как, например, (+)- или (-)-винная кислота, (+)- или (-)-диацетилвинная кислота, (+)- или (-)-монометилтарtrat или (+)-камфорсульфокислота, соответственно, с оптически активным основанием, например, с (R)-(+)-1-фенилэтиламином, (S)-(-)-1-фенилэтиламином или (S)-бруцином.

Согласно обычному способу разделения изомеров, рацемат соединения общей формулы (I) вводят во взаимодействие с одной из вышеуказанных оптически активных кислот, соответственно оснований в эквимольном количестве в растворителе и полученные кристаллические диастереомерные оптически активные соли разделяют при использовании их различной растворимости. Это взаимодействие можно осуще-

ствлять в любого рода растворителях, если они обладают достаточным различием в отношении растворимости солей. Предпочтительно используют метанол, этанол или их смеси, например, в объемном соотношении 50 : 50. Затем каждую из оптически активных солей растворяют в воде, нейтрализуют с помощью основания, как карбонат натрия или карбонат калия, раствор гидроксида натрия или гидроксида калия, и благодаря этому получают соответствующее свободное соединение в (+)- или (-)-форме.

Смотря по обстоятельствам, только (R)-энантиомер, соответственно смесь двух оптически активных, подпадающих под общую формулу (I), диастереомерных соединений получают также благодаря тому, что вышеописанные синтезы осуществляют в каждом случае с пригодным компонентом реакции в (R)-конфигурации.

Необходимые для синтеза соединений общей формулы (I) исходные вещества общих формул (VII), (IX), (X), (X'), (XI), (XI'), (XIII), (XV), (XVa), (XVII), (XXI), (XXII), а также используемые аминокислоты имеются в продаже или их можно получать согласно известным из литературы способам.

Соединения общей формулы (VIII), в которой Z означает группу  $NR^1$ , и соединения общей формулы (VIII'), причем X в каждом случае представляет собой атом кислорода, можно получать известными химик-специалисту в области пептидов способами из доступных исходных веществ.

Изоцианаты формулы (XII) можно легко получать из производных  $\alpha$ -аминокислот общей формулы (VIII'), в которой  $R^1$  означает атом водорода и остальные остатки имеют вышеуказанные значения, соответственно, из их гидрохлоридов путем введения во взаимодействие с фосгеном, дифосгеном или трифосгеном в присутствии пиридина (см. также J.S. Nowick, N.A. Powell, T.M. Nguyen и G. Noronha, J. Org. Chem., 57, 7364-7366 [1992]).

Карбоновые кислоты общих формул (XIV) и (XVI) получают из соответствующих эфиров карбоновых кислот путем омыления, предпочтительно в присутствии гидроксида лития.

Карбоновые кислоты общей формулы (XVIII) получают путем омыления соответствующих эфиров карбоновых кислот, которые, со своей стороны, получают из пригодных вторичных аминов, эфиров 4-арил-4-оксобутановых кислот и формальдегида путем реакции Манниха.

Соединения общей формулы (XIX) получают обычными способами из пригодных 4-оксобутановых кислот и аминов общей формулы (X).

Промежуточные соединения общей формулы (XX) подпадают под общую формулу (I) и таким образом под объем охраны настоящей заявки. Эти соединения получают, например, по

описанным в настоящей заявке способам от а) до з).

Полученные соединения общей формулы (I), в особенности для фармацевтических применений, можно переводить в их физиологически приемлемые соли с неорганическими или органическими кислотами. В качестве кислот для этой цели используют, например, соляную кислоту, бромоводородную кислоту, фосфорную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту, метансульфо кислоту, п-толуолсульфо кислоту, уксусную кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, молочную кислоту, миндальную кислоту, яблочную кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту или малеиновую кислоту.

Кроме того, таким образом полученные новые соединения формулы (I), если они содержат кислотную функцию, например, карбоксильную группу, в желательном случае переводят в их соли присоединения неорганических или органических оснований, в особенности, для фармацевтического применения, в их физиологически приемлемые соли. В качестве оснований при этом используют, например, гидроксид натрия, гидроксид калия, аммиак, циклогексиламин, дициклогексиламин, этаноламин, диэтанолламин и триэтанолламин.

Новые соединения общей формулы (I) и их физиологически приемлемые соли обладают антагонистическими по отношению к родственному гену кальцитонина пептиду свойствами и проявляют хорошее сродство при исследованиях на связывание с рецептором родственного гену кальцитонина пептида. В нижеописываемых фармакологических тест-системах соединения проявляют антагонистические по отношению к родственному гену кальцитонина пептиду свойства.

Для обнаружения сродства соединений общей формулы (I) к человеческим рецепторам родственного гену кальцитонина пептида и их антагонистических свойств проводят следующий опыт.

#### **Исследования на связывание с выражающими человеческий рецептор родственного гену кальцитонина пептида SK-N-MC-клетками**

SK-N-MC-клетки культивируют в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла. Среду конфлюэнтных культур удаляют. Клетки промывают дважды с помощью забуференного фосфатом физиологического раствора (Гибко 041-04190 М), смешивают с 0,02% этилендиаминтетрауксусной кислоты, отделяют и выделяют путем центрифугирования. После ресуспендирования в 20 мл сбалансированного раствора солей (120 ммоль хлорида натрия, 5,4 ммоль хлорида калия, 16,2 ммоль гидрокарбоната натрия, 0,8 ммоль сульфата магния, 1,0 ммоль гидрофосфата натрия, 1,8 ммоль хлорида кальция, 5,5 ммоль D-глюкозы, 30 ммоль 4-(2-гидроксизетил)-1-пиперазинэтансульфо кислоты; рН-значение составляет 7,40) клетки дважды

центрифугируют при ускорении 100 г и ресуспендируют в сбалансированном растворе солей. После определения числа клеток, клетки гомогенизируют с помощью устройства "ультра-турракс" и центрифугируют в течение 10 мин при ускорении 3000 g. Супернатант отбрасывают и полученный после центрифугирования осадок в трис-буфере (10 ммоль трис(гидроксиметил)аминометана, 50 ммоль хлорида натрия, 5 ммоль хлорида магния, 1 ммоль этилендиамин-тетрауксусной кислоты; pH-значение составляет 7,40), к которому добавлены 1% бычьего сывороточного альбумина и 0,1% бацитрацина, снова центрифугируют и снова суспендируют (1 мл/1000000 клеток). Гомогенат замораживают при температуре -80°C. Мембранные препараты в этих условиях стабильны в течение более шести недель.

После размораживания, гомогенат разбавляют в соотношении 1:10 с помощью буфера для анализа (50 ммоль трис(гидроксиметил)аминометана, 150 ммоль хлорида натрия, 5 ммоль хлорида магния, 1 ммоль этилендиамин-тетрауксусной кислоты; pH-значение составляет 7,40) и в течение 30 с гомогенизируют с помощью устройства "ультра-турракс". 230 мкл Гомогената вместе с 50 пмоль родственного гену <sup>125</sup>I-иодтирозилкальцитонина пептида (Амерсхам) и возрастающими концентрациями тест-веществ в общем объеме 250 мкл инкубируют в течение 180 мин при комнатной температуре. Инкубацию заканчивают путем быстрой фильтрации через обработанный 0,1% полиэтиленмина фильтр из стекловолокна GF/B с помощью приспособления для сбора клеток. Связанную с протеином радиоактивность определяют с помощью счетчика гамма-квантов. В качестве неспецифического связывания определяют связанную радиоактивность в присутствии 1 мкмоль человеческого, родственного гену кальцитонина альфа-пептида во время инкубации.

Анализ кривых зависимости концентрация-связывание осуществляют с помощью компьютерной программы нелинейного согласования кривых. Определяют концентрацию исследуемого соединения в нмоль, обеспечивающую 50%-ное ингибирование (IC<sub>50</sub>).

Исследованные соединения вышеприведенной формулы (I) и их значения IC<sub>50</sub> сведены в табл. 1.

Таблица 1

Соединение №.	Концентрация ингибирования IC <sub>50</sub> в нмоль
1	1140,00
2	190,00
3	500,00
4	570,00
5	4700,00
6	8700,00
7	1870,00
8	1850,00
9	87,00
10	296,00
11	470,00
12	3500,00
13	5400,00
14	560,00
15	2690,00
16	4900,00
17	109,00
18	1660,00
19	0,11
20	420,00
21	430,00
22	234,00
23	3800,00
24	990,00
25	7600,00
26	1350,00
27	6600,00
28	720,00
29	77,00
30	20,10
31	269,00
32	2100,00
33	158,00
34	720,00
35	301,00
36	2270,00
37	400,00
38	330,00
39	2260,00
40	6700,00

Соединение №.	Концентрация ингиби- рования IC <sub>50</sub> в нмоль
41	510,00
42	620,00
43	1900,00
44	5900,00
45	289,00
46	3120,00
47	1010,00
48	5900,00
49	3700,00
50	252,00
51	305,00
52	540,00
53	7500,00
54	3160,00
55	3150,00
56	550,00
57	6,80
58	1,46
59	0,49
60	430,00
61	70,00
62	77,00
63	900,00
64	98,00
65	0,62
66	183,00
67	3200,00
68	7,00
69	2,81
70	68,00
71	3500,00
72	5,30
73	19,80
74	390,00
75	47,00
76	12,70
77	180,00
78	410,00
79	83,00
80	3,50

Соединение №.	Концентрация ингиби- рования IC <sub>50</sub> в нмоль
81	6,30
82	8,30
83	28,00
84	207,00
85	12,00
86	29,30
87	28,80
88	11,50
89	2910,00
90	3,90
91	41,00
92	2710,00
93	1860,00
94	2090,00
95	1670,00
96	18,30
97	7,70
98	3500,00
99	85,00
100	9,60
101	59,00
102	1550,00
103	410,00
104	5,60
105	16,70
106	11,00
107	750,00
108	59,00
109	990,00
110	35,00
111	350,00
112	19,20
113	75,00
114	540,00
115	840,00
116	22,70
117	30,30
118	810,00
119	1180,00
120	630,00

Соединение №.	Концентрация ингиби- рования IC <sub>50</sub> в нмоль
121	6,80
122	13,00
123	2310,00
124	540,00
125	16,50
126	11,10
127	5,20
128	8,30
129	86,00
130	36,00
131	410,00
132	273,00
133	29,90
134	5,60
135	35,00
136	308,00
137	3000,00
138	2600,00
139	8,30
140	10,00
141	1,05
142	1,98
143	0,33
144	300,00
145	18,20
146	300,00
147	5,70
148	0,24
149	69,00
150	1,84
151	6,10
152	0,14
153	21,60
154	0,01
155	20,30
156	57,00
157	61,00
158	370,00
159	4,80
160	204,00

Соединение №.	Концентрация ингиби- рования IC <sub>50</sub> в нмоль
161	52,00
162	800,00
163	350,00
164	215,00
165	36,00
166	4700,00
167	198,00
168	300,00
169	15,10
170	10,40
171	300,00
172	300,00
173	300,00
174	300,00
175	19,50
176	300,00
177	300,00
178	300,00
179	46,00
180	300,00
181	44,00
182	245,00
183	300,00
184	16,30
185	11,20
186	24,30
187	18,40
188	245,00
189	300,00
190	29,60
191	300,00
192	22,00
193	28,20
194	1,87
195	54,00
196	3000,00
197	8,10
198	670,00
199	12,00
200	39,00



Соединение №.	Концентрация ингибирования IC <sub>50</sub> в нмоль
201	2,78
202	38,00
203	23,30
204	23,90
205	4,50
206	3,04
207	191,00
208	1760,00
209	5400,00
210	24,30
211	350,00
212	0,59
213	58,00
214	9,50
215	24,80
216	104,00
217	2,69
218	3,05
219	300,00
220	11,40
221	0,44
223	2,37
224	9,40
225	0,70
226	0,16
227	35,00
228	35,00
229	25,30
230	0,35
231	1,50
232	0,59
233	0,02
234	0,07
235	0,21
236	0,03
237	0,30
238	0,02
239	0,06
240	0,08

Соединение №.	Концентрация ингибирования IC <sub>50</sub> в нмоль
241	0,12
242	0,18
243	0,08
244	0,46
245	300,00
246	82,00
247	300,00
248	44,00
249	74,00
250	4,00
251	300,00
252	300,00
253	300,00
254	89,00
255	4,70
256	6,90
257	490,00
258	160,00
259	74,00
260	200,00
261	42,00
262	300,00
263	300,00
264	29,10
265	300,00
266	36,00
268	243,00
269	2,27
270	9,30
271	5000,00
272	75,00
273	284,00
274	279,00
275	110,00
276	53,00
277	300,00
278	300,00
279	10,80
280	2000,00

Соединение №.	Концентрация ингиби- рования IC <sub>50</sub> в нмоль
281	1010,00
282	0,81
283	3,60
284	0,37
285	0,15
286	300,00
287	2,34
288	2,58
289	1,67
290	2,86
291	47,00
292	300,00
293	0,10
294	0,04
295	0,04
296	2,03
297	480,00
298	1560,00
299	295,00
300	2030,00
301	67,00
302	7,60
303	168,00
304	0,32
305	123,00
306	3,30
307	0,73
308	143,00
309	1,98
310	0,26
311	1,96
312	0,23
313	1,40
314	17,00
315	141,00
316	1,28
317	1,68
318	1,57
319	4,20
320	8,60

Соединение №.	Концентрация ингиби- рования IC <sub>50</sub> в нмоль
321	77,00
322	251,00
323	14,70
324	2,62
325	112,00
326	1,02
327	0,43
328	70,00
329	4,00
330	4,00
331	0,87
332	1,95
333	2,20
334	196,00
335	0,77
336	1,36
337	0,75
338	162,00
339	300,00
340	0,08
341	0,18
342	0,10
343	0,34
344	0,10
345	0,12
346	0,22
347	0,13
348	0,37
349	0,15
350	0,10
351	0,05
352	0,09
353	0,15
354	20,50
355	0,09
356	0,08
357	0,30
358	0,15
359	0,17
360	0,17

Соединение №.	Концентрация ингиби- рования IC <sub>50</sub> в нмоль
361	0,36
362	0,30
363	0,17
364	0,08
365	0,15
366	0,13
367	0,11
368	0,05
369	1,29
370	0,13
371	0,06
372	0,28
373	0,25
374	2,43
375	0,18
376	0,04
377	0,04
378	9700,00
379	1,24
380	3,08
381	1,43
382	1,17
383	1,75
384	55,00
385	2,63
386	1,54
387	5,60
388	1,75
389	2,47
390	3900,00
391	208,00
392	274,00
393	0,79
394	0,76
395	0,85
396	9,50
397	1,29
398	3,50
399	0,63
400	0,51

Соединение №.	Концентрация ингиби- рования IC <sub>50</sub> в нмоль
401	0,25
402	0,29
403	0,08
404	0,19
405	1,24
406	0,86
407	15,20
408	0,18
409	0,58
410	2,05
411	0,51
412	0,81
413	3,70
414	0,34
415	0,30
416	0,13
417	0,05
418	0,06
419	28,80
420	1,32
421	8,80
422	1,30
423	7,00
424	4,30
425	2,50
426	2,46
427	0,63
428	2,78
429	1,87
430	5,70
431	132,00
432	300,00
433	300,00
434	300,00
435	0,19
436	0,18
437	0,11
438	0,11
439	0,24
440	2,69

Соединение №.	Концентрация ингибирования IC <sub>50</sub> в нмоль
441	1,40
442	3,70
443	1,04
444	0,36
445	0,34
446	0,71
447	0,40
448	0,49
449	0,28
450	300,00
451	1,81
452	0,58
453	4,90
454	0,27
455	2,14
456	13,40
457	1,18
458	0,16
459	1,16
460	0,60
461	1,23
462	1,84
463	6,50
464	7,70
465	3,90
466	0,91
467	0,65
468	0,50
469	5,50
470	1,28
471	300,00
472	1,20
473	0,32
474	0,22
475	2,13
476	1,90
477	9,10
478	5,70
479	4,60
480	9,60

Соединение №.	Концентрация ингибирования IC <sub>50</sub> в нмоль
481	0,27
482	0,20
483	0,16
484	0,17
485	0,32
486	0,11
487	0,47
488	0,35
489	0,09
490	0,26
491	0,30
492	1,50
493	1,95
494	0,22
495	112,00
496	2,00
497	0,57
498	0,21
499	0,07
500	0,84
501	0,36
502	0,33
503	0,16
504	5,70
505	0,18
506	7,40
507	14,30
508	23,10
509	0,13
510	0,13
511	138,00
512	31,30
513	103,00
514	54,00
515	107,00
516	380,00
517	0,30
518	46,00
519	0,11
520	13,90

Соединение №.	Концентрация ингиби- рования IC <sub>50</sub> в нмоль
521	0,14
522	0,11
523	2,72
524	0,08
525	0,13
526	0,10
527	300,00
528	300,00
529	17,30
530	13,30
531	255,00
532	2,97
533	1,69
534	0,66
535	1,22
536	2,21
537	1,67
538	133,00
539	123,00
540	264,00
541	3500,00
542	850,00
543	178,00
544	210,00
545	520,00
546	340,00
547	20,60
548	14,80
549	27,30
550	7000,00
551	93,00
552	3,30
553	1,02
554	0,74
555	1,06
556	2,66
557	0,79
558	7,60
559	2310,00
560	0,49

Соединение №.	Концентрация ингиби- рования IC <sub>50</sub> в нмоль
561	0,70
562	2,84
563	4,10
564	2830,00
565	0,41
566	0,38
567	750,00
568	420,00
569	3000,00
570	4,90
571	3,70
572	3,40
573	2,08
574	8,30
575	2,68
576	2,09
577	4,00
578	3,80
579	4,10
580	0,81
581	1,51
582	186,00
583	22,90
584	7,10
585	42,00
586	58,00
587	21,70
588	43,00
589	0,62
590	5,40
591	30,00
592	82,00
593	380,00
594	1410,00
595	213,00
596	490,00
597	32,00
598	43,00
599	830,00
600	1000,00

Соединение №.	Концентрация ингибирования IC <sub>50</sub> в нмоль
601	8000,00
602	1,60
603	970,00
604	1,84
605	16,60
606	40,00
607	78,00
608	9,00
609	17,50
610	9,50
611	115,00
612	13,70
613	18,40
614	26,30
615	84,00
616	77,00
617	33,00
618	24,80
619	8,80
620	300,00
621	18,00
622	4,40
623	67,00
624	2,48
625	3,90
626	4,60
627	68,00
628	53,00
629	51,00
630	49,00
631	300,00
632	124,00
633	2,02
634	126,00
635	790,00
636	64,00
637	2,37
638	430,00
639	20,00
640	90,00

Соединение №.	Концентрация ингибирования IC <sub>50</sub> в нмоль
641	129,00
642	280,00
643	28,20
644	39,00
645	142,00
646	28,70
647	167,00
648	530,00
649	1580,00
650	450,00
651	1020,00
652	84,00
653	28,00
654	17,80
655	10,00
656	18,00
657	13,00
658	5,00
659	1,05
660	14,90
661	0,67
662	2,55
663	0,89
664	36,00
665	3,80
666	12,00
667	6,00
668	26,00
669	1,62
670	89,00
671	89,00
672	16,70

Благодаря фармакологическим свойствам соединения общей формулы (I) и их соли с физиологически приемлемыми кислотами, соответственно основаниями, пригодны для интенсивного лечения и профилактики головных болей, в особенности мигреней или кластерной головной боли. Далее, соединения общей формулы (I) также оказывают положительное влияние на следующие заболевания: инсулиннезависимый сахарный диабет; сердечно-сосудистые заболевания; заболевания кожи, в особенности термические и обусловленные излучением повреждения кожи, включая солнечный ожог; воспалительные заболевания, например, воспалительные заболевания суставов (артрит), воспалительные заболевания легких; аллергический ринит; астма; заболевания, протекающие с чрезмерным расширением сосудов и обусловленным за счет этого пониженным кровоснабжением тканей, как, например, шок и сепсис, а также толерантность в отношении морфина. Сверх того, соединения общей формулы (I), в общем, оказывают успокаивающее действие на болевые состояния.

Необходимая для достижения соответствующего действия дозировка целесообразно составляет при внутривенном или подкожном введении от 0,0001 до 3 мг/кг массы тела, пред-

почтительно от 0,01 до 1 мг/кг массы тела, и при введении перорально, через нос или путем ингаляции от 0,01 до 10 мг/кг массы тела, предпочтительно от 0,1 до 10 мг/кг массы тела, в каждом случае от одного до трех раз в день.

Получаемые согласно изобретению соединения общей формулы (I), в случае необходимости в комбинации с другими активными веществами, как, например, противорвотные средства, прокинетические средства, нейролептические средства, антидепрессанты, антагонисты нейрокинина, противосудорожные средства, антагонисты рецептора H1 гистамина, противомускариновые средства,  $\beta$ -блокаторы,  $\alpha$ -агонисты и  $\alpha$ -антагонисты, алкалоиды спорыньи, слабые анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, кортикостероиды, антагонисты кальция, 5-HT<sub>1D</sub>-агонисты или другие средства против мигрени, вместе с одним или несколькими обычными инертными носителями и/или разбавителями, например, с кукурузным крахмалом, лактозой, тростниковым сахаром, микрокристаллической целлюлозой, стеаратом магния, поливинилпирролидоном, лимонной кислотой, винной кислотой, водой, водой с этиловым спиртом, водой с глицерином, водой с сорбитом, водой с полиэтиленгликолем, пропиленгликолем, цетилстеариловым спиртом, карбоксиметилцеллюлозой или жиросодержащими веществами, как отвержденные жиры или их пригодные смеси, можно переводить в обычные лекарственные формы, как таблетки, драже, капсулы, порошки, суспензии, растворы, дозированные аэрозоли или суппозитории.

Для вышеуказанных комбинаций, таким образом, в качестве других активных веществ используют, например, мелоксикам, эрготамин, диgidроэрготамин, метоклопрамид, домперидон, дифенгидрамин, циклизин, прометазин, хлорпромазин, дексаметазон, флунаризин, декс-тропропосифен, меперидин, пропранолол, надолол, атенолол, клонидин, индорамин, карбамазепин, фенитоин, валпроат, амитриптилин, лидокаин, дилтиазем или суматриптан и другие 5-HT<sub>1D</sub>-агонисты, как, например, наратриптан, золмитриптан, авитриптан, ризатриптан и элетриптан. При этом доза этих активных веществ целесообразно составляет от одной пятой части обычно рекомендуемой самой низкой дозировки до целой обычно рекомендуемой дозировки, следовательно, например, 20-100 мг суматриптана.

Соединения общей формулы (I) можно также применять в качестве ценных вспомогательных средств для получения и очистки (аффинная хроматография) антител, а также, после пригодной радиоактивной метки, например, путем прямого мечения с помощью <sup>125</sup>I или <sup>131</sup>I или путем введения трития в пригодные предшественники, например, путем замены атомов галогенов тритием, в радиоиммуноанализе и

твердофазном иммуноферментном анализе и в качестве диагностических или аналитических вспомогательных средств при исследовании нейротрансмиттеров.

Нижеследующие примеры иллюстрируют получение соединений формулы (I).

Примечания к примерам.

Для всех соединений приводятся удовлетворительные результаты элементного анализа, данные ИК-, УФ-, <sup>1</sup>H-ЯМР-спектров и, как правило, также масс-спектров. Если не указано ничего другого, R<sub>f</sub>-значения определяют при использовании готовых пластин для тонкослойной хроматографии с силикагелем 60 F<sub>254</sub> (Е. Мерк, Дармштадт, артикул № 5729) без насыщения в камере. В случае если отсутствуют более подробные данные о конфигурации, остается открытым вопрос, идет ли речь об индивидуальных энантиомерах или о наступлении частичной или полной рацемизации. Для хроматографии используют следующие элюенты (Э) или смеси элюентов:

Э1 = дихлорметан/циклогексан/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в объемном соотношении 7:1,5:1,5:0,2

Э2 = дихлорметан/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в объемном соотношении 7,5:2,5:0,5

Э3 = дихлорметан/метанол в объемном соотношении 8:2

Э4 = дихлорметан/этилацетат/метанол/циклогексан/концентрированный водный раствор аммиака в объемном соотношении 59:25:7,5:7,5:1

Э5 = этилацетат/дихлорметан в объемном соотношении 7:3

Э6 = этилацетат/петролейный эфир в объемном соотношении 1:1

Э7 = дихлорметан/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в объемном соотношении 80:20:1

Кроме того, используют следующие условные сокращения:

AcOH - уксусная кислота

Boc - трет-бутоксикарбонил

Cbz; Z - бензилоксикарбонил

Fmoc - (9-флуоренилметокси)карбонил

DMFA - диметилформамид

DMSO - диметилсульфоксид

DXM - дихлорметан

ДИПЭА - N,N-диизопропилэтиламин

MeOH - метанол

ПЭ - петролейный эфир

т-БМЭ - трет-бутилметилэтиловый эфир

ТФУК - трифторуксусная кислота

ТГФ - тетрагидрофуран

ТЭА - триэтиламин

ЭА - этилацетат

ЖХ - жидкостная хроматография

МС - масс-спектр

т. пл. - температура плавления

р-ль - растворитель

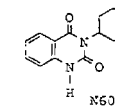
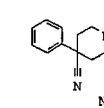
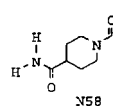
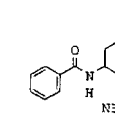
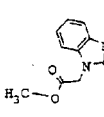
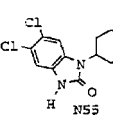
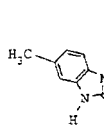
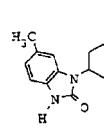
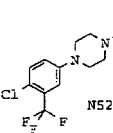
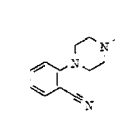
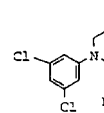
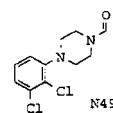
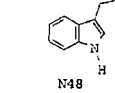
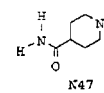
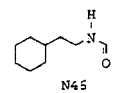
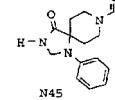
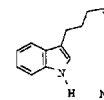
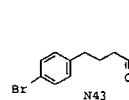
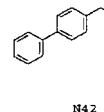
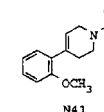
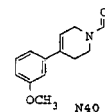
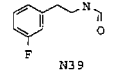
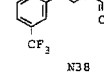
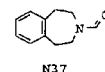
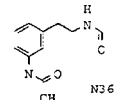
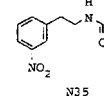
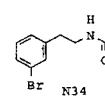
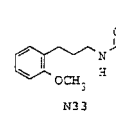
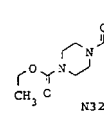
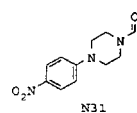
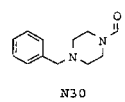
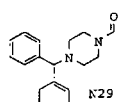
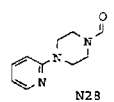
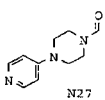
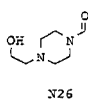
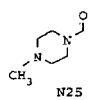
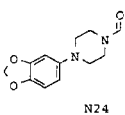
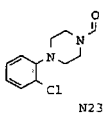
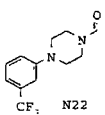
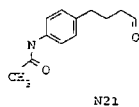
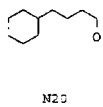
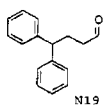
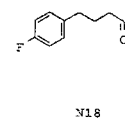
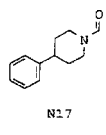
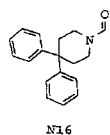
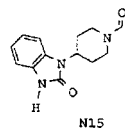
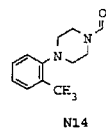
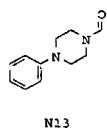
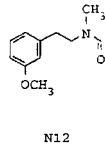
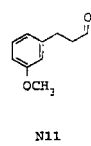
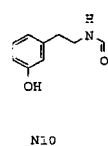
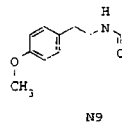
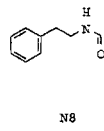
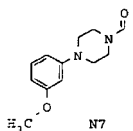
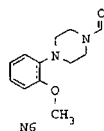
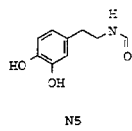
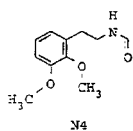
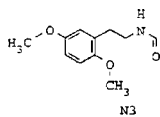
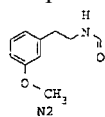
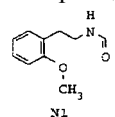
p-p - раствор

o - объем

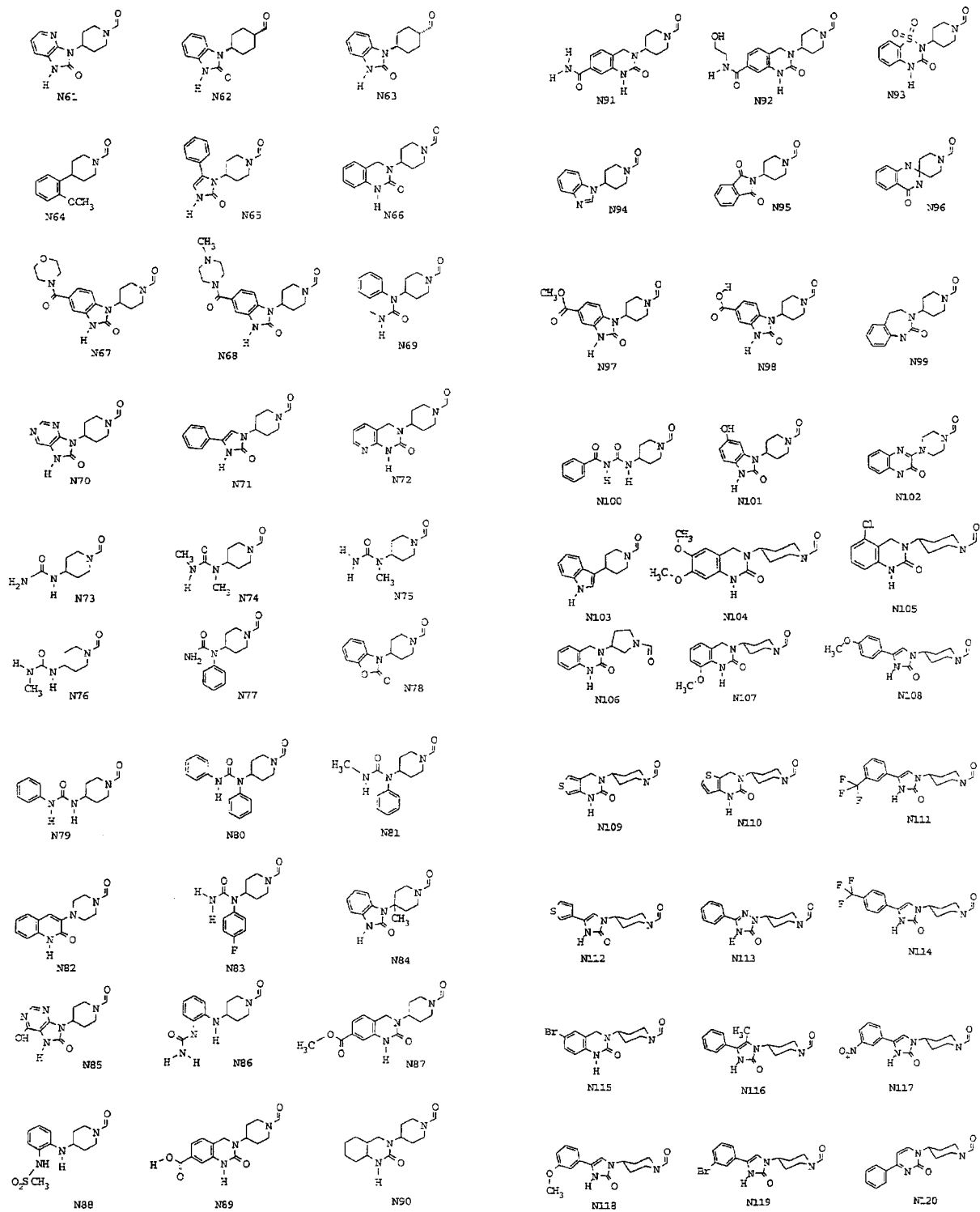
ИЭР - ионизация электронным распылением

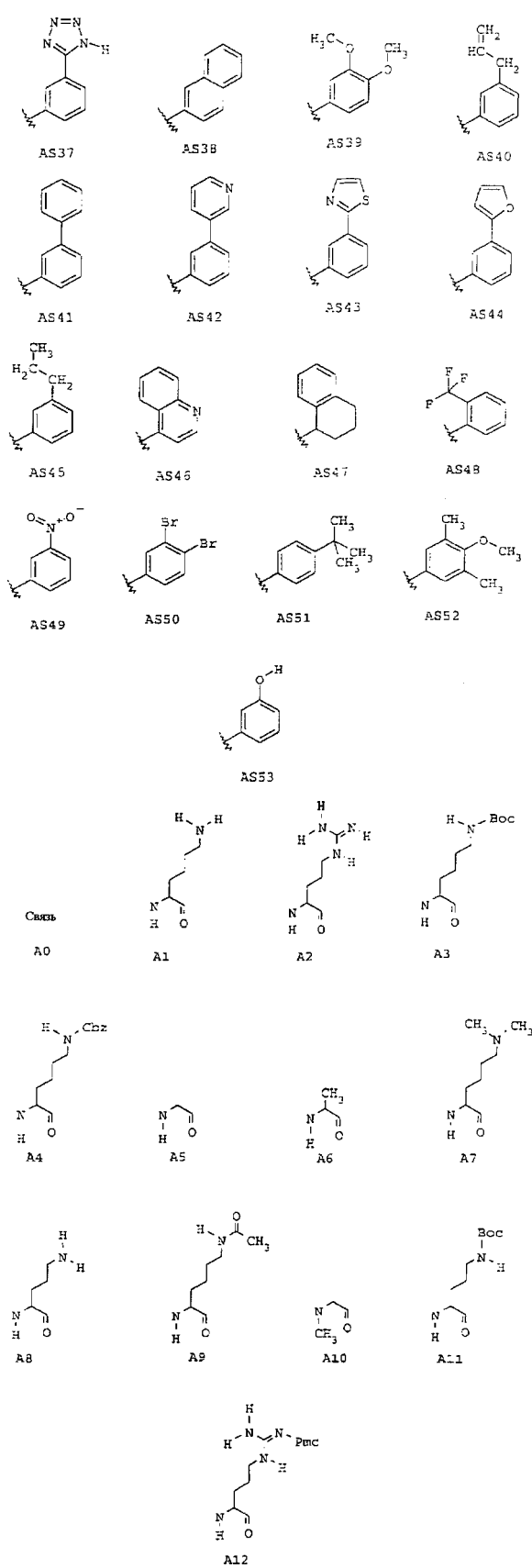
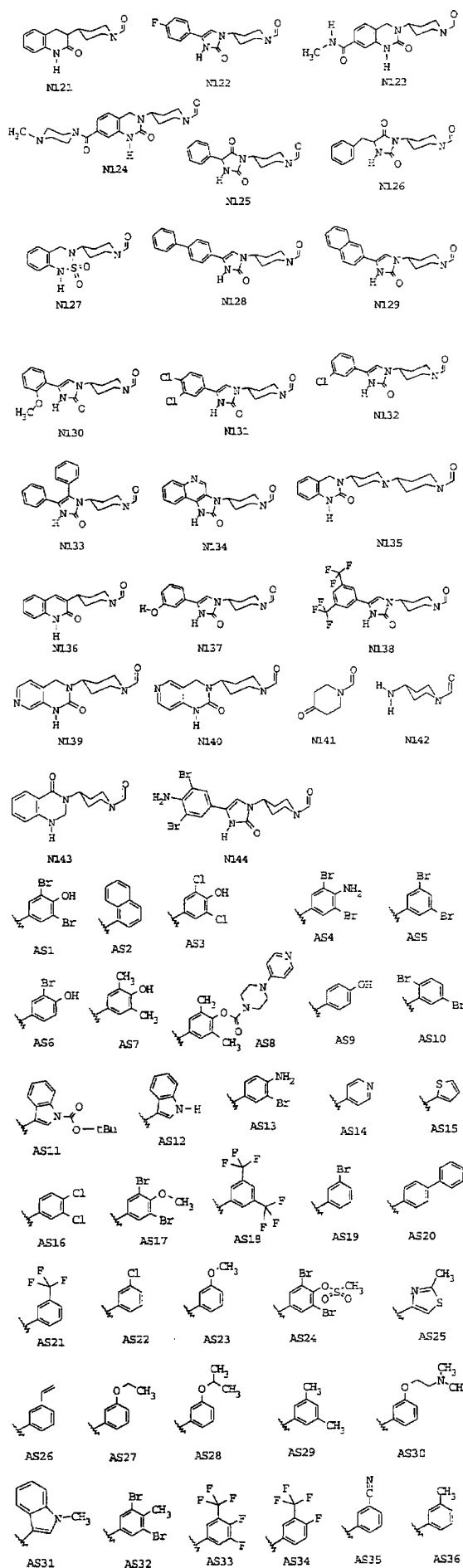
ЭУ - электронный удар

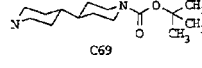
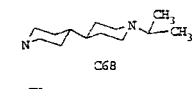
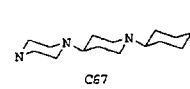
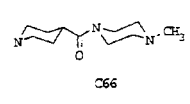
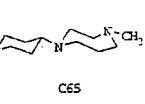
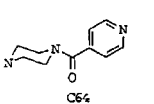
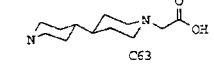
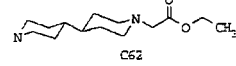
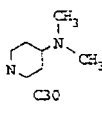
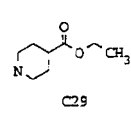
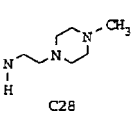
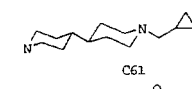
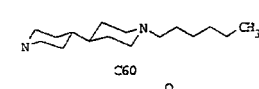
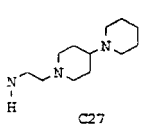
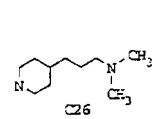
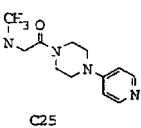
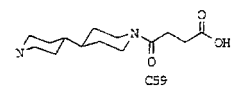
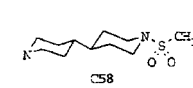
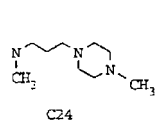
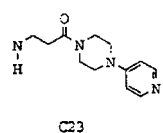
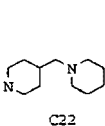
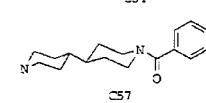
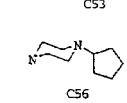
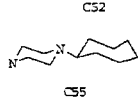
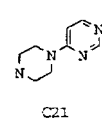
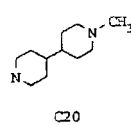
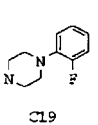
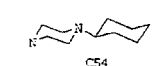
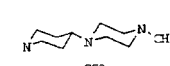
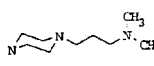
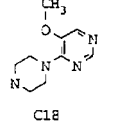
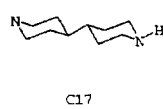
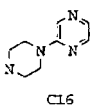
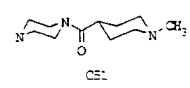
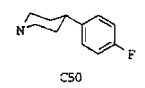
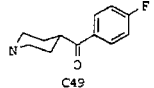
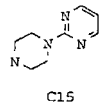
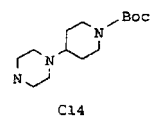
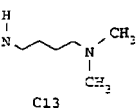
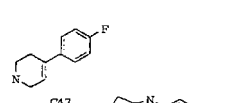
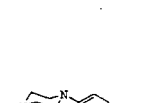
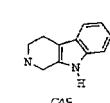
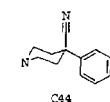
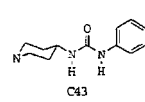
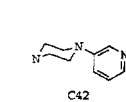
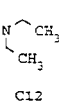
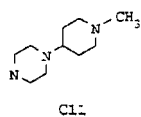
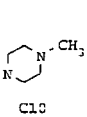
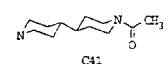
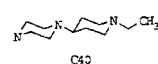
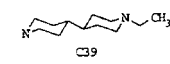
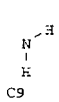
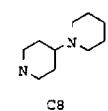
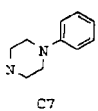
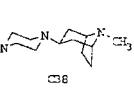
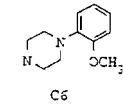
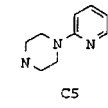
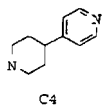
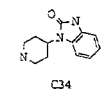
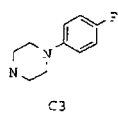
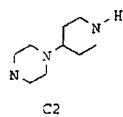
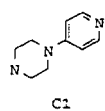
Значение используемых в примерах, составленных из букв и цифр символов следует из нижеприводимого обзора

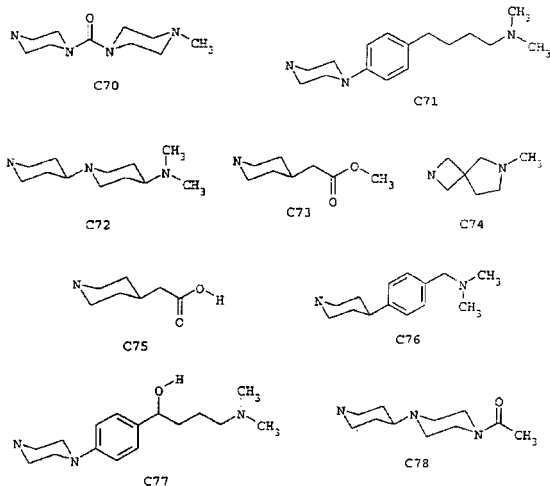








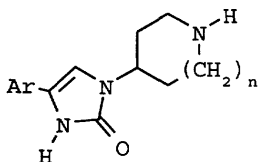




### А. Получение промежуточных соединений

Пример А1.

Получение соединений общей структуры



1,3-Дигидро-4-(3-метоксифенил)-1-(4-пиперидинил)-2Н-имидазол-2-он.

а). 4-[1,3-Дигидро-4-(3-метоксифенил)-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил]-1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперидин.

К смеси из 20,0 г (0,10 моль) 4-амино-1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперидина, 8,2 г (0,1 моль) безводного ацетата натрия и 150 мл дихлорметана при перемешивании и поддержании температуры реакции от 0 до +10°C прикапывают раствор 25,0 г (0,109 моль) 3-метоксифенацилбромида в 50 мл дихлорметана. Перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре, затем добавляют 19,5 г (0,296 моль) цианата натрия, 18 мл ледяной уксусной кислоты и 10 мл воды и перемешивают следующие 12 ч при комнатной температуре. Смесь вносят при перемешивании в 1 л смеси воды со льдом, дихлорметановую фазу отделяют, промывают двукратно по 200 мл водой, 5%-ным водным раствором гидрокарбоната натрия, 20%-ным водным раствором лимонной кислоты и вновь водой, сушат над сульфатом магния и выпаривают в вакууме. Остаток обрабатывают метанолом, выдерживают в течение ночи, выкристаллизовавшийся осадок отфильтровывают на нутче, тщательно промывают его трет-бутилметилэфиром и после высушивания в вакууме получают 11,5 г (30,8% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов. Масс-спектр:  $M^+ = 373$ .

Соответствующим образом получают следующие соединения:

(1) 4-[1,3-дигидро-4-фенил-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил]-1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперидин;

$R_f$ -значение: 0,51 (элюент 4);

(2) 4-[1,3-дигидро-4-(4-метоксифенил)-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил]-1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперидин;

выход: 23,8% от теоретически рассчитанного количества;

(3) 4-[1,3-дигидро-4-[3-(трифторметил)фенил]-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил]-1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперидин;

ИК-спектр (бромид калия): 1685,7  $\text{cm}^{-1}$  (карбонил);

(4) 4-[1,3-дигидро-5-метил-4-фенил-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил]-1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперидин;

$R_f$ -значение: 0,23 (дихлорметан/метанол в объемном соотношении 9:1);

ИК-спектр (бромид калия): 1687,6  $\text{cm}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 357$ ;

(5) 4-[1,3-дигидро-4-(3-нитрофенил)-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил]-1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперидин;

выход: 29,1% от теоретически рассчитанного количества;

масс-спектр:  $M^+ = 388$ ;

(6) 4-[4-(3-бромфенил)-1,3-дигидро-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил]-1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперидин;

выход: 13,1% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1685  $\text{cm}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 421/423$  (бром);

(7) 4-[1,3-дигидро-4,5-дифенил-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил]-1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперидин;

ИК-спектр (бромид калия): 1680, 1699  $\text{cm}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 419$ ;

(8) 4-[1,3-дигидро-4-(4-фторфенил)-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил]-1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперидин;

ИК-спектр (бромид калия): 1682  $\text{cm}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 388$ ;

(9) 4-[4-(4-бифенилил)-1,3-дигидро-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил]-1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперидин;

выход: 21,6% от теоретически рассчитанного количества; бесцветные кристаллы;

$R_f$ -значение: 0,6 (этилацетат);

ИК-спектр (бромид калия): 1681,8  $\text{cm}^{-1}$  (карбонил);

(10) 4-[1,3-дигидро-4-(2-нафтил)-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил]-1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперидин;

выход: 30% от теоретически рассчитанного количества; кристаллы;

ИК-спектр (бромид калия): 1679,9  $\text{cm}^{-1}$  (карбонил);

(11) 4-[1,3-дигидро-4-(2-метоксифенил)-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил]-1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперидин;

$R_f$ -значение: 0,86 (элюент 1);

(12) 4-[4-(3,4-дихлорфенил)-1,3-дигидро-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил]-1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперидин;

выход: 62% от теоретически рассчитанного количества; бесцветные кристаллы;

$R_f$ -значение: 0,34 (этилацетат);

ИК-спектр (бромид калия): 1687  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

(13) 4-[4-(3-хлорфенил)-1,3-дигидро-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил]-1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперидин;

выход: 21% от теоретически рассчитанного количества;

$R_f$ -значение: 0,6 (этилацетат/метанол в объемном соотношении 9:1);

(14) 4-[4-(1,3-дигидро-4-(3-гидроксифенил)-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил)-1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперидин];

выход: 60% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1682  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 359$ ;

(15) 4-[4-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-1,3-дигидро-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил]-1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперидин;

выход: 3,2% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1687,6  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

$R_f$ -значение: 0,95 (дихлорметан/метанол в объемном соотношении 9:1);

(16) 4-[4-(4-амино-3,5-дибромфенил)-1,3-дигидро-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил]-1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперидин;

выход: 4,6% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1684  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

$R_f$ -значение: 0,48 (элюент 4; готовые пластины для тонкослойной хроматографии ПОЛИГРАМ® СИЛ G/UV<sub>254</sub>; фирма Махерей-Нагель);

б). 1,3-Дигидро-4-(3-метоксифенил)-1-(4-пиперидинил)-2Н-имидазол-2-он.

Раствор 11,5 г (0,0308 моль) 4-[1,3-дигидро-4-(3-метоксифенил)-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил]-1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперидина в 150 мл дихлорметана смешивают с 15 мл трифторуксусной кислоты и затем перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, остаток обрабатывают водой и подщелачивают аммиаком до отчетливой щелочной реакции. Выпавший осадок отфильтровывают на нутче, тщательно промывают водой и высушивают в вакууме при температуре 50°C в течение ночи. Получают 7,0 г (83,1% от теоретически

рассчитанного количества) бесцветных кристаллов;

$R_f$ -значение: 0,2 (дихлорметан/метанол в объемном соотношении 9:1).

Соответствующим образом получают следующие соединения:

(1) 1,3-дигидро-4-фенил-1-(4-пиперидинил)-2Н-имидазол-2-он;

$R_f$ -значение: 0,48 (элюент 1; готовые пластины для тонкослойной хроматографии ПОЛИГРАМ® СИЛ G/UV<sub>254</sub>; фирма Махерей-Нагель);

ИК-спектр (бромид калия): 1672  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

(2) 1,3-дигидро-4-(4-метоксифенил)-1-(4-пиперидинил)-2Н-имидазол-2-он;

ИК-спектр (бромид калия): 1670  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 273$ ;

(3) 1,3-дигидро-4-[3-(трифторметил)фенил]-1-(4-пиперидинил)-2Н-имидазол-2-он;

ИК-спектр (бромид калия): 1687,6  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

(4) 1,3-дигидро-5-метил-4-фенил-1-(4-пиперидинил)-2Н-имидазол-2-он;

выход: 76,2% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1679,9  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 257$ ;

(5) 1,3-дигидро-4-(3-нитрофенил)-1-(4-пиперидинил)-2Н-имидазол-2-он;

выход: 94% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1677,8  $\text{см}^{-1}$  (карбонил); 1137,8, 1197,6, 1349,9  $\text{см}^{-1}$  (нитро-группа);

(6) 4-(3-бромфенил)-1,3-дигидро-1-(4-пиперидинил)-2Н-имидазол-2-он;

выход: количественный;

ИК-спектр (бромид калия): 1676  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

(7) 1,3-дигидро-4,5-дифенил-1-(4-пиперидинил)-2Н-имидазол-2-он;

ИК-спектр (бромид калия): 1670  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 319$ ;

(8) 1,3-дигидро-4-(4-фторфенил)-1-(4-пиперидинил)-2Н-имидазол-2-он;

выход: 30% от теоретически рассчитанного количества;

$R_f$ -значение: 0,2 (элюент: этилацетат/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 9:1:0,3);

ИК-спектр (бромид калия): 1682  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

(9) 4-(4-бифенилил)-1,3-дигидро-1-(4-пиперидинил)-2Н-имидазол-2-он;

выход: количественный;

ИК-спектр (бромид калия) трифторацетата: 1679,9  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

(10) 1,3-дигидро-4-(2-нафтил)-1-(4-пиперидинил)-2Н-имидазол-2-он;  
выход: 28,2% от теоретически рассчитанного количества;

$R_f$ -значение: 0,03 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия) трифторацетата: 1678  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

(11) 7-(2-метоксифенил)-1-(4-пиперидинил)-2Н-имидазол-2-он;

выход: 18,8% от теоретически рассчитанного количества;

$R_f$ -значение: 0,22 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия) трифторацетата: 1681,6  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

(12) 4-(3,4-дихлорфенил)-1,3-дигидро-1-(4-пиперидинил)-2Н-имидазол-2-он;

выход: количественный;

ИК-спектр (бромид калия) трифторацетата: 3197  $\text{см}^{-1}$  (иминогруппа); 1685  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

(13) 4-(3-хлорфенил)-1,3-дигидро-1-(4-пиперидинил)-2Н-имидазол-2-он;

выход: 98% от теоретически рассчитанного количества;

$R_f$ -значение: 0,25 (элюент: этилацетат/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 9:1:0,3);

(14) 1,3-дигидро-4-(3-гидроксифенил)-1-(4-пиперидинил)-2Н-имидазол-2-он;

выход: 90% от теоретически рассчитанного количества;

$R_f$ -значение: 0,075 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия): 1670  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 259$ ;

(15) 4-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-1,3-дигидро-1-(4-пиперидинил)-2Н-имидазол-2-он;

выход: 71% от теоретически рассчитанного количества;

$R_f$ -значение: 0,15 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия): 1701  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 379$ ;

(16) 4-(4-амино-3,5-дибромфенил)-1,3-дигидро-1-(4-пиперидинил)-2Н-имидазол-2-он;

выход: 44% от теоретически рассчитанного количества;

$R_f$ -значение: 0,71 (элюент 1; готовые пластины для тонкослойной хроматографии ПОЛИГРАМ® СИЛ G/UV<sub>254</sub>; фирма Махерей-Нагель);

ИК-спектр (бромид калия): 1676  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

Пример А2. 2,4-Дигидро-5-фенил-2-(4-пиперидинил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он.

а). 1-(9Н-Флуорен-9-илметоксикарбонил)-4-пиперидинон-(1,1-диметилэтоксикарбонил)гидразон.

Смесь из 16,0 г (0,05 моль) 1-(9Н-флуорен-9-илметоксикарбонил)-4-пиперидинона, 7,25 г (0,055 моль) трет-бутилового эфира гидразин-муравьиной кислоты и 250 мл этанола кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Раство-

ритель отгоняют в вакууме, полученный маслянистый остаток растирают с диэтиловым эфиром, образующийся при этом кристаллический осадок отфильтровывают на нутче и дополнительно промывают небольшим количеством диэтилового эфира. После высушивания продукта в вакууме получают 21,7 г (99,7% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов. Температура плавления: от 156 до 158°C (разложение).

б). N-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-N'-[1-(9Н-флуорен-9-илметоксикарбонил)-4-пиперидинил]гидразин.

Раствор 21,7 г (0,05 моль) 1-(9Н-флуорен-9-илметоксикарбонил)-4-пиперидинон-(1,1-диметилэтоксикарбонил)гидразона в 200 мл ледяной уксусной кислоты гидрируют в присутствии 2,0 г диоксида платины при комнатной температуре и давлении водорода 3 бара вплоть до поглощения рассчитанного объема водорода. Катализатор отфильтровывают, фильтрат концентрируют в вакууме и остаток растворяют в небольшом количестве диэтилового эфира. Выделившийся после выдерживания при комнатной температуре в течение 3 ч кристаллизат отфильтровывают на нутче и высушивают в вакууме при комнатной температуре. Получают 21,8 г (99,6% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

Температура плавления: от 135 до 137°C;

$R_f$ -значение: 0,235 (элюент 3);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 438$ .

в). [1-(9Н-Флуорен-9-илметоксикарбонил)-4-пиперидинил]гидразингидрохлорид.

21,8 г (0,0498 моль) N-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-N'-[1-(9Н-флуорен-9-илметоксикарбонил)-4-пиперидинил]гидразина растворяют в 100 мл трифторуксусной кислоты и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Избыточное количество трифторуксусной кислоты удаляют в вакууме, остаток растворяют в 50 мл воды и подщелачивают с помощью 10%-ного водного раствора карбоната натрия. Экстрагируют полностью дихлорметаном, объединенные экстракты сушат над сульфатом магния и выпаривают их в вакууме. Таким образом полученный остаток обрабатывают этилацетатом и путем добавления раствора хлороводорода в диэтиловом эфире переводят в гидрохлорид. После перекристаллизации из безводного этанола получают 6,2 г (33,3% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

Температура плавления: от 160 до 162°C;

элементный анализ для  $C_{20}H_{23}N_3O_2 \cdot HCl$  (373,88): рассчитано, %: С 64,25, Н 6,47, N 11,24, Cl 9,48, найдено, %: 64,14 6,46 10,99 9,46.

г). 2,4-Дигидро-5-фенил-2-[1-(9Н-флуорен-9-илметоксикарбонил)-4-пиперидинил]-3Н-1,2,4-триазол-3-он.

Растворы 5,56 г (0,0165 моль) [1-(9Н-флуорен-9-илметоксикарбонил)-4-пиперидинил]

гидразина в 60 мл тетрагидрофурана и 3,7 г (0,0177 моль) N-(этоксикарбонил)бензтионамида в 30 мл тетрагидрофурана объединяют и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, причем выделяется сероводород. Растворитель отгоняют в вакууме, полученный маслянистый остаток кипятят с небольшим количеством ацетонитрила. Охлаждают, дополнительно охлаждают снаружи с помощью смеси воды со льдом и выделившийся осадок отфильтровывают на нутче. Получают 4,0 г (52% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

Температура плавления: 142°C;

R<sub>f</sub>-значение: 0,38 (элюент 4);

ИК-спектр (бромид калия): 1685,7 см<sup>-1</sup> (карбонил).

д). 2,4-Дигидро-5-фенил-2-(4-пиперидинил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он.

Смесь из 9,0 г (0,0193 моль) 2,4-дигидро-5-фенил-2-[1-(9Н-флуорен-9-илметоксикарбонил)-4-пиперидинил]-3Н-1,2,4-триазол-3-она, 50 мл тетрагидрофурана и 70 мл диэтиламина перемешивают при комнатной температуре вплоть до окончания реакции, за протеканием которой следят с помощью тонкослойной хроматографии. Растворитель удаляют в вакууме, полученный остаток смешивают с 300 мл воды и в течение 30 мин обрабатывают ультразвуком. Отфильтровывают на нутче от нерастворимых частей и водный фильтрат выпаривают в вакууме. Таким образом полученный остаток кипятят с небольшим количеством метанола и после охлаждения отфильтровывают на нутче. После высушивания получают 0,58 г (12,3% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

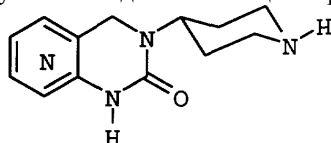
Температура плавления: 294°C (разложение);

R<sub>f</sub>-значение: 0,1 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия): 1681,8 см<sup>-1</sup> (карбонил).

Пример А3.

Получение соединений общей структуры



3,4-Дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(1Н)-пиридо[2,3-д]пиримидинон.

а). N-(2-пиридинил)-2,2-диметилпропанамид.

К раствору 94,1 г (1,0 моль) 2-аминопиридина и 173 мл (1,25 моль) триэтиламина в 400 мл дихлорметана при наружном охлаждении смесью воды со льдом прикапывают раствор 132,5 г (1,099 моль) пивалоилхлорида в 150 мл дихлорметана. Перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре и отфильтровывают от образовавшегося триэтиламингидрохлорида. Фильтрат промывают водой

и двукратно с помощью 5%-ного водного раствора гидрокарбоната натрия, затем сушат над сульфатом натрия. После обычной обработки получают 157,5 г (88,4% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

Температура плавления: от 74 до 76°C.

Соответствующим образом получают N-(4-пиридинил)-2,2-диметилпропанамид;

выход: 74% от теоретически рассчитанного количества;

температура плавления: от 137 до 140°C (диизопропиловый эфир);

ИК-спектр (бромид калия): 1687 см<sup>-1</sup> (карбонил).

б). N-(3-формил-2-пиридинил)-2,2-диметилпропанамид.

При поддержании температуры реакции -78°C к раствору 89,1 г (0,5 моль) N-(2-пиридинил)-2,2-диметилпропанамид в 300 мл безводного тетрагидрофурана прикапывают 781 мл (1,25 моль) 1,6М раствора н-бутиллития в н-гексане. Смесь оставляют медленно нагреваться до температуры 0°C и перемешивают в течение 3 ч при этой температуре. Затем снова охлаждают до температуры -78°C и при поддержании этой температуры прикапывают раствор 109,6 г (1,5 моль) диметилформамида в 150 мл безводного тетрагидрофурана. Доводят до температуры 0°C и смесь затем при перемешивании вносят в 1 л смеси воды со льдом. Сначала подкисляют с помощью 12%-ной водной соляной кислоты, затем подщелачивают путем добавления твердого карбоната калия и экстрагируют полностью диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные экстракты сушат над сульфатом натрия и выпаривают. Кристаллический остаток после перекристаллизации из диизопропилового эфира имеет температуру плавления 83°C.

Выход: 94,0 г (91,2% от теоретически рассчитанного количества).

Соответствующим образом получают следующие соединения:

(1) N-(4-формил-3-пиридинил)-2,2-диметилпропанамид;

выход: 52% от теоретически рассчитанного количества;

R<sub>f</sub>-значение: 0,5 (дихлорметан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 90:10:0,1);

ИК-спектр (бромид калия) гидрохлорида: 1695 см<sup>-1</sup> (карбонил);

масс-спектр: M<sup>+</sup> = 206;

(2) N-(3-формил-4-пиридинил)-2,2-диметилпропанамид.

Полученное с количественным выходом красноватое масло без последующей очистки подвергают дальнейшей обработке.

в). N-[3-[[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]амино]метил]-2-пиридинил]-2,2-диметилпропанамид.

Раствор 8,2 г (0,0398 моль) N-(3-формил-2-пиридинил)-2,2-диметилпропанамид и 7,6 г

(0,04 моль) 4-амино-1-(фенилметил)пиперидина в 80 мл метанола порциями смешивают в целом с 1,7 г (0,045 моль) натрийборгидрида и в целом в течение 24 ч кипятят с обратным холодильником. Растворитель удаляют в вакууме, остаток распределяют между водой и этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют. Остаток растирают с диизопропиловым эфиром и отфильтровывают на нутче. Получают 6,0 г (39,6% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

Температура плавления: 138°C.

Соответствующим образом получают следующие соединения:

(1) N-[4-[[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]амино]метил]-3-пиридинил]-2,2-диметилпропанамид;

выход: 94% от теоретически рассчитанного количества;

R<sub>f</sub>-значение: 0,4 (дихлорметан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 90:10:0,1); желтоватое масло без дальнейшей очистки используют в следующей стадии;

(2) N-[3-[[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]амино]метил]-4-пиридинил]-2,2-диметилпропанамид;

выход: 11,6% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1689 см<sup>-1</sup> (карбонил).

г). 2-Амино-3-[[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]амино]метил]пирдин.

Смесь из 6,0 г (0,0158 моль) N-[3-[[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]амино]метил]-2-пиридинил]-2,2-диметилпропанамид и 100 мл концентрированной соляной кислоты кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч, затем выпаривают в вакууме, полученный остаток растворяют в небольшом количестве воды и подщелачивают путем добавления твердого карбоната калия. Экстрагируют полностью этилацетатом, объединенные экстракты сушат над сульфатом натрия и выпаривают их в вакууме. Остаток тщательно растирают с диизопропиловым эфиром и получают 4,2 г (89,7% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

Температура плавления: 114°C.

Соответствующим образом получают следующие соединения:

(1) 3-амино-4-[[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]амино]метил]пирдин;

выход: 96% от теоретически рассчитанного количества;

R<sub>f</sub>-значение: 0,42 (дихлорметан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 90:10:0,1);

желтоватое масло без дальнейшей очистки используют в следующей стадии;

(2) 4-амино-3-[[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]амино]метил]пирдин;

выход: количественный;

желтоватое масло без дальнейшей очистки используют в следующей стадии.

д). 3,4-Дигидро-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2(1H)-пиридо[2,3-d]пиримидинон.

Смесь из 4,2 г (0,0142 моль) 2-амино-3-[[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]амино]метил]пиридина, 2,4 г (0,0148 моль) N,N'-карбонилдиимидазола и 50 мл диметилформамида в течение 30 мин нагревают при температуре 100°C. Еще теплую смесь вносят при перемешивании в 300 мл смеси воды со льдом, выпавший осадок отфильтровывают на нутче и перекристаллизуют из ацетонитрила. После высушивания в вакууме получают 4,5 г (98,3% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

Температура плавления: 187°C.

Соответствующим образом получают следующие соединения:

(1) 3,4-дигидро-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2(1H)-пиридо[3,4-d]пиримидинон;

бесцветные кристаллы;

выход: 33% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1676 см<sup>-1</sup> (карбонил);

масс-спектр: M<sup>+</sup> = 322;

(2) 3,4-дигидро-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2(1H)-пиридо[4,3-d]пиримидинон;

температура плавления: 155°C (разложение);

выход: 99% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1680 см<sup>-1</sup> (карбонил).

е). 3,4-Дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(1H)-пиридо[2,3-d]пиримидинон.

Раствор 4,7 г (0,0146 моль) 3,4-дигидро-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2(1H)-пиридо[2,3-d]пиримидинона в 50 мл метанола при температуре 50°C и в присутствии 2,0 г 20%-ного палладия-на-угле гидрируют вплоть до прекращения поглощения водорода. После удаления катализатора и растворителя получают 3,3 г (97,3% от теоретически рассчитанного количества) бесцветного масла.

R<sub>f</sub>-значение: 0,35 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия): 1660,6 см<sup>-1</sup> (карбонил).

Соответствующим образом получают следующие соединения:

(1) 3,4-дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(1H)-пиридо[3,4-d]пиримидинон; бесцветные кристаллы;

выход: 95% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1662 см<sup>-1</sup> (карбонил);

масс-спектр: M<sup>+</sup> = 232;



(2) 3,4-дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(1H)-пиридо[4,3-d]пиримидин; желтоватая смола;  
выход: 97% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1672 см<sup>-1</sup> (карбонил);

R<sub>f</sub>-значение: 0,12 (элюент 1).

Пример А4. Метилловый эфир 3,4-дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(1H)-оксохиназолин-7-карбоновой кислоты.

а). (Е)-1-(диметиламино)-2-[4-(метоксикарбонил)-2-нитрофенил]этен.

Смесь из 98,3 г (0,504 моль) метилового эфира 4-метил-3-нитробензойной кислоты, 78,0 г (0,655 моль) N,N-диметилформамиддиметилацетата и 1 л диметилформамида нагревают при температуре 140°C в течение 3 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток тщательно растирают с 1 л метанола. После высушивания в вакууме получают 119,5 г (94,7% от теоретически рассчитанного количества) красного аморфного вещества, которое без последующей очистки подвергают дальнейшей обработке.

б). 4-(Метоксикарбонил)-2-нитробензальдегид.

К смеси из 119,5 г (0,478 моль) (Е)-1-(диметиламино)-2-[4-(метоксикарбонил)-2-нитрофенил]этена и 1,3 л смеси воды с тетрагидрофураном в объемном соотношении 1:1 порциями добавляют 308,0 г (1,44 моль) метапериодата натрия, причем путем наружного охлаждения с помощью смеси воды со льдом температуру реакции поддерживают ниже +30°C. Смесь перемешивают еще в течение 2,5 ч при комнатной температуре и затем ее фильтруют. Осадок тщательно промывают этилацетатом. Органическую фазу отделяют, водную фазу экстрагируют полностью этилацетатом. Объединенные этилацетатные фазы сушат над сульфатом натрия и выпаривают в вакууме. Кристаллизующееся спустя один день масло без последующей очистки подвергают дальнейшей обработке.

Выход: 87 г (87% от теоретически рассчитанного количества).

в). Метилловый эфир 4-[[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]амино]метил]-3-нитробензойной кислоты.

К раствору 41,0 г (0,215 моль) 4-амино-1-(фенилметил)пиперидина и 45,0 г (0,215 моль) 4-(метоксикарбонил)-2-нитробензальдегида в 1 л метанола при комнатной температуре порциями добавляют 8,3 г (0,22 моль) натрийборгидрида и затем в течение 30 мин перемешивают при той же температуре. Смесь вносят при перемешивании в 1 л смеси воды со льдом и экстрагируют полностью трет-бутилметилловым эфиром. Объединенные экстракты сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, остаток растворяют по возможности в незначительном количестве метанола и путем обработ-

ки с помощью раствора хлороводорода в метаноле переводят в гидрохлорид. Кристаллическую соль отфильтровывают на нутче, промывают метанолом и диэтиловым эфиром, затем растворяют в воде и подщелачивают насыщенным водным раствором карбоната калия. Полученную смесь экстрагируют полностью этилацетатом, объединенные этилацетатные экстракты сушат над сульфатом натрия и выпаривают. Получают 58,2 г (70,6% от теоретически рассчитанного количества) желто-красного масла, которое без последующей очистки подвергают дальнейшей обработке.

г). Метилловый эфир 3-амино-4-[[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]амино]метил]бензойной кислоты.

Раствор 58,0 г (0,151 моль) метилового эфира 4-[[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]амино]метил]-3-нитробензойной кислоты в 800 мл метанола гидрируют в присутствии 10 г 5%-ного родия-на-угле в течение 7 ч при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывают, фильтрат выпаривают в вакууме. Получают 50,0 г (93,7% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов, которые без последующей очистки подвергают дальнейшей обработке.

д). Метилловый эфир 3,4-дигидро-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2(1H)-оксохиназолин-7-карбоновой кислоты.

Получают согласно методике примера А3д) из метилового эфира 3-амино-4-[[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]амино]метил]бензойной кислоты и N,N'-карбонилдимидазола.

Выход: 66,3% от теоретически рассчитанного количества;

слабо желтоватые кристаллы;

ИК-спектр (бромид калия): 1714,6, 1664,5 см<sup>-1</sup> (карбонил).

е). Метилловый эфир 3,4-дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(1H)-оксохиназолин-7-карбоновой кислоты.

Раствор 35,5 г (0,0936 моль) метилового эфира 3,4-дигидро-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2(1H)-оксохиназолин-7-карбоновой кислоты в 400 мл метанола гидрируют в присутствии 5 г 10%-ного палладия-на-угле в течение 5 ч при температуре 50°C. Катализатор отфильтровывают, фильтрат выпаривают в вакууме. Остаток растирают со 150 мл этилацетата и затем отфильтровывают на нутче. После высушивания в вакууме получают 20,4 г (75,3% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов, которые без последующей очистки подвергают дальнейшей обработке.

ИК-спектр (бромид калия): 1718,5, 1672,2 см<sup>-1</sup> (карбонил).

Аналогичным образом получают следующие соединения:

(1) 3,4-дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(1H)-хиназолин;

$R_f$ -значение: 0,3 (элюент 1);  
ИК-спектр (бромид калия): 1662,5  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

(2) 3,4-дигидро-8-метокси-3-(4-пиперидинил)-2(1H)-хиназолинон;

$R_f$ -значение: 0,35 (элюент 1);

(3) 3,4-дигидро-6,7-диметокси-3-(4-пиперидинил)-2(1H)-хиназолинон;

$R_f$ -значение: 0,40 (элюент 1).

Пример А5. 3,4-Дигидро-3-(4-пиперидинил)-1H-тиено[3,4-d]пиримидин-2-он трифтор-ацетат.

а). Метилловый эфир 4-(этоксикарбонил-амино)тиофен-3-карбоновой кислоты.

Смесь из 50,0 г (0,258 моль) гидрохлорида метилового эфира 4-аминотиофен-3-карбоновой кислоты, 700 мл толуола, 26 г (0,257 моль) триэтиламина и 27 мл (0,283 моль) этилового эфира хлоругольной кислоты в течение 5 ч кипятят с обратным холодильником. Отфильтровывают от нерастворимых частей, фильтрат выпаривают в вакууме и остаток перекристаллизуют из петролейного эфира. Получают 59,0 г (99,8% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

Температура плавления: 52°C.

Соответствующим образом из метилового эфира 3-аминотиофен-2-карбоновой кислоты и этилового эфира хлоругольной кислоты получают кристаллический метилловый эфир 3-(этоксикарбониламино)тиофен-2-карбоновой кислоты.

Выход: 98,7% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1739,7, 1622  $\text{см}^{-1}$  (карбонил; двойная углерод-углеродная связь).

б). 4-(Этоксикарбониламино)тиофен-3-карбоксальдегид.

К охлажденной льдом суспензии 12,9 г (0,34 моль) литийалюминийгидрида в 800 мл трет-бутилметилового эфира при температуре реакции примерно 0°C прикапывают раствор 59,1 г (0,258 моль) метилового эфира 4-(этоксикарбониламино)тиофен-3-карбоновой кислоты в 200 мл трет-бутилметилового эфира, смесь затем перемешивают еще в течение 2 ч при температуре 10°C. После этого последовательно прикапывают 13 мл воды, 13 мл 2N. водного раствора гидроксида натрия и 39 мл воды и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Отфильтровывают, к фильтрату порциями и при перемешивании добавляют 500 г активированного диоксида марганца. По окончании реакции, за протеканием которой следят с помощью тонкослойной хроматографии, снова отфильтровывают, затем фильтрат выпаривают в вакууме. Затвердевающий в виде кристаллов остаток без последующей очистки подвергают дальнейшей обработке.

Выход: 28,2 г (54,9% от теоретически рассчитанного количества).

Соответствующим образом из метилового эфира 3-(этоксикарбониламино)тиофен-2-карбоновой кислоты получают 3-(этоксикарбониламино)тиофен-2-карбоксальдегид.

Выход: 71,9% от теоретически рассчитанного количества.

в). 4-[[[1-(1,1-Димилэтоксикарбонил)-4-пиперидинил]амино]метил]-3-(этоксикарбониламино)тиофен.

Смесь из 28,2 г (0,142 моль) 4-(этоксикарбониламино)тиофен-3-карбоксальдегида, 28,2 г (0,141 моль) 4-амино-1-(1,1-димилэтоксикарбонил)пиперидина и 300 мл толуола при применении водоотделителя кипятят с обратным холодильником вплоть до прекращения выделения воды. Растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в 300 мл метанола и при комнатной температуре порциями смешивают с 5,5 г (0,145 моль) натрийборгидрида. Перемешивают еще в течение 1 ч при комнатной температуре, затем выпаривают в вакууме и остаток распределяют между водой и трет-бутилметилловым эфиром. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют в вакууме. Маслянистый остаток без очистки подвергают дальнейшей обработке.

Выход: 54,0 г (99,9% от теоретически рассчитанного количества).

Соответствующим образом из 3-(этоксикарбониламино)тиофен-2-карбоксальдегида, 4-амино-1-(1,1-димилэтоксикарбонил)пиперидина и натрийборгидрида получают 2-[[[1-(1,1-димилэтоксикарбонил)-4-пиперидинил]амино]метил]-3-(этоксикарбониламино)тиофен.

Выход: 100% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1728,1, 1693,4  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

г). 3,4-Дигидро-3-[1-(1,1-димилэтоксикарбонил)-4-пиперидинил]-1H-тиено[3,4-d]-пиримидин-2-он.

Раствор 54,0 г (0,141 моль) 4-[[[1-(1,1-димилэтоксикарбонил)-4-пиперидинил]амино]метил]-3-(этоксикарбониламино)тиофена в 300 мл диметилформамида в течение 4 ч кипятят с обратным холодильником. По окончании реакции, за протеканием которой следят с помощью тонкослойной хроматографии, еще теплую реакционную смесь вносят при перемешивании в 1 л смеси воды со льдом. Кристаллический осадок отфильтровывают на нутче и высушивают в сушильном шкафу с циркуляцией воздуха при температуре 30°C.

Выход: 47,5 г (99,8% от теоретически рассчитанного количества).

Соответствующим образом из 2-[[[1-(1,1-димилэтоксикарбонил)-4-пиперидинил]амино]метил]-3-(этоксикарбониламино)тиофена получают 3,4-дигидро-3-[1-(1,1-димилэтоксикарбонил)-4-пиперидинил]-1H-тиено[3,2-d]пиримидин-2-он.

Выход: 71% от теоретически рассчитанного количества; бесцветные кристаллы; температура плавления: 200°C (ацетонитрил);

ИК-спектр (бромид калия): 1683,8, 1654,8  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

д). 3,4-Дигидро-3-(4-пиперидинил)-1Н-тиено[3,4-*d*]пиримидин-2-он-трифторацетат.

Смесь 10,0 г (0,0296 моль) 3,4-дигидро-3-[1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-4-пиперидинил]-1Н-тиено[3,4-*d*]пиримидин-2-она и 50 мл трифторуксусной кислоты перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Получаемый после удаления избыточного количества трифторуксусной кислоты остаток растирают с диэтиловым эфиром и отфильтровывают на нутче. Получают 5,8 г (55,8% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов, которые используют без дальнейшей очистки.

ИК-спектр (бромид калия): 1664,5  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

Соответствующим образом из 3,4-дигидро-3-[1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-4-пиперидинил]-1Н-тиено[3,2-*d*]пиримидин-2-она и трифторуксусной кислоты получают кристаллический 3,4-дигидро-3-(4-пиперидинил)-1Н-тиено[3,2-*d*]пиримидин-2-он-трифторацетат.

Выход: 100% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1685,7, 1656,8  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

Пример А6. 3,4-Дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(1Н)-хинолингидрохлорид.

Смесь из 1,1 г (4,949 ммоль) 3-(4-пиперидинил)-2(1Н)-хинолона (D.R. Bragg и D.G. Wibberley, J. Chem. Soc., 5074-5077 [1961]), 100 мл этанола, 5 мл (5 ммоль) 1Н. соляной кислоты и 0,2 г диоксида платины гидрируют в течение 4 ч при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывают, фильтрат выпаривают в вакууме, остаток растирают с изопропанолом. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают на нутче, промывают изопропанолом и диэтиловым эфиром и высушивают в вакууме.

Выход: 0,64 г (56,2% от теоретически рассчитанного количества); ИК-спектр (бромид калия): 1666,4  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 230$ ;

$m/e = 146,84$ .

Пример А7. 3-(4-Пиперидинил)-2(1Н)-хинолон.

Смесь из 8,6 г (0,0387 моль) 3-(4-пиперидинил)-2(1Н)-хинолона, 1,2 л этанола, 39 мл (0,039 моль) 1Н. соляной кислоты и 8,0 г 10%-ного палладия-на-угле гидрируют при температуре 40°C вплоть до поглощения примерно 0,08 моль водорода. Смесь освобождают от катализатора, фильтрат выпаривают в вакууме, остаток обрабатывают с помощью 200 мл воды и подщелачивают аммиаком, добавляя хлорид натрия вплоть до насыщения и непрерывно экс-

трагируют дихлорметаном при использовании перфоратора. Дихлорметановую фазу выпаривают, получаемый остаток отделяют от побочных продуктов посредством хроматографической обработки на силикагеле при использовании элюента 1 для элюирования. Пригодные фракции объединяют, растворитель удаляют, остаток растворяют в небольшом количестве изопропанола и с помощью раствора хлороводорода в этаноле переводят в гидрохлорид. Бесцветные кристаллы.

Выход: 2,68 г (26,2% от теоретически рассчитанного количества);

масс-спектр:  $M^+ = 228$ ;

ИК-спектр (бромид калия): 1651  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

Пример А8. 5-Хлор-3,4-дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(1Н)-хиназолинон.

Охлажденный льдом раствор 6,3 г (0,0177 моль) 5-хлор-3,4-дигидро-3[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2(1Н)-хиназолинона (получают согласно методике примера А4д)) в 50 мл дихлорметана при поддержании температуры реакции 0°C по каплям смешивают с 3,34 г (0,0234 моль)  $\alpha$ -хлорэтилового эфира хлоругольной кислоты, после чего медленно доводят до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, остаток обрабатывают с помощью 50 мл метанола и в течение 4 ч кипятят с обратным холодильником. После охлаждения, образовавшийся бесцветный осадок отфильтровывают на нутче.

Выход: 2,0 г (42,5% от теоретически рассчитанного количества);

ИК-спектр (бромид калия): 1666,4  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

Пример А9. 6-Бром-3,4-дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(1Н)-хиназолинонгидробромид.

К раствору 6,16 г (0,075 моль) ацетата натрия и 11,565 г (0,05 моль) 3,4-дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(1Н)-хиназолинона в смеси из 150 мл ледяной уксусной кислоты и 35 мл воды, при перемешивании и поддержании температуры реакции от 13 до 15°C, прикапывают раствор 8,8 г (0,055 моль) безводного брома в 20 мл ледяной уксусной кислоты. Отфильтровывают и фильтрат выпаривают в вакууме. С целью удаления неорганических составных частей, остаток пятикратно обрабатывают дихлорметаном, отфильтровывают и выпаривают, используя каждый раз по 50 мл дихлорметана, затем растирают с небольшим количеством ацетонитрила, причем происходит кристаллизация. Отфильтровывают на нутче, промывают смесью ацетонитрила с диэтиловым эфиром в объемном соотношении 1:1 и после высушивания в вакууме получают 5,5 г бесцветных кристаллов с температурой плавления 288°C (разложение). Путем обработки маточных растворов получают следующие 4,5 г вещества с такой же характеристикой.

Общий выход: 10,0 г (51% от теоретически рассчитанного количества);

элементный анализ для  $C_{13}H_{17}Br_2N_3O$  (391,10):

рассчитано, %: С 39,92, Н 4,38, Вг 40,86, N 10,74,

найдено, %: С 39,72, Н 4,36, Вг 41,56, N 10,24;

ИК-спектр (бромид калия): 1670,3  $cm^{-1}$  (карбонил).

Пример А10. 3-(4-Пиперидинил)-2,4(1Н, 3Н)-хиназолиндион.

а). 2-Амино-N-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]бензамид.

К охлажденному льдом раствору 28 мл (134 ммоль) 4-амино-1-(фенилметил)пиперидина в 200 мл тетрагидрофурана порциями добавляют 21,9 г (134 ммоль) ангидрида изатиновой кислоты. Образовавшуюся суспензию перемешивают в течение 2,5 ч при комнатной температуре и в течение 2,5 ч при температуре кипения с обратным холодильником, затем растворитель удаляют. Остаток растворяют в 100 мл горячего этанола, образовавшийся раствор после добавления 5 г активированного угля отфильтровывают в горячем состоянии. Полученную после охлаждения совокупность кристаллов и маточного раствора отфильтровывают на нутче, промывают диизопропиловым эфиром и высушивают в вакууме при температуре 50°C. Получают 28,3 г бесцветных кристаллов. Из объединенных маточных растворов выделяют следующие 5,1 г продукта с такой же характеристикой. Общий выход: 33,4 г (89,6% от теоретически рассчитанного количества);

ИК-спектр (бромид калия): 1620  $cm^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 309$ .

б). 3-[1-(Фенилметил)-4-пиперидинил]-2,4(1Н,3Н)-хиназолиндион.

Получают согласно методике примера А3д) из 2-амино-N-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]бензамида и N,N'-карбонилдиимидазола. Бесцветные кристаллы.

Выход: 97,8% от теоретически рассчитанного количества;

температура плавления: 223°C;

ИК-спектр (бромид калия): 1720, 1647  $cm^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 335$ .

в). 3-(4-Пиперидинил)-2,4(1Н,3Н)-хиназолиндион.

Получают согласно методике примера А3е) из 3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2,4(1Н,3Н)-хиназолиндиона путем гидрогенолиза в присутствии палладия-на-угле.

Выход: 70% от теоретически рассчитанного количества;

$R_f$ -значение: 0,075 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия): 1703, 1657  $cm^{-1}$  (карбонил).

Пример А11.

3,4-Дигидро-3-[1-(4-пиперидинил)-4-пиперидинил]-2(1Н)-хиназолин.

а). 3,4-Дигидро-3-[1-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-4-пиперидинил]-2(1Н)-хиназолин.

Смесь из 5,75 г (0,0249 моль) 3,4-дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(1Н)-хиназолинона, 4,75 г (0,0251 моль) 1-(фенилметил)-4-пиперидинона и 100 мл этанола в течение 30 мин обрабатывают в ультразвуковой бане, затем смешивают с 9,5 мл (0,031 моль) тетраизопрпилата титана, причем спустя 10 мин образуется совокупность кристаллов и маточного раствора. После этого, при дальнейшем применении ультразвуковой бани нагревают в течение 2,5 ч максимально при температуре 35°C, затем охлаждают до комнатной температуры и порциями добавляют 1,05 г (0,0167 моль) натрийцианборгидрида, причем с помощью разбавленного раствора хлороводорода в метаноле поддерживают рН-значение в интервале от 5 до 6 и выдерживают в течение 24 ч при комнатной температуре. Спустя это время снова добавляют 1,05 г (0,0167 моль) натрийцианборгидрида и поступают, как указано выше. Спустя, в целом, время протекания реакции 48 ч реакционную смесь подвергают разложению путем добавления воды и обрабатывают как обычно. Выпавший в осадок сырой продукт очищают посредством хроматографической обработки на колонке с силикагелем при использовании элюента 4 для элюирования. Получают 7,05 г (70% от теоретически рассчитанного количества) бесцветного кристаллического вещества.

Соответствующим образом из тропинона и 1-(фенилметил)пиперазина получают экзо-4-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-(фенилметил)пиперазин.

Бесцветное аморфное вещество.

Выход: 48,9% от теоретически рассчитанного количества;

$R_f$ -значение: 0,36 (элюент 1).

б) 3,4-Дигидро-3-[1-(4-пиперидинил)-4-пиперидинил]-2(1Н)-хиназолин.

Получают согласно методике примера А3е) из 3,4-дигидро-3-[1-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-4-пиперидинил]-2(1Н)-хиназолинона путем гидрогенолиза, однако, при использовании катализатора Перлманса.

Бесцветные кристаллы.

Выход: 92% от теоретически рассчитанного количества;

$R_f$ -значение: 0,48 (готовые пластины для тонкослойной хроматографии ПОЛИГРАМ® СИЛ G/UV<sub>254</sub>; фирма Махерей-Нагель;

элюент: дихлорметан/метанол/циклогексан/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 68:20:10:5);

ИК-спектр (бромид калия): 1660,6  $cm^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 314$ .

Пример А12. 3-(4-Пиперидинил)-3,4,4а,5,6,7,8,8а-октагидро-2(1Н)-хиназолинонацетат.

Раствор 5,0 г (17,17 ммоль) 3,4-дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(1Н)-хиназолинонацетата в 70 мл метанола гидрируют в присутствии 1,0 г катализатора на основе полутораоксида родия и гидрата диоксида платины (46,45% родия; 20,15% платины) и при комнатной температуре вплоть до прекращения поглощения водорода. Удаляют катализатор и растворитель, остаток растирают с 10 мл диизопропилового эфира и несколькими каплями изопропанола и образовавшийся кристаллизат отфильтровывают на нутче. После высушивания в вакууме получают 4,4 г (86,2% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

R<sub>f</sub>-значение: 0,3 (элюент: дихлорметан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 7,5:2,5:0,5);

ИК-спектр (бромид калия): 1641 см<sup>-1</sup> (карбонил);

масс-спектр: M<sup>+</sup> = 237.

Пример А13. 1,1-Диоксид-2-(4-пиперидинил)-3(4Н)-1,2,4-бензотиадазинон.

а). Амид 2-нитро-N-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]бензолсульфокислоты.

При наружном охлаждении смесью воды со льдом, к раствору 38,0 г (0,2 моль) 4-амино-1-(фенилметил)пиперидина и 22,0 г (0,22 моль) триэтиламина в 250 мл хлороформа прикапывают раствор 44,3 г (0,2 моль) 2-нитробензолсульфонилхлорида в 250 мл хлороформа. После удаления охлаждения перемешивают еще в течение следующих 30 мин при комнатной температуре, затем реакционную смесь встряхивают двукратно с водой, используя каждый раз по 1 л воды. Водные экстракты еще раз экстрагируют с помощью 100 мл дихлорметана, объединенные органические фазы затем сушат над сульфатом натрия и выпаривают в вакууме. Полученное с выходом 75,0 г (99,9% от теоретически рассчитанного количества) высоковязкое вещество светлоричного цвета без последующей очистки подвергают дальнейшей обработке.

ИК-спектр (бромид калия) (данные в см<sup>-1</sup>): 3363,7 (иминогруппа); 1541,0 (нитрогруппа); 1365,5 (нитрогруппа или сульфонил); 1346,2 (нитрогруппа или сульфонил); 1168,8 (сульфонил).

б). Амид 2-амино-N-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]бензолсульфокислоты.

К раствору 75,0 г (0,2 моль) амида 2-нитро-N-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]бензолсульфокислоты в 2,0 л этанола при комнатной температуре прикапывают раствор 174,0 г (0,828 моль) дигидрата дитионита натрия в 700 мл воды. После прекращения экзотермической реакции кипятят с обратным холодильником в течение 4,5 ч, затем отгоняют этанол и оставшуюся водную фазу экстрагируют полностью дихлорметаном. Объединенные дихлорметановые экс-

тракты сушат над сульфатом натрия и выпаривают, полученный остаток очищают путем хроматографической обработки на колонке с силикагелем при использовании смеси дихлорметан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 80:20:0,25 для элюирования. Получают 6,5 г (8,6% от теоретически рассчитанного количества) высоковязкого масла.

ИК-спектр (бромид калия): 1319,2, 1153,4 см<sup>-1</sup> (сульфонил).

в). 1,1-Диоксид-2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-3(4Н)-1,2,4-бензотиадазинон.

Получают согласно методике примера А3д) из амида 2-амино-N-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]бензолсульфокислоты и N,N'-карбонилдидимидзола.

Бесцветные кристаллы.

Выход: 78% от теоретически рассчитанного количества;

температура плавления: от 169 до 171°C;

ИК-спектр (бромид калия) (данные в см<sup>-1</sup>): 1693,4 (карбонил); 1359,7, 1340,4, 1188,1 (сульфонил).

г). 1,1-Диоксид-2-(4-пиперидинил)-3(4Н)-1,2,4-бензотиадазинон.

Получают согласно методике примера А3е), однако, при использовании катализатора Перлманса вместо палладия-на-угле. Бесцветное аморфное вещество.

Выход: 90% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1705,0 см<sup>-1</sup> (карбонил).

Пример А14. 3,4-Дигидро-2,2-диоксид-3-(4-пиперидинил)-2,1,3-бензотиадазин.

а). 3,4-Дигидро-2,2-диоксид-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2,1,3-бензотиадазин.

При температуре кипения с обратным холодильником, к раствору 3,4 г (0,0354 моль) сульфамида в 200 мл пиридина в течение 1,5 ч прикапывают раствор 11,0 г (0,0372 моль) 2-амино-N-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]бензолметанамина в 200 мл пиридина и смесь затем кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. Из смеси удаляют растворитель, остаток очищают путем хроматографической обработки на колонке при использовании смеси этилацетата с метанолом в объемном соотношении 9:1 для элюирования. Получают 5,5 г (43,5% от теоретически рассчитанного количества) бесцветного аморфного вещества.

ИК-спектр (бромид калия): 1344,3, 1166,9 см<sup>-1</sup> (сульфонил).

б). 3,4-Дигидро-2,2-диоксид-3-(4-пиперидинил)-2,1,3-бензотиадазин.

Получают согласно методике примера А3е) из 3,4-дигидро-2,2-диоксид-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2,1,3-бензотиадазина путем каталитического гидрирования в присутствии палладия-на-угле.

Бесцветное аморфное вещество.

Выход: количественный;

ИК-спектр (бромид калия): 1263,3, 1105,1  $\text{см}^{-1}$  (сульфонил).

Пример А15. D,L-4-фенил-1-(4-пиперидинил)имидазолидин-2,5-дион.

а).  $\text{N}^2$ -(1,1-диметилэтоксикарбонил)-N-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-D,L-фенилглицинамид.

Смесь из 10,0 г (0,0398 моль)  $\text{N}^2$ -(1,1-диметилэтоксикарбонил)-D,L-фенилглицина, 7,57 г (0,0398 моль) 4-амино-1-(фенилметил)пиперидина, 10 мл триэтиламина, 12,8 г (0,0399 моль) O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийтетрафторбората и 5,4 г (0,0353 моль) N-гидроксibenзотриазолгидрата в 200 мл смеси тетрагидрофурана с диметилформамидом в объемном соотношении 1:1 перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Остаток растворяют в этилацетате, промывают насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, сушат над сульфатом натрия и выпаривают в вакууме. Получают 14,8 г (87,8% от теоретически рассчитанного количества) бесцветного аморфного вещества.

ИК-спектр (бромид калия): 1701,1, 1676,0, 1652,9  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

Аналогичным образом, из  $\text{N}^2$ -(1,1-диметилэтоксикарбонил)-D,L-фенилаланина и 4-амино-1-(фенилметил)пиперидина получают  $\text{N}^2$ -(1,1-диметилэтоксикарбонил)-N-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-D,L-фенилаланинамид с выходом 85% от теоретически рассчитанного количества.

Бесцветное аморфное вещество.

$R_f$ -значение: 0,83 (элюент: дихлорметан/циклогексан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 70:15:15:2);

ИК-спектр (бромид калия): 1683,8, 1651,0  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

б). N-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-D,L-фенилглицинамидбистрифторацетат.

Получают согласно методике примера А5д) из  $\text{N}^2$ -(1,1-диметилэтоксикарбонил)-N-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-D,L-фенилглицинамида и трифторуксусной кислоты с количественным выходом.

Бесцветное аморфное вещество.

$R_f$ -значение: 0,56 (элюент 1).

Аналогичным образом, из  $\text{N}^2$ -(1,1-диметилэтоксикарбонил)-N-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-D,L-фенилаланинамида получают N-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-D,L-фенилаланинамидбистрифторацетат с выходом 92% от теоретически рассчитанного количества.

ИК-спектр (бромид калия): 1670,3  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

в). D,L-4-фенил-1-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]имидазолидин-2,5-дион.

Получают согласно методике примера А3д) из N-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-D,L-фенилглицинамида и N,N'-карбонилдиимидазола с выходом 57,3% от теоретически рассчитанного количества. Бесцветные кристаллы.

$R_f$ -значение: 0,68;

ИК-спектр (бромид калия): 1774,4, 1712,7  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

Аналогичным образом из N-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-D,L-фенилаланинамида получают D,L-4-(фенилметил)-1-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]имидазолидин-2,5-дион с выходом 93% от теоретически рассчитанного количества.

Мелкие бесцветные кристаллы.

$R_f$ -значение: 0,6 (элюент: дихлорметан/метанол/циклогексан/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 7:1,5:1,5:0,2);

ИК-спектр (бромид калия): 1764,8, 1708,8  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 363$ .

г). D,L-4-фенил-1-(4-пиперидинил)имидазолидин-2,5-дион.

Получают согласно методике примера А3е) из D,L-4-фенил-1-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]имидазолидин-2,5-диона путем гидрогенолиза в присутствии палладия-на-угле с выходом 84,3% от теоретически рассчитанного количества.

Бесцветное аморфное вещество.

$R_f$ -значение: 0,5;

ИК-спектр (бромид калия): 1766,7, 1706,9  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

Аналогичным образом из D,L-4-(фенилметил)-1-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]имидазолидин-2,5-диона получают D,L-4-(фенилметил)-1-(4-пиперидинил)имидазолидин-2,5-дион.

Бесцветные кристаллы.

$R_f$ -значение: 0,24 (элюент: дихлорметан/метанол/циклогексан/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 7:1,5:1,5:0,2);

ИК-спектр (бромид калия): 1766,7, 1705,0  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

Пример А16. 1,3-Дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(2H)-имидазо[4,5-с]хинолон.

а). 1-[2-(Ацетиламино)фенил]-2-бромэтанон.

К кипящему раствору 50,0 г (0,282 моль) 1-[2-(ацетиламино)фенил]этанона в 400 мл хлороформа при комнатной температуре прикапывают 45,0 г (0,282 моль) безводного брома. Растворитель отгоняют, остаток распределяют между дихлорметаном и насыщенным, охлажденным льдом раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, выпаривают в вакууме, остаток растирают с диэтиловым эфиром и отфильтровывают на нутче. После высушивания в вакууме получают

35,4 г (49% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

$R_f$ -значение: 0,48 (элюент: смесь петролейного эфира с этилацетатом в объемном соотношении 2:1);

ИК-спектр (бромид калия): 1685,69, 1664,47  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 255/257$  (бром).

б). 4-[2-(Ацетиламино)фенил]-1,3-дигидро-1-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2Н-имидазол-2-он.

К раствору 26,3 г (0,138 моль) 4-амино-1-(фенилметил)пиперидина и 17,8 г (0,138 моль) N,N-диизопропилэтиламина в 300 мл дихлорметана прикапывают раствор 35,4 г (0,138 моль) 1-[2-(ацетиламино)фенил]-2-бромэтанола в 150 мл дихлорметана и смесь затем выдерживают еще в течение 2 ч при комнатной температуре. При наружном охлаждении с помощью льда затем добавляют 13,5 г (0,20 моль) цианата натрия и 12 мл ледяной уксусной кислоты и смесь перемешивают в течение ночи на бане с таящим льдом. Промывают водой и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, сушат над сульфатом натрия и удаляют растворитель. Остаток растирают с 50 мл смеси этилацетата с метанолом в объемном соотношении 9:1, выделившиеся кристаллы отфильтровывают на нутче, промывают этилацетатом и высушивают в вакууме. Получают 37,0 г (68,7% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

$R_f$ -значение: 0,41 (элюент: смесь дихлорметана с метанолом в объемном соотношении 9:1);

ИК-спектр (бромид калия): 1678  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 390$  (бром).

в). 4-(2-Аминофенил)-1,3-дигидро-1-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2Н-имидазол-2-он.

Смесь 3,0 г (7,68 ммоль) 4-[2-(ацетиламино)фенил]-1,3-дигидро-1-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2Н-имидазол-2-она, 50 мл 5н. раствора гидроксида натрия и 25 мл этанола кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения органическую фазу отделяют, сушат над сульфатом натрия и выпаривают в вакууме. Получают с количественным выходом бесцветное аморфное вещество.

$R_f$ -значение: 0,53 (элюент: смесь дихлорметана с метанолом в объемном соотношении 9:1).

г). 1,3-Дигидро-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2(2Н)-имидазо[4,5-с]хинолон.

Раствор 2,67 г (7,66 ммоль) 4-(2-аминофенил)-1,3-дигидро-1-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2Н-имидазол-2-она в 50 мл хлороформа смешивают с 3,0 г параформальдегида и в течение 3,5 ч кипятят с обратным холодильником. Остающийся после выпаривания растворителя остаток обрабатывают с помощью 100

мл метанола, подкисляют раствором хлороводорода в метаноле и после перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре выливают в 300 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Образовавшуюся смесь экстрагируют полностью этилацетатом, объединенные экстракты сушат над сульфатом натрия и выпаривают в вакууме. Остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке с силикагелем при использовании элюента 4 для элюирования. Из пригодных фракций выделяют 0,5 г (18,2% от теоретически рассчитанного количества) бесцветного аморфного вещества.

$R_f$ -значение: 0,24 (элюент 4);

ИК-спектр (бромид калия): 1689  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 358$  (бром).

д). 1,3-Дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(2Н)-имидазо[4,5-с]хинолон.

Получают согласно методике примера А3е) из 1,3-дигидро-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2(2Н)-имидазо[4,5-с]хинолона путем гидрогенолиза в присутствии палладия-на-угле.

Бесцветные кристаллы.

Выход: 98,5% от теоретически рассчитанного количества;

$R_f$ -значение: 0,63 (элюент 1).

Пример А17. Получение  $\beta$ -(метоксикарбонил)аренбутановых кислот.

3,5-Дибром-4-гидрокси- $\beta$ -(метоксикарбонил)бензолбутановая кислота.

а). 4-(Фенилметокси)бензальдегид.

К раствору 36,6 г (0,3 моль) 4-гидроксибензальдегида в 100 мл этанола последовательно прикапывают раствор 12,0 г (0,3 моль) гидроксида натрия в 100 мл воды и раствор 36,5 мл (0,307 моль) бензилбромида в 100 мл этанола и смесь затем выдерживают в течение 1 ч при температуре 50°C. Этанол отгоняют по возможности полностью, под конец в вакууме, остающуюся водную эмульсию распределяют между водой и этилацетатом. Этилацетатную фазу сушат над сульфатом натрия и выпаривают в вакууме. Полученный остаток кристаллизуют при растирании с петролейным эфиром и перекристаллизуют из диизопропилового эфира. Получают 48,0 г (75,4% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

Температура плавления: от 118 до 122°C.

б). 3-(Метоксикарбонил)-4-[(4-фенилметокси)фенил]-3-бутеновая кислота.

К свежеприготовленному раствору 2,3 г (0,1 моль) натрия в 300 мл безводного метанола добавляют 14,6 г (0,1 моль) диметилового эфира янтарной кислоты и после перемешивания в течение получаса прикапывают раствор 21,2 г (0,1 моль) 4-(фенилметокси)бензальдегида в 100 мл безводного метанола. Затем кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч, отгоняют метанол при нормальном давлении и остающийся остаток выдерживают в течение 30 мин

при температуре реакции 80°C. Полученную вязкую кашицу при перемешивании вносят в 1 л смеси ледяной уксусной кислоты с водой в объемном соотношении 1:1, образовавшуюся смесь экстрагируют полностью этилацетатом. Объединенные этилацетатные экстракты, со своей стороны, экстрагируют насыщенным раствором карбоната калия. Экстракты в растворе карбоната калия осторожно подкисляют уксусной кислотой и затем экстрагируют полностью этилацетатом. Эти экстракты промывают водой, сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке с силикагелем при использовании смеси дихлорметана с петролевым эфиром и ледяной уксусной кислотой в объемном соотношении 25:74:1. Получают бесцветную, частично кристаллизующуюся смесь диастереомеров.

Выход: 16,0 г (49% от теоретически рассчитанного количества);

$R_f$ -значение: 0,68 (элюент: смесь этилацетата с петролевым эфиром в объемном соотношении 1:2);

ИК-спектр (бромид калия): 1699,2  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

Аналогичным образом

(1) из 3-(трифторметил)бензальдегида и диметилового эфира янтарной кислоты получают 3-(метоксикарбонил)-4-[3-(трифторметил)фенил]-3-бутеновую кислоту.

Выход: 21% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1738, 1726  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M-H)^- = 287$ ;  $(M+H)^+ = 289$ ;  $(M+Na)^+ = 311$ .

(2) из 1-нафталальдегида и диметилового эфира янтарной кислоты получают 3-(метоксикарбонил)-4-(1-нафтил)-3-бутеновую кислоту.

Бесцветное масло.

Выход: 60% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1712  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 270$ .

(3) из 3,5-диметил-4-фенилметоксибензальдегида и диметилового эфира янтарной кислоты получают 3-(метоксикарбонил)-4-[3,5-диметил-4-фенилметоксифенил]-3-бутеновую кислоту с выходом 66% от теоретически рассчитанного количества.

Бесцветное масло, которое без очистки подвергают дальнейшей обработке.

(4) из 4-амино-3,5-дибромбензальдегида и диметилового эфира янтарной кислоты получают 4-(4-амино-3,5-дибромфенил)-3-(метоксикарбонил)-3-бутеновую кислоту с выходом 21% от теоретически рассчитанного количества.

(5) из 3-фенилметоксибензальдегида и диметилового эфира янтарной кислоты получают 3-(метоксикарбонил)-4-(3-фенилметоксифенил)-

3-бутеновую кислоту с выходом 37% от теоретически рассчитанного количества.

в) 4-Гидрокси- $\beta$ -(метоксикарбонил)бензол-бутановая кислота.

Получают согласно методике примера А3е) из 3-(метоксикарбонил)-4-[(4-фенилметокси)фенил]-3-бутеновой кислоты путем гидрогенолиза в присутствии палладия-на-угле.

Бесцветное масло.

Выход: 96% от теоретически рассчитанного количества;

$R_f$ -значение: 0,5 (элюент: этилацетат/петролевым эфиром/ледяная уксусная кислота в объемном соотношении 66,3:33,3:0,4).

Аналогичным образом

(1) из 3-(метоксикарбонил)-4-[3-(трифторметил)фенил]-3-бутеновой кислоты получают  $\beta$ -(метоксикарбонил)-3-(трифторметил)бензол-бутановую кислоту.

Выход: 80% от теоретически рассчитанного количества;

$R_f$ -значение: 0,59 (элюент: смесь этилацетата с петролевым эфиром в объемном соотношении 1:1);

масс-спектр (ИЭР):  $(M-H)^- = 289$ .

(2) из 3-(метоксикарбонил)-4-(1-нафтил)-3-бутеновой кислоты, однако, при использовании диоксида платины в качестве катализатора, получают  $\beta$ -(метоксикарбонил)-1-нафталинбутановую кислоту.

Выход: 31% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1734, 1711  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 272$ .

В качестве побочного продукта выделяют  $\beta$ -(метоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинбутановую кислоту.

Выход: 8,4% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1736, 1712  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 276$ .

(3) из 3-(метоксикарбонил)-4-[3,5-диметил-4-фенилметоксифенил]-3-бутеновой кислоты получают 3,5-диметил-4-гидрокси- $\beta$ -(метоксикарбонил)бензолбутановую кислоту.

Выход: 48% от теоретически рассчитанного количества;

$R_f$ -значение: 0,11 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия): 1716  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 266$ .

(4) из 3-(метоксикарбонил)-4-(3-фенилметоксифенил)-3-бутеновой кислоты получают 3-гидрокси- $\beta$ -(метоксикарбонил)бензолбутановую кислоту.

Выход: 59% от теоретически рассчитанного количества;



R<sub>f</sub>-значение: 0,24 (петролейный эфир/этилацетат/ледяная уксусная кислота в объемном соотношении 6:4:0,2);

ИК-спектр (бромид калия): 1714 см<sup>-1</sup> (карбонил);

масс-спектр: M<sup>+</sup> = 238.

(5) из 3-(метоксикарбонил)-4-(4-амино-3,5-дибромфенил)-3-бутеновой кислоты и в присутствии триэтиламина получают 4-амино-3-(метоксикарбонил)бензолбутановую кислоту с количественным выходом.

R<sub>f</sub>-значение: 0,53 (элюент: дихлорметан/метанол/ледяная уксусная кислота в объемном соотношении 90:10:1,5);

ИК-спектр (бромид калия): 1728 см<sup>-1</sup> (карбонил);

масс-спектр: M<sup>+</sup> = 237.

г). 3,5-Дибром-4-гидрокси-β-(метоксикарбонил)бензолбутановая кислота.

К раствору 12,0 г (0,05 моль) 4-гидрокси-β-(метоксикарбонил)бензолбутановой кислоты в 200 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 150 мл воды и 8,0 г ацетата натрия и затем прикапывают раствор 15,58 г (0,0975 моль) брома в 60 мл ледяной уксусной кислоты. Перемешивают еще в течение 1 ч при комнатной температуре, после этого реакционную смесь выпаривают в вакууме на две трети объема и остаток распределяют между водой и этилацетатом. Этилацетатные экстракты промывают водой, сушат над сульфатом натрия и выпаривают в вакууме. После растирания с диизопропиловым эфиром получают бесцветный кристаллизат.

Выход: 12,0 г (62,2% от теоретически рассчитанного количества);

R<sub>f</sub>-значение: 0,4 (элюент: этилацетат/петролейный эфир/ледяная уксусная кислота в объемном соотношении 49,8:49,8:0,4);

ИК-спектр (бромид калия): 1724 см<sup>-1</sup> (карбонил);

масс-спектр: M<sup>+</sup> = 394/396/398 (два атома брома).

Пример A18. 1-(3-Пиридинил)пиперазин.

а). 1-(Фенилметил)-3-(3-пиридинил)пиперазин.

К раствору 5,0 г (0,0515 моль) 3-фторпиридина и 43,5 мл 1-(фенилметил)пиперазина в 300 мл безводного диэтилового эфира при температуре кипения и в течение 2,5 ч прикапывают 56 мл (0,112 моль) 2М раствора фениллития в смеси циклогексана с диэтиловым эфиром в объемном соотношении 7:3 и затем выдерживают еще в течение 4 ч при температуре кипения с обратным холодильником. Получаемый после обычной обработки в виде масла сырой продукт реакции красного цвета очищают посредством хроматографической обработки на колонке с силикагелем (30-60 мкм) при использовании смеси элюента 1 с циклогексаном в объемном соотношении 7:3 для элюирования.

Получают 12,0 г (92% от теоретически рассчитанного количества) бесцветного масла.

R<sub>f</sub>-значение: 0,52 (элюент 4; готовые пластины для тонкослойной хроматографии ПОЛИГРАМ® СИЛ G/UV<sub>254</sub>; фирма Махерей-Нагель);

масс-спектр: M<sup>+</sup> = 253.

б). 1-(3-Пиридинил)пиперазин.

Получают согласно методике примера A3е) из 1-(фенилметил)-3-(3-пиридинил)пиперазина путем гидрогенолиза в присутствии палладия-на-угле.

Бесцветное масло.

Выход: 55% от теоретически рассчитанного количества;

R<sub>f</sub>-значение: 0,35 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия): 1652,9 см<sup>-1</sup> (цианогруппа).

Пример A19. 1-(1-Циклогексил-4-пиперидинил)пиперазин трифторацетат.

а) 1-(1,1-Димилэтоксикарбонил)-4-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]пиперазин.

Раствор 15,0 г (0,8054 моль) 1-(1,1-димилэтоксикарбонил)пиперазина и 14,26 мл (0,8053 моль) 1-(фенилметил)-4-пиперидинона в 250 мл метанола доводят до pH-значения от 5 до 6 путем прикапывания уксусной кислоты и порциями смешивают в целом с 4,13 г (0,0624 моль) 95%-ного натрийцианборгидрида, причем поддерживают pH-значение от 5 до 6 путем дальнейшего прикапывания уксусной кислоты. После перемешивания в течение 18 ч при комнатной температуре смесь выпаривают в вакууме, остаток подщелачивают с помощью карбоната натрия и распределяют между водой и этилацетатом. После обычной обработки этилацетатной фазы получают 21,76 г (75,2% от теоретически рассчитанного количества) высоковязкого бесцветного масла.

R<sub>f</sub>-значение: 0,66 (элюент 1).

б). 1-(1,1-Димилэтоксикарбонил)-4-(4-пиперидинил)пиперазин.

Получают согласно методике примера A3е) из 1-(1,1-димилэтоксикарбонил)-4-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]пиперазина путем гидрогенолиза, однако, при использовании катализатора Перлманса вместо палладия-на-угле.

Бесцветные кристаллы.

Выход: 79,7% от теоретически рассчитанного количества;

R<sub>f</sub>-значение: 0,3 (элюент 1).

в). 1-(1,1-Димилэтоксикарбонил)-4-(1-циклогексил-4-пиперидинил)пиперазин.

Получают согласно методике примера A19а) из 1-(1,1-димилэтоксикарбонил)-4-(4-пиперидинил)пиперазина и циклогексанона.

Бесцветное высоковязкое масло.

Выход: 99% от теоретически рассчитанного количества;

масс-спектр: M<sup>+</sup> = 251.

г). 1-(1-Циклогексил-4-пиперидинил)пиперазин трифторацетат.

Получают согласно методике примера А5д) из 1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-4-(1-циклогексил-4-пиперидинил)пиперазина и трифторуксусной кислоты с количественным выходом.

Бесцветные кристаллы.

$R_f$ -значение: 0,2 (элюент 1).

Пример 20. 1-(1-Этил-4-пиперидинил)пиперазинтригидрохлорид.

а). 1-(1-Этил-4-пиперидинил)-4-(фенилметил)пиперазин.

Получают согласно методике примера А19а) из 1-этил-4-пиперидинона и 1-(фенилметил)пиперазина.

Бесцветное аморфное вещество.

Выход: 71% от теоретически рассчитанного количества;

$R_f$ -значение: 0,46 (элюент 4).

б). 1-(1-Этил-4-пиперидинил)пиперазинтригидрохлорид.

Смесь из 36,3 г (0,126 моль) 1-(1-этил-4-пиперидинил)-4-(фенилметил)пиперазина, 300 мл 1н. соляной кислоты и 200 мл метанола гидрируют при комнатной температуре и в присутствии 4,0 г 10%-ного палладия-на-угле вплоть до прекращения поглощения водорода. После обычной обработки получают 22,9 г (59,3% от теоретически рассчитанного количества) бесцветного кристаллического вещества.

Масс-спектр:  $M^+ = 197$ .

Соответствующим образом из экзо-4-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-1-(фенилметил)пиперазина (см. пример А11а)) путем гидрогенолиза в присутствии палладия-на-угле получают экзо-1-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиперазинтригидрохлорид с выходом 91% от теоретически рассчитанного количества.

Масс-спектр:  $M^+ = 209$ .

Пример А21. 1-Этил-4-(4-пиперидинил)пиперидин.

а). 1-(Фенилметоксикарбонил)-4-(4-пиперидинил)пиперидин.

К смеси из 72,375 г (0,3 моль) бипиперидиндигидрохлорида, 1500 мл метанола, 75 мл воды и 100 мг бромфенолового синего при перемешивании и при комнатной температуре одновременно прикапывают раствор 51,18 г (0,3 моль) бензилового эфира хлоругольной кислоты в 75 мл толуола и примерно 80 мл бн. раствора гидроксида натрия так, что цвет индикатора непрерывно изменяется. По окончании добавления, для которого необходимо примерно 4 ч, разбавляют с помощью 300 мл воды и органические растворители отгоняют в вакууме. Оставшуюся водную фазу при наружном охлаждении подкисляют соляной кислотой, экстрагируют полностью диэтиловым эфиром и затем подщелачивают с помощью 50%-ного раствора гидроксида калия. Экстрагируют полностью дихлорметаном, объединенные дихлорметановые экстракты сушат над сульфатом магния и выпаривают их в вакууме. Остающееся бесцветное вы-

соковязкое и медленно кристаллизующееся масло без последующей очистки подвергают дальнейшей обработке.

Выход: 87,3 г (96,2% от теоретически рассчитанного количества);

ИК-спектр (бромид калия): 1701,1  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

б). 1-Этил-4-[1-(фенилметоксикарбонил)-4-пиперидинил]пиперидин.

К раствору 18,14 г (0,061 моль) 1-(фенилметоксикарбонил)-4-(4-пиперидинил)пиперидина в 450 мл смеси метанола с водой в объемном соотношении 1:1 при перемешивании и поддержании температуры в интервале от 15 до 20°C добавляют 10,5 г (0,152 моль) 95%-ного натрийцианборгидрида, а также 50 мг бромкрезолового красного. Теперь поочередно прикапывают раствор 10,57 г (0,24 моль) ацетальдегида в 50 мл метанола и 1н. соляную кислоту таким образом, чтобы окраска смеси непрерывно менялась от синей до желтой. По окончании добавления и окончании взаимодействия в смеси с помощью соляной кислоты устанавливают pH-значение, равное двум, и смесь экстрагируют двукратно по 200 мл диэтиловым эфиром. Водную фазу затем подщелачивают и экстрагируют полностью дихлорметаном. Объединенные дихлорметановые экстракты сушат над сульфатом магния и выпаривают в вакууме. Получаемый бесцветный кристаллизующийся остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке с силикагелем (30-60 мкм) при использовании элюента 1 для элюирования.

Бесцветные кристаллы.

Выход: 7,9 г (39,2% от теоретически рассчитанного количества);

температура плавления: от 93 до 96°C;

ИК-спектр (бромид калия): 1699,2  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

в). 1-Этил-4-(4-пиперидинил)пиперидин.

Раствор 7,6 г (0,023 моль) 1-этил-4-[1-(фенилметоксикарбонил)-4-пиперидинил]пиперидина в смеси из 70 мл метанола, 30 мл воды и 10 мл ледяной уксусной кислоты гидрируют в присутствии 10%-ного палладия-на-угле при комнатной температуре и давлении водорода 3 бара вплоть до прекращения поглощения водорода. После обычной обработки получают целевое соединение в виде бесцветного масла с количественным выходом.

Пример А22. Гексагидро-1-метил-4-(4-пиперидинил)-1Н-1,4-дiazепин.

а). Гексагидро-1-метил-4-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1Н-1,4-дiazепин.

Получают согласно методике примера А11а) из гексагидро-1-метил-1Н-1,4-дiazепина и 1-(фенилметил)-4-пиперидинона.

Бесцветное вязкое масло.

Выход: 35% от теоретически рассчитанного количества;

масс-спектр:  $M^+ = 287$ .

Соответствующим образом получают

(1) 1-метил-4-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]пиперазин из 1-метилпиперазина и 1-(фенилметил)-4-пиперидинона;

бесцветное вязкое масло;

выход: 39,9% от теоретически рассчитанного количества;

(2) 1-ацетил-4-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]пиперазин из 1-ацетилпиперазина и 1-(фенилметил)-4-пиперидинона;

бесцветное вязкое масло;

выход: 24,2% от теоретически рассчитанного количества;

$R_f$ -значение: 0,46 (элюент: этилацетат/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 50:50:2);

ИК-спектр (бромид калия): 1647  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 301$ ;

(3) 4-(диметиламино)-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]пиперидин из 4-(диметиламино)пиперидина и 1-(фенилметил)-4-пиперидинона;

бесцветное вязкое масло;

выход: 28,9% от теоретически рассчитанного количества;

$R_f$ -значение: 0,58 (элюент: этилацетат/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 50:50:2);

масс-спектр:  $M^+ = 301$ ;

(4) 1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-4-[4-(фенилметил)-1-пиперазинил]пиперидин из 1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-4-пиперидинона и 1-(фенилметил)пиперазина;

бесцветное аморфное вещество;

выход: 86,6% от теоретически рассчитанного количества;

$R_f$ -значение: 0,58 (элюент: смесь дихлорметана с метанолом в объемном соотношении 9:1).

б). Гексагидро-1-метил-4-(4-пиперидинил)-1Н-1,4-дiazепин.

Получают согласно методике примера А3е) из гексагидро-1-метил-4-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1Н-1,4-diazепина путем гидрогенолиза, однако, при использовании катализатора Перлманса вместо палладия-на-угле, с количественным выходом.

Бесцветное вязкое масло.

Масс-спектр:  $M^+ = 197$ .

Соответствующим образом получают

(1) 1-метил-4-(4-пиперидинил)пиперазин из 1-метил-4-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]пиперазина;

бесцветное вязкое масло;

выход: количественный;

масс-спектр:  $M^+ = 183$ ;

(2) 1-ацетил-4-(4-пиперидинил)пиперазин из 1-ацетил-4-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]пиперазина;

бесцветные кристаллы;

выход: 81,9% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1631  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

(3) 4-(диметиламино)-1-(4-пиперидинил)пиперидин из 4-(диметиламино)-1-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]пиперидина;

бесцветное аморфное вещество;

выход: 76,8% от теоретически рассчитанного количества;

(4) 1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-4-(1-пиперазинил)пиперидингидрохлорид из 1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-4-[4-(фенилметил)-1-пиперазинил]пиперидингидрохлорида;

бесцветные кристаллы;

выход: 96% от теоретически рассчитанного количества;

$R_f$ -значение: 0,23 (элюент: смесь дихлорметана с метанолом в объемном соотношении 9:1).

Пример А23. 4-[(4-Метил-1-пиперазинил)карбонил]пиперидинбистрифторацетат.

а). 1-(1,1-Диметилэтоксикарбонил)-4-пиперидинкарбоновая кислота.

К смеси из 25,9 г (0,2 моль) пиперидин-4-карбоновой кислоты, 200 мл (0,2 моль) 1н. раствора гидроксида натрия и 200 мл тетрагидрофурана добавляют 48,0 г (0,22 моль) ди-трет-бутилового эфира пирогальной кислоты и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Тетрагидрофуран отгоняют, под конец в вакууме, и остающийся водный раствор подкисляют лимонной кислотой.

Выделившиеся бесцветные кристаллы отфильтровывают на нутче и высушивают в сушильном шкафу с циркуляцией воздуха при температуре 40°C.

Выход: 45,5 г (99,2% от теоретически рассчитанного количества);

ИК-спектр (бромид калия): 1733,9, 1662,5  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

б). 1-(1,1-Диметилэтоксикарбонил)-4-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил]пиперидин.

Получают согласно методике примера А15а) из 1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-4-пиперидинкарбоновой кислоты и 1-метилпиперазина в присутствии О-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийтетрафторбората.

Бесцветное аморфное вещество.

Выход: 76% от теоретически рассчитанного количества;

$R_f$ -значение: 0,64 (элюент: дихлорметан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 50:50:1);

ИК-спектр (бромид калия): 1693  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

Соответствующим образом получают

(1) 1-метил-4-[[4-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-1-пиперазинил]карбонил]пиперидин из

1-метил-4-пиперидинкарбоновой кислоты и 1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперазина;

бесцветные кристаллы;

выход: 97% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1683,8, 1629,8  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

(2) 1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-4-(изоникотиноил)пиперазин из 1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперазина и 4-пиридинкарбоновой кислоты;

бесцветные кристаллы;

выход: 76,8% от теоретически рассчитанного количества;

температура плавления: от 139,2 до 140,2°C;

$R_f$ -значение: 0,84 (элюент: дихлорметан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 90:10:1);

ИК-спектр (бромид калия): 1689,5, 1625,9  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

в) 4-[(4-Метил-1-пиперазинил)карбонил]пиперидинбистрифторацетат.

Получают согласно методике примера А5д) из 1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-4-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил]пиперидина и трифторуксусной кислоты.

Бесцветное аморфное вещество.

Выход: 89% от теоретически рассчитанного количества.

Соответствующим образом получают

(1) 1-метил-4-[(1-пиперазинил)карбонил]пиперидин из 1-метил-4-[[4-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-1-пиперазинил]карбонил]пиперидина и трифторуксусной кислоты;

бесцветное аморфное вещество;

выход: 57% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1679,9, 1645,2  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 211$ ;

(2) 4-(изоникотиноил)пиперазинтрифторацетат из 1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-4-(изоникотиноил)пиперазина и трифторуксусной кислоты;

бесцветное аморфное вещество;

выход: 98,3% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1676,0  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

Пример А24. Получение соединений общей структуры Вос-А-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>.

1-[N<sup>2</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-N<sup>6</sup>-(фенилметоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин.

К смеси из 18,8 г (0,0494 моль) Вос-Lys(Z)-ОН, 6,5 г (0,05 моль) N,N-диизопропилэтиламина, 16 г (0,05 моль) О-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторбората, 6,6 г (0,049 моль) 1-гидроксibenзотриазолгидрата и 100 мл диметилформамида при перемешивании прикапывают раствор 8,1 г (0,0494 моль) 1-(4-пиридинил)пиперазина в 40 мл диметилформамида и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляют в вакууме и остаток обрабатывают этилацетатом. Этилацетатную фазу затем последовательно промывают трехкратно с помощью 70 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и однократно с помощью 70 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Получают 24,2 г (93,2% от теоретически рассчитанного количества) желтоватого масла, которое без дальнейшей очистки используют в последующих превращениях.

$R_f$ -значение: 0,59 (элюент 1).

ИК-спектр (бромид калия): 1650, 1713  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

Аналогичным образом получают

А	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК [ $\text{см}^{-1}$ ]
А9	С1	ТГФ как р-ль KHSO <sub>4</sub> /NaCl р-р	63.2	0.4	Э1	(KBr): C=O 1705.0/1649
А4	С1		93.2	0.59	Э1	(KBr): C=O 1647.7:1712.7
А5	С1		66	0.55	Э1	(KBr): C=O 1655/1709
А5	С8		54	0.8	Э1	(KBr): C=O 1653/1713
А6	С8		91	0.8	Э1	(KBr): C=O 1645/1710.8
А10	С1		63	0.5	Э1	(KBr): C=O 1665/1695
А10	С8		30	0.41	Э4	(KBr): C=O 1662/1699

Пример А25. Получение соединений общей формулы Cbz-A-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>.

1-[N<sup>2</sup>-(фенилметоксикарбонил)-N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин.

К смеси из 100 г (0,263 моль) Z-Lys(Вос)-ОН, 86,1 г (0,268 моль) О-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторбората и 36,3 г (0,263 моль) 1-гидроксibenзотриазолгидрата в 600 мл диметилформа-

мида при перемешивании добавляют 43,0 г (0,263 моль) 1-(4-пиридинил)пиперазина и 47,2 мл (0,268 моль) N,N-диизопропилэтиламина и смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток распределяют между этилацетатом и водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу экстрагируют еще двукратно с помощью смеси этилацетата с метанолом в объемном соотноше-

нии 10:1 и объединенные органические фазы промывают однократно насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. После высушивания над сульфатом натрия органическую фазу концентрируют в вакууме, остаток растворяют в 750 мл этилацетата и промывают четырехкратно по 100 мл водой, шестикратно по 100 мл 1%-ным раствором гидросульфата калия, однократно с помощью 100 мл воды, двукратно по 100 мл 3%-ным водным раствором аммиака, а также двукратно по 100 мл водой. После высушивания

над сульфатом натрия органическую фазу концентрируют. Получают 120 г (87% от теоретически рассчитанного количества) целевого продукта в виде масла, который без дальнейшей очистки используют в последующих превращениях.

ИК-спектр (бромид калия): 1709  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

$R_f$ -значение: 0,59 (элюент 1);

масс-спектр (ЭУ):  $M^+ = 525$ .

Аналогичным образом получают

A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
A3	C4		100				
A3	C3	ТЭА как основание	100		0.8	Э1	(KBr): C=O 1643.3/1710.8
A11	C1		98.8		0.5	Э1	(KBr): C=O 1705.0/1643.3
A3	C1		81	ЭУ: $M^+ = 525$	0.59	Э1	(KBr): C=O 1708.3
A3	C5	ЖХ/SiO <sub>2</sub> /Э4	95	ЭУ: $M = 525$	0.67	Э4	
A3	C6	ТГФ, ЖХ/SiO <sub>2</sub> /Э4	92		0.82	Э4	(KBr): C=O 1710.8; 1641.3
A3	C8	а)	100				

где а) в виде сырого продукта вводят во взаимодействие далее.

Пример A26. Получение соединений общей формулы H-A-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>.

1-[N<sup>6</sup>-(Фенилметоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин.

К смеси из 24,2 г (46 ммоль) 1-[N<sup>2</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-N<sup>6</sup>-(фенилметоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазина и 150 мл дихлорметана добавляют 50 мл трифторуксусной кислоты и реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной

температуре, затем ее нейтрализуют путем добавления насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия, органическую фазу сушат и концентрируют в вакууме. Получают 12 г (62% от теоретически рассчитанного количества) целевого соединения в виде бесцветного масла.

ИК-спектр (бромид калия): 1648  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

$R_f$ -значение: 0,5 (элюент 1).

Аналогичным образом получают

A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
A9	C1		100	0.4	Э2	(KBr): C=O 1676.0; 1645.2
A4	C1		61.5	0.48	Э1	(KBr): C=O 1647,7; 1712.7
A5	C1		55	0.42	Э1	(KBr): C=O 1651
A5	C8	а)	100	0.19	Э1	
A6	C1		82	0.3	Э1	(KBr): C=O 1647; 1676
A6	C8	а)	100	0.23	Э1	(KBr): C=O 1674
A10	C1		38	0.55	Э1	(KBr): C=O 1643
A10	C8	а)	100	0.15	Э1	

где а) в виде сырого продукта вводят во взаимодействие далее.

Пример A27. Получение соединений общей формулы H-A-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>.

1-[N<sup>6</sup>-(1,1-Диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин.

Раствор 120 г (0,228 моль) 1-[N<sup>2</sup>-(фенилметоксикарбонил)-N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазина в 1000 мл метанола и 240 мл 1М водного раствора гидросульфата калия гидрируют в присутствии 30 г 10%-ного палладия-на-угле при температуре 20°C и давлении водорода 3 бара вплоть до прекращения поглощения водорода. Катализатор отфильтровывают, фильтрат выпаривают в

вакууме, остаток обрабатывают смесью изопропанола с метанолом и путем добавления концентрированного водного раствора аммиака устанавливают pH-значение в интервале от 7 до 8. Раствор отфильтровывают и выпаривают досуха. Получают 87 г (97% от теоретически рассчитанного количества) масла.

ИК-спектр (бромид калия): 1634, 1701  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

$R_f$ -значение: 0,79 (элюент: этилацетат/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в объемном соотношении 6:4:1);

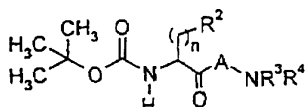
Аналогичным образом получают

A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
A3	C4		93	ИЭР: M+H=391 (M+Na=413)	0.6	Э1	(KBr): C=O 1637.5:1706.9
A3	C3		100		0.3	Э1	(KBr): C=O 1641.3:1705
A11	C1		78.5		0.2	Э1	(KBr): C=O 1701.1:1641.3
A7	C1	без KHSO <sub>4</sub>	80.2		0.2	Э7	
A3	C1		97		0.79	б)	(KBr): C=O 1633.6:1701.1
A3	C5	без KHSO <sub>4</sub>	S3		0.39	Э4	(KBr): C=O 1733.9:1524.0
A3	C6	без KHSO <sub>4</sub>	89		0.38	Э4	(KBr): C=O 1706.9:1545.2
A3	C8	а)	100		0.3	Э1	

где а) в виде сырого продукта вводят во взаимодействие далее

б) этилацетат/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в объемном соотношении 6:4:1.

Пример A28. Получение соединений общей формулы



1-[N<sup>2</sup>-(1,1-Диметилэтоксикарбонил)-3,5-дибром-D-тирозил]-N<sup>6</sup>-(фенилметоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин.

К смеси из 2,58 г (5,88 ммоль) N-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]-3,5-дибром-D-тирози-на, 1,03 г (8 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина, 1,93 г (6 ммоль) O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийтетрафторбората, 0,79 г (5,8 ммоль) 1-гидроксибензотриазол-гидрата и 100 мл диметилформамида при перемешивании прикапывают раствор 2,5 г (5,88 ммоль) 1-[N<sup>6</sup>-[(фенилметокси)карбонил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазина в 50 мл диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрируют в вакууме и остаток обрабатывают этилацетатом. Органическую

фазу промывают двукратно водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и однократно водным насыщенным раствором хлорида натрия, сушат и концентрируют в вакууме. Очистку осуществляют посредством хроматографической обработки на колонке [оксид алюминия в стадии активности III (содержание воды 6%) (фирма ICN Биомедикалс);

элюент: этилацетат/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в объемном соотношении 8:2:0,5; затем метанол/аммиак в объемном соотношении 7:3]. Получают 4,0 г (80% от теоретически рассчитанного количества) аморфного вещества.

ИК-спектр (бромид калия): 1643, 1709 см<sup>-1</sup> (карбонил);

R<sub>f</sub>-значение: 0,52 (элюент 1);

масс-спектр (ИЭР): (M+H)<sup>+</sup> = 845/847/849 (два атома брома).

Аналогичным образом получают (в каждом случае n=1)

R <sup>2</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
AS7	A0	C4	р-ль: ТГФ; а)	100				
AS1	A0	C11	а)	69				
AS4	A0	C20		59	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 600/2/4 (Br <sub>2</sub> )			(KBr): C=O 1639: 1707
AS1	A0	C4		71				
AS4	A0	C11		53		0.5	Э1	
AS7	A0	C1	а)	100				(KBr): C=O 1644
AS4	A7	C1	ТЭА как основа- ние, а)	100		0.4	Э8	
AS1	A4	C1		80	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = B45/7/9 (Br <sub>2</sub> )	0.52	Э1	(KBr): C=O 1643.3; 1708.8
AS4	A0	C5	Вос-AS4 ЖХ/SiO <sub>2</sub> /Э5	83	ЭУ:M <sup>+</sup> = 581/3/5 (Br <sub>2</sub> )	0.69	Э5	(KBr): C=O 1706.9; 1641.3
AS4	A0	C15	ЖХ/SiO <sub>2</sub> /Э4	86	ЭУ:M <sup>+</sup> = 382/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.83	Э4	(KBr): C=O 1706.9; 1641.3
AS1	A0	C5	ЖХ/SiO <sub>2</sub> /Э5	81		0.5	Э5	(KBr): C=O 1705.0; 1637.5
AS4	A0	C16	ЖХ/SiO <sub>2</sub> /Э4 ТГФ	85	ЭУ:(M+H) <sup>+</sup> = 582/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.42	Э4	(KBr): C=O 1706.9; 1643.3

AS1	A0	C15	ТГФ ЖХ/SiO <sub>2</sub> /Э4	76		0.53	Э4	(KBr): C=O 1701.1; 1637.5
AS4	A0	C3	ЖХ/SiO <sub>2</sub> /Э6	83	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 598/600/2 (Br <sub>2</sub> )	0.71	Э5	(KBr): C=O 1706.9; 1641.3
AS1	A0	C16	ЖХ/SiO <sub>2</sub> /Э4	85		0.35	Э1	(KBr): C=O 1705; 1641.3
AS1	A0	C6	ЖХ/SiO <sub>2</sub> /Э6	84		0.54	Э6	(KBr): C=O 1701.1; 1635.5
AS4	A0	C18	ЖХ/SiO <sub>2</sub> /Э4	95		0.66	Э4	(KBr): C=O 1705; 1641.3
AS1	A0	C37		90		0.43	Э1	(KBr): C=O 1645; 1714.5
AS4	A0	C37		95		0.51	Э4	(KBr): C=O 1643.3; 1705
AS4	A0	C22		75				(KBr): C=O 1635.5; 1708.8
AS4	A0	C21		92	M <sup>+</sup> : 582/4/6 (Br <sup>2</sup> )	0.42	Э4	(KBr): C=O 1643; 1705
AS4	A5	C1		69	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 939/41/43 (Br <sub>2</sub> )			(KBr): C=O 1653; 1709
AS4	A0	C23		85				(KBr): C=O 1645; 1709
AS4	A10	C1		65	M <sup>+</sup> :652/4/6			(KBr): C=O 1649; 1707
AS4	A0	C24		79	M <sup>+</sup> : 589/91/93			(KBr): C=O 1643; 1707
AS4	A5	C8		76				(KBr): C=O 1643; 1713
AS4	A6	C1		95				(KBr): C=O 1645; 1710.8
AS4	A6	C8		88	M <sup>+</sup> : 657/9/61			(KBr): C=O 1628; 1713
AS4	A10	C8		46	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 858/60/62 (Br <sub>2</sub> )			(KBr): C=O 1647;1707
AS4	A0	C26		48				(KBr): C=O 1837.5; 1707
AS1	A0	C1	a)	100				
AS1	A0	C8		55		0.3	ДХМ/ метанол 9/1	(KBr): C=O 1632
AS1	A0	C18		84	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 613/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.4	Э4	(KBr): C=O 1641; 1707
AS1	A0	C3		81				(KBr): C=O 1638; 1701
AS1	A0	C21		70		0.28	Э4	(KBr): C=O 1643; 1707
AS4	A0	C6		47				(KBr): C=O 1639; 1707
AS4	A0	C19		90				(KBr): C=O 1639; 1707
AS9	A0	C1	a)	47				
AS1	A7	C1	ТЭА как основа- ние, а)	83		0.28	Э1	
AS4	A0	C38		67		0.5	Э1	
AS4	A0	C37		84				
AS4	A0	C39		100 (сырой)		0.68	Э1	
AS4	A0	C40		36				
AS1	A0	C42		90		0.43	Э1	(KBr): C=O 1645/1715
AS4	A0	C42		100		0.51	Э4	(KBr): C=O

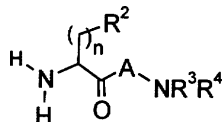
								1643/1705
AS1	A0	C43		78		0.9	ЭА/MeO H 95/5	(KBr): C=O 1636/1676/ 1659
AS1	A0	C44		47		0.9	ЭА/MeO H 95/5	(KBr): C=O 1638/1701
AS1	A0	C45		72	ЭУ:М <sup>+</sup> = 591/3/5 (Br <sub>2</sub> )	0.9	ЭА/MeO H 9/1	(KBr): C=O 1638/1695
AS1	A0	C47		80	ЭУ:М <sup>+</sup> = 596/98/600 (Br <sub>2</sub> )	0.95	ЭА/MeO H 9/1	(KBr): C=O 1636/1705
AS1	A0	C49		89		0.9	ЭА/MeO H 9/1	(KBr): C=O 1636/1684
AS4	A0	C44		69		0.9	ЭА/MeO H 9/1	(KBr): C=O 1643/1707; CN 2235
AS1	A0	C50		93	ЭУ:М <sup>+</sup> = 598/ 600/602 (Br <sub>2</sub> )	0.9	ЭА/MeO H 9/1	(KBr): C=O 1636/1705
AS1	A0	C51		100		0.1	ЭА/ MeOH/ NH <sub>4</sub> OH 5/5/0.1	(KBr): C=O 1638/1707
AS4	A0	C52		63		0.56	Э1	(KBr): C=O 1641/1705
AS4	A0	C53		83	ЭУ:М <sup>+</sup> = 601/3/5 (Br <sub>2</sub> )			(KBr): C=O 1638/1705
AS4	A0	C64		41	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 610/12/14 (Br <sub>2</sub> )			(KBr): C=O 1639/1701
AS1	A0	C53		66		0.45	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH/ NH <sub>4</sub> OH 70/30/1	(KBr): C=O 1639/1709
AS4	A0	C51		88		0.35	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH/ NH <sub>4</sub> OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1641/1691
AS4	A0	C66		77	ЭУ:М <sup>+</sup> = 629/31/33 (Br <sub>2</sub> )	0.75	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH/ NH <sub>4</sub> OH 9/1/0.1	(KBr): C=O 1641/1707
AS16	A0	C8		100		0.8	Э1	
AS16	A0	C1		56		0.5	ЭА/ MeOH/ NH <sub>4</sub> OH 9/1/1	(KBr): C=O 1695
AS4	A0	C8		100				
AS1	A0	C53		70.0	ЭУ: М <sup>+</sup> = 502/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH/ NH <sub>4</sub> OH 70/30/1	(KBr): C=O 1675
AS4	A0	C70		47.0				(KBr): C=O 1645/1787
AS1	A0	C64		31.0		0.50	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH/ NH <sub>4</sub> OH 90/1 C/1	(KBr): C=O 1639/1787
AS1	A0	C70		20.0				
AS4	A0	C72		50.0		0.50	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH/ NH <sub>4</sub> OH 90/10/1	



AS19	A0	C8		98.0				
AS35	A0	C8		92.0		0.70	Э1	
AS36	A0	C8		65.0				

где а) в виде сырого продукта вводят во взаимодействие далее.

Пример А29. Получение соединений общей формулы



1-(4-Амино-3,5-дибром-D-фенилаланил)-4-(4-пиридирил)пиперазин.

Смесь из 39 г (0,089 моль) 4-амино-3,5-дибром-N-[(1,1-диметилэтоксикарбонил)-D-фенилаланина, 35,7 г (0,111 моль) О-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионтетрафторбората, 12,3 г (0,089 моль) 1-гидроксibenзотриазолгидрата, 14,5 г (0,089 моль) 1-(4-пиридирил)пиперазина и 19,6 мл (0,111 моль) N,N-диизопропилэтиламина в 1000 мл тетрагидрофурана перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь встряхивают однократно с насыщенным водным раствором хлорида натрия и двукратно с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы экстрагируют однократно тетрагидрофураном и объединенные тетрагидрофурановые фазы про-

мывают однократно насыщенным водным раствором хлорида натрия. После высушивания органической фазы над сульфатом натрия ее концентрируют в вакууме и остаток обрабатывают этилацетатом. Этилацетатную фазу, после высушивания еще раз, отфильтровывают и концентрируют в вакууме. Получают 52,5 г промежуточного соединения в виде вязкого масла, которое затем смешивают с 300 мл дихлорметана и 80 мл трифторуксусной кислоты и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выпаривают в вакууме, полученный остаток растирают с диэтиловым эфиром. Получают 45,8 г (72% от теоретически рассчитанного количества) целевого продукта в виде белого аморфного твердого вещества.

ИК-спектр (бромид калия): 1643, 1674 см<sup>-1</sup> (карбонил);

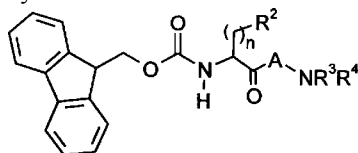
R<sub>f</sub>-значение: 0,36 (этилацетат/метанол в объемном соотношении 6:4).

Аналогичным образом получают (в каждом случае n=1)

R <sup>1</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
AS7	A0	C8	в)	84				
AS4	A0	C8		63	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 486/86/90 (Br <sub>2</sub> )			(KBr): C=O 1632
AS4	A0	C4		63	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 481/35 (Br <sub>2</sub> )			(KBr): C=O 1620
AS1	A9	C1		55		0.25	Э2	(KBr): C=O 1674.1; 1643.3
AS4	A0	C8		81	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 486/86/90 (Br <sub>2</sub> )	0.6	Э2	(KBr): C=C 1629.8
AS4	A0	C1		72		0.35	ЭА / метанол = 6/4 (o/o)	(KBr): C=O 1643.3; 1674.1
AS1	A0	C20		30				
AS4	A0	C65		41	ЭУ: M <sup>+</sup> = 515/17/19 (Br <sub>2</sub> )			(KBr): C=O 1618
AS1	A0	C65		15	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 517/18/21 (Br <sub>2</sub> )	0.08	Э1	(KBr): C=O 1635
AS4	A0	C7B		77.0	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 525/31/33 (Br <sub>2</sub> )	0.30	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH = 90/10/1	(KBr): C=O 1674
AS1	A0	C7B		60.0	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 531/33/35 (Br <sub>2</sub> )	0.10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH = 80/20/1	(KBr): C=O 1670
AS4	A0	C71		43.0		0.20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH = 90/10/1	(KBr): C=O 1678
AS31	AC	C20		39.0	ЭУ: M <sup>+</sup> = 382	0.30	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH = 80/20/1	(KBr): C=O 1678
AS31	AO	C53		83.0	ЭУ: M <sup>+</sup> = 383			(KBr): C=O 1678

где в) сырой продукт; отщепление Вос-группы осуществляют с помощью чистой трифторуксусной кислоты.

Пример А30. Получение соединений общей формулы



1-[N<sup>2</sup>-[N-(9-флуоренилметоксикарбонил)-3,5-дибром-D-тирозил]-N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридирил)пиперазин.

Смесь из 63 г (0,1123 моль) N-[(9-флуоренилметоксикарбонил)-3,5-дибром-D-тирозина, 44 г (0,1123 моль) 1-[N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пири-

динил)пиперазина, 39,7 г (0,1235 моль) O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурийтетрафторбората, 15,5 г (0,1123 моль) 1-гидроксibenзотриазолгидрата, 21,7 мл (0,1235 моль) N,N-диизопропилэтиламина и 600 мл диметилформамида перемешивают в течение 20 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток распределяют между смесью этилацетата с метанолом в объемном соотношении 10:1 и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу однократно промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и после высушивания концентрируют в вакууме. Остаток двукратно перекристаллизуют из изопропанола (22,6 г; 22% от теоретически рассчитанного количества), маточные

растворы объединяют, выпаривают и остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке (МН-силикагель 60; фирма Махерей-Нагель; 70-30 меш АСТМ; элюент: смесь этилацетата с метанолом в объемном соотношении 8:2). Получают следующие 28,0 г (26,7% от теоретически рассчитанного количества) целевого продукта.

Общий выход: 49% от теоретически рассчитанного количества;

ИК-спектр (бромид калия): 1641, 1705  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

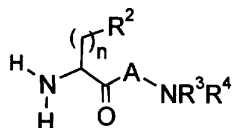
$R_f$ -значение: 0,46 (смесь этилацетата с метанолом в объемном соотношении 6:4);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 933/935/937$  (два атома брома).

Аналогичным образом получают

R <sup>2</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
AS1	A3	C1		48	ИЭР: $(M+H)^+ = 933/5/7$ (Br <sub>2</sub> )	0.46	ЭА / метанол = 6/4 (o/o)	(KBr): C=O 1641.3; 1705.0
AS1	A3	C5	ТГФ/SiO <sub>2</sub> /Э4	80	ИЭР: $(M+H)^+ = 933/5/7$ (Br <sub>2</sub> )	0.72	Э1	(KBr): C=O 1701.1; 1635.5
AS1	A3	C6	ТГФ	60	ИЭР: M <sup>+</sup> = 960/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.47	Э4	(KBr): C=O 1712.7; 1631.7
AS5	A3	C1	ТГФ ЖХ/SiO <sub>2</sub> /Э4 диастереомеры	61	ИЭР: $(M+H)^+ = 917/19/21$ (Br <sub>2</sub> )	0.36	Э4	(KBr): C=O 1709.9; 1645.2
AS10	A0	C1	ТГФ	90		0.52	Э4	
AS1	A3	C18		73		0.46	Э1	(KBr): C=O 1635.5; 1712.7
AS10	A3	C1	ТГФ	85				(KBr): C=O 1643.3; 1708.8
AS10	A3	C4	ТГФ	82				(KBr): C=O 1639.4; 1710.8
AS10	A3	C1	ТГФ	85				(KBr): C=O 1643; 1709
AS4	A3	C18		94	ИЭР: $(M+H)^+ = 953/5/7$ (Br <sub>2</sub> )			(KBr): C=C 1633.6; 1711
AS15	A0	C8		90				(KBr): C=O 1635.5; 1617.5
AS12	A0	C8		44	ИЭР: $(M+H)^+ = 577$			(KBr): C=O 1630; 1714.6
AS10	A0	C4		98		0.49	Э4	(KBr): C=O 1635.5; 1715.5
AS1	A3	C1		70		0.7	Э7	

Пример A31. Получение соединений общей формулы



1-[N<sup>2</sup>-(3,5-дибром-D-тирозил)-N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин.

К смеси из 63 г (0,1123 моль) N-[(9-флуоренилметокси)карбонил]-3,5-дибром-D-тирозина, 44 г (0,1123 моль) 1-[N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазина, 39,7 г (0,1235 моль) O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурийтетрафторбората, 15,5 г (0,1123 моль) 1-гидроксibenзотриазолгидрата и 1500 мл тетрагидрофурана медленно прикапывают 21,7 мл (0,1235 моль) N,N-диизопропилэтиламина и

реакционную смесь затем перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. После добавления 200 мл диэтиламина снова перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь смешивают с 1000 мл насыщенного раствора хлорида натрия, хорошо перемешивают и водную фазу отделяют. После встряхивания водной фазы трехкратно с тетрагидрофураном, используя каждый раз по 500 мл тетрагидрофурана, и объединения органических фаз, суммарную органическую фазу промывают трехкратно по 500 мл насыщенным водным раствором хлорида натрия, трехкратно по 200 мл насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и однократно с помощью 500 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органическую фазу сушат и затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке

(МН-силикагель 60; фирма Махерей-Нагель; 70-230 меш АСТМ;

элюент: этилацетат/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в объемном соотношении 8:1: 0,25). Получают 40,0 г (50% от теоретически рассчитанного количества) целевого продукта.

ИК-спектр (бромид калия): 1641, 1699  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

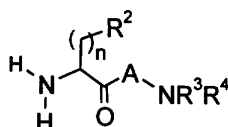
$R_f$ -значение: 0,2 (этилацетат/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в объемном соотношении 6:4:1);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 711/713/715$  (два атома брома).

Аналогичным образом получают (в каждом случае  $n=1$ )

R <sup>2</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК[ $\text{см}^{-1}$ ]
AS4	A3	C8	сырой	43				
AS4	A3	C1	сырой	100		0,4	Э1	
AS4	A3	C4		79	ИЭР: $(M+H)^+ = 709/111/113$ (Br <sub>2</sub> )	0,7	Э7	(КBr): C=O 1637,5; 1705
AS4	A0	C59		82	ИЭР: $(M+H)^+ = 587/9/81$ (Br <sub>2</sub> )			(КBr): C=O 1618/ 1645/ 1690
AS4	A0	C45		38		0,55	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/ NH <sub>4</sub> OH 90/10/1	(КBr): C=O 1614/1639
AS4	A0	C48		54	ЭУ: M' = 522/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0,52		(КBr): C=O 1638
AS11	A0	C53		71,0	ЭУ: M' = 469	0,20		(КBr): C=O 1637/1732
AS11	A0	C20		45,0	ЭУ: M' = 468	0,40		(КBr): C=O 1635/1732
AS31	A0	C72		100,0	ЭУ: M' = 411	0,45	Э1	(КBr): C=O 1664
AS11	A0	C72		33,0	ЭУ: M' = 497	0,30	Э1	(КBr): C=O 1630/1641

Пример A32. Получение соединений общей формулы



1-[N<sup>2</sup>-(3,5-дибром-D-тирозил)-N<sup>6</sup>-(фенилметоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридирил) пиперазин.

К смеси из 4 г (4,7 ммоль) 1-[N<sup>2</sup>-[N-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-3,5-дибром-D-тирозил]-N<sup>6</sup>-(фенилметоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридирил)пиперазина и 80 мл дихлорметана добавляют 20 мл трифторуксусной кислоты и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализуют путем добавления насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия, органическую фазу сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Получают 2,2 г (64% от теоретически рассчитанного количества) аморфного твердого вещества.

ИК-спектр (бромид калия): 1643, 1680  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

$R_f$ -значение: 0,5 (элюент 1);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 745/747/749$  (два атома брома).

Аналогичным образом получают (в каждом случае  $n=1$ )

R <sup>2</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК[ $\text{см}^{-1}$ ]	Т. пл. (°C)
AS7	A0	C4	сырой продукт; чистая ТФУК	51		0,30	Э1		
AS1	A0	C11		95	ИЭР: $(M+H)^+ = 503/5/7$ (Br <sub>2</sub> )			(КBr): C=O 1676	
AS4	A0	C20		100	ИЭР: $(M+H)^+ = 500/2/4$ (Br <sub>2</sub> )				
AS1	A0	C4		100	ИЭР: $(M+H)^+ = 481/3/5$ (Br <sub>2</sub> )			(КBr): C=O 1678	
AS4	A0	C11		74					

R <sup>2</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК[ $\text{см}^{-1}$ ]	Т. пл. (°C)
AS7	A0	C1	а)	100					
AS4	A7	C1	а)	100		0,40	ЭА/ MeOH 7/3 об/об		
AS1	A4	C1		64	ИЭР: $(M+H)^+ = 745/7/9$ (Br <sub>2</sub> )	0,50	Э1	(КBr): C=O 1643,3; 1679,9	
AS4	A0	C5		89		0,32	Э4	(КBr): C=O 1637,5	
AS4	A0	C15		93		0,33	Э4	(КBr): C=O 1618,2	
AS1	A0	C5		89		0,25	Э4	(КBr): C=O 1639,4	154-157
AS4	A0	C16	ЖХ/ SiO <sub>2</sub> / Э4	90		0,30	Э4	(КBr): C=O 1635,5	
AS1	A0	C15		89		0,20	Э4	(КBr): C=O 1638,4	160-164
AS4	A0	C3	ЖХ/ SiO <sub>2</sub> / Э4	98		0,37	Э4	(КBr): C=O 1683,8;	
AS4	A0	C6		89		0,28	Э4	(КBr): C=O 1637,5	
AS1	A0	C16		95		0,57	Э1	(КBr): C=O 1683,8	
AS1	A0	C5	ЖХ/ SiO <sub>2</sub> / Э4	56	ЭУ: M' = 511/3/5 (Br <sub>2</sub> )	0,24	Э4	(КBr): C=O 1637,5	
AS4	A0	C18		90	ЭУ: M' = 512/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0,50	Э1	(КBr): C=O 1624,0	
AS4	A0	C37		93		0,24	Э4	(КBr): C=O 1635,5; 1684	
AS4	A0	C22		88	M' = 502/4/6 (Br <sub>2</sub> )			(КBr): C=O 1618,2	
AS4	A0	C21		52	M' = 482/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0,55	Э1	(КBr): C=O 1661,8	
AS1	A0	C37		89		0,32	Э1	(КBr): C=O 1621,2	
AS4	A5	C1	сырой					(КBr): C=O 1645; 1676	
AS4	A0	C23		88				(КBr): C=O 1643	
AS4	A10	C1		47	ИЭР: $(M+H)^+ = 553/5/7$ (Br <sub>2</sub> )			(КBr): C=O 1653	
AS4	A5	C8		67	M' = 543/5/7			(КBr): C=O 1645	
AS4	A6	C1		59				(КBr): C=O 1643	
AS4	A0	C24		94	M' = 489/9/93			(КBr): C=O 1618; 1637,5	
AS4	A6	C8		70				(КBr): C=O 1639,4	

R <sup>2</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК[см <sup>-1</sup> ]	Т. пл. (°C)
AS4	A10	C8		82	M <sup>+</sup> = 557/9/61			(KB): C=O 1651	
AS4	A0	C26		88				(KB): C=O 1626	
AS1	A0	C1		96	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 483/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.18	Э1	(KB): C=O 1680	
AS1	A0	C8	сырой	89				(KB): C=O 1684	
AS1	A0	C18		82		0.27	Э1	(KB): C=O 1682	
AS1	A0	C3		100		0.38	Э1	(KB): C=O 1585; 1615	
AS1	A0	C21		89		0.26	Э1	(KB): C=O 1618; 1636; 1683	
AS4	A0	C3		99		0.37	Э4	(KB): C=O 1638; 1682	
AS4	A0	C19		38	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 498/50/50 2 (Br <sub>2</sub> )	0.47	Э4	(KB): C=O 1682	
AS9	A0	C1	сырой продукт	96					
AS1	A7	C1		37		0.42	Э7		
AS4	A0	C38		80		0.25	Э1		
AS4	A0	C37		86					
AS4	A0	C39		73					
AS4	A0	C40		82	ЭУ: M <sup>+</sup> = 515/7/9			(KB): C=O 1674	
AS1	A0	C42		100 (сырой)		0.32	Э1	(KB): C=O 1682	
AS4	A0	C42		95		0.24	Э4	(KB): C=O 1636/1684	
AS1	A0	C43		66		0.1	Э7	(KB): C=O 1659	
AS1	A0	C44		59		0.15	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 90/10/1	(KB): C=O 1676	
AS1	A0	C45		82	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 492/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.10	ЭА/MeOH 9/1	(KB): C=O 1678	
AS1	A0	C47		89		0.52	Э7	(KB): C=O 1634/1668	
AS1	A0	C49		84		0.15	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH	(KB): C=O 1673	
AS4	A0	C44		93	ЭУ: M <sup>+</sup> = 504/8/8 (Br <sub>2</sub> )	0.45	ЭА/MeOH 9/1	1653; CN 2239	
AS1	A0	C50		100	ЭУ: M <sup>+</sup> = 498/500/502 (Br <sub>2</sub> )	0.10	ЭА/MeOH 9/1	(KB): C=O 1636	
AS1	A0	C51		100	ЭУ: M <sup>+</sup> = 530/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.05	ЭА/MeOH/NH <sub>4</sub> OH 5/5/0.1	(KB): C=O 1678	

R <sup>2</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК[см <sup>-1</sup> ]	Т. пл. (°C)
AS4	A0	C52		97		0.15	Э1	(KB): C=O 1620/1688	
AS4	A0	C53		58	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 502/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.05	ЭА/MeOH/NH <sub>4</sub> OH 5/5/0.1	(KB): C=O 1678	
AS4	A0	C64		100				(KB): C=O 1647/1678	
AS1	A0	C53		70	ЭУ: M <sup>+</sup> = 502/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.15	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 70/30/1	(KB): C=O 1676	
AS4	A0	C51		100		0.05	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH	(KB): C=O 1680	
AS4	A0	C66		100		0.27	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH		
AS16	A0	C8		75		0.40	Э1		
AS16	A0	C1		28		0.20	ЭА/MeOH/NH <sub>4</sub> OH 9/1/1		
AS4	A0	C70		98		0.20	ЭА/MeOH/NH <sub>4</sub> OH 80/20/0.5	(KB): C=O 1678	
AS1	A0	C64		100	ЭУ: M <sup>+</sup> = 510/12/4			(KB): C=O 1674	
AS1	A0	C70		100				(KB): C=O 1674	
AS4	A0	C72		100	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 530/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 80/20/1	(KB): C=O 1678	
AS19	A0	C8		100		0.60	Э1		
AS35	A0	C8		72		0.52	Э1	(KB): C=O 1674	
AS36	A0	C8		80		0.52	Э1	(KB): C=O 1674	

где а) в виде сырого продукта вводят во взаимодействие далее.

Пример А33. 4-(4-Пиридинил)-1-[3-(4-пиридинил)-D,L-аланил]пиперазингидрохлорид.

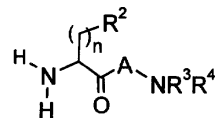
Раствор 16,4 г (0,04 моль) 1-[N-[(1,1-диметилэтоксикарбонил)-3-(4-пиридинил)-D,L-аланил]-4-(4-пиридинил)пиперазина в 100 мл метанола смешивают с 20 мл раствора хлороформ-дородо в диэтиловом эфире и реакционную смесь нагревают до температуры 40°C. Из реакционной смеси выкристаллизовывается целевое соединение.

Выход: 9,2 г (60% от теоретически рассчитанного количества);

R<sub>f</sub>-значение: 0,1 (элюент 1);

температура плавления: от 198 до 200°C.

Пример А34. Получение соединений общей формулы



1-[N<sup>2</sup>-(3,5-Дибром-D-тирозил)-N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин.

Смесь из 50 г (53,5 ммоль) 1-[N<sup>2</sup>-[N-(9-флуоренилметоксикарбонил)-3,5-дибром-D-тирозил]-N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазина и 300 мл диэтиламина при перемешивании нагревают до 60°C. Добавляют 100 мл метанола и перемешивают следующие 5 ч при температуре 60°C. Реакционную смесь выпаривают в вакууме и остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке (МН-силикагель 60; фирма Махерей-Нагель; 70-230 меш АСТМ;

элюент: смесь этилацетата с метанолом в объемном соотношении 6:4). Получают 26 г (68% от теоретически рассчитанного количества) пены белого цвета.

ИК-спектр (бромид калия): 1641, 1691 см<sup>-1</sup> (карбонил);

R<sub>f</sub>-значение: 0,2 (этилацетат/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в объемном соотношении 6:4:1);

масс-спектр (ИЭР): (M+H)<sup>+</sup> = 710/712/714 (два атома брома).

Аналогичным образом получают

R <sup>1</sup>	A	NR <sup>1</sup> R <sup>4</sup>	n	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК[см <sup>-1</sup> ]
AS1	A3	C4	1		85	ИЭР: M+H=710/2/4(Br <sub>2</sub> )	0.2	Э1	(KBr): C=O 1635.5; 1695.3
AS1	A3	C8	1		98				(KBr): C=O 1635; 1705
AS1	A3	C1	1		68	ЭУ: M+=713/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.2	ЭА / метанол / NH <sub>4</sub> OH = 6/4/1 (o/o/o)	(KBr): C=O 1641.3; 1691.5
AS1	A3	C5	1	ТГФ как р-ль г)	56	ИЭР: M+H=711/3/5(Br <sub>2</sub> )	0.3	Э1	(KBr): C=O 1695.3; 1635.5
AS1	A3	C6	1	ТГФ как р-ль г)	90	ЭУ: M+=739/41/43 (Br <sub>2</sub> )	0.49	Э1	(KBr): C=O 1695.3; 1629.8
AS5	A3	C:	1	ТГФ как р-ль г')	93		0.25/0.37	Э4	(KBr): C=O 1705.0; 1643.3
AS10	A0	C:	1		71		0.5	Э1	(KBr): C=O 1641.3
AS1	A3	C18	1		94				(KBr): C=O 1647; 1722.5
AS10	A3	C:	1		49	M+=694/6/8(Br <sub>2</sub> )			(KBr): C=O 1643; 1703
AS10	A3	C4	1		46	ИЭР: M+H=694/6/8(Br <sub>2</sub> )			(KBr): C=O 1639.4; 1705
AS10	A3	C4	1		46	ИЭР: M+H=694/6/8(Br <sub>2</sub> )			(KBr): C=O 1639.4; 1705
AS10	A3	C1	1		49	M+=694/6/8/70 (Br <sub>2</sub> )			(KBr): C=O 1643; 1703
AS4	A3	C18	1		46	ИЭР: M+H=741/3/5(Br <sub>2</sub> )			(KBr): C=O 1641.3; 1705
AS15	A0	C8	1		100	M+=321			(KBr): C=O 1637.5
AS12	A0	C8	1		81				(KBr): C=O 1630
AS10	A0	C4	1	ТГФ как р-ль	68		0.38	Э4	(KBr): C=O 1635.5
AS <sup>1</sup>	A3	C1	0	сырой продукт	100		0.3	Э7	

где г) очистка посредством хроматографической обработки на колонке: силикагель/элюент 1;

г') очистка посредством хроматографической обработки на колонке: силикагель/элюент 4.

Пример А35. 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(2-метоксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-N<sup>6</sup>-(фенилметоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридирил)пиперазин.

К раствору 1,0 г (1,34 ммоль) 1-[N<sup>2</sup>-(3,5-дибром-D-тирозил)-N<sup>6</sup>-(фенилметоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридирил)пиперазина в 80 мл тетрагидрофурана добавляют 0,28 г (1,6 ммоль) 2-метоксифенетилизотиоцианата и смесь перемешивают в течение трех дней при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток подвергают хроматографической обработке на колонке (МН-силикагель 60; фирма Махерей-Нагель; 70-230 меш АСТМ;

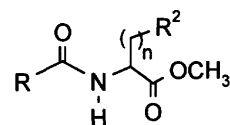
элюент: дихлорметан/метанол/циклогексан/концентрированный водный раствор аммиака в объемном соотношении 350:75:75:10). Получают 0,5 г (40% от теоретически рассчитанного количества) бесцветного аморфного твердого вещества.

ИК-спектр (бромид калия): 1639 см<sup>-1</sup> (карбонил);

R<sub>f</sub>-значение: 0,49 (элюент 1);

масс-спектр (ИЭР): (M+H)<sup>+</sup> = 922/924/926 (два атома брома).

Пример А36. Получение соединений общей формулы



Метилловый эфир 4-амино-3,5-дибром-N<sup>2</sup>-[[[2-(фенилэтил)амино]карбонил]-D-фенилаланина.

Смесь из 1,27 г (7,73 ммоль) 1,1'-карбонилди(1,2,4-триазола) в 150 мл тетрагидрофурана при охлаждении льдом смешивают с 0,72 мл (5,15 ммоль) триэтиламина и 2,0 г (5,15 ммоль) гидрохлорида метилового эфира 4-амино-3,5-дибром-D-фенилаланина, перемешивают следующие 30 мин при охлаждении льдом и затем в течение 1 ч при комнатной температуре. После этого добавляют 0,82 мл (6,44 ммоль) бензолэтанамина и смесь в течение 5 ч кипятят с обратным холодильником. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, остаток обрабатывают этилацетатом и этилацетатную фазу промыв-

вают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. После высушивания органической фазы растворитель удаляют в вакууме, остаток перемешивают с диэтиловым эфиром и осадок отфильтровывают. Получают 1,69 г (66% от теоретически рассчитанного количества) аморфного твердого вещества.

ИК-спектр (бромид калия): 1632, 1732  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

$R_f$ -значение: 0,63 (этилацетат);

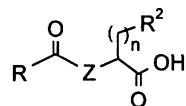
масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 498/500/502$  (два атома брома).

Аналогичным образом получают (в каждом случае  $n=1$ )

RCO	R <sup>2</sup>	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК[ $\text{см}^{-1}$ ]
N6	AS1	а)	100		0.60	Э1	
N15	AS6	ДМФА/ТГФ = 1/1 (о/о) как р-ль	100	ИЭР: $(M+H)^+ = 517/9$ (Br)	0.65	Э1	(KBr): C=O 1745.5; 1676.0
N2	AS1		99		0.53	Э1	(KBr): C=O 1716.5
N8	AS4		66	ИЭР: $(M+H)^+ = 498/500/502$ (Br <sub>2</sub> )	0.63	ЭА	(KBr): C=O 1631.7; 1732.0
N15	AS4		92		0.85	ЭА / метанол = 8/2 (о/о)	(KBr): C=O 1620.1; 1737.9
N23	AS4		95	ЭУ: $M^+ = 572/4/6/8$ (Br <sub>2</sub> .Cl)	0.86	ЭА / метанол = 8/2 (о/о)	(KBr): C=O 1732.0; 1641.3
N2	AS2		100	ЭУ: $M^+ = 406$	0.86	Э1	(KBr): C=O 1629.8; 1722.3; 1741.6
N15	AS1	ДИТЭА	47		0.75	Э1	
N15	AS3		38		0.60	Т-БМЭ / ПЭ = 9/1 (о/о)	(KBr): C=O 1695.5
N66	AS21		76		0.60	ЭА	(KBr): C=O 1662/1734
N66	AS1		100				
N66	AS4		63		0.56	Э1	
N122	AS1		95				
N122	AS4		88				
N66	AS17		22	ИЭР: $(M+H)^+ = 623/5/7$ (Br <sub>2</sub> )	0.25	Э1	(KBr): C=O 1663/1740
N66	AS18		65		0.53	ЭА	
N66	AS19		79		0.50	Э1	(KBr): C=O 1653/1734
N66	AS5		90	ИЭР: $(M+H)^+ = 607/09/11$ (Br <sub>2</sub> )	0.78	Э1	(KBr): C=O 1637/1663/1740
N66	AS22		68		0.74	Э1	
N66	AS23		100				(KBr): C=O 1738/1662
N66	AS25		100	ИЭР: $(M+H)^+ = 472$	0.52	Э1	
N66	AS49		100		0.80	Э1	

где а) в виде сырого продукта вводят во взаимодействие далее.

Пример А37. Получение соединений общей формулы



4-Амино-3,5-дибром- $N^2$ -[4-(2-хлорфенил)-1-пиперазинил]карбонил-D-фенилаланин.

К раствору 2,8 г (4,9 ммоль) метилового эфира 4-амино-3,5-дибром- $N^2$ -[4-(2-хлорфенил)-1-пиперазинил]карбонил-D-фенилаланина в смеси из 30 мл метанола и 20 мл воды добавляют 0,25 г (10,0 ммоль) гидроксида лития и смесь затем перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. После добавления 2,0 г (50

ммоль) гидроксида натрия смесь разбавляют с помощью 50 мл воды. Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин в ультразвуковой бане, затем в течение ночи при комнатной температуре и концентрируют в вакууме. Оставшийся остаток смешивают со 100 мл воды и водную фазу двукратно встряхивают с диэтиловым эфиром, используя каждый раз по 50 мл диэтилового эфира. Путем добавления 2М водной соляной кислоты в водной фазе устанавливают pH-значение в интервале от 3 до 4 и эту фазу трехкратно экстрагируют этилацетатом. Объединенные этилацетатные фазы однократно промывают водой, затем сушат и концентрируют



ме и остаток обрабатывают с помощью 250 мл этилацетата. Этилацетатную фазу затем промывают двукратно по 100 мл насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, однократно с помощью 100 мл 20%-ного водного раствора лимонной кислоты и, наконец, однократно с помощью 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, концентрируют в вакууме и остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке (МН-силикагель 60; фирма Махерей-Нагель; 70-230 меш АСТМ; элюент: смесь этилацетата с петролейным эфиром в объемном соотношении 2:1). После удаления растворителя в вакууме остаток растирают с диэтиловым эфиром, полученное аморфное твердое вещество (9,5 г; 66% от теоретически рассчитанного количества) отфильтровывают на нутче и высушивают.

ИК-спектр (бромид калия): 1632, 1657, 1682, 1734  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

$R_f$ -значение: 0,64 (этилацетат);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 757/759/761$  (два атома брома);

$(M+Na)^+ = 779/781/783$  (два атома брома).

Пример А40.  $N^6$ -[(1,1-диметилэтоксикарбонил)- $N^2$ -[N-[[2-(3-метоксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизин.

Смесь из 7,75 г (10,4 ммоль) метилового эфира  $N^6$ -[(1,1-диметилэтоксикарбонил)- $N^2$ -[N-[[2-(3-метоксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизина, 3,5 г (140 ммоль) гидроксида лития и 150 мл воды перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Водную фазу промывают однократно этилацетатом, подкисляют путем добавления 1М водного раствора гидросульфата калия и затем экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Получают 6,9 г (91% от теоретически рассчитанного количества) желтоватого масла.

ИК-спектр (бромид калия): 1653  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

$R_f$ -значение: 0,7 (этилацетат/метанол/ледяная уксусная кислота в объемном соотношении 9:0,5:0,5);

масс-спектр (ИЭР):  $(M-H)^- = 741/743/745$  (два атома брома).

Пример А41. 1-[ $N^2$ -[N-(фенилметоксикарбонил)-3,5-дихлор-D-тирозил]- $N^6$ -(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин.

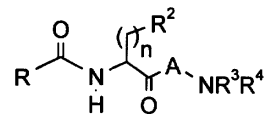
Смесь из 5 г (13,0 ммоль) 3,5-дихлор-N-[(фенилметоксикарбонил)-D-тирозина, 5,1 г (13,0 ммоль) 1-[ $N^6$ -(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазина, 1,81 г (14 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина, 4,17 г (13 ммоль) O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийтетрафторбората, 1,75 г (13,0 ммоль) 1-гидроксibenзотриазолгидрата и 200 мл тетра-

гидрофурана перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, остаток обрабатывают смесью этилацетата с метанолом в объемном соотношении 95:5 и полученную органическую фазу промывают двукратно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушат, концентрируют в вакууме и остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке (МН-силикагель 60; фирма Махерей-Нагель; 70-230 меш АСТМ; элюент: смесь этилацетата с метанолом в объемном соотношении 6:4). Получают 6,0 г (61% от теоретически рассчитанного количества) желтоватого масла.

$R_f$ -значение: 0,47 (элюент 1);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 757/759/761$  (два атома хлора).

Пример А42. Получение соединений общей формулы



1-[ $N^2$ -[N-[[2-(3-метоксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]- $N^6$ -[(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперазин.

К смеси из 1,1 г (1,5 ммоль)  $N^6$ -[(диметилэтоксикарбонил)- $N^2$ -[N-[[2-(3-метоксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизина, 0,79 г (6,1 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина, 0,52 г (1,6 ммоль) O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийтетрафторбората, 0,2 г (1,5 ммоль) 1-гидроксibenзотриазолгидрата и 100 мл диметилформамида при комнатной температуре прикапывают раствор 0,44 г (1,5 ммоль) 1-(1-метил-4-пиперидинил)пиперазина в 30 мл диметилформамида, смесь затем перемешивают в течение ночи и концентрируют в вакууме. Остаток обрабатывают смесью этилацетата с метанолом в соотношении 95:5, органическую фазу промывают двукратно по 70 мл водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Получают 1,1 г (81% от теоретически рассчитанного количества) бесцветной пены.

$R_f$ -значение: 0,34 (этилацетат/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в объемном соотношении 7:2:1).

Аналогичным образом получают ( $n = 1$ )

R <sup>CO</sup>	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК[см <sup>-1</sup> ]
N15	AS1	A11	C1	КНСО4-р-р	70	0,40	Э3	(КВr): C=O 1697,3; 1641,3

Пример А43. 1-[ $N^2$ -(3,5-дихлор-D-тирозил)- $N^6$ -(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин.

Раствор 6 г (7,9 ммоль) 1-[ $N^2$ -[N-[(фенилметоксикарбонил)-3,5-дихлор-D-тирозил]- $N^6$ -(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазина в смеси из 200



мл метанола и 20 мл 1М водного раствора гидросульфата калия гидрируют в присутствии 0,5 г палладиевой черни в качестве катализатора при комнатной температуре и давлении водорода 3 бара в течение 40 мин. Катализатор отфильтровывают, реакцию смесь выпаривают в вакууме досуха и путем добавления 2 мл концентрированного водного раствора аммиака в остатке устанавливают рН-значение, составляющее примерно 10. Продукт многократно экстрагируют изопропанолом, объединенные изопропанольные экстракты концентрируют в вакууме и полученный остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке (Лихропреп, силикагель 60 с размером зерен 20-40 мкм; фирма Мерк (Дармштадт); элюент: дихлорметан/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в объемном соотношении 350:75:75:10). Получают 2,5 г (51% от теоретически рассчитанного количества) бесцветного аморфного твердого вещества.

ИК-спектр (бромид калия): 1641, 1705  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

$R_f$ -значение: 0,27 (элюент 1).

Пример А44. Получение соединений общей формулы



1-[N<sup>2</sup>-[(9-флуоренилметокси)карбонил]-N<sup>G</sup>-(2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонил)-L-аргинил]-4-(4-пиридинил)пиперазин.

К смеси из 7,0 г (10,6 ммоль) Fmoc-Arg(Pmc)-ОН, 1,42 г (11,0 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина, 3,53 г (11,0 ммоль) О-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионтетрафторбората, 1,35 г (11,0 ммоль) 1-гидроксibenзотриазолгидрата и 50 мл диметилформамида при перемешивании прикапывают раствор 1,74 г (10,6 ммоль) 1-(4-пиридинил)пиперазина в 20 мл диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают в течение следующих 3,5 ч при комнатной температуре и затем концентрируют при температуре 40°C в высоком вакууме. Остаток растворяют в этилацетате, органическую фазу промывают двукратно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток растирают с диэтиловым эфиром, отфильтровывают на нутче и высушивают. Получают 7,85 г (96% от теоретически рассчитанного количества) целевого продукта, который без последующей очистки вводят во взаимодействие далее.

$R_f$ -значение: 0,5 (элюент 1).

Аналогичным образом получают

A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Выход, %	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК[ $\text{см}^{-1}$ ]
A3	C18	60	0.55	Э4	(KBr): C=O 1643; 1711

Пример А45. Получение соединений общей формулы



1-[N<sup>G</sup>-(2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонил)-L-аргинил]-4-(4-пиридинил)пиперазин.

Раствор 8,5 г (11,1 ммоль) 1-[N<sup>2</sup>-[(9-флуоренилметокси)карбонил]-N<sup>G</sup>-(2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонил)-L-аргинил]-4-(4-пиридинил)пиперазина в 100 мл тетрагидрофурана смешивают с 16 мл диэтиламина и затем перемешивают в течение 2,5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и полученный остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке (МН-силикагель 60; фирма Махерей-Нагель; 70-230 меш АСТМ; элюент: элюент 1). Получают 3,3 г (54% от теоретически рассчитанного количества) аморфного твердого вещества.

$R_f$ -значение: 0,19 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия): 1637  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

Аналогичным образом получают

A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Выход, %	ИК[ $\text{см}^{-1}$ ]
A3	C18	80	(KBr): C=O 1637.5; 1705

Пример А46. 1-[N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-диметил-N<sup>2</sup>-[(фенилметокси)карбонил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин.

9,6 г (18,3 ммоль) 1-[N<sup>6</sup>-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]-N<sup>2</sup>-[(фенилметокси)карбонил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазина в 200 мл 5%-ного раствора трифторуксусной кислоты в дихлорметане перемешивают в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрируют в вакууме. Получают 13,47 г (97% от теоретически рассчитанного количества) целевого 1-[N<sup>2</sup>-[(фенилметокси)карбонил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазина в виде трифторацетата. Затем 7,0 г (9,1 ммоль) сырого продукта растворяют в 200 мл воды и при охлаждении на бане со льдом добавляют 4,1 мл 40%-ного раствора формальдегида (45,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре, при охлаждении на бане со льдом осторожно смешивают с 1,5 г (40 ммоль) натрийборгидрида, затем при наружном охлаждении с помощью льда с 4,1 мл 40%-ного раствора формальдегида (45,6 ммоль), после чего реакционную смесь еще раз перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре и при охлаждении на бане со льдом снова смешивают с 1,5 г (40 ммоль) натрийборгидрида. Во время реакции постоянно контролируют рН-значение реакционной смеси и поддерживают его всегда в интервале от 3 до 6 путем прикапывания трифторуксусной кислоты. Смесь затем перемешивают в течение 30 мин при температуре 5°C, устанавливают рН значение равным 10 путем добавления карбоната калия и экстрагируют четырехкратно по 50 мл этилацетатом. Объединенные органические фазы сушат, концентрируют в вакууме и полученный остаток очищают

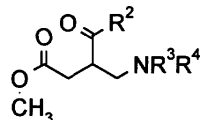
посредством хроматографической обработки на колонке (МН-силикагель 60, фирма Махерей-Нагель, 70-230 меш АСТМ; элюент: этилацетат/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в объемном соотношении 6,5:3:0,3). Получают 2,3 г (56% от теоретически рассчитанного количества) бесцветного масла.

ИК-спектр (бромид калия): 1711, 1649  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

$R_f$ -значение: 0,2 (элюент 7);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 454$ .

Пример А47. Получение соединений общей формулы



Метилловый эфир (R,S)-4-амино-3,5-дибром-γ-оксо-β-[[4-(4-пиридинил)-1-пиперидинил]метил]бензолбутановой кислоты.

Смесь из 10 г (27 ммоль) метилового эфира 4-амино-3,5-дибром-γ-оксобензолбутановой кислоты, 5,4 г (27 ммоль) 4-(4-пиридинил)пиперидина и 1,5 г (45 ммоль) параформальдегида суспендируют в 20 мл ледяной уксусной кислоты и при перемешивании нагревают на масляной бане (температура бани 100°C). Спустя 3 ч еще раз добавляют 1,5 г (45 ммоль) параформальдегида и смесь перемешивают следующие 3 ч при температуре 100°C и затем в течение 1 ч при температуре 125°C. Растворитель удаляют в вакууме и остаток обрабатывают с помощью 800 мл воды. Водную фазу подщелачивают путем добавления карбоната натрия и экстрагируют двукратно по 500 мл этилацетатом. Объединенные этилацетатные экстракты сушат, концентрируют в вакууме и остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке (МН-силикагель 60, фирма Махерей-Нагель, 70-230 меш АСТМ; элюент: смесь этилацетата с метанолом в соотношении 9:1). Получают 1,0 г (6,8% от теоретически рассчитанного количества) целевого продукта в виде масла.

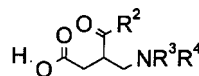
ИК-спектр (бромид калия): 1716,5  $\text{см}^{-1}$ ;

$R_f$ -значение: 0,7 (элюент 1).

Аналогичным образом получают

$R^2$	$NR^3R^4$	Выход, %	$R_f$	Элюент	ИК[ $\text{см}^{-1}$ ]
AS4	C8	35	0.68	Э1	(KBr): C=O 1672.2; 1733.9

Пример А48. Получение соединений общей формулы



(R,S)-4-Амино-3,5-дибром-γ-оксо-β-[[4-(4-пиридинил)-1-пиперидинил]метил]бензолбутановая кислота.

Смесь из 1,0 г (1,9 ммоль) метилового эфира (R,S)-4-амино-3,5-дибром-γ-оксо-β-[[4-(4-пиридинил)-1-пиперидинил]метил]фенилбута-

новой кислоты, 5 мл 1н. раствора гидроксида натрия и 50 мл диоксана перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и в течение 1 ч при температуре 60°C. Реакционную смесь затем нейтрализуют путем добавления 5 мл 1н. соляной кислоты, концентрируют в вакууме и остаток высушивают в вакуумном сушильном шкафу. Получают 0,97 г (100% от теоретически рассчитанного количества) целевого продукта, который без очистки вводят во взаимодействие далее.

$R_f$ -значение: 0,15 (элюент 1).

Аналогичным образом получают

$R^2$	$NR^3R^4$	Выход, %	$R_f$	Элюент	ИК[ $\text{см}^{-1}$ ]
AS4	C8	96	0.2	Э1	(KBr): C=O 1660

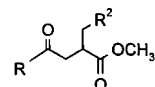
Пример А49. 3,5-Дибром-4-гидрокси-β-(метоксикарбонил)бензолбутановая кислота.

К раствору 12 г (0,043 моль) 4-гидрокси-γ-(метоксикарбонил)бензолбутановой кислоты в 200 мл уксусной кислоты добавляют 150 мл воды и 8 г ацетата натрия, при перемешивании прикапывают раствор 5 мл брома в 60 мл уксусной кислоты, затем реакционную смесь по возможности полностью выпаривают в вакууме и полученный остаток вносят при перемешивании в воду. Водную фазу неоднократно экстрагируют этилацетатом, объединенные органические фазы промывают водой. Органические экстракты сушат, концентрируют в вакууме и получаемый твердый остаток перекристаллизуют из диизопропилового эфира. Получают 12 г (70% от теоретически рассчитанного количества) целевого продукта.

$R_f$ -значение: 0,4 (этилацетат/петролейный эфир/ледяная уксусная кислота в объемном соотношении 5:5:0,4);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 394/396/398$  (два атома брома).

Пример А50. Получение соединений общей формулы



Метилловый эфир (R,S)-2-[(3,5-дибром-4-гидроксифенил)метил]-4-[4-(1,3-дигидро-2(Н)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]-4-оксобоутановой кислоты.

Раствор 2,0 г (5 ммоль) 3,5-дибром-4-гидрокси-β-(метоксикарбонил)бензолбутановой кислоты в 80 мл тетрагидрофурана при перемешивании смешивают с 1,6 г (5 ммоль) О-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийтетрафторбората, 0,76 г (5 ммоль) 1-гидроксибензотриазолгидрата, 1,25 г (5 ммоль) 4-(1,3-дигидро-2(Н)-оксобензимидазол-1-ил)пиперидина и 1,03 г (8 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Реакционную смесь перемешивают в течение 6 ч при комнатной температуре и затем концентрируют в вакууме. Получаемый остаток смешивают с насыщенным вод-

ным раствором гидрокарбоната натрия и многократно экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты последовательно промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Получают 3,0 г (50% от теоретически рассчитанного количества) целевого продукта, который без очистки вводят во взаимодействие далее.

ИК-спектр (бромид калия): 1714,8 см<sup>-1</sup> (карбонил);

R<sub>f</sub>-значение: 0,7 (смесь этилацетата с петролейным эфиром в объемном соотношении 7:3).

Аналогичным образом получают

RCO	R <sup>2</sup>	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК[см <sup>-1</sup> ]
N66	AS1	98		0.66	Э1	
N66	AS2	100		0.77	Э1	(КВ): C=0 1664/1734
N139	AS2	100	ЭУ: M <sup>+</sup> = 486	0.30	Э1	(КВ): C=0 1643 / 1672 / 1732
N66	AS4	28	ЭУ: M <sup>+</sup> = 606/68/10 (Br <sub>2</sub> )	0.33	Э4	(КВ): C=0 1666/1734
N66	AS36	83		0.56	Э4	
N66	AS38	92				
N66	AS48	100		0.68	Э1	
N66	AS18	22				
N66	AS39	100				
N109	AS21	39		0.35	ЭА	(КВ): C=0 1639/1734
N113	AS21	57		0.15	ЭА/ПЭ95/5	
N134	AS21	80		0.15	ЭА	
N66	AS7	100		0.75	Э1	
N66	AS53	40				

Пример А51. (R)-1-[2-Амино-3-(3,5-дибром-4-гидроксифенил)пропил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин.

К суспензии 3,8 г (100 ммоль) литийалюминийгидрида в 400 мл тетрагидрофурана при перемешивании и при комнатной температуре в течение 30 мин порциями добавляют 14,4 г (20 ммоль) 1-(3,5-дибром-D-тирозил)-4-(1-пиперидинил)пиперидина. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре и кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч, после чего нейтрализуют путем осторожного добавления 1 мл воды и 5,1 мл концентрированной соляной кислоты. После добавления 100 мл метанола образовавшийся твердый осадок отфильтровывают под вакуумом и фильтрат концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке (МН-силикагель 60, фирма Махерей-Нагель, 70-230 меш АСТМ;

элюент: дихлорметан/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в объемном соотношении 8:2:0,2).

Получают 5,4 г (57% от теоретически рассчитанного количества) целевого продукта в виде аморфного твердого вещества.

ИК-спектр (бромид калия): 3420 см<sup>-1</sup> (аминогруппа);

R<sub>f</sub>-значение: 0,4 (элюент 2);

масс-спектр (ИЭР): M<sup>+</sup> = 473/475/477 (два атома брома).

Аналогичным образом, из 1-(4-амино-3,5-дибром-D-фенилаланил)-4-(1-пиперидинил)пиперидина получают (R)-1-[2-амино-3-(4-амино-3,5-дибромфенил)пропил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин с выходом 56,5% от теоретически рассчитанного количества.

R<sub>f</sub>-значение: 0,12 (элюент: дихлорметан/метанол/циклогексан/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 7:1,5:1,5:0,2).

Пример А52. (R)-1-[3-(4-Амино-3,5-дибромфенил)-2-[N-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]пропил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин.

К раствору 10 г (0,017 моль) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидина в 350 мл диоксана добавляют 3,1 г (0,082 моль) натрийборгидрида и реакционную смесь охлаждают до температуры 5°C. При перемешивании затем прикапывают раствор 4,92 г (0,082 моль) уксусной кислоты в 100 мл диоксана. Реакционную смесь перемешивают в течение следующего часа при комнатной температуре и в течение 3 ч при температуре 85°C. Затем смешивают со смесью воды со льдом, органический растворитель удаляют в вакууме и получаемый водный остаток неоднократно экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушат, концентрируют в вакууме и получаемый остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке (МН-силикагель 60, фирма Махерей-Нагель, 70-230 меш АСТМ;

элюент: дихлорметан/метанол/циклогексан/концентрированный водный раствор аммиака в объемном соотношении 3600:150:150:20). Получают 4,1 г (42% от теоретически рассчитанного количества) бесцветной пены.

ИК-спектр (бромид калия): 1705 см<sup>-1</sup> (карбонил).

Пример А53. (R)-1-[2-Амино-3-(4-амино-3,5-дибромфенил)пропил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин.

К смеси из 4 г (7 ммоль) (R)-1-[3-(4-амино-3,5-дибромфенил)-2-[N-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]пропил]-4-(1-пиперидинил)пиперидина и 100 мл дихлорметана при перемешивании и при температуре 10°C медленно прикапывают 40 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь в течение 2 ч перемешивают при комнатной температуре и затем концентрируют в вакууме. Получаемый остаток смешивают со смесью воды со льдом, подщелачивают путем добавления концентрированного водного раствора аммиака и экстрагируют трехкратно по 200 мл диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные экстракты сушат и выпаривают в вакууме. Получают 3,4 г (100% от теоретически рассчитанного количества) аморфного твердого вещества.

ИК-спектр (бромид калия): 1683,8, 1616,3  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

$R_f$ -значение: 0,02 (элюент 4).

Пример А54. Метиловый эфир (R,S)-4-[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]-4-оксо-2-[[3-(трифторметил)фенил]метил]бутановой кислоты.

Получают согласно методике примера А15а) из метилового эфира (R,S)-3-карбокси-2-[[3-(трифторметил)фенил]метил]пропановой кислоты и 3,4-дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(1H)-хиназолинона с выходом 27,3% от теоретически рассчитанного количества. Бесцветное аморфное вещество.

$R_f$ -значение: 0,25 (элюент: этилацетат);  
масс-спектр:  $M^+ = 503$ .

Соответствующим образом из метилового эфира (R,S)-3-карбокси-2-[(3,5-дибром-4-гидроксифенил)метил]пропановой кислоты и 3,4-дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(1H)-хиназолинона получают метиловый эфир (R,S)-4-[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]-4-оксо-2-[(3,5-дибром-4-гидроксифенил)метил]бутановой кислоты с выходом 98% от теоретически рассчитанного количества.

$R_f$ -значение: 0,66 (элюент: дихлорметан/циклогексан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 7:1,5:1,5:0,2).

Пример А55. (R,S)-4-[4-[3,4-Дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]-4-оксо-2-[[3,5-дибром-4-гидроксифенил]метил]бутановая кислота.

Смесь из 3,0 г (4,92 ммоль) метилового эфира (R,S)-4-[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]-4-оксо-2-[[3,5-дибром-4-гидроксифенил]метил]бутановой кислоты, 30 мл (30 ммоль) 1н. раствора гидроксида натрия и 20 мл метанола перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре, затем разбавляют с помощью 100 мл воды и по каплям смешивают с 30 мл 1н. соляной кислоты. Осадок отфильтровывают на нутче и высушивают при температуре 50°C в сушильном шкафу с циркуляцией воздуха. Бесцветное аморфное вещество.

Выход: 2,5 г (85,4% от теоретически рассчитанного количества);

$R_f$ -значение: 0,38 (элюент: дихлорметан/метанол/ледяная уксусная кислота в объемном соотношении 9:1:0,15).

Соответствующим образом, из метилового эфира (R,S)-4-[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]-4-оксо-2-[[3-(трифторметил)фенил]метил]бутановой кислоты получают (R,S)-4-[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]-4-оксо-2-[[3-(трифторметил)фенил]метил]бутановую кислоту с выходом 79% от теоретически рассчитанного количества.

$R_f$ -значение: 0,34 (элюент: смесь этилацетата с ледяной уксусной кислотой в объемном соотношении 99,8:0,2);

ИК-спектр (бромид калия): 1703, 1643  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

Пример А56. Метиловый эфир 3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-N-метил-D-тирозина.

а). 1-(Хлоркарбонил)-4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]пиперидин.

К смеси из 7,0 мл (примерно 14 ммоль) 20%-ного раствора фосгена в толуоле и 2,02 г (20 ммоль) триэтиламина в 300 мл тетрагидрофурана при поддержании температуры реакции примерно 0°C порциями добавляют суспензию 1,5 г (5,60 ммоль) 4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]пиперидингидрохлорида в 100 мл тетрагидрофурана. Перемешивают еще в течение 1 ч при температуре от 0 до +5°C, отфильтровывают от образовавшегося триэтиламингидрохлорида и из фильтрата удаляют растворитель. Получаемый остаток растирают с диизопропиловым эфиром и отфильтровывают на нутче. После высушивания в вакууме получают 0,7 г (42,6% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

$R_f$ -значение: 0,17 (элюент: смесь дихлорметана с ацетоном в объемном соотношении 9,5:0,5). Соединение без последующей очистки подвергают дальнейшей обработке.

б). Метиловый эфир 3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-N-метил-D-тирозина.

К раствору 4,9 г (13,3 ммоль) метилового эфира 3,5-дибром-N-метил-D-тирозина и 4,04 г (40 ммоль) триэтиламина в 500 мл тетрагидрофурана при комнатной температуре в течение 3 ч прикапывают раствор 3,92 г (13,34 ммоль) 1-(хлоркарбонил)-4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]пиперидина в 1 л тетрагидрофурана. Затем кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч, оставляют охлаждаться и отфильтровывают от выпавшего в осадок триэтиламина. Фильтрат выпаривают, остаток распределяют между этилацетатом и 20%-ным водным раствором лимонной кислоты. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, снова выпаривают в вакууме, остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке с силикагелем при использовании смеси этилацетата с петролейным эфиром в объемном соотношении 9:1 для элюирования. После обработки пригодных фракций получают 3,2 г (38,5% от теоретически рассчитанного количества) бесцветного аморфного вещества.

$R_f$ -значение: 0,45 (элюент: этилацетат);

ИК-спектр (бромид калия): 1739,7, 1660,6  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 623/625/627$  (два атома брома);

$(M+Na)^+ = 645/647/649$  (два атома брома);

$(M+K)^+ = 661/663/665$  (два атома брома).

Пример А57. Метилловый эфир 3,5-дибром-4-метокси-D-фенилаланина.

К смеси из 5,5 г (14,12 ммоль) 3,5-дибром-4-метокси-D-фенилаланингидрохлорида и 55 мл метанола добавляют 150 мл насыщенного раствора хлороводорода в метаноле и перемешивают в течение 20 ч при комнатной температуре. Остаток после удаления растворителя остаток перемешивают с 50 мл воды и с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия доводят до pH значения, равного восьми. Осадок отфильтровывают на нутче, растирают с 10 мл изопропанола и оставляют стоять в течение ночи. Отфильтровывают от нерастворимых частей и фильтрат выпаривают в вакууме. Остаток в виде сырого продукта вводят во взаимодействие далее. Получают 1,0 г (28,7% от теоретически рассчитанного количества) бесцветного масла.

$R_f$ -значение: 0,55 (элюент: дихлорметан/этилацетат/циклогексан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 300:80:25:25:3).

Пример А58. 1-(4-Амино-3,5-дибром-D-фенилаланил)-4-(4-пиримидинил)пиперазин.

а). 1-(2-Хлор-4-пиримидинил)-4-(фенилметил)пиперазин.

Смесь из 9,9 г (0,0664 моль) 2,4-дихлорпиримидина, 200 мл воды и 11,7 мл (0,0673 моль) 1-(фенилметил)пиперазина нагревают в течение 2 ч при температуре 40°C в ультразвуковой бане. После охлаждения подщелачивают с помощью карбоната калия и экстрагируют полностью этилацетатом. Полученный после обычной обработки сырой продукт очищают посредством хроматографической обработки на колонке с силикагелем (30-60 мкм) при использовании элюента из смеси элюента 2 и элюента 4 в объемном соотношении 2:1 для элюирования. После обработки пригодных фракций получают 7,4 г (38,6% от теоретически рассчитанного количества) бесцветного масла.

$R_f$ -значение: 0,51 (элюент 4; готовые пластины для тонкослойной хроматографии, ПОЛИГРАМ® СИЛ G/UV<sub>254</sub>; фирма Махерей-Нагель);

масс-спектр:  $M^+ = 288/290$  (хлор).

б). 1-(4-Пиримидинил)пиперазин.

Раствор 7,4 г (0,0256 моль) 1-(2-хлор-4-пиримидинил)-4-(фенилметил)пиперазина в 100 мл этанола гидрируют в присутствии 2 г 10%-ного палладия-на-угле в течение 4 ч при температуре 40°C и давлении водорода 5 бар. Полученный после обычной обработки сырой продукт очищают посредством хроматографической обработки на колонке с силикагелем (30-60 мкм) при использовании смеси элюента 1 с циклогексаном в объемном соотношении 9:1 для элюирования. Получают 1,7 г (40,7% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

$R_f$ -значение: 0,3 (смесь элюента 1 с циклогексаном в объемном соотношении 9:1; готовые пластины для тонкослойной хроматографии, ПОЛИГРАМ® СИЛ G/UV<sub>254</sub>; фирма Махерей-Нагель).

в). 1-[4-Амино-3,5-дибром-N-(1,1-диметил-этоксикарбонил)-D-фенилаланил]-4-(4-пиримидинил)пиперазин.

Получают согласно методике примера А15а) из 4-амино-3,5-дибром-N-(1,1-диметил-этоксикарбонил)-D-фенилаланина и 1-(4-пиримидинил)пиперазина в присутствии O-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийтетрафторбората с выходом 92% от теоретически рассчитанного количества. Бесцветное аморфное вещество.

$R_f$ -значение: 0,42 (элюент 4; готовые пластины для тонкослойной хроматографии, ПОЛИГРАМ® СИЛ G/UV<sub>254</sub>; фирма Махерей-Нагель);

ИК-спектр (бромид калия): 1705,0, 1643,3 см<sup>-1</sup> (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 582/584/586$  (два атома брома).

г). 1-(4-Амино-3,5-дибром-D-фенилаланил)-4-(4-пиримидинил)пиперазин.

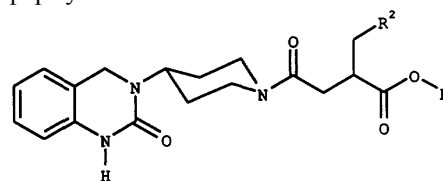
Получают согласно методике примера А16) из 1-[4-амино-3,5-дибром-N-(1,1-диметил-этоксикарбонил)-D-фенилаланил]-4-(4-пиримидинил)пиперазина с выходом 52% от теоретически рассчитанного количества. Бесцветное аморфное вещество.

$R_f$ -значение: 0,55 (элюент 1; готовые пластины для тонкослойной хроматографии, ПОЛИГРАМ® СИЛ G/UV<sub>254</sub>; фирма Махерей-Нагель);

ИК-спектр (бромид калия): 1681,8 см<sup>-1</sup> (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 482/484/486$  (два атома брома).

Пример А59. Получение соединений общей формулы



(R,S)-4-[4-(3,4-Дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[4-(1,1-диметил-этил)фенил]метил]-4-оксобутановая кислота.

Смесь из 4,8 г (8,3 ммоль) этилового эфира 4-[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[4-(1,1-диметилэтил)фенил]метил]-2-(этоксикарбонил)-4-оксобутановой кислоты, 200 мл этанола и 41,5 мл 1Н. раствора гидроксида натрия кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Удаляют в вакууме этанол, остаток разбавляют с помощью 50 мл воды и с помощью 1Н. водной соляной кислоты устанавливают pH значение, равное трем. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают на

нутче, тщательно промывают водой и высушивают в вакууме. Получают 3,8 г (96% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

Температура плавления: от 139 до 141°C;

$R_f$ -значение: 0,65 (элюент: этилацетат/метанол/ледяная уксусная кислота в объемном соотношении 90:10:1);

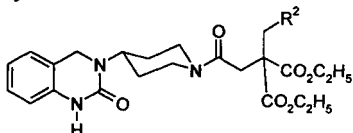
ИК-спектр (бромид калия): 1724, 1647  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр: никакого  $M^+$ ;  $m/e = 246, 231, 147$ .

Аналогичным образом получают

$R^2$	Примечания	Выход, %	МС	$R_f$	Элюент	ИК [ $\text{см}^{-1}$ ]
AS29		100				
AS16		17	ИЭР: $(M+H)^+ = 488/90/92$ ( $\text{Cl}_2$ )	0.30	ЭА / MeOH / AcOH 80/10/1	
AS5		62		0.60	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / MeOH / $\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/1	
AS32		100	ИЭР: $(M+Na)^+ = 614/6/8$ ( $\text{Br}_2$ )	0.87	ЭА / MeOH / AcOH 90/10/1	(КВ): C=O 1645/1728
AS33		90	ЭУ: $M^+ = 525$	0.20	ЭА / MeOH / AcOH 90/10/1	(КВ): C=O 1643/1701
AS31		100		0.20	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / MeOH / $\text{NH}_4\text{OH}$ 80/20/1	
AS17		100	ИЭР: $(M+H)^+ = 608/10/12$ ( $\text{Br}_2$ )	0.50	ЭА / MeOH / AcOH 90/10/1	(КВ): C=O 1643
AS34		78	ИЭР: $(M+H)^+ = 506$	0.85	ЭА / MeOH / AcOH 90/10/1	
AS19		70		0.46	ЭА / MeOH / AcOH 9/1/0.5	(КВ): C=O 1643/1701
AS46		78	ИЭР: $(M-H)^- = 471$	0.20	ЭА	(КВ): C=O 1647
AS50		97		0.05	ЭА	
AS2	LiOH вместо NaOH	86	ИЭР: $(M+H)^+ = 472$			(КВ): C=O 1643/1705
AS29		100	ИЭР: $(M+H)^+ = 448$			(КВ): C=O 1645/1705
AS31		87				

Пример А60. Получение соединений общей формулы



Этиловый эфир 4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохинолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[4-(1,1-диметилэтил)фенил]метил]-2-(этоксикарбонил)-4-оксобутановой кислоты.

Смесь из 2,31 г (10 ммоль) 4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохинолин-3-ил)пиперидина, 3,64 г (10 ммоль)  $\beta, \beta$ -бис(этоксикарбонил)-4-(1,1-диметилэтил)бензолбутановой кислоты, 5 мл триэтиламина, 3,5 г (11 ммоль) О-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионтетрафторбората, 200 мл тетрагидрофурана и 20 мл диметилформамида перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляют в вакууме, остаток обрабатывают дихлорметаном, полученный раствор сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют. После очистки посредством хроматографической обработки на колонке с 400 г силикагеля (Амикон; 35-70 мкм; этилацетат в качестве элюента) получают 4,8 г (83% от теоретически рассчитанного количества) бесцветного аморфного вещества.

$R_f$ -значение: 0,63 (элюент: этилацетат);

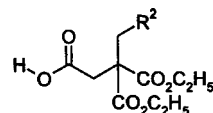
ИК-спектр (бромид калия): 1734, 1668, 1653  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 577$  (два атома брома).

Аналогичным образом получают

$R^2$	Выход, %	МС	$R_f$	Элюент	ИК [ $\text{см}^{-1}$ ]
AS29	75		0.8	Э1	
AS16	59		0.5	ЭА	
AS5	65	ЭУ: $M^+ = 677/79/81$ ( $\text{Br}_2$ )	0.7	Э4	(КВ): C=O 1649 / 1668 / 1734
AS32	74		0.5	Э4	(КВ): C=O 1647 / 1666 / 1734
AS33	85		0.5	ЭА	(КВ): C=O 1649/1734
AS31	82	ЭУ: $M^+ = 574$	0.5	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / MeOH / $\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/1	(КВ): C=O 1658/1741
AS17	93	ЭУ: $M^+ = 707/09/11$ ( $\text{Br}_2$ )	0.5	ЭА	(КВ): C=O 1645 / 1666 / 1736 / 1759
AS34	75	ЭУ: $M^+ = 607$	0.8	ЭА	(КВ): C=O 1649 / 1668 / 1736
AS19	67		0.8	Э1	(КВ): C=O 1647 / 1668 / 1734
AS46	80	ЭУ: $M^+ = 572$	0.8	Э1	(КВ): C=O 1737
AS50	78	ЭУ: $M^+ = 677/79/81$ ( $\text{Br}_2$ )	0.6	ЭА	(КВ): C=O 1645 / 1666 / 1730
AS2	51				

Пример А61. Получение соединений общей формулы



$\beta, \beta$ -бис(этоксикарбонил)-1-метил-1H-индол-3-бутановая кислота.

Получают согласно методике примера А16) из трет-бутилового эфира  $\beta, \beta$ -бис(этоксикарбонил)-1-метил-1H-индол-3-бутановой кислоты путем воздействия трифторуксусной кислоты в дихлорметане с выходом 63,5% от теоретически рассчитанного количества. Бесцветные кристаллы.

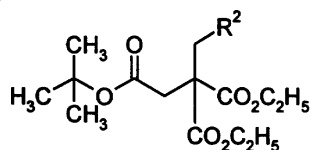
Температура плавления: от 127 до 130°C (диизопропиловый эфир);

ИК-спектр (бромид калия): 1738, 1712  $\text{см}^{-1}$  (карбонил).

Аналогичным образом получают

$R^2$	Выход, %	МС	$R_f$	Элюент	ИК [ $\text{см}^{-1}$ ]
AS29	100				
AS16	100		0.7	ЭА / MeOH / AcOH 97.5/2.2/0.25	
AS5	100		0.5	ПЭ/ЭА 2/1	
AS32	100		0.58	ПЭ/ЭА 2/1	(КВ): C=O 1759/1711
AS33	100				(КВ): C=O 1736
AS17	52				(КВ): C=O 1707 / 1726 / 1755
AS34	90		0.8	ЭА / MeOH / AcOH 97.5/2.5/0.25	(КВ): C=O 1705/1743
AS19	100		0.76	ПЭ/ЭА / AcOH 6/3/1	(КВ): C=O 1738
AS46	92		0.35	Э1	(КВ): C=O 1732
AS50	71				(КВ): C=O 1712 / 1734 / 1759
AS2	31	ЭУ: $M^+ = 272$	0.42	ПЭ/ЭА / AcOH 6/4/0.2	(КВ): C=O 1711/1734

Пример А62. Получение соединений общей формулы



трет-Бутиловый эфир  $\beta,\beta$ -бис(этоксикарбонил)-3,5-диметилбензолбутановой кислоты.

К раствору 13,8 г (50,2 ммоль) диэтилового эфира [(1,1-диметилэтоксикарбонил)метил]малоновой кислоты в 400 мл безводного тетрагидрофурана при наружном охлаждении с помощью смеси воды со льдом добавляют 2,3 г (52,7 ммоль) гидроксида натрия. После перемешивания в течение получаса при поддержании температуры реакции в интервале от 0 до +5°C прикапывают раствор 10,0 г (50,2 ммоль) 3,5-диметилбензилбромид в 80 мл тетрагидрофурана и смесь затем выдерживают в течение 14 ч при нагревании до комнатной температуры. Из реакционной смеси в вакууме удаляют растворитель, остаток смешивают с 200 мл 20%-ного раствора лимонной кислоты и экстрагируют полностью этилацетатом. После обычной обработки из объединенных экстрактов получают 19,7 г (100% от теоретически рассчитанного количества) бесцветного масла.

$R_f$ -значение: 0,67 (элюент: дихлорметан).

Соединение без очистки используют в следующей стадии.

Аналогичным образом получают

$R^2$	Примечания	Выход, %	МС	$R_f$	Элюент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
AS29		100				
AS16		62		0,6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
AS5		91	ЭЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 521/525 (Br <sub>2</sub> )	0,8	ПЭ/ЭА 2/1	(КВ): C=O 1734
AS32		96		0,76	ПЭ/ЭА 2/1	(КВ): C=O 1734
AS33		78		0,55	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(КВ): C=O 1736
AS31	д)	74	ЭУ: M <sup>+</sup> = 417	0,7	толуол/Т-БМЭ 4/1	(КВ): C=O 1734
AS17		70	ЭУ: M <sup>+</sup> = 550/552/554 (Br <sub>2</sub> )	0,5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(КВ): C=O 1734
AS34		93	ЭУ: M <sup>+</sup> = 450	0,5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /ПЭ 1/1	(КВ): C=O 1736
AS19		87		0,89	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(КВ): C=O 1736
AS46		54	ЭУ: M <sup>+</sup> = 415	0,7	ЭА	
AS50		60	ЭУ: M <sup>+</sup> = 520/522/524 (Br <sub>2</sub> )	0,7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(КВ): C=O 1734

где д) при использовании 3-(диметиламинотетил)-1-метил-1Н-индолметаноида.

Пример А63. Фенилметилловый эфир  $\beta,\beta$ -бис(этоксикарбонил)-4-(1,1-диметилэтил)бензолбутановой кислоты.

Получают согласно методике примера А62 из диэтилового эфира [(фенилметоксикарбонил)метил]малоновой кислоты и 4-(1,1-диметилэтил)бензилбромид в присутствии гидроксида натрия с выходом 53% от теоретически рассчитанного количества. Бесцветное масло.

$R_f$ -значение: 0,21 (элюент: смесь дихлорметана с петролейным эфиром в объемном соотношении 2:1);

ИК-спектр (бромид калия): 1738 см<sup>-1</sup> (карбонил).

Пример А64. Метилловый эфир 4-[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[3-(1-метилэтоксифенил)метил]-4-оксобутановой кислоты.

К раствору 2,0 г (4,43 ммоль) метилового эфира 4-[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[3-(гидроксифенил)метил]-4-оксобутановой кислоты в 30 мл безводного диметилформамида добавляют 0,2 г (4,4 ммоль) 55%-ной суспензии гидроксида натрия в парафиновом масле. После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре прикапывают 0,5 мл (4,8 ммоль) изопротилоида и выдерживают по 2 ч при комнатной температуре и при температуре 70°C. Получаемый после удаления летучих составных частей остаток распределяют между водой и этилацетатом. Органическую фазу промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния и снова выпаривают. Сырой продукт очищают посредством хроматографической обработки на колонке с силикагелем (60 мкм) при использовании сначала дихлорметана, затем смеси метанола с концентрированным раствором аммиака в объемном соотношении 9:1 для элюирования. Получают 0,9 г (42% от теоретически рассчитанного количества) бесцветного аморфного вещества.

$R_f$ -значение: 0,32 (элюент 4);

ИК-спектр (бромид калия): 1734, 1668 см<sup>-1</sup> (карбонил);

масс-спектр: M<sup>+</sup> = 493.

Соответствующим образом из метилового эфира 4-[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[3-(гидроксифенил)метил]-4-оксобутановой кислоты и этилоидида получают метилловый эфир 4-[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[[3-(этоксифенил)метил]-4-оксобутановой кислоты с выходом 67% от теоретически рассчитанного количества. Бесцветное аморфное вещество.

$R_f$ -значение: 0,29 (элюент 4);

ИК-спектр (бромид калия): 1734, 1666 см<sup>-1</sup> (карбонил);

масс-спектр: M<sup>+</sup> = 479.

Пример А65.  $\beta,\beta$ -бис(этоксикарбонил)-4-(1,1-диметилэтил)бензолбутановая кислота.

Получают согласно методике примера А586) из метилового эфира  $\beta,\beta$ -бис(этоксикарбонил)-4-(1,1-диметилэтил)бензолбутановой кислоты путем каталитического гидрирования в присутствии палладия-на-угле с выходом 95% от теоретически рассчитанного количества. Бесцветное высоковязкое масло.

$R_f$ -значение: 0,16 (элюент: дихлорметан);

ИК-спектр (бромид калия): 1739 см<sup>-1</sup> (карбонил).

Пример А66. 1-Метил-4-[(1-пиперазинил)карбонил]пиперазинбис(трифторацетат).

а). 4-[[4-(1,1-Диметилэтоксикарбонил)-1-пиперазинил]карбонил]-1-метилпиперазин.

К раствору 1,1 г (3,7 ммоль) трифосгена в 20 мл дихлорметана при комнатной температуре в течение 30 мин прикапывают смесь из 1,2 г (10 ммоль) 1-метилпиперазина, 0,38 мл (22 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и 35 мл дихлорметана и затем за один раз добавляют раствор 1,9 г (10 ммоль) 1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)пиперазина и 0,38 мл N,N-диизопропилэтиламина в 20 мл дихлорметана. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре отфильтровывают от нерастворимых частей и фильтрат выпаривают в вакууме. После очистки сырого продукта на силикагеле (Амикон; 35-70 мкм) при использовании смеси дихлорметан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 80:20:1 для элюирования получают 700 мг (22% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

Температура плавления: 130°C;

ИК-спектр (бромид калия): 1691, 1641 см<sup>-1</sup> (карбонил).

б). 1-Метил-4-[(1-пиперазинил)карбонил]пиперазинбис(трифторацетат).

Получают согласно методике примера А16), однако, без обработки водным раствором аммиака из 4-[[4-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-1-пиперазинил]карбонил]-1-метилпиперазина и трифторуксусной кислоты с выходом 99,6% от теоретически рассчитанного количества. Бесцветное аморфное вещество.

R<sub>f</sub>-значение: 0,17 (элюент: дихлорметан/метанол/концентрированный раствор аммиака в соотношении 50:50:0,5);

ИК-спектр (бромид калия): 1678 см<sup>-1</sup> (карбонил);

масс-спектр: M<sup>+</sup> = 212.

Пример А67. 1-[4-[4-(Диметиламино)бутил]фенил]пиперазиндигидрохлорид.

а). Амид N,N-диметил-4-фтор-γ-оксобензолбутановой кислоты.

К раствору 30,5 г (0,155 моль) 4-фтор-γ-оксобензолбутановой кислоты в 470 мл тетрагидрофурана при перемешивании и при комнатной температуре добавляют 35,0 г (0,216 моль) N,N'-карбонилдиимидазола и выдерживают следующие 2,5 ч при комнатной температуре. При интенсивном наружном охлаждении с помощью смеси этанола со льдом затем вводят 13,7 г (0,304 моль) диметиламина. После выдерживания в течение 12 ч при комнатной температуре растворитель удаляют в вакууме, остаток разделяют между дихлорметаном и 10%-ным водным раствором лимонной кислоты, органическую фазу сушат над сульфатом натрия и опять выпаривают в вакууме. После очистки

сырого продукта посредством хроматографической обработки на колонке с силикагелем (элюент: этилацетат) получают 30,22 г (87% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

R<sub>f</sub>-значение: 0,31 (элюент: смесь этилацетата с ледяной уксусной кислотой в соотношении 99,99:0,01);

ИК-спектр (бромид калия): 1680, 1647 см<sup>-1</sup> (карбонил).

б). Амид N,N-диметил-γ-оксо-4-[4-(фенилметил)-1-пиперазинил]бензолбутановой кислоты.

Смесь из 33,48 г (0,15 моль) амида N,N-диметил-4-фтор-γ-оксобензолбутановой кислоты, 29,6 г (0,168 моль) 1-(фенилметил)пиперазина и 6 мл N,N-диизопропилэтиламина кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. Еще раз добавляют 30 г (0,17 моль) (фенилметил)пиперазина и кипятят с обратным холодильником в течение следующих 7 ч. Смесь обрабатывают небольшим количеством дихлорметана и очищают посредством хроматографической обработки на колонке с силикагелем при использовании смеси дихлорметан/метанол/концентрированный раствор аммиака в соотношении 99:1:0,5 для элюирования. Полученный из пригодных фракций остаток перемешивают с диизопропиловым эфиром, образовавшиеся кристаллы затем перекристаллизуют из этанола. Получают 42,22 г (74% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

R<sub>f</sub>-значение: 0,69 (элюент: дихлорметан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 95:5:0,5);

ИК-спектр (бромид калия): 1662, 1643 см<sup>-1</sup> (карбонил).

в). 4-[4-[4-(Диметиламино)-1-гидроксibuтил]фенил]-1-(фенилметил)пиперазин.

Получают согласно методике примера А51 из амида N,N-диметил-γ-оксо-4-[4-(фенилметил)-1-пиперазинил]бензолбутановой кислоты путем восстановления с помощью литий-алюминийгидрида с выходом 61% от теоретически рассчитанного количества. Бесцветное аморфное вещество.

R<sub>f</sub>-значение: 0,62 (элюент: смесь этилацетата с метанолом в объемном соотношении 1:1);

масс-спектр: M<sup>+</sup> = 367.

г). 1-[4-[4-(Диметиламино)бутил]фенил]пиперазиндигидрохлорид.

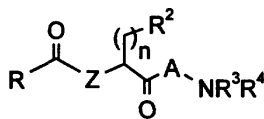
Получают согласно методике примера А206) из 4-[4-[4-(диметиламино)-1-гидроксibuтил]фенил]-1-(фенилметил)пиперазина путем каталитического гидрирования в присутствии палладия-на-угле и соляной кислоты с количественным выходом. Бесцветное аморфное вещество.



$R_f$ -значение: 0,37 (элюент: этилацетат/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в объемном соотношении 50:50:0,5).

### Б. Получение целевых соединений

Пример 1. Получение соединений общей формулы



1-[N-[[4-(1,3-Дигидро-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперазин (№ 83).

Смесь из 2 г (3,44 ммоль) 3,5-дибром-N<sup>2</sup>-[[4-(1,3-дигидро-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозина, 0,59 г (3,6 ммоль) 1-(4-пиридинил)пиперазина, 1,27 г (3,96 ммоль) О-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийтетрафторбората, 0,47 г (3,44 ммоль) 1-гидроксibenзотриазолгидрата, 0,7 мл (3,96 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и 100 мл тетрагидрофурана перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь встряхивают однократно с насыщенным водным раствором хлорида натрия, двукратно с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и снова с насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушат, концентрируют в вакууме и сырой продукт затем очищают посредством хроматографической обработки на колонке (МН-силикагель 60, фирма Махерей-Нагель, 70-230 меш АСТМ; элюент: смесь этилацетата с метанолом в объемном соотношении 9:1). Получают 550 мг (22% от теоретически рассчитанного количества) аморфного твердого продукта.

ИК-спектр (бромид калия): 1601, 1636, 1696 см<sup>-1</sup> (карбонил);

$R_f$ -значение: 0,67 (элюент 2);

масс-спектр (ИЭР): (M+H)<sup>+</sup> = 726/728/730 (два атома брома).

Аналогичным образом получают (в каждом случае n = 1)

№	RCO	Z	R <sup>1</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК[см <sup>-1</sup> ]
	N6	N-H	AS1	A3	C4		88	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 928/30/32 (Br <sub>2</sub> )	0,8	Э1	(KBr): C=O 1629,8; 1708,8
193	N15	N-H	AS6	A0	C7	ДМФА кхк р-ль; ДИГЭА	26	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 647/9 (Br)	0,9	ЭА/MeOH/AcOH 75/23/2 (o/o/o)	(KBr): C=O 1593,4; 1622,0
194	N66	N-H	AS1	A0	C67		49	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 828/30/32 (Br <sub>2</sub> )	0,33	Э1	(KBr): C=O 1522/1664
202	N15	N-H	AS1	A0	C36	ДМФА кхк р-ль; ДИГЭА	9	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 733/57 (Br <sub>2</sub> )	0,49	Э1	(KBr): C=O 1695,3; 1622,0 NH 3417,7
203	N15	N-H	AS1	A0	C29	ДМФА кхк р-ль; ДИГЭА	41	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 718/20/ 22 (Br <sub>2</sub> )	0,58	ЭА/MeOH 9/1 (o/o)	(KBr): C=O 1695,3
204	N15	N-H	AS1	A0	C30	ДМФА кхк р-ль; ДИГЭА	27	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 691/3/5 (Br <sub>2</sub> )	0,1	Э1	(KBr): C=O 1695,3; 1624,0
205	N15	N-H	AS6	A0	C8	ДМФА кхк р-ль; ДИГЭА	23	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 653/5 (Br)	0,46	Э1	(KBr): C=O 1695,3; 1622,0
206	N15	N-H	AS1	A0	C31	ДМФА кхк р-ль; ДИГЭА	33	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 717/19/21 (Br <sub>2</sub> )	0,25	Э1	(KBr): C=O 1695,3; 1624,0
207	N15	N-H	AS1	A0	C32	ДМФА кхк р-ль; ДИГЭА	55	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 780/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0,46	Э1	(KBr): C=O 1690, 1650
212	N15	N-H	AS1	A7	C1	ДМФА кхк р-ль; ДИГЭА	37	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 862/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0,27	Э1	(KBr): C=O 1597,3; 1639,4 NH 3423,4
217	N15	N-H	AS6	A3	C1		51		0,9	Э1	(KBr): C=O 1693,4; 1641,3
222	N15	N-H	AS1	A0	C27	ТГФ/ДМФА 1/1 кхк р-ль; ТЭА кхк основное	10	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 774/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0,35	Э1	(KBr): C=O 1695,3
286	N15	N-H	AS1	A0	C28	ТГФ/ДМФА 1/1 кхк р-ль; ТЭА кхк основное	9	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 706/8/10 (Br <sub>2</sub> )	0,4	Э1	(KBr): C=O 1599,2
81	N15	N-H	AS4	A0	C4		64	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 724/6/8 (Br <sub>2</sub> ); (M+Na) <sup>+</sup> = 746/4/5 (Br <sub>2</sub> )	0,75	Э1	(KBr): C=O 1618,2; 1703,0

№	RCO	Z	R <sup>1</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК[см <sup>-1</sup> ]
82	N15	N-H	AS4	A0	C1		53	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 725/7/9 (Br <sub>2</sub> )	0,55	Э3	(KBr): C=O 1520,1; 1703,0
84	N66	N-H	AS21	A0	C68		31	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 683	0,52	Э1	(KBr): C=O 1608/ 1628/ 1666
85	N15	N-H	AS4	A0	C7		42	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 724/6/8 (Br <sub>2</sub> ); (M+Na) <sup>+</sup> = 746/4/5 (Br <sub>2</sub> )	0,8	Э1	(KBr): C=O 1618,2; 1697,3; -NH- NH- 3379,1
90	N15	N-H	AS1	A0	C8		40	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 731/3/5 (Br <sub>2</sub> )	0,79	Э2	(KBr): C=O 1624,0; 1697,3
	N2	N-H	AS2	A3	C1	ДМФА кхк р-ль; ДИГЭА	73	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 766	0,42	Э1	(KBr): C=O 1654,2; 1729,8
354	N15	N-H	AS1	A0	C4		21	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 725/7/9 (Br <sub>2</sub> ); (M+Na) <sup>+</sup> = 747/4/5 (Br <sub>2</sub> )	0,76	Э2	(KBr): C=O 1622,0; 1695,3; -OH, -NH- 3417,7
98	N15	N-H	AS1	A0	C9		60	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 580/2/4 (Br <sub>2</sub> ); (M+H) <sup>+</sup> = 578/6/8 (Br <sub>2</sub> ); (M+Na) <sup>+</sup> = 802/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0,41	Э2	(KBr): C=O 1524,0; 1685,7; -OH, -NH- 3421,5
102	N15	N-H	AS1	A0	C12		43	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 636/3/6 (Br <sub>2</sub> ); (M+Na) <sup>+</sup> = 656/6/6 (Br <sub>2</sub> )	0,76	Э2	(KBr): C=O 1622,0; 1695,3
99	N15	N-H	AS1	A0	C10		54	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 663/3/7 (Br <sub>2</sub> )	0,61	Э2	(KBr): C=O 1622,0; 1700,6; -OH, -NH- 3421,5
100	N15	N-H	AS1	A0	C11		54	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 746/4/5 (Br <sub>2</sub> )	0,5	Э2	(KBr): C=O 1524,0; 1695,3; -NH-, -OH 3423,4;
101	N15	N-H	AS1	A0	C7		62	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 725/7/9 (Br <sub>2</sub> ); (M+Na) <sup>+</sup> = 747/4/5 (Br <sub>2</sub> )	0,82	Э2	(KBr): C=O 1622,0; 1695,3; -OH, -NH- 3253,7

№	RCO	Z	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>2</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	MC	R <sub>1</sub>	Элемент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
103	N15	N-H	AS1	A0	C13		37	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 678/81/83 (Br <sub>2</sub> )	0.72	Э 2	(KBr): C=O 1625.9; 1693.4; 1686.4; -CH <sub>3</sub> NH- 3409.9
106	N15	N-H	AS1	A0	C14		72	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 832/4/6 (Br <sub>2</sub> ) (M+Na) <sup>+</sup> = 854/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.86	Э 1	(KBr): C=O 1674.1; 1686.5
104	N15	N-H	AS6	A0	C4		36	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 647/9 (Br <sub>2</sub> ); (M+Na) <sup>+</sup> = 669/71 (Br <sub>2</sub> ) (M+) <sup>+</sup> 645/7 (Br)	0.71	Э 1	(KBr): C=O 1595.3
105	N15	N-H	AS6	A0	C1		25	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 648/50 (Br <sub>2</sub> )	0.25	Э 3	(KBr): C=O 1695.3
	N2	N-H	AS1	A12	C1	ДМФА или р-л; ДМФА	72	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 1062/4/8 (Br <sub>2</sub> )	0.4	Э 1	KBr: C=O 1641
199	N15	N-H	AS3	A0	C8	ПФ/ДМФА= 9/1 (o/o) или р-л	86	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 643/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.37	ЭА / метанол; ПЭ = 1/2/1 (o/o/o)	КЭг: C=O 1697; 1624
200	N15	N-H	AS3	A0	C1		40	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 638/40/42 (Br <sub>2</sub> )	0.45	ЭА / метанол; ПЭ = 1/2/1 (o/o/o)	KBr: C=O 1695; 1636
415	N66	N-H	AS21	A0	C38		28	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 682 (Br <sub>2</sub> )	0.1	Э 1	(KBr): C=O 1628/1662
425	N66	N-H	AS1	A0	C36		42	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 747/49/51 (Br <sub>2</sub> )	0.4	Э 1	(KBr): C=O 1624/1657
425	N66	N-H	AS4	A0	C30		56	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 704/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.45	Э 1	(KBr): C=O 1618/1663
427	N66	N-H	AS1	A0	C31		39	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 731/3/6 (Br <sub>2</sub> )	0.2	Э 1	(KBr): C=O 1630/1653
428	N66	N-H	AS4	A0	C36		40	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 746/49/52 (Br <sub>2</sub> )	0.6	Э 1	(KBr): C=O 1618/1662
429	N66	N-H	AS1	A0	C30		47	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 705/7/6 (Br <sub>2</sub> )	0.15	Э 1	(KBr): C=O 1635/1653
435	N66	N-H	AS4	A0	C31		20	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 730/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.55	Э 1	(KBr): C=O 1606/1631

№	RCO	Z	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>2</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	MC	R <sub>1</sub>	Элемент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
436	N66	N-H	AS1	A0	C11		15	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 760/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.1	Э 1	(KBr): C=O 1624/1653
437	N66	N-H	AS4	A0	C11		25	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 759/61/63 (Br <sub>2</sub> )	0.5	Э 1	(KBr): C=O 1622/1661
438	N66	N-H	AS4	A0	C54		13	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 744/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.7	Э 1	(KBr): C=O 1620/1660
439	N66	N-H	AS1	A0	C54		31	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 745/7/9 (Br <sub>2</sub> )	0.5	Э 1	(KBr): C=O 1626/1661
439	N66	N-H	AS1	A0	C54		31	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 745/7/9 (Br <sub>2</sub> )	0.5	Э 1	(KBr): C=O 1626/1661
443	N122	N-H	AS1	A0	C11		44	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 790/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.1	Э 1	(KBr): C=O 1624/1680
444	N122	N-H	AS1	A0	C8		62	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 775/7/9 (Br <sub>2</sub> )	0.18	Э 1	(KBr): C=O 1624/1678
445	N122	N-H	AS1	A0	C1		60	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 770/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.2	Э 1	(KBr): C=O 1630/1680
446	N122	N-H	AS1	A0	C20		58	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 768/91/93 (Br <sub>2</sub> )	0.15	Э 1	(KBr): C=O 1622/1690
447	N122	N-H	AS4	A0	C1		54	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 769/11/73 (Br <sub>2</sub> )	0.6	Э 1	(KBr): C=O 1622/1682
448	N122	N-H	AS4	A0	C20		68	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 788/90/92 (Br <sub>2</sub> )	0.5	Э 1	(KBr): C=O 1620/1682
449	N122	N-H	AS4	A0	C8		58	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 774/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.58	Э 1	(KBr): C=O 1620/1682
450	N66	N-CH <sub>3</sub>	AS1	A0	C4		36	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 753/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.39	Э 1	(KBr): C=O 1653
451	N66	CH <sub>2</sub>	AS1	A0	C1		20	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 738/41/43 (Br <sub>2</sub> )	0.3	Э 1	(KBr): C=O 1638
452	N71	CH <sub>2</sub>	AS1	A0	C1		18	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 751/53/55 (Br <sub>2</sub> )	0.4	Э 1	(KBr): C=O 1638/1680
453	N66	CH <sub>2</sub>	AS1	A0	C11		17	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 758/60/62 (Br <sub>2</sub> )	0.13	Э 1	(KBr): C=O 1636
454	N66	CH <sub>2</sub>	AS1	A0	C20		33	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 757/59/61 (Br <sub>2</sub> )	0.23	Э 1	(KBr): C=O 1632
455	N71	CH <sub>2</sub>	AS1	A0	C8		35	ЭУ: M <sup>+</sup> = 755/7/9 (Br <sub>2</sub> )	0.42	Э 1	(KBr): C=O 1624/1684

№	RCO	Z	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>2</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	MC	R <sub>1</sub>	Элемент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
457	N71	CH <sub>2</sub>	AS1	A0	C4		49	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 750/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.77	Э 1	(KBr): C=O 1626/1682
458	N71	CH <sub>2</sub>	AS1	A0	C37		25	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 759/71/73 (Br <sub>2</sub> )	0.2	Э 1	(KBr): C=O 1639/1682
459	N66	CH <sub>2</sub>	AS1	A0	C37		50	ЭУ: M <sup>+</sup> = 757/59/61 (Br <sub>2</sub> )	0.2	Э 1	(KBr): C=O 1636
460	N66	N-H	AS1	A0	C55		72	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 759/61/63 (Br <sub>2</sub> )	0.27	ЭА/ MeOH/ NH <sub>4</sub> OH = 8/1.5/0.1 (o/o/o)	(KBr): C=O 1628/1661
461	N66	N-H	AS1	A0	C56		77	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 731/3/5 (Br <sub>2</sub> )	0.77	Э 1	(KBr): C=O 1628/1661
462	N66	N-H	AS17	A0	C8		51	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 759/61/63 (Br <sub>2</sub> )	0.44	Э 1	(KBr): C=O 1628/1663
463	N66	N-H	AS18	A0	C1		50	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 704 (Br <sub>2</sub> )	0.7	Э 1	(KBr): C=O 1661
464	N66	N-H	AS18	A0	C8		51	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 709 (Br <sub>2</sub> )	0.76	Э 1	(KBr): C=O 1626/1663
465	N66	N-H	AS18	A0	C37		73	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 723 (Br <sub>2</sub> )	0.7	Э 1	(KBr): C=O 1628/1663
469	N66	N-H	AS19	A0	C8		34	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 851/53 (Br <sub>2</sub> )	0.34	Э 1	(KBr): C=O 1626/1694
471	N66	N-H	AS20	A0	C8		41	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 649 (Br <sub>2</sub> )	0.68	Э 1	(KBr): C=O 1624/1684
472	N66	N-H	AS5	A0	C6		26	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 729/31/33 (Br <sub>2</sub> )	0.73	Э 1	(KBr): C=O 1626/1664
475	N66	N-H	AS19	A0	C20		58	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 723 (Br <sub>2</sub> )	0.22	Э 1	(KBr): C=O 1628/1664
476	N66	N-H	AS18	A0	C11		44	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 724 (Br <sub>2</sub> )	0.27	MeOH	(KBr): C=O 1630/1662
478	N66	N-H	AS19	A0	C37		62	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 885/7 (Br)	0.8	Э 1	(KBr): C=O 1626/1662
479	N66	N-H	AS19	A0	C20		55	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 855/7 (Br)	0.64	Э 1	(KBr): C=O 1664
480	N66	N-H	AS19	A0	C4		55	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 645/7 (Br)	0.77	Э 1	(KBr): C=O 1626/1662
508	N66	N-H	AS21	A0	C20		48	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 685 (Br <sub>2</sub> )	0.75	Э 1	(KBr): C=O 1626/1664
507	N66	N-H	AS22	A0	C8		65	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 807/9 (Cl)	0.76	Э 1	(KBr): C=O 1624/1664
508	N66	CH <sub>2</sub>	AS21	A0	C20		15	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 654 (Br <sub>2</sub> )	0.15	MeOH	(KBr): C=O 1638/1670
246	N15	CH <sub>2</sub>	AS1	A0	C6		19	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 730/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.35	ЭА/ MeOH/ NH <sub>4</sub> OH = 9/1/0.5 (o/o/o)	(KBr): C=O 1635/1707

№	RCO	Z	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>2</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	MC	R <sub>1</sub>	Элемент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
285	N15	CH <sub>2</sub>	AS1	A0	C4		42	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 724/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.45	ЭА/ MeOH/ NH <sub>4</sub> OH = 9/1/0.5 (o/o/o)	(KBr): C=O 1684/1711
289	N66	CH <sub>2</sub>	AS1	A0	C8		40	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 744/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.38	ЭА/ MeOH/ NH <sub>4</sub> OH = 9/1/0.5 (o/o/o)	(KBr): C=O 1635/1668
290	N66	CH <sub>2</sub>	AS1	A0	C4		30	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 738/40/42 (Br <sub>2</sub> )	0.45	ЭА/ MeOH/ NH <sub>4</sub> OH = 9/1/0.5 (o/o/o)	(KBr): C=O 1634/1664
511	N66	N-H	AS23	A0	C8	ДМФА	80	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 603 (Br <sub>2</sub> )	0.57	Э 1	(KBr): C=O 1684/1626
512	N66	N-H	AS23	A0	C11	ДМФА	60	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 618 (Br <sub>2</sub> )	0.30	Э 1	(KBr): C=O 1645
513	N66	N-H	AS23	A0	C1	ДМФА	54	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 598 (Br <sub>2</sub> )	0.50	Э 1	(KBr): C=O 1662/1712
514	N66	N-H	AS23	A0	C38	ДМФА	65	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 644 (Br <sub>2</sub> )	0.20	Э 1	(KBr): C=O 1664 / 1626 / 1712
515	N66	N-H	AS23	A0	C40	ДМФА	7	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 632 (Br <sub>2</sub> )	0.40	Э 1	(KBr): C=O 1630/1682
527	N66	N-H	AS25	A0	C8		49	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 594 (Br <sub>2</sub> )	0.48	Э 1	(KBr): C=O 1647
528	N66	N-H	AS25	A0	C1		29	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 589 (Br <sub>2</sub> )	0.48	Э 1	(KBr): C=O 1646
529	N66	CH <sub>2</sub>	AS2	A0	C8		27	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 622 (Br <sub>2</sub> )	0.50	Э 1	(KBr): C=O 1635 / 1668 / 1716
530	N66	CH <sub>2</sub>	AS2	A0	C20		5	ЭУ: M <sup>+</sup> = 635 (Br <sub>2</sub> )	0.49	Э 1	(KBr): C=O 1637 / 1658 / 1714
531	N66	CH <sub>2</sub>	AS23	A0	C8		30	ЭУ: M <sup>+</sup> = 601 (Br <sub>2</sub> )	0.50	Э 1	
538	N139	CH <sub>2</sub>	AS2	A0	C20		49	ЭУ: M <sup>+</sup> = 636 (Br <sub>2</sub> )	0.30	Э 1	(KBr): C=O 1635/1674
539	N139	CH <sub>2</sub>	AS2	A0	C53		52	ЭУ: M <sup>+</sup> = 637 (Br <sub>2</sub> )	0.30	Э 1	(KBr): C=O 1637/1674
540	N139	CH <sub>2</sub>	AS2	A0	C8		60		0.37	Э 1	(KBr): C=O 1635/1674
541	N66	CH <sub>2</sub>	AS27	A0	C53		32	ЭУ: M <sup>+</sup> = 630 (Br <sub>2</sub> )	0.65	Э 1	(KBr): C=O 1639/1670
542	N66	CH <sub>2</sub>	AS27	A0	C8		32	ЭУ: M <sup>+</sup> = 615 (Br <sub>2</sub> )	0.80	Э 1	(KBr): C=O 1639/1670
543	N66	CH <sub>2</sub>	AS27	A0	C20		21	ЭУ: M <sup>+</sup> = 629 (Br <sub>2</sub> )	0.59	Э 1	(KBr): C=O 1641/1670
544	N66	CH <sub>2</sub>	AS28	A0	C20		35	ЭУ: M <sup>+</sup> = 643 (Br <sub>2</sub> )	0.50	Э 1	(KBr): C=O 1639/1670
545	N66	CH <sub>2</sub>	AS28	A0	C53		54	ЭУ: M <sup>+</sup> = 644 (Br <sub>2</sub> )	0.50	Э 1	(KBr): C=O 1639/1670
546	N66	CH <sub>2</sub>	AS28	A0	C8		53	ЭУ: M <sup>+</sup> = 628 (Br <sub>2</sub> )	0.60	Э 1	(KBr): C=O 1639/1672

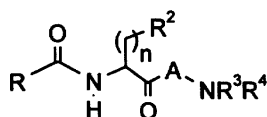
№	RCO	Z	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>2</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	MC	R <sub>i</sub>	Элемент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
547	N66	CH <sub>2</sub>	AS29	A0	C8		14	ЭУ: M <sup>+</sup> = 599	0.53	Э1	(KBr): C=O 1630
548	N66	CH <sub>2</sub>	AS29	A0	C53		12	ЭУ: M <sup>+</sup> = 614	0.48	Э1	
549	N66	CH <sub>2</sub>	AS29	A0	C20		15	ЭУ: M <sup>+</sup> = 613	0.48	Э1	(KBr): C=O 1637/1668
550	N66	CH <sub>2</sub>	AS30	A0	C53		4		0.48	Э1	
574	N66	CH <sub>2</sub>	AS16	A0	C20		55	ЭУ: M <sup>+</sup> = 653/57 (CH <sub>2</sub> )	0.80		(KBr): C=O 1635/1670
575	N66	CH <sub>2</sub>	AS16	A0	C53		54	ЭУ: M <sup>+</sup> = 654/68 (Cl <sub>2</sub> )	0.20	ЭА/MeOH / NH <sub>4</sub> OH 70/30/3	(KBr): C=O 1635/1668
578	N66	CH <sub>2</sub>	AS5	A0	C53		32	ЭУ: M <sup>+</sup> = 742/46 (Br <sub>2</sub> )	0.30	Э5	(KBr): C=O 1637/1670
579	N66	CH <sub>2</sub>	AS5	A0	C20		37	ЭУ: M <sup>+</sup> = 741/35 (Br <sub>2</sub> )	0.50	Э5	(KBr): C=O 1635/1670
589	N66	CH <sub>2</sub>	AS32	A0	C53		49	ЭУ: M <sup>+</sup> = 755/58/60 (Br <sub>2</sub> )	0.33	Э5	(KBr): C=O 1635/1668
590	N66	CH <sub>2</sub>	AS32	A0	C20		36	ЭУ: M <sup>+</sup> = 755/78 (Br <sub>2</sub> )	0.47	Э5	(KBr): C=O 1635/1672
591	N66	CH <sub>2</sub>	AS33	A0	C20		43	ЭУ: M <sup>+</sup> = 689	0.40	ЭА/MeOH / NH <sub>4</sub> OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1637/1670
592	N66	CH <sub>2</sub>	AS33	A0	C53		52	ЭУ: M <sup>+</sup> = 690	0.20	ЭА/MeOH / NH <sub>4</sub> OH 70/30/5	(KBr): C=O 1633/1668
593	N66	CH <sub>2</sub>	AS16	A0	C29		11	ЭУ: M <sup>+</sup> = 628/30/32 (Cl <sub>2</sub> )	0.65	ЭА/MeOH 9/1	(KBr): C=O 1606 / 1637 / 1668 / 1728
594	N66	CH <sub>2</sub>	AS16	A0	C73		46	ЭУ: M <sup>+</sup> = 628/30/32 (Cl <sub>2</sub> )	0.50	ЭА/MeOH 9/1	(KBr): C=O 1637/1668 / 1736
595	N66	CH <sub>2</sub>	AS16	A0	C74		10	ЭУ: M <sup>+</sup> = 597/99/601 (Cl <sub>2</sub> )	0.30	ЭА/MeOH / NH <sub>4</sub> OH 50/50/0.5	
597	N66	CH <sub>2</sub>	AS31	A0	C53		25	ЭУ: M <sup>+</sup> = 638	0.30	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 90/10/1	(KBr): C=O 1635/1668
598	N66	CH <sub>2</sub>	AS31	A0	C20		31	ЭУ: M <sup>+</sup> = 638	0.10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 90/10/0.3	(KBr): C=O 1635/1668

№	RCO	Z	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>2</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	MC	R <sub>i</sub>	Элемент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
600	N73	CH <sub>2</sub>	AS31	A0	C20		10	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 551	0.15	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 90/10/1	(KBr): C=O 1628
602	N66	CH <sub>2</sub>	AS17	A0	C53		56	ЭУ: M <sup>+</sup> = 772/46 (Br <sub>2</sub> )	0.25	ЭА/MeOH / NH <sub>4</sub> OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1637/1668
603	N66	CH <sub>2</sub>	AS16	A0	C33		93	ЭУ: M <sup>+</sup> = 800/02/04 (Br <sub>2</sub> )	0.75	ЭА/MeOH / AcOH 70/30/1	(KBr): C=O 1635/1716
604	N66	CH <sub>2</sub>	AS17	A0	C20		47	ЭУ: M <sup>+</sup> = 771/35 (Br <sub>2</sub> )	0.20	ЭА/MeOH / NH <sub>4</sub> OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1635/1668
605	N66	CH <sub>2</sub>	AS34	A0	C53		70	ЭУ: M <sup>+</sup> = 672	0.25	ЭА/MeOH / NH <sub>4</sub> OH 50/40/0.5	(KBr): C=O 1633/1666
606	N66	CH <sub>2</sub>	AS34	A0	C20		45	ЭУ: M <sup>+</sup> = 671	0.15	ЭА/MeOH / NH <sub>4</sub> OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1635/1668
607	N66	N-H	AS21	A0	C40		27	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 670	0.85	Э1	(KBr): C=O 1606 / 1626 / 1684
608	N66	N-H	AS21	A0	C11		34	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 656	0.50	Э1	(KBr): C=O 1606 / 1626 / 1684
609	N66	N-H	AS21	A0	C8		30	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 641	0.80	Э1	(KBr): C=O 1626/1664
610	N66	N-H	AS21	A0	C1		55	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 636	0.80	Э1	(KBr): C=O 1635/1662
611	N66	N-H	AS21	A0	C4		80	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 635	0.70	Э1	(KBr): C=O 1606 / 1626 / 1664
612	N66	CH <sub>2</sub>	AS4	A0	C8		43	ЭУ: M <sup>+</sup> = 742/46 (Br <sub>2</sub> )	0.85	Э1	(KBr): C=O 1666 / 1631 / 1666
613	N66	N-H	AS22	A0	C20		62	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 621/23 (Cl)	0.73	Э1	(KBr): C=O 1626/1664
614	N66	N-H	AS22	A0	C37		55	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 621/23 (Cl)	0.66	Э1	(KBr): C=O 1626/1664
615	N66	N-H	AS22	A0	C56		77	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 593	0.76	Э1	(KBr): C=O 1629/1664

№	RCO	Z	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>2</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	MC	R <sub>i</sub>	Элемент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
616	N66	CH <sub>2</sub>	AS36	A0	C8		32	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 585	0.76	Э1	(KBr): C=O 1637/1668
617	N66	CH <sub>2</sub>	AS21	A0	C37		15	ЭУ: M <sup>+</sup> = 653	0.15	MeOH	(KBr): C=O 1539/1670
618	N66	CH <sub>2</sub>	AS21	A0	C38		24	ЭУ: M <sup>+</sup> = 680	0.10	MeOH	(KBr): C=O 1639/1670
626	N66	CH <sub>2</sub>	AS21	A0	C8		31	ЭУ: M <sup>+</sup> = 639	0.25	MeOH	(KBr): C=O 1633/1670
629	N66	CH <sub>2</sub>	AS21	A0	C11		43	ЭУ: M <sup>+</sup> = 654	0.10	MeOH	(KBr): C=O 1641/1668
630	N66	CH <sub>2</sub>	AS21	A0	C1		74	ЭУ: M <sup>+</sup> = 634	0.10	MeOH	(KBr): C=O 1641/1668
631	N66	CH <sub>2</sub>	AS21	A0	C28		63	ЭУ: M <sup>+</sup> = 614	0.30	MeOH	(KBr): C=O 1666
634	N66	CH <sub>2</sub>	AS38	A0	C8		35	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 622	0.25	MeOH	(KBr): C=O 1635/1668
635	N66	CH <sub>2</sub>	AS48	A0	C8		40	ЭУ: M <sup>+</sup> = 639	0.66	Э1	(KBr): C=O 1643/1670
636	N66	N-H	AS49	A0	C20		25	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 632	0.40	ЭА/MeOH / NH <sub>4</sub> OH 9/1/0.5	(KBr): C=O 1664
637	N66	CH <sub>2</sub>	AS4	A0	C20		11	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 757/58/61 (Br <sub>2</sub> )	0.60	Э1	(KBr): C=O 1635/1668
638	N66	CH <sub>2</sub>	AS48	A0	C20		11	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 654	0.66	Э1	(KBr): C=O 1641/1668
639	N66	CH <sub>2</sub>	AS18	A0	C20		4	ЭУ: M <sup>+</sup> = 721	0.10	MeOH	(KBr): C=O 1637/1670
640	N66	CH <sub>2</sub>	AS38	A0	C20		38	ЭУ: M <sup>+</sup> = 645	0.80	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 8/2/0.3	(KBr): C=O 1635/1670
641	N66	CH <sub>2</sub>	AS38	A0	C20		49	ЭУ: M <sup>+</sup> = 635	0.80	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 8/2/0.3	(KBr): C=O 1635/1668
642	N66	CH <sub>2</sub>	AS39	A0	C8		45	ЭУ: M <sup>+</sup> = 631	0.10	ЭА/MeOH / NH <sub>4</sub> OH 9/1/0.3	(KBr): C=O 1635/1670
644	N66	CH <sub>2</sub>	AS21	A0	C69		70	ЭУ: M <sup>+</sup> = 739			(KBr): C=O 1684
644	N109	CH <sub>2</sub>	AS21	A0	C20		46	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 659	0.10	MeOH	(KBr): C=O 1643
645	N66	CH <sub>2</sub>	AS19	A0	C20		21	ЭУ: M <sup>+</sup> = 763/6 (Br)	0.53	Э1	(KBr): C=O 1599/1634
646	N66	CH <sub>2</sub>	AS19	A0	C8		45	ЭУ: M <sup>+</sup> = 649/651 (Br)	0.60	Э1	(KBr): C=O 1637/1668
653	N113	CH <sub>2</sub>	AS21	A0	C20		55	ЭУ: M <sup>+</sup> = 666	0.60	Э1	(KBr): C=O 1630/1701

№	RCO	Z	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>2</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	MC	R <sub>i</sub>	Элемент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
654	N134	CH <sub>2</sub>	AS21	A0	C20		22	ЭУ: M <sup>+</sup> = 690	0.60	Э1	(KBr): C=O 1714
655	N66	CH <sub>2</sub>	AS46	A0	C20		43	ЭУ: M <sup>+</sup> = 636	0.50	Э1	(KBr): C=O 1630/1664
656	N66	CH <sub>2</sub>	AS46	A0	C8		71	ЭУ: M <sup>+</sup> = 622	0.60	Э1	(KBr): C=O 1635
657	N66	CH <sub>2</sub>	AS47	A0	C20		63	ЭУ: M <sup>+</sup> = 639	0.50	Э1	(KBr): C=O 1635 / 1666 / 1716
658	N66	CH <sub>2</sub>	AS50	A0	C20		70	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 741/3/5 (Br <sub>2</sub> )	0.20	ЭА/MeOH / NH <sub>4</sub> OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1635/1668
659	N66	CH <sub>2</sub>	AS50	A0	C53		60	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 743/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.20	ЭА/MeOH / NH <sub>4</sub> OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1635/1668
660	N66	CH <sub>2</sub>	AS46	A0	C53		41	ЭУ: M <sup>+</sup> = 637	0.65	Э1	(KBr): C=O 1630
661	N66	CH <sub>2</sub>	AS7	A0	C8		75	ЭУ: M <sup>+</sup> = 615	0.70	Э1	(KBr): C=O 1629/1660
662	N66	CH <sub>2</sub>	AS7	A0	C53		41	ЭУ: M <sup>+</sup> = 630	0.55	Э1	(KBr): C=O 1626/1662
663	N66	CH <sub>2</sub>	AS7	A0	C20		78	ЭУ: M <sup>+</sup> = 629	0.60	Э1	(KBr): C=O 1626/1662
664	N66	CH <sub>2</sub>	AS52	A0	C8		66	ЭУ: M <sup>+</sup> = 628	0.75	Э1	(KBr): C=O 1635
665	N66	CH <sub>2</sub>	AS52	A0	C53		37	ЭУ: M <sup>+</sup> = 644	0.70	Э1	(KBr): C=O 1633/1664
666	N66	CH <sub>2</sub>	AS52	A0	C20		61	ЭУ: M <sup>+</sup> = 643	0.80	Э1	(KBr): C=O 1635/1664
667	N66	CH <sub>2</sub>	AS2	A0	C53		47	ЭУ: M <sup>+</sup> = 638	0.60	Э1	(KBr): C=O 1630/1664
668	N66	CH <sub>2</sub>	AS2	A0	C69		78		0.75	Э1	
669	N66	CH <sub>2</sub>	AS32	A0	C71		44	ЭУ: M <sup>+</sup> = 634/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.20	ЭА/MeOH / NH <sub>4</sub> OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1641/1670
670	N66	CH <sub>2</sub>	AS51	A0	C20	особые случаи	47	ЭУ: M <sup>+</sup> = 641	0.15	ЭА/MeOH / NH <sub>4</sub> OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1635/1664
671	N66	CH <sub>2</sub>	AS51	A0	C53		45	ЭУ: M <sup>+</sup> = 642	0.15	ЭА/MeOH / NH <sub>4</sub> OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1637/1670
672	N66	CH <sub>2</sub>	AS16	A0	C76		55	ЭУ: M <sup>+</sup> = 686/61/63 (Cl)	0.66	Э1	(KBr): C=O 1635

Пример 2. Получение соединений общей формулы



1-[N<sup>2</sup>-[4-Амино-[[4-(2-хлорфенил)-1-пиперазинил]карбонил]-3,5-дибром-D-фенилаланил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин-бис(трифторацетат) (№ 61).

Смесь из 0,56 г (1,0 ммоль) 4-амино-N<sup>2</sup>-[[4-(2-хлорфенил)-1-пиперазинил]карбонил]-3,5-дибром-D-фенилаланина, 0,41 г (1,05 ммоль) 1-[N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазина, 0,35 г (1,10 ммоль) О-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийтетрафторбората, 0,14 г (1,0 ммоль) 1-гидроксibenзотриазолгидрата, 0,2 мл (1,10 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и 100 мл диметилформамида перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и распределяют между дихлорметаном и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу затем встряхивают по одному разу с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и водой, сушат и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают посредством хроматографической обработки на колонке (МН-силикагель 60, фирма Махерей-Нагель, 70-230 меш АСТМ; элюент: смесь этилацетата с метанолом в объемном соотношении 8:2), обрабатывают с помощью 30 мл дихлорметана и с 3 мл трифторуксусной кислоты перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выпаривают в вакууме, остаток растирают с диэтиловым эфиром и образовавшееся аморфное твердое вещество (0,43 г; 37% от теоретически рассчитанного количества) отфильтровывают под вакуумом.

ИК-спектр (бромид калия): 1643, 1678 см<sup>-1</sup> (карбонил);

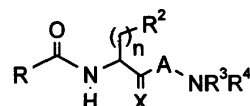
R<sub>f</sub>-значение: 0,6 (элюент 1);

масс-спектр (ИЭР): (M+H)<sup>+</sup> = 832/834/836/838 (два атома брома; хлор).

Аналогичным образом получают (в каждом случае n = 1)

№	RCO	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
48	N6	AS1	A1	C3	79	ИЭР: M+H = 946/48/50 (Br <sub>2</sub> )	0.3	Э1	(KBr): C=O 1652.9; 1674.1
213	N15	AS6	A1	C8	14.7	ИЭР: M+H = 781/3 (Br)	0.45	Э2	(KBr): C=O 1691.5; 1629.8
49	N8	AS4	A1	C1	57.14	ИЭР: M+H = 757/58/61 (Br <sub>2</sub> )	0.5	Э1	(KBr): C=O 1643.3; 1676.0
58	N15	AS4	A1	C4	21	ИЭР: M+H = 852/46 (Br <sub>2</sub> )	0.57	Э1	(KBr): C=O 1635.5; 1695.3
59	N15	AS4	A1	C1	45.6	ИЭР: M+H = 853/57 (Br <sub>2</sub> )	0.44	Э1	(KBr): C=O 1635.5; 1695.3
60	N23	AS4	A1	C4	19.2	ИЭР: M+H = 831/3/5/7 (Br <sub>2</sub> , Cl)	0.65	Э1	(KBr): C=O 1633.6
61	N23	AS4	A1	C1	36.6	ИЭР: M+H = 832/4/6/8 (Br <sub>2</sub> , Cl)	0.6	Э1	(KBr): C=O 1643.3; 1678.0

Пример 3. Получение соединений общей формулы.



1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Дибром-N-[[[(2-метоксифенил)метил]амино]карбонил]-D,L-тирозил]-N<sup>6</sup>-(фенилметоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин.

Раствор 1,0 г (1,34 ммоль) 1-[N<sup>2</sup>-(3,5-дибром-D-тирозил)-N<sup>6</sup>-(фенилметоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазина в 50 мл тетрагидрофурана в течение 40 мин прикапывают к охлажденной до температуры -10°C и перемешиваемой суспензии 0,33 г (2,01 ммоль) 1,1'-карбонилди(1,2,4-триазола) в 50 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь затем перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре и смешивают с 0,22 мл (1,675 ммоль) 2-метоксibenзолметанамина. Затем смесь в течение 2 ч кипятят с обратным холодильником и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, остаток растирают с диэтиловым эфиром и образовавшееся твердое вещество (1,1 г; 90% от теоретически рассчитанного количества) отфильтровывают на нутче и высушивают.

ИК-спектр (бромид калия): 1641, 1717 см<sup>-1</sup> (карбонил);

масс-спектр (ИЭР): (M+H)<sup>+</sup> = 908/910/912 (два атома брома);

(M+H+Na)<sup>++</sup> = 466,7 (два атома брома).

Аналогичным образом получают

№	RCO	R <sup>2</sup>	n	X	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК [см <sup>-1</sup> ]	T. пл. (°C)
195	N15	AS1	1	O	A3	C8		21	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 958/61/63 (Br <sub>2</sub> )	0.8	Э7	(KBr): C=O 1689.2; 1639.5	
196	N51	AS1	1	O	A3	C8		26.1	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 929/31/33 (Br <sub>2</sub> )	0.85	Э7	(KBr): C=O 1710.0; 1719.8	
201	N101	AS4	1	O	A0	C8	ДНПЭА	34	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 746/60/62 (Br <sub>2</sub> )	0.58	Э1	(KBr): C=O 1682.4; 1618.2	
215	N15	AS1	1	O	A0	C34	ТЭА как основание	92	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 778/80/82 (Br <sub>2</sub> )	0.36	Э1	(KBr): C=O 1695.3	
216	N15	AS1	1	O	A0	C35	ТЭА как основание	68	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 778/81/82 (Br <sub>2</sub> )	0.3	Э1	(KBr): C=O 1701.1	
221	N15	AS4	1	O	A7	C1	ТЭА как основание	39	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 861/3/5 (Br <sub>2</sub> )	0.36	Э1	(KBr): C=O 1687.3; 1637.5	
288	N85	AS1	1	O	A0	C8	ТЭФДМФА как р-ль ТЭА как основание	30	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 749/51/53 (Br <sub>2</sub> )	0.3	MeOH	(KBr): C=O 1683.8; 1624.0; OH 3429.2	
293	N86	AS1	1	O	A8	C1	ДНПЭА	11	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 910/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.4	Э1	(KBr): C=O 1645.2	
295	N66	AS1	1	O	A7	C1	ТЭА как основание	70	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 896/6/800 (Br <sub>2</sub> )	0.45	Э1	(KBr): C=O 1716.5; 1647.1	
303	N86	AS4	1	O	A0	C8	ДНПЭА	20	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 747/6/51 (Br <sub>2</sub> )	0.7	Э2	(KBr): C=O 1616.2	
304	N87	AS4	1	O	A0	C8	ТЭФ как р-ль ТЭА как основание	30	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 802/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.75	Э1	(KBr): C=O 1720.4; 1688.3; 1620.1; NH, NH2 3431.2; 3378.1	
305	N88	AS4	1	O	A0	C8	ДНПЭА	46	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 762/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.6	Э1	(KBr): C=O 1616.6; SC2 1323.1; 1151.4	
308	N90	AS4	1	O	A0	C8	ДНПЭА	27	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 750/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.5	Э1	(KBr): C=O 1637.5	
80	N15	AS1	1	O	A3	C1		62	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 954/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.8	Э2	(KBr): C=O 1697.3; 1639.4	
86	N8	AS1	1	O	A3	C1		66	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 856/60/62 (Br <sub>2</sub> )	0.22	3А / метанол, 6/4 (9/6)	(KBr): C=O 1641.3	
89	N8	AS1	1	O	A3	C1		59	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 886/60/62 (Br <sub>2</sub> )	0.22	3А / метанол, 6/4 (9/6)	(KBr): C=O 1652.9	

№	RCD	R <sup>2</sup>	n	X	A	NR <sup>2</sup> R	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>1</sub>	Эквивалент	НК [см <sup>-1</sup> ]	T, °C
N2	AS1	1	0	A4	C1			40	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 522/46 (Br <sub>2</sub> ); (M+Na) <sup>+</sup> = 946/58 (Br <sub>2</sub> )	0.45	31	(KBr): C=O 1541.3; 1710.8; OH NH: 3356.4	
N4	AS1	1	0	A4	C1			73	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 952/46 (Br <sub>2</sub> )	0.13	31	(KBr): C=O 1641.3; 1714.6	
62	N15	AS1	1	0	A3	C5	r)	65	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 1003/57 (Br <sub>2</sub> ); (M+Na) <sup>+</sup> = 1325/75 (Br <sub>2</sub> )	0.27	31	(KBr): C=O 1685.7; 1535.5; OH, NH: 3419.6	
N15	AS1	1	0	A3	C6		r)	86	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 983/57 (Br <sub>2</sub> )	0.45	31	(KBr): C=O 1685.3; 1633.6	
73	N15	AS5	1	0	A3	C1	r) двастерео-меры	64	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 838/4042 (Br <sub>2</sub> )	0.75	31	(KBr): C=O 1698.2; 1641.3	
78	N45	AS5	1	0	A3	C1	r) двастерео-меры	44	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 952/46 (Br <sub>2</sub> )	0.73	31	(KBr): C=O 1712.7; 1637.5; NH: 3300.0	
110	N15	AS4	1	0	A0	C5	r)	82	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 725/79 (Br <sub>2</sub> )	0.79	31	(KBr): C=O 1620.1; 1514.0	
111	N15	AS4	1	0	A0	C15	r)	58	ИЗР:M <sup>+</sup> = 726/28/30 (Br <sub>2</sub> )	0.77	31	(KBr): C=O 1697.3; 1620.1	
114	N45	AS4	1	0	A0	C5	r)	75	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 738/41/43 (Br <sub>2</sub> )	0.78	31	(KBr): C=O 1710.8; 1620.1	
112	N15	AS1	1	0	A0	C5	r)	45	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 726/28/30 (Br <sub>2</sub> )	0.33	31	(KBr): C=O 1695.3; 1624.0	

№	RCD	R <sup>2</sup>	n	X	A	NR <sup>2</sup> R	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>1</sub>	Эквивалент	НК [см <sup>-1</sup> ]	T, °C
115	N45	AS1	1	0	A0	C5	r)	28	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 740/24 (Br <sub>2</sub> )	0.35	31	(KBr): C=O 1710.8; 1622	
113	N15	AS4	1	0	A0	C16	r)	56	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 726/30 (Br <sub>2</sub> )	0.68	31	(KBr): C=O 1698.2; 1619.2	173-176
119	N45	AS4	1	0	A0	C16	r)	51	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 762/46 (Br <sub>2</sub> )	0.95	31	(KBr): C=O 1710.8; 1619.2	148-152
120	N15	AS1	1	0	A0	C15	r)	27	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 749/51/53 (Br <sub>2</sub> )	0.31	31	(KBr): C=O 1695.3	173-175
128	N15	AS4	1	0	A0	C3	r)	61	ИЗР:(M+Na) <sup>+</sup> = 764/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.72	31	(KBr): C=O 1698.2; 1618.2	174-177
130	N15	AS4	1	0	A0	C8	r)	60	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 754/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.7	31	(KBr): C=O 1703; 1620.1	150-154
129	N15	AS1	1	0	A0	C16	r)	18	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 725/79 (Br <sub>2</sub> )	0.27	31	(KBr): C=O 1620.1; 1627.9	173-176
131	N45	AS4	1	0	A0	C8	r)	69	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 788/70/72 (Br <sub>2</sub> )	0.73	31	(KBr): C=O 1712.7; 1620.1	159-162
132	N45	AS4	1	0	A0	C3	r)	27	ИЗР:(M+Na) <sup>+</sup> = 778/6/72 (Br <sub>2</sub> )	0.72	31	(KBr): C=O 1712.7; 1618.2	142-146
133	N15	AS1	1	0	A0	C8	r)	24	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 755/79 (Br <sub>2</sub> )	0.33	31	(KBr): C=O 1697.3; 1624.0	161-164
134	N15	AS4	1	0	A0	C16	r)	89	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 758/6/60 (Br <sub>2</sub> )	0.59	31	(KBr): C=O 1698.2; 1618.2	171-174

№	RCD	R <sup>2</sup>	n	X	A	NR <sup>2</sup> R	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>1</sub>	Эквивалент	НК [см <sup>-1</sup> ]	T, °C
135	N15	AS1	1	0	A0	C18	r)	17	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 757/6/61 (Br <sub>2</sub> )	0.25	31	(KBr): C=O 1591.5; 1625.9	74-77
N29	AS1	1	0	A3	C1			81	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 803/57 (Br <sub>2</sub> )	0.62	37	(KBr): C=O 1641.3	
N36	AS1	1	0	A3	C1			33	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 915/79 (Br <sub>2</sub> )	0.49	37	(KBr): C=O 1641.3	
44	N34	AS1	1	0	A3	C1		35	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 936/38/40/42 (Br <sub>2</sub> )	0.3	31	(KBr): C=O 1641.3	
378	N15	AS1	0	0	A3	C1		30	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 840/24 (Br <sub>2</sub> )	0.13	31	(KBr): C=O 1701.1; 1641.3	
N48	AS1	1	0	A3	C1			52		0.58	37	(KBr): C=O 1641.3	
N77	AS1	1	0	A3	C4			32	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 855/79 (Br <sub>2</sub> )			(KBr): C=O 1645; 1713	
294	N68	AS4	1	0	A7	C1	ТЭА как основание	31	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 885/79 (Br <sub>2</sub> )	0.3	31	(KBr): C=O 1633; 1772.5; 1716.5	
323	N104	AS1	1	0	A0	C4	ДНПЗА	18	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 726/60/1803 (Br <sub>2</sub> )	0.4	31	(KBr): C=O 1624	
224	N105	AS1	1	0	A0	C4	ДНПЗА	24	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 773/57/9 (Br <sub>2</sub> )	0.38	31	(KBr): C=O 1624/1667	
325	N106	AS1	1	0	A0	C4	ДНПЗА	22	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 725/79 (Br <sub>2</sub> )	0.35	31	(KBr): C=O 1626/1662.5	
328	N71	AS1	1	0	A0	C1	ДНПЗА	20	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 752/45 (Br <sub>2</sub> )	0.16	31	(KBr): C=O 1624/1680	
327	N71	AS4	1	0	A0	C4	ДНПЗА	24	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 750/24 (Br <sub>2</sub> )	0.48	31	(KBr): C=O 1618/1662	
328	N107	AS1	1	0	A0	C4	ДНПЗА	17	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 788/71/73 (Br <sub>2</sub> )	0.38	31	(KBr): C=O 1651	
329	N108	AS4	1	0	A0	C4	ДНПЗА	16	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 781/83/85 (Br <sub>2</sub> )	0.31	31	(KBr): C=O 1620/1674	
330	N108	AS4	1	0	A0	C1	ДНПЗА / ДМФА	15	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 781/83/85 (Br <sub>2</sub> )	0.45	31	(KBr): C=O 1620/1678	
331	N108	AS4	1	0	A0	C20	ДНПЗА / ДМФА	15	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 800/602/804 (Br <sub>2</sub> )	0.4	31	(KBr): C=O 1618/1680	
332	N108	AS1	1	0	A0	C4	ДНПЗА / ДМФА	36	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 745/79 (Br <sub>2</sub> )	0.32	31	(KBr): C=O 1685	
333	N110	AS1	1	0	A0	C4	ДНПЗА / ДМФА	52	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 745/79 (Br <sub>2</sub> )	0.34	31	(KBr): C=O 1636	
334	N111	AS14	1	0	A0	C1	ДНПЗА / ДМФА	18	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 649	0.5	31	(KBr): C=O 1626/1686	
335	N109	AS4	1	0	A0	C4	ДНПЗА / ДМФА	46	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 744/6/9 (Br <sub>2</sub> )	0.47	31	(KBr): C=O 1618	
336	N110	AS1	1	0	A0	C8	ДНПЗА / ДМФА	25	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 751/35 (Br <sub>2</sub> )	0.22	31	(KBr): C=O 1645	
337	N109	AS1	1	0	A0	C8	ДНПЗА / ДМФА	32	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 751/35 (Br <sub>2</sub> )	0.21	31	(KBr): C=O 1645	

№	RCD	R <sup>2</sup>	n	X	A	NR <sup>2</sup> R	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>1</sub>	Эквивалент	НК [см <sup>-1</sup> ]	T, °C
338	N108	AS4	1	H2	A0	C8	ДНПЗА / ДМФА	38	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 735/6/40 (Br <sub>2</sub> )	0.44	31	(KBr): C=O 1653	
339	N110	AS4	1	H2	A0	C8	ДНПЗА / ДМФА	39	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 736/6/40 (Br <sub>2</sub> )	0.44	31	(KBr): C=O 1553	
340	N68	AS1	1	0	A0	C20	ДНПЗА / ДМФА	33	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 759/61/63 (Br <sub>2</sub> )	0.12	31	(KBr): C=O 1618/1657	
341	N71	AS1	1	0	A3	C20	ДНПЗА / ДМФА	31	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 771/5/5 (Br <sub>2</sub> )	0.1	31	(KBr): C=O 1620/1680	
342	N112	AS4	1	0	A0	C20	ДНПЗА / ДМФА	27	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 776/6/30 (Br <sub>2</sub> )	0.47	31	(KBr): C=O 1618/1682	
343	N112	AS1	1	0	A0	C20	ДНПЗА / ДМФА	26	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 777/6/31 (Br <sub>2</sub> )	0.11	31	(KBr): C=O 1624/1679	
344	N71	AS1	1	0	A0	C37	ДНПЗА / ДМФА	52	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 771/5/5 (Br <sub>2</sub> )	0.85	31	(KBr): C=O 1522/1680	
345	N68	AS1	1	0	A0	C37	ДНПЗА / ДМФА	50	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 759/61/63 (Br <sub>2</sub> )	0.7	31	(KBr): C=O 1626/1659	
346	N71	AS4	1	0	A0	C37	ДНПЗА / ДМФА	27	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 770/72/74 (Br <sub>2</sub> )	0.76	31	(KBr): C=O 1620/1682	
347	N6	AS4	1	0	A0	C37	ДНПЗА / ДМФА	45	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 756/60/62 (Br <sub>2</sub> )	0.6	31	(KBr): C=O 1620/1683	
348	N113	AS4	1	0	A0	C20	ДНПЗА / ДМФА	24	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 771/5/3 (Br <sub>2</sub> )	0.8	31	(KBr): C=O 1618/1701	
349	N113	AS4	1	0	A0	C8	ДНПЗА / ДМФА	40	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 737/53/81 (Br <sub>2</sub> )	0.8	31	(KBr): C=O 1616/1695	
350	N111	AS4	1	0	A0	C20		35	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 838/40/42 (Br <sub>2</sub> )	0.63	31	(KBr): C=O 1620/1688	
351	N111	AS4	1	0	A0	C8		39	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 824/5/8 (Br <sub>2</sub> )	0.64	31	(KBr): C=O 1620/1688	
352	N111	AS1	1	0	A0	C8		36	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 825/7/9 (Br <sub>2</sub> )	0.37	31	(KBr): C=O 1644/1688	
353	N112	AS1	1	0	A0	C8		24	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 763/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.28	31	(KBr): C=O 1624/1684	
355	N113	AS4	1	0	A0	C11	ДНПЗА / ДМФА	6	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 772/4/8 (Br <sub>2</sub> )	0.5	31	(KBr): C=O 1620/1697	
356	N66	AS4	1	0	A0	C38	ДНПЗА / ДМФА	31	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 785/7/9 (Br <sub>2</sub> )	0.23	31	(KBr): C=O 1624/1664	
357	N112	AS4	1	0	A0	C11	ДНПЗА / ДМФА	5	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 777/7/81 (Br <sub>2</sub> )	0.37	31		
358	N111	AS1	1	0	A0	C11	ДНПЗА / ДМФА	13	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 840/42/44 (Br <sub>2</sub> )	0.09	31	(KBr): C=O 1624/1686	
359	N111	AS4	1	0	A0	C11	ДНПЗА / ДМФА	24		0.39	31	(KBr): C=O 1622/1686	
360	N108	AS4	1	0	A0	C8	ДНПЗА / ДМФА	25	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 750/52/54 (Br <sub>2</sub> )	0.7	31	(KBr): C=O 1618/1657	
361	N110	AS4	1	0	A0	C11	ДНПЗА / ДМФА	35	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 750/52/54 (Br <sub>2</sub> )	0.5	31	(KBr): C=O 1622/1649	

№	RCD	R <sup>2</sup>	n	X	A	NR <sup>2</sup> R <sup>1</sup>	Примечание	Выход, %	MC	R <sub>f</sub>	Элемент	ИК[см <sup>-1</sup> ]	T. пл. [°C]
362	N110	AS4	1	O	AO	C8	ДВЦЗА / ДМФА	24	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 750/5254 (Br <sub>2</sub> )	0.5	31	(KBr): C=O 1649	
363	N111	AS4	1	O	AO	C37	ДВЦЗА / ДМФА	25		0.53	31	(KBr): C=O 1622/1688	
364	N111	AS1	1	O	AO	C27	ДВЦЗА / ДМФА	24	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 839/4143 (Br <sub>2</sub> )	0.3	31	(KBr): C=O 1624/1686	
365	N56	AS4	1	O	AO	C39		67	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 772/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.53	31	(KBr): C=O 1618/1655	
367	N71	AS4	1	O	AO	C39	ДВЦЗА / ДМФА	12	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 784/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.52	31	(KBr): C=O 1618/1655	
368	N111	AS4	1	O	AO	C39	ДВЦЗА / ДМФА	37	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 852/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.6	31	(KBr): C=O 1618/1655	
369	N114	AS4	1	O	AO	C8		15	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 824/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.58	31	(KBr): C=O 1618/1655	
370	N56	AS4	1	O	AO	C40	ДВЦЗА / ДМФА	35	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 773/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.44	31	(KBr): C=O 1622/1687	
371	N111	AS4	1	O	AO	C40	ДВЦЗА / ДМФА	58	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 853/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.44	31	(KBr): C=O 1622/1687	
373	N115	AS4	1	O	AO	C8	ДВЦЗА / ДМФА	43	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 822/4/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.7	31	(KBr): C=O 1620/1670	
374	N116	AS4	1	O	AO	C20		27	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 784/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.53	31	(KBr): C=O 1618/1650	
375	N117	AS4	1	O	AO	C20		23	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 815/7/9 (Br <sub>2</sub> )	0.52	31	(KBr): C=O 1620/1587	
376	N118	AS4	1	O	AO	C20		30	(KBr): C=O 1620/1584	0.56	31	(KBr): C=O 1620/1584	
377	N119	AS4	1	O	AO	C20		74	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 848/50/52/54 (Br <sub>2</sub> )	0.81	31	(KBr): C=O 1618/1655	
418	N111	AS4	1	O	AO	C38	ДВЦЗА / ДМФА	23	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 885/7/9 (Br <sub>2</sub> )	0.27	31	(KBr): C=O 1622/1587	
490	N113	AS1	1	O	AO	C20	ДВЦЗА / ДМФА	37	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 772/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.1	31	(KBr): C=O 1622/1696	
491	N113	AS1	1	O	AO	C8	ДВЦЗА / ДМФА	34	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 758/50/52 (Br <sub>2</sub> )	0.37	31	(KBr): C=O 1624/1691	
492	N113	AS1	1	O	AO	C11	ДВЦЗА / ДМФА	42	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 773/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.1	31	(KBr): C=O 1678	
495	N133	AS4	1	O	AO	C20		45	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 848/48/50 (Br <sub>2</sub> )	0.5	31	(KBr): C=O 1622/1582	
799	N71	AS1	1	O	AO	C3		39	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 789/7/13 (Br <sub>2</sub> )	0.41	34	(KBr): C=O 1680	
380	N71	AS4	1	O	AO	C3		40	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 788/7/13 (Br <sub>2</sub> )	0.47	34	(KBr): C=O 1618/1682	
381	N71	AS1	1	O	AO	C42		11	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 752/54/58 (Br <sub>2</sub> )	0.53	31	(KBr): C=O 1624/1682	
382	N66	AS1	1	O	AO	C42		18	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 740/42/44 (Br <sub>2</sub> )	0.16	34	(KBr): C=O 1630/1653	

№	RCD	R <sup>2</sup>	n	X	A	NR <sup>2</sup> R <sup>1</sup>	Примечание	Выход, %	MC	R <sub>f</sub>	Элемент	ИК[см <sup>-1</sup> ]	T. пл. [°C]
383	N56	AS4	1	O	AO	C42		47	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 739/4143 (Br <sub>2</sub> )	0.25	34	(KBr): C=O 1526/1559	
384	K93	AS1	1	O	AO	C1		11	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 780/92/94 (Br <sub>2</sub> )	0.2	37	(KBr): C=O 1836/1706	
385	N71	AS4	1	O	AO	C42		37	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 751/53/55 (Br <sub>2</sub> )	0.3	34	(KBr): C=O 1620/1583	
386	N71	AS4	1	O	AO	C18		25	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 782/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.27	34	(KBr): C=O 1620/1682	
387	N66	AS4	1	O	AO	C5		52	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 738/4143 (Br <sub>2</sub> )	0.38	34	(KBr): C=O 1626/1653	
388	N71	AS4	1	O	AO	C5		55	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 751/3/5 (Br <sub>2</sub> )	0.39	34	(KBr): C=O 1618/1654	
389	N66	AS1	1	O	AO	C43		59	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 796/89/91 (Br <sub>2</sub> )	0.32		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 9/1/0.1 (KBr): C=O 1553	
390	N135	AS4	1	O	AO	C18		5	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 853/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.71	31	(KBr): C=O 1622/1653	
391	N135	AS1	1	O	AO	C18		6	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 854/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.54	31	(KBr): C=O 1559	
392	N120	AS1	1	O	AO	C4		12	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 763/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.41		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 9/1/0.1 (KBr): C=O 1618/1639	
393	N66	AS1	1	O	AO	C44		28	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 763/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.5		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 9/1/0.1 (KBr): C=O 1659	
394	N66	AS4	1	O	AO	C21		37	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 740/42/44 (Br <sub>2</sub> )	0.35		3A/MeOH/AcOH 75/25/0.5 (KBr): C=O 1659	
396	N71	AS1	1	O	AO	C21		48	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 753/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.3		3A/MeOH/AcOH 75/25/0.5 (KBr): C=O 1622/1678	
397	N68	AS1	1	O	AO	C21		62	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 741/3/6 (Br <sub>2</sub> )	0.35		3A/MeOH/AcOH 75/25/0.5 (KBr): C=O 1649	
398	N121	AS4	1	O	AO	C8		80	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 743/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.55		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 9/1/0.1 (KBr): C=O 1618/1668	
399	N122	AS4	1	O	AO	C16		40	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 800/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.62	31	(KBr): C=O 1622/1682	
400	N136	AS4	1	O	AO	C8		11	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 741/3/6 (Br <sub>2</sub> )	0.65	31	(KBr): C=O 1622/1653	
401	N66	AS1	1	O	AO	C45		19	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 749/51/53 (Br <sub>2</sub> )	0.65		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 9/1/0.1 (KBr): C=O 1659	
402	N136	AS4	1	O	AO	C1		10	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 736/8/40 (Br <sub>2</sub> )	0.42		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 9/1/0.1 (KBr): C=O 1649	

№	RCD	R <sup>2</sup>	n	X	A	NR <sup>2</sup> R <sup>1</sup>	Примечание	Выход, %	MC	R <sub>f</sub>	Элемент	ИК[см <sup>-1</sup> ]	T. пл. [°C]
403	N121	AS4	1	O	AO	C1		25	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 739/40/42 (Br <sub>2</sub> )	0.43		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 9/1/0.1 (KBr): C=O 1626/1676	
404	N66	AS4	1	O	AO	C46		58	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 755/8/70 (Br <sub>2</sub> )	0.29		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 9/1/0.1 (KBr): C=O 1624/1683	
405	N66	AS1	1	O	AO	C47		40	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 750/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.3		3A/MeOH/9/1 (KBr): C=O 1659	
406	N136	AS1	1	O	AO	C1		16	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 737/39/41 (Br <sub>2</sub> )	0.34	37	(KBr): C=O 1645	
407	N121	AS1	1	O	AO	C1		15	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 739/4143 (Br <sub>2</sub> )	0.36	37	(KBr): C=O 1638	
408	N71	AS4	1	O	AO	C48		47	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 782/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.17		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 9/1/0.1 (KBr): C=O 1620/1680	
409	N66	AS4	1	O	AO	C48		31	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 780/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.43		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 9/1/0.1 (KBr): C=O 1659/1735	
410	N68	AS1	1	O	AO	C48		51	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 796/89/91 (Br <sub>2</sub> )	0.24		3A/MeOH/9/1 (KBr): C=O 1821	
411	N71	AS4	1	O	AO	C44		45	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 796/89/91 (Br <sub>2</sub> )	0.35		3A/MeOH/9/1 (KBr): C=O 1728	
412	N66	AS1	1	O	AO	C50		58	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 755/8/60 (Br <sub>2</sub> )	0.47		3A/MeOH/9/1 (KBr): C=O 1642/1661	
413	N66	AS1	1	O	AO	C51		16	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 788/90/92 (Br <sub>2</sub> )	0.47		3A/MeOH/9/1 (KBr): C=O 1631	
414	N66	AS4	1	O	AO	C52		34	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 747/49/51 (Br <sub>2</sub> )	0.54	31	(KBr): C=O 1622/1682	
415	N71	AS4	1	O	AO	C52		35	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 759/61/63 (Br <sub>2</sub> )	0.52	31	(KBr): C=O 1620/1682	
416	N66	AS4	1	O	AO	C53		53	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 758/61/63 (Br <sub>2</sub> )	0.45		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 9/1/0.1 (KBr): C=O 1620/1664	
417	N71	AS4	1	O	AO	C53		39	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 771/3/5 (Br <sub>2</sub> )	0.43		(KBr): C=O 1620/1684	
496	N66	AS4	1	O	AO	C64		57		0.5		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 9/1/0.1 (KBr): C=O 1535	
497	N66	AS1	1	O	AO	C53		60	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 760/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.31		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 50/50/0.5 (KBr): C=O 1676	
498	N66	AS4	1	O	AO	C65		60	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 780/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.30	31	(KBr): C=O 1676	

№	R <sup>2</sup> CD	R <sup>2</sup>	n	X	A	NR <sup>2</sup> R <sup>1</sup>	Примечание	Выход, %	MC	R <sub>f</sub>	Элемент	ИК[см <sup>-1</sup> ]	T. пл. [°C]
499	N71	AS4	1	O	AO	C65		53	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 785/7/9 (Br <sub>2</sub> )	0.39	31	(KBr): C=O 1618/1684	
500	N66	AS4	1	O	AO	C51		71	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 787/89/91 (Br <sub>2</sub> )	0.15		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH/ NH <sub>4</sub> OH 9/1/0.1 (KBr): C=O 1628	
501	N71	AS1	1	O	AO	C53		71	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 772/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.25		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH/ NH <sub>4</sub> OH 50/50/0.5 (KBr): C=O 1676	
502	N66	AS1	1	O	AO	C65		42	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 774/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.15	31	(KBr): C=O 1626/1657	
503	N71	AS1	1	O	AO	C65		48	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 786/88/90 (Br <sub>2</sub> )	0.12	31	(KBr): C=O 1620/1682	
504	N66	AS4	1	O	AO	C66		67	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 787/89/91 (Br <sub>2</sub> )	0.65		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH/ NH <sub>4</sub> OH 50/50/0.5 (KBr): C=O 1624	
297	N71	AS4	1	H2	AO	C8		9	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 742/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.2	31	(KBr): C=O 1684	
298	N71	AS13	1	H2	AO	C8		8	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 654/6 (Br <sub>2</sub> )	0.16	31	(KBr): C=O 1622/1682	
299	N66	AS4	1	H2	AO	C8		21	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 730/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.25	31	(KBr): C=O 1686	
300	N66	AS13	1	H2	AO	C8		14	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 652/4 (Br <sub>2</sub> )	0.19	31	(KBr): C=O 1686	
301	N71	AS1	1	H2	AO	C8		26	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 743/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.2	31	(KBr): C=O 1682	
420	N87	AS1	1	O	AO	C4		45	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 797/89/91 (Br <sub>2</sub> )	0.5	31	(KBr): C=O 1624/1655/ 1719	
422	N87	AS1	1	O	AO	C8		35	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 805/7/9 (Br <sub>2</sub> )	0.54	31	(KBr): C=O 1628/1659/ 1720	
431	N125	AS4	1	O	AO	C8		89	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 772/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.75	31	(KBr): C=O 1713/1773	
432	N125	AS1	1	O	AO	C4		52	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 787/89/91 (Br <sub>2</sub> )	0.65	31	(KBr): C=O 1622/1711/ 1773	
433	N126	AS4	1	O	AO	C4		33	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 750/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.65	31	(KBr): C=O 1709/1769	
434	N126	AS1	1	O	AO	C8		33	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 787/89/91 (Br <sub>2</sub> )	0.53	31	(KBr): C=O 1626/1707	
440	N127	AS4	1	O	AO	C8		67	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 760/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.67	31	(KBr): C=O 1618	
441	N127	AS4	1	O	AO	C20		89	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 794/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.24	31/ MeOH/ NH <sub>4</sub> OH 8/1 50/ 30/ 20/ 10/ 5/ 0.1	(KBr): C=O 1618	
442	N127	AS4	1	O	AO	C4		83	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 774/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.37	31/ MeOH/ NH <sub>4</sub> OH 8/1 50/ 30/ 20/ 10/ 5/ 0.1	(KBr): C=O 1618/1732	
456	N66	AS16	1	O	AO	C8		82	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 6412/5 (Cl <sub>3</sub> )	0.32	31/ MeOH/ NH <sub>4</sub> OH 8/1 50/ 30/ 20/ 10/ 5/ 0.1	(KBr): C=O 1624/1685	
466	N128	AS4	1	O	AO	C8		13	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 832/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.63	31	(KBr): C=O 1684	

№	RCO	R <sup>1</sup>	n	X	A	NR <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	Примечания	Выход, %	MC	R <sub>p</sub>	Элемент	ИК[см <sup>-1</sup> ]	T, пл. (°C)
467	N129	AS4	1	O	AO	C8		16	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 806/80/10 (Br <sub>2</sub> )	0.53	31	(KBr): C=O 1616/1652	
468	N129	AS1	1	O	AO	C8		25	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 807/80/11 (Br <sub>2</sub> )	0.29	31	(KBr): C=O 1630/1690	
470	N128	AS1	1	O	AO	C8		81	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 835/75 (Br <sub>2</sub> )	0.53	31	(KBr): C=O 1584	
473	N130	AS1	1	O	AO	C8		40	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 787/89/91 (Br <sub>2</sub> )	0.51	31	(KBr): C=O 1624/1576	
474	N130	AS4	1	O	AO	C8		17	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 789/89/90 (Br <sub>2</sub> )	0.71	31	(KBr): C=O 1618/1584	
477	N66	AS16	1	O	AO	C1		33	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 839/84/02/44 (Br <sub>2</sub> )	0.53	31	3A / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 9/1/0.5 (a/o/a)	(KBr): C=O 1651
481	N131	AS4	1	O	AO	C37		30	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 838/84/02/44 (Br <sub>2</sub> )	0.15	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 7/3 (a/o)	(KBr): C=O 1618/1655
482	N131	AS4	1	O	AO	C20		24	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 838/84/02/44 (Br <sub>2</sub> )	0.15	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 7/3 (a/o)	(KBr): C=O 1618/1585
483	N132	AS4	1	O	AO	C20		62	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 804/80/10 (Br <sub>2</sub> )	0.55	31	(KBr): C=O 1684	
484	N132	AS4	1	O	AO	C37		85	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 804/80/10 (Br <sub>2</sub> )	0.60	31	(KBr): C=O 1618/1585	
505	N134	AS4	1	O	AO	C8		81	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 781/79/81 (Br <sub>2</sub> )	0.74	31	(KBr): C=O 1618/1714	
292	N86	AS1	1	H2	AO	C8		6	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 731/75 (Br <sub>2</sub> )	0.25	31	(KBr): C=O 1607/1664	
245	N72	AS4	1	H2	AO	C8		19	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 731/75 (Br <sub>2</sub> )	0.30	31	(KBr): C=O 1668	
220	N15	AS1	1	H2	AO	C8		6	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 717/1521 (Br <sub>2</sub> )	0.30	31	(KBr): C=O 1697.3	
307	N87	AS4	1	O	AO	C4		27	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 796/96/830 (Br <sub>2</sub> )	0.50	31	(KBr): C=O 1618/1670/1718	
178	N74	AS1	1	O	AO	C4		33	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 679/81/62 (Br <sub>2</sub> )	0.60	31	3A / MeOH / AcOH 50/50/0.5 (a/o/a)	(KBr): C=O 1624
395	N71	AS4	1	O	AO	C21		22	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 752/46 (Br <sub>2</sub> )	0.25	31	3A / MeOH / AcOH 50/50/0.5 (a/o/a)	
509	N115	AS4	1	O	AO	C35	ДМФА	45	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 875/78/5 (Br <sub>2</sub> )	0.2	31	(KBr): C=O 1667/1818	
510	N116	AS4	1	O	AO	C38	ДМФА	34	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 827/82/1 (Br <sub>2</sub> )	0.4	31	(KBr): C=O 1662/1820	
519	N137	AS4	1	O	AO	C20	ПФ / ДМФА	62	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 766/83/80 (Br <sub>2</sub> )	0.1	31	(KBr): C=O 1618/1678	

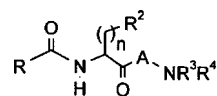
№	RCO	R <sup>1</sup>	n	X	A	NR <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	Примечания	Выход, %	MC	R <sub>p</sub>	Элемент	ИК[см <sup>-1</sup> ]	T, пл. (°C)
520	N138	AS4	1	O	AO	C20	ПФ / ДМФА	21	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 906/90/10 (Br <sub>2</sub> )	0.45	31	(KBr): C=O 1693	
	N65	AS4	1	O	AO	C89	ДМФА	100	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 745/45/50 (Br <sub>2</sub> )	0.1	35	(KBr): C=O 1628	
533	N139	AS1	1	O	AO	C8		44	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 759/81/63 (Br <sub>2</sub> )	0.2	35	(KBr): C=O 1618/1672	
534	N139	AS4	1	O	AO	C20		60	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 759/81/63 (Br <sub>2</sub> )	0.2	35	(KBr): C=O 1618/1672	
535	N139	AS1	1	O	AO	C53		34	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 761/63/65 (Br <sub>2</sub> )	0.1	35	(KBr): C=O 1624/1670	
536	N140	AS4	1	O	AO	C8		40	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 745/79 (Br <sub>2</sub> )	0.37	31	(KBr): C=O 1616/1676	
537	N140	AS1	1	O	AO	C8		33.4	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 746/46/50 (Br <sub>2</sub> )	0.3	31	(KBr): C=O 1614/1672	
551	N68	AS1	1	O	AO	C56		41	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 788/90/92 (Br <sub>2</sub> )	0.3	31	3A / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1628
552	N86	AS4	1	O	AO	C78		83	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 787/89/91 (Br <sub>2</sub> )	0.6	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 80/20/1	(KBr): C=O 1620
553	N66	AS1	1	O	AO	C78		30	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 788/90/92 (Br <sub>2</sub> )	0.5	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 80/20/1	(KBr): C=O 1626
554	N71	AS4	1	O	AO	C78		67	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 769/80/1/80/3 (Br <sub>2</sub> )	0.5	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 80/20/1	(KBr): C=O 1622/1684
555	N71	AS1	1	O	AO	C78		26	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 800/02/04 (Br <sub>2</sub> )	0.5	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 80/20/1	(KBr): C=O 1624/1684
556	N66	AS4	1	O	AO	C70		71	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 788/90/92 (Br <sub>2</sub> )	0.6	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1653
557	N71	AS4	1	O	AO	C70		27	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 800/02/04 (Br <sub>2</sub> )	0.8	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1653
558	N68	AS1	1	O	AO	C64		61	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 790/82/94 (Br <sub>2</sub> )	0.3	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 90/10/1	(KBr): C=O 1635
559	N141	AS4	1	O	AO	C20		80	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 828/28/30 (Br <sub>2</sub> )	0.3	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 80/10/1	(KBr): C=O 1618/1714
560	N65	AS4	1	O	AO	C71		59	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 837/38/41 (Br <sub>2</sub> )	0.3	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 90/10/1	(KBr): C=O 1629/1672

№	RCO	R <sup>1</sup>	n	X	A	NR <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	Примечания	Выход, %	MC	R <sub>p</sub>	Элемент	ИК[см <sup>-1</sup> ]	T, пл. (°C)
561	N71	AS4	1	O	AO	C71		56	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 849/51/52 (Br <sub>2</sub> )	0.2	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 90/10/1	(KBr): C=O 1618/1684
562	N66	AS1	1	O	AO	C73		15	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 789/81/53 (Br <sub>2</sub> )	0.6	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1676
563	N71	AS1	1	O	AO	C70		27	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 801/3/5 (Br <sub>2</sub> )	0.6	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 70/30/1	(KBr): C=O 1678
565	N66	AS4	1	O	AO	C72		51	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 787/89/91 (Br <sub>2</sub> )	0.2	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 80/20/1	(KBr): C=O 1622/1658
565	N71	AS4	1	O	AO	C72		65	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 789/80/180/3 (Br <sub>2</sub> )	0.2	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 80/20/1	(KBr): C=O 1620/1682
567	N136	AS4	1	O	AO	C53		65	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 756/55/50 (Br <sub>2</sub> )	0.5	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 90/20/1	(KBr): C=O 1541
568	N136	AS4	1	O	AO	C72		78	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 734/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.2	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 80/20/1	(KBr): C=O 1637
569	N136	AS1	1	O	AO	C53		83	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 737/59/51 (Br <sub>2</sub> )	0.4	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 80/20/1	(KBr): C=O 1643
570	N66	AS31	1	O	AO	C20		88	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 640	0.6	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 90/20/1	(KBr): C=O 1622/1684
571	N66	AS31	1	O	AO	C53		82	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 841	0.8	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 80/20/1	(KBr): C=O 1664
572	N71	AS31	1	O	AO	C20		100	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 652	0.4	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 80/20/1	(KBr): C=O 1620/1584
573	N71	AS31	1	O	AO	C53		46	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 653	0.4	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 80/20/1	(KBr): C=O 1622/1684
576	N66	AS11	1	O	AO	C53		35	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 727	0.65	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 80/20/1	(KBr): C=O 1654/1732
577	N71	AS11	1	O	AO	C53		73	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 735	0.15	31	3A / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 50/50/0.5	(KBr): C=O 1684/1734

№	RCO	R <sup>1</sup>	n	X	A	NR <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	Примечания	Выход, %	MC	R <sub>p</sub>	Элемент	ИК[см <sup>-1</sup> ]	T, пл. (°C)
580	N66	AS11	1	O	AO	C20		65	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 706	0.5	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 80/20/1	(KBr): C=O 1664/1732
581	N71	AS11	1	O	AO	C20		38	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 738	0.2	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 90/10/1	(KBr): C=O 1664/1734
582	N143	AS4	1	O	AO	C20		61	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 759/80/82	0.5	31	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 80/10/1	(KBr): C=O 1615
583	N66	AS31	1	O	AO	C72		50	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 699	0.35	31	(KBr): C=O 1664	
584	N71	AS31	1	O	AO	C72		68	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 691	0.35	31	(KBr): C=O 1622/1684	
585	N144	AS4	1	O	AO	C8		50	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 827/29/31/3 (Br <sub>2</sub> )	0.43	35	(KBr): C=O 1618/1684	
586	N144	AS4	1	O	AO	C53		85	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 942/48/6 (Br <sub>2</sub> )	0.67	31	(KBr): C=O 1686	
587	N66	AS11	1	O	AO	C72		37	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 755	0.35	31	(KBr): C=O 1622/1654/1732	
588	N71	AS11	1	O	AO	C72		81	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 787	0.5	31	(KBr): C=O 1684/1732	
519	N71	AS19	1	O	AO	C8		27.9	3A / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 9/1/0.3	0.3	31	(KBr): C=O 1622/1684	
620	N66	AS35	1	O	AO	C8		36	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 588	0.25	MeOH	(KBr): C=O 1628/1664	
621	N66	AS36	1	O	AO	C8		32	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 587	0.56	31	(KBr): C=O 1628/1666	
622	N71	AS36	1	O	AO	C8		32	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 599	0.44	31	(KBr): C=O 1622/1684	
623	N109	AS36	1	O	AO	C8		37	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 563	0.6	31	(KBr): C=O 1628/1649	
624	N116	AS36	1	O	AO	C8		55	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 623	0.6	31	(KBr): C=O 1622/1684	
625	N111	AS36	1	O	AO	C8		47	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 667	0.61	31	(KBr): C=O 1624/1687	
626	N111	AS19	1	O	AO	C8		26	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 731/2(Br)	0.28	3A / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 9/1/0.3	(KBr): C=O 1624/1697	
627	N109	AS19	1	O	AO	C8		16	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 557/8(Br)	0.28	3A / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 9/1/0.3	(KBr): C=O 1653	
633	N118	AS19	1	O	AO	C8		23	ИЗР:(M+H) <sup>+</sup> = 693/5 (Br)	0.18	3A / MeOH / NH <sub>4</sub> OH 9/1/0.3	(KBr): C=O 1622/1684	
N68	AS1	1	O	AO	C69		100			0.3	34	(KBr): C=O 1668	

где г): очистка посредством хроматографической обработки на колонке: силикагель/элемент 4.

Пример 4. Получение соединений общей формулы



1-[4-Амино-3,5-дигидро-N-[4-(1,3,3а,4,5,6,7,7а-октагидро-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперазин (№ 91).

Смесь из 0,35 г (2,1 ммоль) 1,1'-карбонилди(1,2,4-триазола), 1,0 г (1,4 ммоль) 4-(1,3,3а,4,5,6,7,7а-октагидро-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил)пиперидина, 0,5 мл (2,8 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и 100 мл тетрагидрофурана перемешивают в течение 1 ч при охлаждении льдом и затем в течение 30 мин при комнатной температуре. При перемешивании добавляют 0,46 г (1,75 ммоль) 1-(4-амино-3,5-дибром-D-фенилаланил)-4-(4-пиридинил)пиперазина и 0,32 мл (1,8 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и в течение 3 ч кипятят с обратным холодильником. Реакционную смесь разбавляют с помощью 100 мл этилацетата и органическую фазу двукратно промывают водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы затем экстрагируют однократно смесью этилацетата с тетрагидрофураном в объемном соотношении 1:1 и объединенные органические фазы однократно промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия. После высушивания органической фазы и удаления растворителя в вакууме остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке (МН-силикагель 60, фирма Махерей-Нагель, 70-230 меш АСТМ; элюент: смесь этилацетата с метанолом в объемном соотношении 9:1). Получают 120 мг (12% от теоретически рассчитанного количества) бесцветной пены.

ИК-спектр (бромид калия): 1626, 1686  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

$R_f$ -значение: 0,62 (элюент 3);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+N)^+ = 731/733/735$  (два атома брома);

$(M+N+Na)^+ = 377/378/379$  (два атома брома).

Аналогичным образом получают (в каждом случае  $n = 1$ )

№	RCO	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	n	Примечание	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК ( $\text{см}^{-1}$ )	Т. пл. ( $^{\circ}\text{C}$ )
116	N15	AS1	A3	C1	1	ТЭА как основание	31	ИЭР: $(M+N)^+ = 974/976$ ( $\text{Br}_2$ )	0,2	Э1	(KBr): C=O 1641,3; 1659,3	
66	N53	AS4	A0	C1	1	ДМФА как р-ль	23	ИЭР: $(M+N)^+ = 7394/143$ ( $\text{Br}_2$ )	0,5	Э1	(KBr): C=O 1641,3; 1637,3	
57	N54	AS4	A0	C1	1	ДМФА как р-ль	61	ИЭР: $(M+N)^+ = 7394/143$ ( $\text{Br}_2$ )	0,5	Э1	(KBr): C=O 1620,1; 1637,3	
92	N57	AS4	A0	C1	1	ДМФА как р-ль	50	ИЭР: $(M+N)^+ = 7124/6$ ( $\text{Br}_2$ )	0,6	Э1	(KBr): C=O 1597,1; 1635,5	
93	N47	AS4	A0	C1	1		23	ИЭР: $(M+N)^+ = 636/843$ ( $\text{Br}_2$ )	0,4	Э1	(KBr): C=O 1522,1675	
94	N45	AS4	A0	C1	1		45	ИЭР: $(M+N)^+ = 7394/143$ ( $\text{Br}_2$ )	0,6	Э1	(KBr): C=O 1598,9; 1620,1	
95	N57	AS1	A0	C1	1	ДМФА как р-ль	13	ИЭР: $(M+N)^+ = 7135/7/9$ ( $\text{Br}_2$ )	0,2	Э1	(KBr): C=O 1637,3	
96	N52	AS1	A0	C1	1	ДМФА как р-ль	15	ИЭР: $(M+N)^+ = 7402/4$ ( $\text{Br}_2$ )	0,2	Э1	(KBr): C=O 1633,6; 1697,6	
97	N54	AS1	A0	C1	1	ДМФА как р-ль	31	ИЭР: $(M+N)^+ = 7402/4$ ( $\text{Br}_2$ )	0,2	Э1	(KBr): C=O 1635,5; 1695,3	
107	N39	AS4	A0	C1	1		76	ИЭР: $(M+N)^+ = 694/6/8$ ( $\text{Br}_2$ )	0,7	Э1	(KBr): C=O 1597,1; 1635,5	
108	N45	AS1	A0	C1	1		37	ИЭР: $(M+N)^+ = 7402/4$ ( $\text{Br}_2$ )	0,3	Э1	(KBr): C=O 1633,6; 1708,8	
109	N59	AS1	A0	C1	1		20	ИЭР: $(M+N)^+ = 695/7/9$ ( $\text{Br}_2$ )	0,3	Э1	(KBr): C=O 1647,4	
116	N60	AS4	A0	C1	1	ДМФА как р-ль	50	ИЭР: $(M+N)^+ = 7535/7$ ( $\text{Br}_2$ )	0,8	Э1	(KBr): C=O 1622,7; 1676,1; 1712,7	
117	N60	AS1	A0	C1	1	ДМФА как р-ль	50	ИЭР: $(M+N)^+ = 7546/8$ ( $\text{Br}_2$ )	0,4	Э1	(KBr): C=O 1617,1650; 1670,1712,7	
118	N47	AS1	A0	C1	1		29	ИЭР: $(M+N)^+ = 637/9/41$ ( $\text{Br}_2$ )	0,1	Э1	(KBr): C=O 1639,4	
121	N61	AS1	A0	C1	1		12,4	ИЭР: $(M+N)^+ = 727/8/31$ ( $\text{Br}_2$ )	0,2	Э1	(KBr): C=O 1635,5; 1705	
122	N61	AS4	A0	C1	1		42	ИЭР: $(M+N)^+ = 726/8/30$ ( $\text{Br}_2$ )	0,8	Э1	(KBr): C=O 1620,1; 1708,8	
125	N15	AS7	A0	C1	1	ТЭА как основание	4,4	ИЭР: $(M+N)^+ = 559$	0,6	Э1	(KBr): C=O 1708,8	
126	N15	AS7	A0	C4	1	ТЭА как основание	57	ИЭР: $(M+N)^+ = 597$	0,8	Э1	(KBr): C=O 1622,1708,8	188,0

№	RCO	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	n	Примечание	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК ( $\text{см}^{-1}$ )	Т. пл. ( $^{\circ}\text{C}$ )
127	N15	AS7	A0	C8	1	ТЭА как основание	16	ИЭР: $(M+N)^+ = 503$	0,8	Э1	(KBr): C=O 1622,1697,3	168-173
137	N94	AS4	A0	C4	1		42	ИЭР: $(M+N)^+ = 708/10/12$ ( $\text{Br}_2$ )	0,8	Э1	(KBr): C=O 1618	
138	N95	AS4	A0	C8	1	ТЭА как основание	29	ИЭР: $(M+N)^+ = 745/7/9$ ( $\text{Br}_2$ )	0,8	Э1	(KBr): C=O 1713	
139	N61	AS1	A3	C1	1		41	ИЭР: $(M+N)^+ = 955/7/9$ ( $\text{Br}_2$ )	0,4	Э1	(KBr): C=O 1640,1709	
140	N60	AS1	A3	C1	1		66	ИЭР: $(M+N)^+ = 982/4/6$ ( $\text{Br}_2$ )	0,5	Э1	(KBr): C=O 1645,1712	
143	N66	AS1	A0	C4	1	ДМФА как р-ль	69	ИЭР: $(M+N)^+ = 739/41/3$ ( $\text{Br}_2$ )	0,4	Э1	(KBr): C=O 1624,1659	
144	N85	AS1	A0	C4	1		54	ИЭР: $(M+N)^+ = 725/7/9$ ( $\text{Br}_2$ )	0,54	Э1	(KBr): C=O 1618	
145	N61	AS1	A0	C4	1		48	ИЭР: $(M+N)^+ = 724/6/8$ ( $\text{Br}_2$ )	0,6	Э1	(KBr): C=O 1624,1709	
146	N15	AS14	A0	C1	1	ДМФА как р-ль	53	ИЭР: $(M+N)^+ = 555$	0,15	Э1	(KBr): C=O 1635,1701	
147	N61	AS4	A0	C11	1		30	ИЭР: $(M+N)^+ = 748/4/8/50$ ( $\text{Br}_2$ )	0,7	Э1	(KBr): C=O 1620,1713	
148	N66	AS1	A0	C8	1	ТФ/ДМФА как р-ль	58	ИЭР: $(M+N)^+ = 745/7/9$ ( $\text{Br}_2$ )	0,66	Э1	(KBr): C=O 1629,1663	
149	N69	AS1	A0	C4	1	ТФ/ДМФА как р-ль	61	ИЭР: $(M+N)^+ = 738/41/43$ ( $\text{Br}_2$ )	0,68	Э1	(KBr): C=O 1624,1675	
150	N97	AS1	A0	C4	1	ТФ/ДМФА как р-ль	32	ИЭР: $(M+N)^+ = 783/5/97$ ( $\text{Br}_2$ )	0,4	Э1	(KBr): C=O 1739	
152	N71	AS1	A0	C4	1		40	ИЭР: $(M+N)^+ = 751/5/55$ ( $\text{Br}_2$ )	0,68	Э1	(KBr): C=O 1622,1584	
153	N65	AS1	A0	C4	1		51	ИЭР: $(M+N)^+ = 751/5/55$ ( $\text{Br}_2$ )	0,68	Э1	(KBr): C=O 1626,1576	
225	N65	AS1	A0	C1	1	ТФ/ДМФА как р-ль	46	ИЭР: $(M+N)^+ = 740/42/44$ ( $\text{Br}_2$ )	0,35	Э1	(KBr): C=O 1560,1670	
226	N66	AS4	A0	C2	1	ТФ/ДМФА как р-ль	66	ИЭР: $(M+N)^+ = 744/6/8$ ( $\text{Br}_2$ )	0,6	Э1	(KBr): C=O 1618,1661	
227	N69	AS4	A0	C8	1	ТФ/ДМФА как р-ль	72	ИЭР: $(M+N)^+ = 748/8$ ( $\text{Br}_2$ )	0,6	Э1	(KBr): C=O 1618,1680	
228	N69	AS1	A0	C8	1	ТФ/ДМФА как р-ль	69	ИЭР: $(M+N)^+ = 745/7/9$ ( $\text{Br}_2$ )	0,45	Э1	(KBr): C=O 1628	
229	N70	AS1	A0	C4	1	ТФ/ДМФА как р-ль	38	ИЭР: $(M+N)^+ = 727/2/31$ ( $\text{Br}_2$ )	0,3	Э1	(KBr): C=O 1730	

№	RCO	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	n	Примечание	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК (см <sup>-1</sup> )	Т. пл. (°C)
230	N66	AS4	A0	C20	1		48	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 758/8/62 (Br <sub>2</sub> )	0,56	Э1	(KBr): C=O 1614	
231	N99	AS4	A0	C8	1	ТФ/ДМФА как р-ль	68	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 758/8/62 (Br <sub>2</sub> )	0,6	Э1	(KBr): C=O 1624	
239	N71	AS1	A0	C8	1	ТФ/ДМФА как р-ль	59	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 757/5/61 (Br <sub>2</sub> )	0,45	Э1	(KBr): C=O 1626, 1680	
240	N71	AS4	A0	C11	1		35	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 771/3/5 (Br <sub>2</sub> )	0,68	Э1	(KBr): C=O 1619; 1684	
241	N71	AS4	A0	C8	1		86	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 758/8/60 (Br <sub>2</sub> )	0,58	Э1	(KBr): C=O 1620; 1582	
242	N71	AS4	A0	C1	1		40	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 751/3/5 (Br <sub>2</sub> )	0,84	Э1	(KBr): C=O 1615; 1684	
243	N71	AS4	A0	C20	1		36	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 770/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0,85	Э1	(KBr): C=O 1618; 1684	
244	N71	AS1	A3	C11	1		36	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 772/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0,35	Э1	(KBr): C=O 1622; 1684	
N5	AS1	A3	C1	1	1	ТЭА как основание	24	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 580/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0,06	Э1	(KBr): C=O 1641,3	
N10	AS1	A3	C1	1	1	ТЭА как основание	55	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 674/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0,38	Э1	(KBr): C=O 1641,3	
N12	AS1	A3	C1	1	1	ТЭА как основание	35480	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 902/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0,43	Э1	(KBr): C=O 1639,4	
N22	AS1	A3	C1	1	1	ТЭА как основание	35,5		0,5	Э1		
N23	AS1	A3	C1	1	1	ТЭА как основание	31		0,5	Э1		
N24	AS1	A3	C1	1	1	ТЭА как основание	35607		0,5	Э1		
N48	AS1	A3	C1	1	1	ТЭА как основание	36,2		0,5	Э1	(KBr): C=O 1541,3	
83	N15	AS1	A0	C1	1		35,7	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 726/2/30 (Br <sub>2</sub> )	0,82	Э2	(KBr): C=O 1641,3; 1695,3	
84	N15	AS1	A0	C4	1		36,3	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 725/7/9 (Br <sub>2</sub> ); (M+Na) <sup>+</sup> = 747/49/51 (Br <sub>2</sub> )	0,69	Э2	(KBr): C=O 1624,6; 1696,2	
88	N55	AS4	A0	C1	1		93,6	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 783/5/7/9 (Br <sub>2</sub> ; C <sub>2</sub> )	0,75	Э3	(KBr): C=O 1641,3; 1708,8	
89	N56	AS4	A0	C1	1		30	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 797/7/9/801 (Br <sub>2</sub> )	0,81	Э1	(KBr): C=O 1641,3; 1697,3; 1749,3	



№	RCO	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>2</sup> R <sup>2</sup>	n	Примечание	Выход, %	MC	R <sub>g</sub>	Элемент	НК[см <sup>-1</sup> ]	Т. пл. [°C]
136	N15	AS3	A0	C1	1		14.6	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 570	0.55	33	(KBr): C=O 1635.6; 1701.1	
91	N84	AS4	A0	C1	1		11.7	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 731/732/735	0.52	33	(KBr): C=O 1625.9; 1695.7	
	N16	AS1	A3	C5	1	г)	74	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 974/975/979 (Br <sub>2</sub> )	0.46	34	(KBr): C=O 1655.7; 1635.5	
155	N15	AS1	A0	C3	1		34	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 743/745/747 (Br <sub>2</sub> )	0.45	31	(KBr): C=O 1626; 1695	165-9
156	N15	AS1	A0	C19	1		40	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 743/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.47	31	(KBr): C=O 1624; 1695	155-9
157	N15	AS4	A0	C19	1		54	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 742/4/8 (Br <sub>2</sub> )	0.73	31	(KBr): C=O 1616; 1697	151-4
158	N79	AS4	A0	C1	1		15	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 727/29/31 (Br <sub>2</sub> )	0.63	31	(KBr): C=O 1615; 1695; 1732	132-5
159	N77	AS4	A0	C8	1		34	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 733/4/8 (Br <sub>2</sub> )	0.63	31	(KBr): C=O 1632	
160	N73	AS1	A0	C4	1		12	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 649/651/653 (Br <sub>2</sub> )	0.14	31	(KBr): C=O 1626	
170	N15	AS4	A0	C37	1		82	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 725/7/9 (Br <sub>2</sub> )	0.45	31	(KBr): C=O 1620; 1701	165-70
171	N75	AS1	A0	C1	1		80	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 724/8/32 (Br <sub>2</sub> )	0.21	31	(KBr): C=O 1637.5	163-7
172	N76	AS1	A0	C8	1		27	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 733/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.32	31	(KBr): C=O 1622	163-9
185	N77	AS4	A0	C4	1		86	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 726/2/33 (Br <sub>2</sub> )	0.49	31	(KBr): C=O 1624	
186	N77	AS4	A0	C1	1		76	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 727/23/31 (Br <sub>2</sub> )	0.33	31	(KBr): C=O 1635.5	
187	N77	AS1	A0	C4	1		67	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 727/23/31 (Br <sub>2</sub> )	0.33	31	(KBr): C=O 1627.8	
188	N78	AS1	A3	C1	1		63	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 955/7/8 (Br <sub>2</sub> )	0.45	31	(KBr): C=O 1637.5; 1774.4; 1793	
189	N103	AS4	A0	C6	1		50	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 713/9/7 (Br <sub>2</sub> )	0.71	31	(KBr): C=O 1616.3	
192	N77	AS1	A0	C1	1		47	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 728/30/32 (Br <sub>2</sub> )	0.2	31	(KBr): C=O 1643.3	
247	N15	AS10	A3	C4	1		60	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 937/39/41 (Br <sub>2</sub> )	0.6	31	(KBr): C=O 1636.4; 1701	

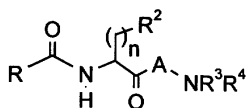
№	RCO	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>2</sup> R <sup>2</sup>	n	Примечание	Выход, %	MC	R <sub>g</sub>	Элемент	НК[см <sup>-1</sup> ]	Т. пл. [°C]
249	N15	AS4	A0	C22	1		52	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 744/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.58	31	(KBr): C=O 1665.3	
161	N15	AS4	A0	C21	1		32	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 726/26/30 (Br <sub>2</sub> )	0.61	31	(KBr): C=O 1622; 1701	163-7
162	N78	AS1	A0	C4	1		15	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 726/26/30 (Br <sub>2</sub> )	0.48	31	(KBr): C=O 1624; 1772.5	
163	N73	AS1	A0	C1	1		43	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 752/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.07	31	(KBr): C=O 1637.5	
164	N79	AS4	A0	C8	1		48	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 732/4/8 (Br <sub>2</sub> )	0.6	31	(KBr): C=O 1616.2	127-32
165	N15	AS1	A0	C21	1		27	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 727/23/31 (Br <sub>2</sub> )	0.26	31	(KBr): C=O 1697.3	164-0
166	N76	AS1	A0	C4	1		17	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 653/7/3 (Br <sub>2</sub> )	0.23	31	(KBr): C=O 1616; 1724	
167	N75	AS1	A0	C4	1		20	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 653/7/3 (Br <sub>2</sub> )	0.18	31	(KBr): C=O 1624	
168	N73	AS1	A3	C4	1		29	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 876/8/132 (Br <sub>2</sub> )	0.15	31	(KBr): C=O 1631.7	
169	N15	AS1	A0	C37	1		17	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 726/26/30 (Br <sub>2</sub> )	0.31	31	(KBr): C=O 1627.8; 1696.6; 1697.3	158-61
173	N15	AS10	A0	C4	1		66	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 709/1/13 (Br <sub>2</sub> )	0.68	31	(KBr): C=O 1627.8; 1696.6; 1697.3	263-4
174	N15	AS10	A0	C1	1		42	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 710/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.61	31	(KBr): C=O 1706.9	268-9
175	N77	AS1	A0	C8	1		36	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 733/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.24	31	(KBr): C=O 1641.3	
176	N76	AS1	A3	C4	1		47	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 863/9/7 (Br <sub>2</sub> )	0.21	31	(KBr): C=O 1635.5	
177	N75	AS1	A3	C4	1		53	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 833/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.14	31	(KBr): C=O 1637.5	
180	N74	AS1	A3	C4	1		44	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 907/9/11 (Br <sub>2</sub> )	0.26	31	(KBr): C=O 1631.7; 1689.3	
190	N15	AS1	A3	C18	1		44	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 985/7/9 (Br <sub>2</sub> )	0.38	31	(KBr): C=O 1625.5; 1695.3	
191	N15	AS10	A3	C1	1		64	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 936/40/42 (Br <sub>2</sub> )	0.56	31	(KBr): C=O 1645.2; 1701	
	N15	AS10	A3	C4	1		91	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 937/39/41 (Br <sub>2</sub> )			(KBr): C=O 1643.3; 1701	
	N15	AS10	A3	C1	1		64	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 938/40/42 (Br <sub>2</sub> )			(KBr): C=O 1645; 1701	
254	N77	AS1	A3	C1	1		37	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 956/8/60 (Br <sub>2</sub> )	0.3	31	(KBr): C=O 1641	

№	RCO	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>2</sup> R <sup>2</sup>	n	Примечание	Выход, %	MC	R <sub>g</sub>	Элемент	НК[см <sup>-1</sup> ]	Т. пл. [°C]
	N15	AS4	A3	C18	1		90	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 984/9/8 (Br <sub>2</sub> )			(KBr): C=O 1641.3; 1696	
257	N15	AS4	A5	C1	1		17	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 782/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.53	31	(KBr): C=O 1643; 1697	
258	N100	AS4	A0	C1	1		69	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 759/7/9 (Br <sub>2</sub> )	0.54	31	(KBr): C=O 1627.8; 1705	
259	N100	AS4	A0	C8	1		70	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 760/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.54	31	(KBr): C=O 1635	
260	N15	AS4	A0	C23	1		39	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 796/7/98/900 (Br <sub>2</sub> )	0.36	31	(KBr): C=O 1635.3; 1699	
261	N15	AS4	A10	C1	1		26	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 794/7/98/800 (Br <sub>2</sub> )	0.36	31	(KBr): C=O 1631.4; 1701	
265	N15	AS4	A5	C8	1		20	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 787/9/31 (Br <sub>2</sub> )	0.41	31	(KBr): C=O 1635.5; 1697	
266	N15	AS4	A6	C1	1		24	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 796/7/98/800 (Br <sub>2</sub> )	0.43	31	(KBr): C=O 1647; 1689.5	
262	N80	AS4	A0	C1	1		25	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 863/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.54	31	(KBr): C=O 1627.5	
263	N15	AS15	A0	C8	1		64	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 565	0.43	31	(KBr): C=O 1627.5; 1707	
264	N15	AS4	A0	C24	1		62	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 733/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.4	31	(KBr): C=O 1622; 1701	
267	N81	AS4	A3	C8	1		48	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 974/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.55	31	(KBr): C=O 1641; 1707	
268	N15	AS4	A6	C8	1		27	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 861/3/5 (Br <sub>2</sub> )	0.5	31	(KBr): C=O 1633.6; 1697	
269	N82	AS4	A0	C8	1		66	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 742/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.66	31	(KBr): C=O 1620; 1649	
270	N82	AS4	A0	C1	1		59	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 737/3/41 (Br <sub>2</sub> )	0.59	31	(KBr): C=O 1641	
272	N15	AS11	A0	C8	1		76	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 698	0.6	31	(KBr): C=O 1627.6; 1714.6	
273	N15	AS4	A10	C8	1		68	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 861/3/5 (Br <sub>2</sub> )	0.52	31	(KBr): C=O 1637.6; 1701	
274	N102	AS4	A0	C1	1		76	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 738/40/42 (Br <sub>2</sub> )	0.55	31	(KBr): C=O 1654.5	
275	N102	AS4	A0	C8	1		55	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 743/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.59	31	(KBr): C=O 1618; 1664.5	
276	N83	AS4	A0	C1	1		30	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 745/7/9 (Br <sub>2</sub> )	0.48	31	(KBr): C=O 1633.3	
277	N84	AS4	A6	C8	1		63	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 744/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.54	31	(KBr): C=O 1616; 1691.5	

№	RCO	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>2</sup> R <sup>2</sup>	n	Примечание	Выход, %	MC	R <sub>g</sub>	Элемент	НК[см <sup>-1</sup> ]	Т. пл. [°C]
278	N84	AS4	A3	C4	1		88	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 986/8/70 (Br <sub>2</sub> )	0.53	31	(KBr): C=O 1633.6; 1691.5	
279	N15	AS4	A0	C28	1		75	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 732/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.44	31	(KBr): C=O 1616; 1709	
281	N15	AS12	A0	C8	1		21	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 558	0.42	31	(KBr): C=O 1697	
282	N65	AS1	A0	C18	1		19	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 770/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.51	31	(KBr): C=O 1624; 1660.6; 1734	
284	N66	AS1	A0	C18	1		29	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 771/2/5 (Br <sub>2</sub> )	0.3	31	(KBr): C=O 1630; 1655	
314	N69	AS4	A0	C8	1		61	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 794/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.5	31	(KBr): C=O 1618; 1701	
315	N83	AS4	A0	C1	1		77	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 783/9/193 (Br <sub>2</sub> )	0.49	31	(KBr): C=O 1627.6; 1705	
316	N65	AS1	A0	C18	1		15	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 783/9/7 (Br <sub>2</sub> )	0.3	31	(KBr): C=O 1624; 1681.8	
317	N68	AS4	A0	C3	1		51	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 778/30/82 (Br <sub>2</sub> )	0.62	31	(KBr): C=O 1627.6; 1662.5	
318	N66	AS1	A0	C3	1		40	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 557/5/9/961 (Br <sub>2</sub> )	0.41	31	(KBr): C=O 1699	
319	N66	AS4	A0	C19	1		55	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 778/7/90/782 (Br <sub>2</sub> )	0.68	31	(KBr): C=O 1664.5	
320	N65	AS4	A0	C19	1		61	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 768/70/72 (Br <sub>2</sub> )	0.62	31	(KBr): C=O 1618; 1682	
321	N93	AS1	A0	C4	1		29	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 789/9/193 (Br <sub>2</sub> )	0.35	31	(KBr): C=O 1622; 1705	
	N15	AS1	A3	C5	1		47		0.32	31		
	N19	AS1	A3	C1	1		80	ИЭР:(M+H) <sup>+</sup> = 823/5/7 (Br <sub>2</sub> )			(KBr): C=O 1641.3	

где г): очистка посредством хроматографической обработки на колонке: силикагель/элюент 4.

Пример 5. Получение соединений общей формулы



1-[N<sup>2</sup>-[[N-(4-Фенилпиперазин-1-ил)карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин (№ 17).

К раствору 800 мг (0,86 ммоль) 1-[N<sup>2</sup>-[[N-(4-фенил-1-пиперазинил)карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-N<sup>6</sup>-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазина в метаноле добавляют 2 мл насыщенного хлороводородом метанола и смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь смешивают с этилацетатом вплоть до полного осаждения гидрохлорида и выпавший осадок отфильтровывают. После промывки осадка диэтиловым эфиром его очищают посредством хроматографической обработки на колонке (МН-силикагель 60, фирма Махерей-Нагель, 70-230 меш АСТМ; элюент: этилацетат/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в объемном соотношении 5:5:0,5). Получают 0,38 г (55% от теоретически рассчитанного количества) аморфного твердого вещества.

ИК-спектр (бромид калия): 1639 см<sup>-1</sup> (карбонил);

R<sub>f</sub>-значение: 0,55 (элюент 2);

масс-спектр (ИЭР): (M+H)<sup>+</sup> = 799/801/803 (два атома брома);

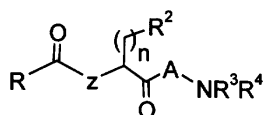
(M+2H)<sup>++</sup> = 400/401/402 (два атома брома).

Аналогичным образом получают (в каждом случае n = 1)

№	RCO	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	n	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
11	N8	AS1	A1	C1	1	70	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 758/60/52 (Br <sub>2</sub> )	0,43	Э2	(KB): C=O 1656,8
12	N9	AS1	A1	C1	1	60	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 788/90/92 (Br <sub>2</sub> )	0,46	Э2	(KB): C=O 1643,3
8	N5	AS1	A1	C1	1	53,7	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 790/24 (Br <sub>2</sub> )	0,2	е)	(KB): C=O 1641,3
15	N11	AS1	A1	C1	1	56	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 773/57 (Br <sub>2</sub> )	0,4	Э2	
6	N2	AS1	A1	C11	1	66,4	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 808/10/12 (Br <sub>2</sub> )	0,39	Э2	(KB): C=O 1656,8
7	N2	AS1	A1	C2	1	46,2	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 794/6/6 (Br <sub>2</sub> )	0,13	Э2	(KB): C=O 1637,5
13	N2	AS2	A1	C1	1	84,7	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 666	0,45	Э2	(KB): C=O 1641,3

где е): метанол/ледяная уксусная кислота/вода в объемном соотношении 9:1:1.

Пример 6. Получение соединений общей формулы



1-[4-Амино-3,5-дибром-N<sup>2</sup>-[N-[[4-(2-хлорфенил)-1-пиперазинил]карбонил]-D-фенилаланил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин-бис(трифторацетат) (№ 61).

К смеси из 0,42 г (0,45 ммоль) 1-[4-амино-3,5-дибром-N<sup>2</sup>-[N-[[4-(2-хлорфенил)-1-пипера-

зинил]карбонил]-D-фенилаланил]-N<sup>6</sup>-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазина в 30 мл дихлорметана добавляют 3 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре и затем концентрируют в вакууме. Остаток растирают с диэтиловым эфиром и полученное, окрашенное в бежевый цвет, аморфное твердое вещество (0,43 г; 37% от теоретически рассчитанного количества) отфильтровывают на нутче.

ИК-спектр (бромид калия): 1643, 1678 см<sup>-1</sup> (карбонил);

R<sub>f</sub>-значение: 0,6 (элюент 1);

масс-спектр (ИЭР): (M+H)<sup>+</sup> = 832/834/836/838 (два атома брома; хлор).

Аналогичным образом получают

№	RCO	Z	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	n	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
21	N8	N-H	AS1	A1	C4	1		65	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 528/50/32 (Br <sub>2</sub> )	0,3	Э1	(KB): C=O 1635,5
22	N19	N-H	AS1	A1	C1	1		98	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 874/6/6 (Br <sub>2</sub> )	0,2	Э1	(KB): C=O 1643,3; 1676
141	N81	N-H	AS1	A1	C1	1		46	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 855/7/9 (Br <sub>2</sub> )	0,1	Э1	(KB): C=O 1634; 1705
142	N60	N-H	AS1	A1	C1	1		50	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 882/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0,1	Э1	(KB): C=O 1643; 171
154	N86	N-H	AS1	A1	C1	1		60	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 888/70/72 (Br <sub>2</sub> )	0,1	Э1	(KB): C=O 1645; 1653
197	N15	N-H	AS1	A1	C8	1		21	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 859/6/163 (Br <sub>2</sub> )	0,18	Э7	(KB): C=O 1678; 1201; 8 CF3 1180,4; 1134,1
198	N51	N-H	AS1	A1	C8	1		27	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 829/3/133 (Br <sub>2</sub> )	0,22	Э7	(KB): C=O 1576; CN 2221,9; CF3 1233,5; 1180,4; 1132
218	N15	N-H	AS6	A1	C1	1		25,7	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 776/8 (Br <sub>2</sub> )	0,45	Э1	(KB): C=O 1695,3; 1636,5
287	N15	N-H	AS1	A8	C1	1		36,5	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 840/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0,5	Э2	(KB): C=O 1695,3; 1637,5
19	N15	N-H	AS1	A1	C1	1		44	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 854/6/6 (Br <sub>2</sub> )	0,43	Э2	(KB): C=O 1695,3; 1637,5

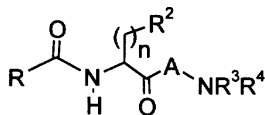
№	RCO	Z	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	n	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
14	N10	N-H	AS1	A1	C1	1		25,5	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 774/6/6 (Br <sub>2</sub> )	0,33	Э2	(KB): C=O 1663,8
16	N12	N-H	AS1	A1	C1	1		64,4	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 862/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0,55	Э2	(KB): C=O 1639,4
28	N22	N-H	AS1	A1	C1	1		91,2	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 657/63/71 (Br <sub>2</sub> )	0,5	Э2	(KB): C=O 1643,3; 1678,0
30	N23	N-H	AS1	A1	C1	1		83,3	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 833/6/7/9 (Br <sub>2</sub> , Cl)	0,5	Э2	(KB): C=O 1643,3; 1676,0
31	N24	N-H	AS1	A1	C1	1		100	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 843/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0,51	Э2	(KB): C=O 1645,2; 1676,0
53	N45	N-H	AS1	A1	C1	1		100	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 764/6/6 (Br <sub>2</sub> )	0,58	Э2	(KB): C=O 1643,3; 1676,0
89	N15	N-H	AS1	A1	C8	1		80	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 833/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0,18	Э1	(KB): C=O 1633,8
89	N15	N-H	AS1	A1	C5	1		74	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 854/6/6 (Br <sub>2</sub> )	0,18	Э1	(KB): C=O 1683,8; 1639,4
70	N45	N-H	AS1	A1	C6	1		88	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 867/6/901 (Br <sub>2</sub> )	0,2	Э1	(KB): C=O 1695,3; 1676,0
71	N16	N-H	AS1	A1	C5	1		82	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 874/6/6 (Br <sub>2</sub> )	0,22	Э1	(KB): C=O 1678,0; 1639,4
72	N15	N-H	AS5	A1	C1	1		97	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 838/4/9/42 (Br <sub>2</sub> )	0,16/0,2	Э1	(KB): C=O 1695,7; 1643,3
77	N45	N-H	AS5	A1	C1	1		68	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 852/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0,33/0,4	Э1	(KB): C=O 1683,8; 1645,2; 1643,3
24	N18	N-H	AS1	A1	C1	1		94	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 775/7/9 (Br <sub>2</sub> )	0,11	Э1	(KB): C=O 1676,0; 1643,3
25	N19	N-H	AS1	A1	C1	1		92	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 833/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0,13	Э1	(KB): C=O 1676,0; 1643,3
26	N20	N-H	AS1	A1	C1	1		98	3Y: M <sup>+</sup> = 782/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0,11	Э1	(KB): C=O 1643,3
27	N21	N-H	AS1	A1	C1	1		98	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 814/5/8 (Br <sub>2</sub> )	0,04	Э1	(KB): C=O 1678,0; 1645,2
41	N34	N-H	AS1	A1	C1	1		37	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 835/38/40/42 (Br <sub>2</sub> )	0,08	Э1	(KB): C=O 1675,0; 1643,3
42	N35	N-H	AS1	A1	C1	1		83	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 803/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0,09	Э1	(KB): C=O 1676,0; 1643,3
43	N36	N-H	AS1	A1	C1	1		87	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 815/7/9 (Br <sub>2</sub> )	0,04	Э1	(KB): C=O 1676,0; 1645,2
53	N42	N-H	AS1	A1	C1	1		88	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 805/7/9 (Br <sub>2</sub> )	0,11	Э1	(KB): C=O 1678,0; 1643,3

№	R <sup>CO</sup>	Z	R <sup>1</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	n	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК (см <sup>-1</sup> )
54	N43	N-H	AS1	A1	C1	1		84	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 835/778/41 (Br <sub>2</sub> )	0.11	Э1	(KBr): C=O 1676.0; 1643.3
55	N44	N-H	AS1	A1	C1	1		95	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 798/800 (Br <sub>2</sub> )	0.07	Э1	(KBr): C=O 1676.0; 1643.3
67	N48	N-H	AS1	A1	C1	1		90	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 797/99/801 (Br <sub>2</sub> )	0.06	Э1	(KBr): C=O 1662.9; 1643.3
184	N77	N-H	AS1	A1	C4	1		86	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 855/75 (Br <sub>2</sub> )	0.11	Э1	(KBr): C=O 1637.5; 1676
248	N78	N-H	AS1	A1	C1	1		97	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 855/75 (Br <sub>2</sub> )	0.14	Э1	(KBr): C=O 1643.3; 1676; 1772.5
181	N75	N-H	AS1	A1	C4	1		95	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 793/97 (Br <sub>2</sub> )	0.04	Э1	(KBr): C=O 1637.5; 1676
182	N76	N-H	AS1	A1	C4	1		93	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 793/97 (Br <sub>2</sub> )	0.04	Э1	(KBr): C=O 1637.5; 1676
183	N74	N-H	AS1	A1	C4	1		91	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 807/91 (Br <sub>2</sub> )	0.08	Э1	(KBr): C=O 1635.5; 1678
250	N15	N-H	AS1	A1	C18	1		98	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 885/79 (Br <sub>2</sub> )	0.14	Э1	(KBr): C=O 1633.6; 1680
251	N15	N-H	AS10	A1	C4	1		84	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 837/9/41 (Br <sub>2</sub> )	0.27	Э1	(KBr): C=O 1636.5; 1693.4
252	N15	N-H	AS10	A1	C4	1		87	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 837/9/41 (Br <sub>2</sub> )	0.31	Э1	(KBr): C=O 1637.5; 1685.7
253	N15	N-H	AS10	A1	C1	1		82	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 838/40/42 (Br <sub>2</sub> )	0.18	Э1	(KBr): C=O 1690
255	N77	N-H	AS1	A1	C1	1		94	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 958/8/60 (Br <sub>2</sub> )	0.08	Э1	(KBr): C=O 1645; 1676
256	N15	N-H	AS4	A1	C18	1		74	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 884/8/8 (Br <sub>2</sub> )	0.28	Э1	(KBr): C=O 1633.3; 1693.8
271	N81	N-H	AS4	A1	C8	1		76	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 874/8/8 (Br <sub>2</sub> )	0.2	Э1	(KBr): C=O 1674
280	N84	N-H	AS4	A1	C4	1		66	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 866/8/70 (Br <sub>2</sub> )	0.26	Э1	(KBr): C=O 1635.5; 1695.7
	N15	N-H	AS1	A1	C1	0		98	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 849/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.2	бутиловый АСОН/Н <sub>2</sub> O = 4/1 (v/v)	(KBr): C=O 1643; 1690
179	N73	N-H	AS1	A1	C4	1		85	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 779/81/83 (Br <sub>2</sub> )	0.03	Э1	(KBr): C=O 1642.8; 1676
	N66	N-H	AS4	AO		1		75	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 744/8/8 (Br <sub>2</sub> )	0.3	Э1	(KBr): C=O 1620/1668
516	N68	N-H	AS1	A1	C1	1	изомеры № 154	82		0.1	Э1	
517	N66	N-H	AS1	A1	C1	1	изомеры № 154	80		0.1	Э1	
518	N66	N-H	AS1	A1	C1	1	изомеры № 154	89		0.1	Э1	

№	R <sup>CO</sup>	Z	R <sup>1</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	n	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК (см <sup>-1</sup> )
521	N66	N-H	AS4	AO	C17	1	ПФ / ДМФА	75	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 744/8/8 (Br <sub>2</sub> )	0.15	Э1	(KBr): C=O 1668/1620
522	N66	N-H	AS1	AO	C17	1	ПФ / ДМФА	100	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 745/7/8 (Br <sub>2</sub> )	0.15	Э1	(KBr): C=O 1624/1658
643	N66	CH <sub>2</sub>	AS21	AO	C17	1		53	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 540	0.35	Э1	(KBr): C=O 1635/1658
	N66	CH <sub>2</sub>	AS2	AO	C17	1		100	ЭУ: M <sup>+</sup> = 521	0.35	Э1	(KBr): C=O 1670

Пример 7. Получение соединений общей формулы



1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[(2-метоксифенил)метил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D,L-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин.

Смесь из 910 мг (1,0 ммоль) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[(2-метоксифенил)метил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D,L-тирозил]-N<sup>6</sup>-(фенилметокси)карбонил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазина, 50 мл ледяной уксусной кислоты, 25 мл 33%-ного раствора бромоводорода в ледяной уксусной кислоте и 2 мл анизол перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь вносят при перемешивании в диэтиловый эфир и образовавшийся липкий осадок отфильтровывают на нутче. Сырой продукт очищают посредством хроматографической обработки на колонке (МН-силикагель 60, фирма Махерей-Нагель, 70-230 меш АСТМ; элюент: этилацетат/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в объемном соотношении 8:2:0,2). Получают 0,37 г (48% от теоретически рассчитанного количества) аморфного твердого вещества.

ИК-спектр (бромид калия): 1630 см<sup>-1</sup> (карбонил);

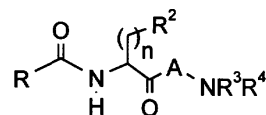
масс-спектр (ИЭР): (M+H)<sup>+</sup> = 774/776/778 (два атома брома);

(M+2H)<sup>++</sup> = 387,7/388,7/389,7 (два атома брома).

Аналогичным образом получают (в каждом случае n = 1)

№	R <sup>CO</sup>	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК (см <sup>-1</sup> )
1	N1	AS1	A1	C1	46.9	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 788/90/92 (Br <sub>2</sub> )	0.36	Э1	(KBr): C=O 1627.8
2	N2	AS1	A1	C1	100	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 788/90/92 (Br <sub>2</sub> )	0.48	Э2	(KBr): C=O 1641.3; NH, NH <sup>+</sup> 3419.6
4	N4	AS1	A1	C1	2.8	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 818/20/22 (Br <sub>2</sub> )	0.52	Э2	

Пример 8. Получение соединений общей формулы



1-[N<sup>2</sup>-[N-[4-(4-Фторфенил)-1-оксобутил]-3,5-дибром-D-тирозил]-N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтокси)карбонил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин.

К раствору 0,18 г (0,001 моль) 4-(4-фторфенил)бутановой кислоты в смеси из 4 мл диметилформамида и 10 мл тетрагидрофурана при перемешивании добавляют смесь из 0,71 г (0,001 моль) 1-[N<sup>2</sup>-(3,5-дибром-D-тирозил)-N<sup>6</sup>-(фенилметокси)карбонил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазина, 0,32 г (0,001 моль) О-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионтетрафторбората и 0,13 г (0,001 моль) N,N-диизопропилэтиламина и смесь перемешивают в течение двух дней в атмосфере азота. Реакционную смесь затем концентрируют в вакууме и остающийся остаток обрабатывают дихлорметаном. Органическую фазу встряхивают с 20%-ным водным раствором лимонной кислоты и затем с 10%-ным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушат над сульфатом натрия, отфильтровывают и концентрируют в вакууме. После перемешивания остатка с диэтиловым эфиром получают 0,68 г (77% от теоретически рассчитанного количества) целевого продукта в виде аморфного остатка.

ИК-спектр (бромид калия): 1641, 1676 см<sup>-1</sup> (карбонил);

R<sub>f</sub>-значение: 0,65 (элюент 2);

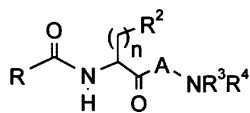
масс-спектр (ИЭР): (M+H)<sup>+</sup> = 875/877/879 (два атома брома);

(M+H+Na)<sup>++</sup> = 449/450/451 (два атома брома).

Аналогичным образом получают (в каждом случае n = 1)

№	RCO	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
123	N62	AS1	A0	C1	ДМФА / ТФ как р-ль	20	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 725/79 (Br <sub>2</sub> )	0.3	Э1	(КВr): C=O 1641.3; 1691.5
124	N63	AS1	A0	C1	ДМФА / ТФ как р-ль	53	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 725/79 (Br <sub>2</sub> )	0.2	Э1	(КВr): C=O 1641.3; 1691.5
322	N63	AS1	A0	C8	ДМФА / ТФ как р-ль	19	ЭУ: M <sup>+</sup> = 729/31/33 (Br <sub>2</sub> )	0.3	Э1	(КВr): C=O 1629.8; 1695.3
N11	AS1	A3	C1			46	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 873/57 (Br <sub>2</sub> )			(КВr): C=O 1629.9; 1645.2
N18	AS1	A3	C1	ДМФА / ТФ как р-ль	77	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 875/79 (Br <sub>2</sub> )	0.78	Э7		(КВr): C=O 1641.3
N20	AS1	A3	C1	ДМФА / ТФ как р-ль	88	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 863/57 (Br <sub>2</sub> )	0.57	Э7		(КВr): C=O 1643.3
N21	AS1	A3	C1	ДМФА / ТФ как р-ль	78	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 817/8/8 (Br <sub>2</sub> )	0.47	Э7		(КВr): C=O 1643.3
N46	AS1	A3	C1	ДМФА / ТФ как р-ль	80	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 905/79 (Br <sub>2</sub> )	0.65	Э7		(КВr): C=O 1643.3
N43	AS1	A3	C1	ДМФА / ТФ как р-ль	75			0.75	Э7	(КВr): C=O 1645.2
N44	AS1	A3	C1	ДМФА / ТФ как р-ль	79	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 898/99/900 (Br <sub>2</sub> )	0.65	Э7		(КВr): C=O 1629.8

Пример 9. Получение соединений общей формулы



1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[(3-Метоксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дихлор-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазинбис(трифторацетат) (№ 20).

К охлажденной до температуры -10°C суспензии 0,33 г (2 ммоль) 1,1'-карбонилди(1,2,4-триазола) и 1 мл триэтиламина примерно в 30 мл тетрагидрофурана при перемешивании в течение 60 мин прикапывают раствор 1,0 г (1,6 ммоль) 1-[N<sup>2</sup>-(3,5-дихлор-D-тирозил)-N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазина в 50 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при температуре 0°C, затем в течение 2 ч при комнатной температуре, смешивают с раствором 0,24 г (1,6 ммоль) (3-метоксифенил)этанамин в тетрагидрофуране, в течение 3 ч кипятят с обратным холодильником и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. После удаления растворителя в вакууме остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке (МН-силикагель 60, фирма Махерей-Нагель, 70-230 меш АСТМ; элюент: элюент 1). Таким образом полученное промежуточное соединение в смеси из 5 мл трифторуксусной кислоты и 80 мл дихлорметана перемешивают в течение ночи, растворитель удаляют в вакууме и остаток растирают с диэтиловым эфиром. Получают 709 мг (43% от теоретически рассчитанного количества) целевого соединения в виде аморфного твердого вещества.

ИК-спектр (бромид калия): 1643, 1676 см<sup>-1</sup> (карбонил);

R<sub>f</sub>-значение: 0,41 (элюент 2);

масс-спектр (ИЭР): (M+H)<sup>+</sup> = 700/702/704 (два атома брома);

(M+2H)<sup>++</sup> = 350.7/351.7/352.7 (два атома брома).

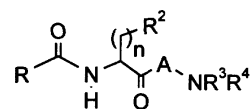
Аналогичным образом получают (в каждом случае n = 1)

№	RCO	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
23	N17	AS1	A1	C1	ТЭА как основание	55	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 798/800/802 (Br <sub>2</sub> )	0.2	Э1	(КВr): C=O 1643.3; 1676
47	N39	AS1	A1	C1	ТЭА как основание	69.4	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 676/78/80 (Br <sub>2</sub> )	0.1	Э1	(КВr): C=O 1645.2; 1676
50	N64	AS1	A1	C1	ТЭА как основание	76	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 828/830/832 (Br <sub>2</sub> )	0.2	Э1	(КВr): C=O 1643.3; 1678
51	N40	AS1	A1	C1	ТЭА как основание; дегидратация	79.7	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 826/828/30 (Br <sub>2</sub> )	0.2	Э1	(КВr): C=O 1643.3; 1678
52	N41	AS1	A1	C1	ТЭА как основание; дегидратация	21.8	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 826/828/30 (Br <sub>2</sub> )	0.2	Э1	(КВr): C=O 1645.2; 1679.9
56	N16	AS1	A1	C4	ТЭА как основание	5	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 873/75/77 (Br <sub>2</sub> )	0.3	Э1	(КВr): C=O 1637.5; 1676
57	N45	AS1	A1	C4	ТЭА как основание	32	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 867/69/71 (Br <sub>2</sub> )	0.2	Э1	(КВr): C=O 1635.5; 1678
66	N47	AS1	A1	C4	ТЭА как основание	28.4	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 764/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.1	Э1	(КВr): C=O 1635.5; 1678
46	N38	AS1	A1	C1	ТЭА как основание	86	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 826/28/30 (Br <sub>2</sub> )	0.35	Э1	(КВr): C=O 1645.2; 1684
232	N66	AS4	A1	C8		69	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 872/4/6 (Br <sub>2</sub> )	0.33	Э1	(КВr): C=O 1645
233	N66	AS4	A1	C1	ТФ / ДМФА как р-ль	16	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 867/69/71 (Br <sub>2</sub> )	0.32	Э1	(КВr): C=O 1653
234	N66	AS4	A1	C4		68	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 867/69/71 (Br <sub>2</sub> )	0.42	Э1	(КВr): C=O 1645
235	N66	AS1	A1	C8		26	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 873/5/7 (Br <sub>2</sub> )	0.27	Э1	(КВr): C=O 1645
236	N71	AS1	A1	C1		30	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 880/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.22	Э1	(КВr): C=O 1636; 1678
237	N71	AS4	A1	C8		28	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 864/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.25	Э1	
238	N71	AS4	A1	C1		20	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 879/81/83 (Br <sub>2</sub> )	0.3	Э1	(КВr): C=O 1641; 1682

№	RCO	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Примечания	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
18	N14	AS1	A1	C1	ж	26.3	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 813/57 (Br <sub>2</sub> )	0.55	Э2	(КВr): C=O 1641.3; 1716.5
17	N13	AS1	A1	C1	ж	55.2	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 799/801/803 (Br <sub>2</sub> )	0.55	Э2	(КВr): C=O 1639.4
9	N6	AS1	A1	C1	ж	41.3	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 829/31/33 (Br <sub>2</sub> )	0.44	Э2	(КВr): C=O 1639.4
10	N7	AS1	A1	C1	ж	57.6	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 829/31/33 (Br <sub>2</sub> )	0.32	Э2	(КВr): C=O 1639.4
20	N2	AS3	A1	C1		43	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 700/2/4 (Br <sub>2</sub> )	0.41	Э2	(КВr): C=O 1643.3; 1676.0
283	N102	AS4	A3	C4	ТЭА как основание	65	ИЭР: (M+H) <sup>+</sup> = 864/6/8 (Br <sub>2</sub> )	0.24	Э1	(КВr): C=O 1637.5; 1676

где ж): отщепление Вос-защитной группы осуществляют с помощью раствора хлороводорода в метаноле.

Пример 10. Получение соединений общей формулы



1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(2,3-Дихлорфенил)-1-пиперазинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазинтрис(трифторацетат) (№ 74).

К раствору 0,35 г (2,1 ммоль) 1,1'-карбонилди(1,2,4-триазола) в 50 мл тетрагидрофурана при охлаждении (температура 0°C) и при перемешивании добавляют 1,0 г (1,4 ммоль) 1-[N<sup>2</sup>-(3,5-дибром-D-тирозил)-N<sup>6</sup>-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазина и перемешивают в течение 30 мин при температуре 0°C и в течение следующих 30 мин при комнатной температуре. После добавления 0,47 г (1,75 ммоль) 1-(2,3-дихлорфенил)пиперазингидрохлорида и 0,25 мл триэтиламина реакционную смесь в течение 5 ч

кипятят с обратным холодильником и после охлаждения смешивают с 70 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Органическую фазу отделяют, водную фазу встряхивают двукратно с тетрагидрофураном, используя каждый раз по 50 мл тетрагидрофурана. Объединенные органические фазы промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, отфильтровывают и концентрируют в вакууме. Остаток растирают с диэтиловым эфиром, отфильтровывают на нутче и затем в течение 2 ч перемешивают со смесью из 50 мл дихлорметана и 5 мл трифторуксусной кислоты. После концентрирования реакционной смеси в вакууме и растирания остатка с диэтиловым эфиром получают 0,8 г (47% от теоретически рассчитанного количества) аморфного твердого вещества.

ИК-спектр (бромид калия): 1643,3, 1676  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

$R_f$ -значение: 0,78 (элюент 7);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 867/869/871/873/875$  (два атома брома; два атома хлора);  $(M+2H)^{++} = 434/435/436/437$  (два атома брома; два атома хлора).

Аналогичным образом получают (в каждом случае  $n = 1$ )

№	RCO	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>2</sup> R <sup>1</sup>	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
36	N29	AS1	A1	C1	17,3	ИЭР: $(M+H)^+ = 889/91/93$ ( $\text{Br}_2$ )	0,35	MeCN/NH <sub>4</sub> OH = 9/1 (v/v)	(КВ): C=O 1643,3; 1674,1
208	N15	AS1	A1	C1	53,5	ИЭР: $(M+H)^+ = 854/6/8$ ( $\text{Br}_2$ )	0,43	Э2	(КВ): C=O 1691,5; 1695,3; 1695,5
209	N15	AS1	A1	C1	47,7	ИЭР: $(M+H)^+ = 854/6/8$ ( $\text{Br}_2$ )	0,55	Э2	(КВ): C=O 1691,5; 1695,3; 1695,5
210	N15	AS1	A1	C1	28	ИЭР: $(M+H)^+ = 854/6/8$ ( $\text{Br}_2$ )	0,48	Э2	(КВ): C=O 1691,5; 1695,3; 1695,5
75	N50	AS1	A1	C1	16,5	ИЭР: $(M+H)^+ = 887/68/71/73/75$ ( $\text{Br}_2, \text{Cl}_2$ )	0,63	Э2	(КВ): C=O 1643,3; 1676,0
74	N49	AS1	A1	C1	47	ИЭР: $(M+H)^+ = 887/68/71/73/75$ ( $\text{Br}_2, \text{Cl}_2$ )	0,65	Э2	(КВ): C=O 1643,3; 1676,0
76	N51	AS1	A1	C1	13,4	ИЭР: $(M+H)^+ = 824/6/8$ ( $\text{Br}_2$ )	0,58	Э2	(КВ): C=O 1643,3; 1676,0; CN 2219,9
79	N52	AS1	A1	C1	11,4	ИЭР: $(M+H)^+ = 901/3/5/7$ ( $\text{Br}_2, \text{Cl}_2$ )	0,59	Э2	(КВ): C=O 1645,2; 1676,3
45	N37	AS1	A1	C1	43	ИЭР: $(M+H)^+ = 784/6/8$ ( $\text{Br}_2$ )	0,6	Э2	(КВ): C=O 1643,3; 1678,0
39	N32	AS1	A1	C1	48,3	ИЭР: $(M+H)^+ = 795/7/9$ ( $\text{Br}_2$ )	0,57	Э2	(КВ): C=O 1643,3; 1678,0
38	N31	AS1	A1	C1	54,1	ИЭР: $(M+H)^+ = 844/6/8$ ( $\text{Br}_2$ )	0,6	Э2	(КВ): C=O 1643,3; 1678,0; NO2 1543,0
37	N30	AS1	A1	C1	61,6	ИЭР: $(M+H)^+ = 813/5/7$ ( $\text{Br}_2$ )	0,6	Э2	(КВ): C=O 1643,3; 1678,0
35	N28	AS1	A1	C1	74,8	ИЭР: $(M+H)^+ = 800/2/4$ ( $\text{Br}_2$ )	0,55	Э2	(КВ): C=O 1639,4
34	N27	AS1	A1	C1	38,8	ИЭР: $(M+H)^+ = 800/2/4$ ( $\text{Br}_2$ )	0,43	Э2	(КВ): C=O 1641,3; 1714,6; NH <sub>2</sub> 3409,9
32	N25	AS1	A1	C1	50,0	ИЭР: $(M+H)^+ = 737/39/41$ ( $\text{Br}_2$ )	0,44	Э2	(КВ): C=O 1645,2; 1678,0
33	N26	AS1	A1	C1	42	ИЭР: $(M+H)^+ = 767/68/71$ ( $\text{Br}_2$ )	0,33	Э2	(КВ): C=O 1643,3; 1678,0
40	N33	AS1	A1	C1	14,5	ИЭР: $(M+H)^+ = 802/4/6$ ( $\text{Br}_2$ )	0,58	Э2	(КВ): C=O 1643,3; 1678,0

№	RCO	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>2</sup> R <sup>1</sup>	Выход, %	МС	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
28	N6	AS3	A1	C1	67,2	ИЭР: $(M+H)^+ = 741/3/5$ ( $\text{Cl}_2$ )	0,43	Э2	(КВ): C=O 1641,3; 1716,5
64	N23	AS1	A1	C4	39	ИЭР: $(M+H)^+ = 832/4/6/8$ ( $\text{Br}_2, \text{Cl}_2$ )	0,68	Э2	(КВ): C=O 1627,8; 1678,0
65	N15	AS1	A1	C4	41	ИЭР: $(M+H)^+ = 853/5/7$ ( $\text{Br}_2$ )	0,61	Э2	(КВ): C=O 1631,7; 1695,3
365	N111	AS1	A1	C1	36,9	ИЭР: $(M+H)^+ = 839/41/43$ ( $\text{Br}_2$ )	0,09	Э1	(КВ): C=O 1626/1676

Пример 11. 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(2,5-Диметоксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D,L-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин (№ 3).

Смесь из 0,8 г (0,84 ммоль) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(2,5-диметоксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-N<sup>6</sup>-[(фенилметокси)карбонил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазина, 50 мл ледяной уксусной кислоты, 25 мл 33%-ного раствора бромоводорода в ледяной уксусной кислоте и 2 мл анизола перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь вносят при перемешивании в диэтиловый эфир и образовавшийся осадок отфильтровывают на нутче. Твердый остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке (МН-силикагель 60, фирма Махерей-Нагель, 70-230 меш АСТМ; элюент: этилацетат/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в объемном соотношении 8:2:0,2). Получают 0,3 г (44% от теоретически рассчитанного количества) целевого продукта в виде аморфного твердого вещества.

ИК-спектр (бромид калия): 1643,3  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

$R_f$ -значение: 0,17 (этилацетат/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 6:4:1);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 818/820/822$  (два атома брома);

$(M+2H)^{++} = 409,5/410,5/411,5$  (два атома брома).

Пример 12. 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Дибром-N-[[[2-(3-метоксифенил)этил]амино]карбонил]-D-тирозил]-L-аргинил]-4-(4-пиридинил)пиперазинбис(трифторацетат) (№ 4).

Перемешиваемую смесь из 20 мл трифторуксусной кислоты, 1,3 мл анизола и 0,9 мл этандиола при охлаждении льдом смешивают с 2,1 г (1,9 ммоль) твердого 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[[2-(3-метоксифенил)этил]амино]карбонил]-D-тирозил]-N<sup>6</sup>-(2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонил)-L-аргинил]-4-(4-пиридинил)пиперазина и перемешивают в течение следующих 45 мин при охлаждении льдом, затем в течение 3 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают на нутче и отбрасывают, фильтрат концентрируют в вакууме, остающийся остаток смешивают с толуолом и еще раз выпаривают в вакууме. Таким образом полученный твердый остаток растирают со смесью из диэтилового эфира и ацетона и образовавшееся твердое вещество белого цвета от-

фильтровывают на нутче и высушивают. Получают 1,7 г (65% от теоретически рассчитанного количества) целевого соединения.

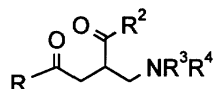
ИК-спектр (бромид калия): 1674, 1645  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

$R_f$ -значение: 0,15 (элюент: бутанол/уксусная кислота/вода в объемном соотношении 4:1:1);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 816/818/820$  (два атома брома);

$(M+2H)^{++} = 408,6/409,6/410,6$  (два атома брома).

Пример 13. Получение соединений общей формулы



(R,S)-1-[2-(4-Амино-3,5-дибромбензоил)-4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-4-оксобутил]-4-(4-пиридинил)пиперидин (№ 291).

Смесь из 0,97 г (1,8 ммоль) (R,S)-4-амино-3,5-дибром-γ-оксо-β-[[4-(4-пиридинил)-1-пиперидинил]метил]бензолбутановой кислоты, 0,48 г (1,8 ммоль) 4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)пиперидина, 2 мл триэтиламина, 0,58 г (1,8 ммоль) O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийтетрафторбората, 0,24 г (1,8 ммоль) 1-гидроксibenзотриазол-гидрата, 25 мл тетрагидрофурана и 25 мл диметилформамида перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, остаток обрабатывают смесью из этилацетата и метанола в объемном соотношении 95:5, органическую фазу промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушат и концентрируют в вакууме. Остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке (МН-силикагель 60, фирма Махерей-Нагель, 70-230 меш АСТМ, элюент: смесь этилацетата с метанолом в объемном соотношении 9:1; затем МН-силикагель 60, фирма Махерей-Нагель, 70-230 меш АСТМ, элюент: смесь дихлорметана с этанолом в объемном соотношении 9:1). Получают 0,2 г (15% от теоретически рассчитанного количества) целевого продукта в виде аморфного твердого вещества белого цвета.

ИК-спектр (бромид калия): 1668,3  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

$R_f$ -значение: 0,5 (элюент 2);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 737/739/741$  (два атома брома);

$(M+Na)^{++} = 759/761/763$  (два атома брома).

Аналогичным образом получают

№	RCD	R <sup>1</sup>	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Выход, %	MC	R <sub>f</sub>	Элюент	ИК [см <sup>-1</sup> ]
291	N66	AS4	C4	15	ИЭР: $(M+H)^+ = 737/39/41$ (Br) ИЭР: $(M+H)^+ = 743/5/7$ (Br)	0.36	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOH	(KBr): C=O 1668
296	N66	AS4	C8	14	ИЭР: $(M+H)^+ = 743/5/7$ (Br) ИЭР: $(M+H)^+ = 755/7/9$ (Br)	0.66	Э1	(KBr): C=O 1668
302	N71	AS4	C8	19	ИЭР: $(M+H)^+ = 755/7/9$ (Br)	0.54	Э1	(KBr): C=O 1682

Пример 14. 1-[4-Амино-N-[[4-[7-(аминокарбонил)-3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидин (№ 312).

а). 1-[4-Амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-7-(метоксикарбонил)-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидин (№ 307).

Получают согласно методике примера 3 из метилового эфира 3,4-дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(1H)-оксохиназолин-7-карбоновой кислоты, 1-[4-амино-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидина и 1,1'-карбонилди(1,2,4-триазола) с выходом 27,2% от теоретически рассчитанного количества. Бесцветное аморфное вещество.

$R_f$ -значение: 0,5 (элюент: дихлорметан/циклогексан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 7:1,5:1,5:0,2);

ИК-спектр (бромид калия): 1718,5, 1670,3, 1618,2  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 796/798/800$  (два атома брома);

$(M+Na)^+ = 818/820/822$  (два атома брома).

Соответствующим образом

из метилового эфира 3,4-дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(1H)-оксохиназолин-7-карбоновой кислоты, 1-[4-амино-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидина и 1,1'-карбонилди(1,2,4-триазола) с выходом 30,3% от теоретически рассчитанного количества получают 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-7-(метоксикарбонил)-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин (№ 304).

$R_f$ -значение: 0,75 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия): 1720,4, 1668,3, 1620,1  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 802/804/806$  (два атома брома);

$(M+Na)^+ = 824/826/828$  (два атома брома);

из метилового эфира 3,4-дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(1H)-оксохиназолин-7-карбоновой кислоты, 1-(3,5-дибром-D-тирозил)-4-(1-пиперидинил)пиперидина и 1,1'-карбонилди(1,2,4-триазола) с выходом 35% от теоретически рассчитанного количества получают 1-[3,5-дибром-N-[[4-[7-(метоксикарбонил)-3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин (№ 422).

$R_f$ -значение: 0,54 (элюент: дихлорметан/циклогексан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 7:1,5:1,5:0,2);

ИК-спектр (бромид калия): 1720,4, 1668,3, 1627,8  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 803/805/807$  (два атома брома);

$(M+Na)^+ = 825/827/829$  (два атома брома);  
из метилового эфира 3,4-дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(1H)-оксохиназолин-7-карбоновой кислоты, 1-(3,5-дибром-D-тирозил)-4-(4-пиридинил)пиперидина и 1,1'-карбонилди(1,2,4-триазола) с выходом 45% от теоретически рассчитанного количества получают 1-[3,5-дибром-N-[[4-[7-(метоксикарбонил)-3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин (№ 420).

$R_f$ -значение: 0,56 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия): 1718,5, 1664,5, 1624,0  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 797/799/801$  (два атома брома);

$(M+Na)^+ = 819/821/823$  (два атома брома).

б). 1-[4-Амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-7-(гидроксикарбонил)-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидин (№ 309).

Получают согласно методике примера А37 из 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-7-(метоксикарбонил)-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидина путем омыления с помощью гидроксида лития с выходом 95% от теоретически рассчитанного количества.

Бесцветное аморфное вещество.

$R_f$ -начение: 0,25 (элюент: дихлорметан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 7,5:2,5:0,5);

ИК-спектр (бромид калия): 1666,4, 1614,3  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M-H)^- = 780/782/784$  (два атома брома).

Соответствующим образом

из 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-7-(метоксикарбонил)-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидина с выходом 60,2% от теоретически рассчитанного количества получают 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-7-(гидроксикарбонил)-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин (№ 306).

$R_f$ -значение: 0,15 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия): 1635,5  $\text{см}^{-1}$ , уширенная полоса (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 788/790/792$  (два атома брома);

$(M+Na)^+ = 810/812/814$  (два атома брома);

из 1-[3,5-дибром-N-[[4-[7-(метоксикарбонил)-3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(1-пиперидинил)пиперидина с выходом 62% от теоретически рассчитанного количества получают 1-[3,5-дибром-N-[[4-[7-(гидроксикарбонил)-3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин (№ 423).

$R_f$ -значение: 0,03 (элюент: дихлорметан/циклогексан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 7:1,5:1,5:0,2);

ИК-спектр (бромид калия): 1635,5  $\text{см}^{-1}$ , уширенная полоса (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 789/791/793$  (два атома брома);

из 1-[3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-5-(метоксикарбонил)-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидина с выходом 80% от теоретически рассчитанного количества получают 1-[3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-5-(гидроксикарбонил)-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин (№ 151).

Бесцветное аморфное вещество.

ИК-спектр (бромид калия): 1701,1, 1625,9  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 767/769/771$  (два атома брома);

$(M+2H)^{++} = 383/384/385$  (два атома брома);

из 1-[3,5-дибром-N-[[4-[7-(метоксикарбонил)-3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидина с выходом 82% от теоретически рассчитанного количества получают 1-[3,5-дибром-N-[[4-[7-(гидроксикарбонил)-3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин (№ 421).

Бесцветное аморфное вещество.

$R_f$ -значение: 0,03 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия): 1625  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 783/785/787$  (два атома брома);

$(M+Na)^+ = 805/807/809$  (два атома брома).

в). 1-[4-Амино-N-[[4-[7-(аминокарбонил)-3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидин (№ 312).

Получают согласно методике примера 1 из 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-7-(гидроксикарбонил)-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидина и карбоната аммония в присутствии О-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторбората с выходом 40,6% от теоретически рассчитанного количества.

Бесцветное аморфное вещество.

$R_f$ -значение: 0,8 (элюент: дихлорметан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 7:2,5:0,5);

ИК-спектр (бромид калия): 1670,3, 1616,3  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 781/783/785$  (два атома брома);

$(M+Na)^+ = 803/805/807$  (два атома брома).

Соответствующим образом

из 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-7-(гидроксикарбонил)-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидина и этаноламина с выходом 34,6% от теоретически рассчитанного количества получают 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[7-(2-гидроксиэтиламинокарбонил)-3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидин (№ 313).

$R_f$ -значение: 0,7 (элюент: дихлорметан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 7:2,5:0,5);

ИК-спектр (бромид калия): 1662,5, 1618,2  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 825/827/829$  (два атома брома);

$(M+Na)^+ = 847/849/851$  (два атома брома);

$(M+2H)^{++} = 413/414/415$  (два атома брома);

$(M+H+Na)^{++} = 424/425/426$  (два атома брома);

из 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-7-(гидроксикарбонил)-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидина и 1-метилпиперазина с выходом 44,9% от теоретически рассчитанного количества получают 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[7-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил]-3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидин (№ 430).

$R_f$ -значение: 0,28 (элюент: этилацетат/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 8:1,5:0,3);

ИК-спектр (бромид калия): 1618,2  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 864/866/868$  (два атома брома);

$(M+Na)^+ = 886/888/890$  (два атома брома);

$(M+2H)^{++} = 432/433/434,7$  (два атома брома);

из 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-7-(гидроксикарбонил)-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидина и метиламмонийхлорида с выходом 37% от теоретически рассчитанного количества получают 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[7-(метиламинокарбонил)-3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиридинил)пиперидин (№ 424).

$R_f$ -значение: 0,49 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия): 1662,5, 1622  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 795/797/799$  (два атома брома);

$(M+Na)^+ = 817/819/821$  (два атома брома);

из 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-7-(гидроксикарбонил)-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидина и карбоната аммония с выходом 12% от теорети-

чески рассчитанного количества получают 1-[4-амино-N-[[4-[7-(аминокарбонил)-3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидин)пиперидин (№ 310).

$R_f$ -значение: 0,7 (элюент: дихлорметан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 7,5:2,5:0,5);

ИК-спектр (бромид калия): 1670,3, 1618,2  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 787/789/791$  (два атома брома);

из 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-7-(гидроксикарбонил)-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидина и этаноламина с выходом 11,4% от теоретически рассчитанного количества получают 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[7-(2-гидроксиэтиламинокарбонил)-3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин (№ 311).

$R_f$ -значение: 0,65 (элюент: дихлорметан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 7,5:2,5:0,5);

ИК-спектр (бромид калия): 1660,6, 1620,1  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 831/833/835$  (два атома брома);

$(M+2H)^{++} = 416/417/418$  (два атома брома);

$(M+H+Na)^{++} = 427/428/429$  (два атома брома).

Пример 15. 4-(1-Ацетил-4-пиперидинил)-1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]пиперидин (№ 372).

а). 1-[4-Амино-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-[1(1,1-диметилэтоксикарбонил)-4-пиперидинил]пиперидин.

Смесь из 5,60 г (0,01 моль) 4-амино-3,5-дибром-N<sup>2</sup>-(9-флуоренилметоксикарбонил)-D-фенилаланина, 1,35 г (0,01 моль) 1-гидроксibenзотриазолгидрата, 3,21 г (0,01 моль) О-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийтетрафторбората, 1,29 г (0,01 моль) N,N-диизопропилэтиламина, 2,68 г (0,01 моль) 4-[1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-4-пиперидинил]пиперидина и 150 мл тетрагидрофурана перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. После полного превращения добавляют 20 мл диэтиламина и перемешивают в течение следующих 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выпаривают в вакууме, остаток обрабатывают с помощью 200 мл дихлорметана и органическую фазу последовательно промывают по 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия и насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и сушат над сульфатом магния. Остаток после удаления растворителя красноватое масло очищают посредством хроматографической обработки на колонке с силикагелем (30-60 мкм) при использовании



сначала дихлорметана, затем элюента 4 для элюирования. Получают целевое соединение в виде бесцветного аморфного вещества и с выходом 4,31 г (73,3% от теоретически рассчитанного количества).

ИК-спектр (бромид калия): 1687,6  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 586/588/590$  (два атома брома).

б). 1-[4-Амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-4-пиперидинил]пиперидин.

Получают согласно методике примера 4 из 1-[4-амино-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-[1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-4-пиперидинил]пиперидина, 1,1'-карбонилди-(1,2,4-триазола) и 3,4-дигидро-3-(4-пиперидинил)-2(1H)-хиназолина с количественным выходом.

Бесцветное аморфное вещество.

ИК-спектр (бромид калия): 1676  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 844/846/848$  (два атома брома);

$(M+Na)^+ = 866/868/870$  (два атома брома).

в). 1-[4-Амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиперидинил)пиперидин (№ 521).

Получают согласно методике примера A16), однако, при использовании раствора гидроксида натрия вместо раствора аммиака из 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-4-пиперидинил]пиперидина путем обработки трифторуксусной кислотой с выходом 75% от теоретически рассчитанного количества.

Бесцветное аморфное вещество.

ИК-спектр (бромид калия): 1666,4, 1620,1  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 744/746/748$  (два атома брома);

$(M+2H)^{++} = 372/373/374,5$  (два атома брома).

г). 4-(1-Ацетил-4-пиперидинил)-1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]пиперидин (№ 372).

Раствор 0,372 г (0,499 ммоль) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиперидинил)пиперидина и 0,07 г (5,5 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 50 мл дихлорметана при наружном охлаждении с помощью смеси воды со льдом по каплям смешивают с 0,043 г (5,48 ммоль) ацетилхлорида и затем перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляют в вакууме, остаток перемешивают с водой и отфильтровывают. Остаток на фильтре высуши-

вают в вакууме и очищают посредством хроматографической обработки на колонке с силикагелем (30-60 мкм) при использовании элюента 4 для элюирования. Пригодные элюаты выпаривают, остаток растирают с диэтиловым эфиром и отфильтровывают на нутче. Получают 230 мг (58,5% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

ИК-спектр (бромид калия): 1622  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 786/788/790$  (два атома брома);

$(M+Na)^+ = 808/810/812$  (два атома брома).

Соответствующим образом получают

1-[4-амино-3,5-дибром-N[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-бензоил-4-пиперидинил)пиперидин (№ 485).

Бесцветные кристаллы.

$R_f$ -значение: 0,74 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия): 1626, 1668  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 848/850/852$  (два атома брома).

Пример 16. 1-[4-Амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-метилсульфонил-4-пиперидинил)пиперидин (№ 486).

Раствор 0,372 г (0,499 ммоль) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиперидинил)пиперидина и 0,07 г (5,5 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 50 мл дихлорметана при наружном охлаждении с помощью смеси воды со льдом смешивают по каплям с 0,063 г (5,5 ммоль) метансульфонилхлорида и затем перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляют в вакууме, остаток перемешивают с водой и отфильтровывают. Остаток на фильтре высушивают в вакууме и очищают посредством хроматографической обработки на колонке с силикагелем (30-60 мкм) при использовании сначала дихлорметана, затем элюента 4 для элюирования. Пригодные элюаты выпаривают, остаток растирают с диэтиловым эфиром и отфильтровывают на нутче. Получают 220 мг (53,5% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

ИК-спектр (бромид калия): 1668, 1618  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $(M+H)^+ = 822/824/826$  (два атома брома);

$(M+Na)^+ = 844/846/848$  (два атома брома);

$(M+K)^+ = 860/862/864$  (два атома брома).

Соответствующим образом получают

(1) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-4-(метилсульфонилокси)-D-фенилаланил]-4-[1-(метилсульфонил)-4-пиперидинил]

пиперидин (№ 523) с выходом 12% от теоретически рассчитанного количества.

$R_f$ -значение: 0,54 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия): 1628, 1665  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 901/903/905$  (два атома брома);

(2) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-[1-(метилсульфонил)-4-пиперидинил]пиперидин (№ 524) с выходом 12% от теоретически рассчитанного количества.

$R_f$ -значение: 0,50 (элюент 1);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 823/825/827$  (два атома брома);

(3) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[(1-нафтилметил)-1,4-диоксобутил]-4-(1-метилсульфонил)-4-пиперидинил]пиперидин (№ 668) с выходом 56% от теоретически рассчитанного количества.

$R_f$ -значение: 0,70 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия): 1630, 1666  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 699$ .

Пример 17. 1-[4-Амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[1-(3-карбокси-1-оксопропил)-4-пиперидинил]пиперидин (№ 487).

Смесь из 0,372 г (0,499 ммоль) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиперидинил)пиперидина, 0,11 г (1,1 ммоль) ангидрида янтарной кислоты и 150 мл тетрагидрофурана кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Из реакционной смеси удаляют в вакууме растворитель, остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке с силикагелем (30-60 мкм) при использовании элюента 1 для элюирования. Пригодные элюаты выпаривают, остаток растирают с диэтиловым эфиром и отфильтровывают на нутче. Получают 175 мг (41,5% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

ИК-спектр (бромид калия): 1668, 1608  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $(M-H)^- = 842/844/846$  (два атома брома);  $(M+Na)^+ = 868/870/872$  (два атома брома).

Пример 18. 1-[4-Амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-гексил-4-пиперидинил)пиперидин (№ 488).

Смесь из 0,372 г (0,499 ммоль) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-пиперидинил)пиперидина, 0,05 г (0,499 ммоль) гексаналя, 0,03 г (0,5 ммоль) ледяной уксусной кислоты и 150 мл тетрагидрофурана перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. После добавления

0,116 г (0,52 ммоль) 95%-ного натрийтриацетоксиборгидрида выдерживают следующие 2,5 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляют в вакууме, остаток распределяют между 20%-ным водным раствором карбоната натрия и дихлорметаном, органическую фазу сушат над сульфатом магния и выпаривают ее. Остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке с силикагелем (30-60 мкм) при использовании элюента 4 для элюирования. Пригодные элюаты выпаривают, остаток растирают с диэтиловым эфиром и отфильтровывают на нутче. Получают 100 мг (24,2% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

ИК-спектр (бромид калия): 1666, 1620  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр:  $(M+H)^+ = 828/830/832$  (два атома брома);  $(M+Na)^+ = 850/852/854$  (два атома брома).

Соответствующим образом получают следующие соединения:

(1) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(циклопропилметил-4-пиперидинил)пиперидин (№ 489) с выходом 23% от теоретически рассчитанного количества.

$R_f$ -значение: 0,54 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия): 1622, 1666  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 798/800/802$  (два атома брома);

(2) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[1-(этоксикарбонилметил)-4-пиперидинил]пиперидин (№ 493) с выходом 43% от теоретически рассчитанного количества.

$R_f$ -значение: 0,72 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия): 1620, 1666  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 730/732/734$  (два атома брома);

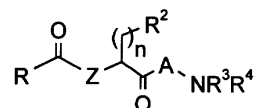
(3) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-[1-(циклопропилметил)-4-пиперидинил]пиперидин (№ 525) с выходом 46,5% от теоретически рассчитанного количества.

$R_f$ -значение: 0,50 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия): 1622, 1662  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 799/801/803$  (два атома брома).

Пример 19. Получение соединений общей формулы



1-[N-[[4-[3,4-Дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-3-этил-D,L-фенилаланил]-4-(гексагидро-1H-1-азепинил)пиперидин (№ 532).

Смесь из 200 мг (3 ммоль) 1-[3-бром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D,L-фенилаланил]-4-(гексагидро-1H-1-азепинил)пиперидина, 108 мг (0,33 ммоль) винилтрибутилола (Алдрич, номер по каталогу 27143-8), 50 мг тетра-кис(трифенилфосфин)палладия (Мерк, номер по каталогу 818193), следовых количеств 2,6-дигидро-4-метилфенола и 10 мл безводного толуола кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтруют через фильтр из активированного угля, фильтрат выпаривают в вакууме. Полученный остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке с силикагелем при использовании сначала чистого дихлорметана, затем смеси метанола с концентрированным раствором аммиака в объемном соотношении 9:1 для элюирования. Пригодные элюаты тщательно растирают с трет-бутилметилловым эфиром и отфильтровывают на нутче. Получают 60 мг (32,6% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

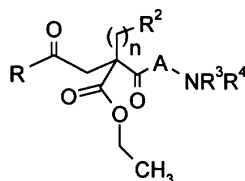
$R_f$ -значение: 0,25 (элюент 1);

масс-спектр:  $M^+ = 612$ .

Аналогичным образом получают (в каждом случае  $n = 1$ )

№	R <sup>CO</sup>	Z	R <sup>2</sup>	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Выход, %	МС	Элюент	R <sub>f</sub>	ИК [см <sup>-1</sup> ]
647	N66	CH <sub>2</sub>	AS40	A0	C8	75	ЭУ: $M^+ = 611$	Э1	0,6	(КВ): C=O 1639/1668
648	N66	CH <sub>2</sub>	AS41	A0	C8	56	ЭУ: $M^+ = 647$	Э1	0,7	(КВ): C=O 1639/1668
649	N66	CH <sub>2</sub>	AS42	A0	C8	8	ЭУ: $M^+ = 648$	Э1	0,6	(КВ): C=O 1635/1668
650	N66	CH <sub>2</sub>	AS43	A0	C8	11	ЭУ: $M^+ = 654$	Э1	0,6	(КВ): C=O 1635/1666
651	N66	CH <sub>2</sub>	AS44	A0	C8	84	ЭУ: $M^+ = 637$	Э1	0,6	(КВ): C=O 1633/1664
652	N66	CH <sub>2</sub>	AS45	A0	C8	83	ЭУ: $M^+ = 613$	Э1	0,6	(КВ): C=O 1637/1667

Пример 20. Получение соединений общей формулы



(R,S)-1-[4-[4-(3,4-Дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-(этоксикарбонил)-2-[(1-метил-1H-индол-3-ил)метил]-1,4-диоксобутил]-4-(4-метил-1-пиперазинил)пиперидин (№ 599).

Получают согласно методике примера 1 из (R,S)-4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-(этоксикарбонил)-2-[(1-метил-1H-индол-3-ил)метил]-4-оксобутановой кислоты, 4-(4-метил-1-пиперазинил)пиперидина и O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийтетрафторбората с выходом 10% от теоретически рассчитанного количества.

Бесцветное аморфное вещество.

$R_f$ -значение: 0,2 (дихлорметан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 90:10:1);

ИК-спектр (бромид калия): 1722, 1662, 1637 см<sup>-1</sup> (карбонил);

масс-спектр:  $M^+ = 711$ .

Соответствующим образом из (R,S)-4-[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2H)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]-2-(этоксикарбонил)-2-[(1-метил-1H-индол-3-ил)метил]-4-оксобутановой кислоты, 4-(4-метил-1-пиперазинил)пиперидина и O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийтетрафторбората получают (R,S)-1-[4-[4-(аминокарбониламино)-1-пиперидинил]-2-(этоксикарбонил)-2-[(1-метил-1H-индол-3-ил)метил]-1,4-диоксобутил]-4-(4-метил-1-пиперазинил)пиперидин (№ 601) с выходом 20% от теоретически рассчитанного количества.

Бесцветное аморфное вещество.

$R_f$ -значение: 0,25 (дихлорметан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 90:10:1);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 624$ ;

$(M+Na)^+ = 646$ ;

$(M+H+Na)^{++} = 323,8$ .

Пример 21. 1-[3,5-Дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(гидроксикарбонил)пиперидин (№ 211).

Получают согласно методике примера A38 из 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(этоксикарбонил)пиперидина и водного раствора гидроксида лития с выходом 79% от теоретически рассчитанного количества.

Бесцветное аморфное вещество.

$R_f$ -значение: 0,54 (этилацетат/метанол/ледяная уксусная кислота в объемном соотношении 9:1:0,3);

ИК-спектр (бромид калия): 1691,5, 1622,0 см<sup>-1</sup> (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M-H)^- = 690/692/694$  (два атома брома).

Пример 22. 1-[3,5-Дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиперидинил)пиперазин (№ 214).

Получают согласно методике примера A24 из 3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозина, 1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-4-(1-пиперазинил)пиперидина и O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийтетрафторбората, а также путем последующего взаимодействия полученного промежуточного продукта с трифторуксусной кислотой согласно методике примера A16 с выходом 4,2% от теоретически рассчитанного количества.

Бесцветное аморфное вещество.

$R_f$ -значение: 0,54 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия): 1624,0 см<sup>-1</sup> (карбонил);

масс-спектр (ИЭР): (M+H)<sup>+</sup> = 732/734/736 (два атома брома).

Пример 23. (R)-1-[2-[N-[[4-(1,3-Дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-N-метиламино]-3-(3,5-дибром-4-гидроксифенил)пропил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин (№ 219).

а). 1-(Хлоркарбонил)-4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин.

К раствору 3,0 г (13,8 ммоль) 4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)пиперидина и 2,7 мл (15 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 100 мл толуола при наружном охлаждении с помощью смеси воды со льдом прикапывают раствор 1,8 мл (14,9 ммоль) дифосгена в 15 мл толуола и затем выдерживают еще в течение 17 ч при комнатной температуре. Осадок фильтруют на нутче, тщательно промывают петролейным эфиром и затем растворяют в 50 мл дихлорметана. Полученный раствор встряхивают двукратно с 7%-ным водным раствором гидрокарбоната натрия, используя каждый раз по 50 мл вышеуказанного раствора гидрокарбоната натрия, сушат над сульфатом натрия и выпаривают в вакууме. Получают 3,0 г (78% от теоретически рассчитанного количества) бесцветного вещества.

R<sub>f</sub>-значение: 0,25 (смесь дихлорметана с ацетоном в объемном соотношении 9:1). Это вещество без очистки подвергают дальнейшей обработке.

б). (R)-1-[3-(3,5-Дибром-4-гидроксифенил)-2-(N-метиламино)пропил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин.

К суспензии 2,3 г (60 ммоль) литийалюминийгидрида в 100 мл безводного тетрагидрофурана при перемешивании и при комнатной температуре прикапывают раствор 11,09 г (18,66 ммоль) 1-[3,5-дибром-N-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-D-тирозил]-4-(1-пиперидинил)пиперидина в 100 мл безводного тетрагидрофурана. Перемешивают еще в течение 15 мин при комнатной температуре и затем кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Охлажденную смесь смешивают с 3 мл 20%-ного водного раствора хлорида аммония, затем сушат над сульфатом магния. Отфильтровывают, осадок на фильтре промывают в целом 300 мл смеси этилацетата с метанолом в объемном соотношении 1:1 и объединенные фильтраты выпаривают в вакууме. Остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке с силикагелем при использовании смеси этилацетата с метанолом в объемном соотношении 8:2 для элюирования. Из пригодных фракций выделяют

1. 2,9 г (31% от теоретически рассчитанного количества) бесцветного вещества, которое идентифицируют как 1-(3,5-дибром-N-метил-D-тирозил)-4-(1-пиперидинил)пиперидин;

R<sub>f</sub>-значение: 0,13 (элюент: метанол);

ИК-спектр (бромид калия): 1668,3 см<sup>-1</sup> (карбонил);

масс-спектр: M<sup>+</sup> = 501/503/505 (два атома брома); и

2. 1,8 г (20% от теоретически рассчитанного количества) бесцветного вещества, которое идентифицируют как целевое соединение;

R<sub>f</sub>-значение: 0,05 (элюент: метанол);

масс-спектр (ИЭР): (M+H)<sup>+</sup> = 488/490/492 (два атома брома);

(M+2H)<sup>++</sup> = 244/245/246,5 (два атома брома).

в). (R)-1-[2-[N-[[4-(1,3-Дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-N-метиламино]-3-(3,5-дибром-4-гидроксифенил)пропил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин (№ 219).

К смеси 0,9 г (1,84 ммоль) (R)-1-[3-(3,5-дибром-4-гидроксифенил)-2-(N-метиламино)пропил]-4-(1-пиперидинил)пиперидина и 0,65 мл (3,7 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в смеси из 50 мл тетрагидрофурана и 20 мл диметилформамида прикапывают раствор 0,57 г (2,02 ммоль) 1-(хлоркарбонил)-4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)пиперидина в 30 мл диметилформамида. Перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и затем смесь выпаривают в вакууме. Остаток обрабатывают с помощью 300 мл смеси тетрагидрофурана с этилацетатом в объемном соотношении 1:1 и полученный раствор встряхивают двукратно с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, используя каждый раз по 100 мл вышеуказанного раствора гидрокарбоната натрия, сушат над сульфатом натрия и выпаривают в вакууме. Остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке с силикагелем при использовании смеси дихлорметана с метанолом в объемном соотношении 8,5:1,5 для элюирования. Из пригодных фракций выделяют 390 мг (29% от теоретически рассчитанного количества) бесцветного вещества.

R<sub>f</sub>-значение: 0,46 (дихлорметан/циклогексан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 75:15:15:2);

ИК-спектр (бромид калия): 1695,3, 1624,0 см<sup>-1</sup> (карбонил);

масс-спектр (ИЭР): (M+H)<sup>+</sup> = 731/733/735 (два атома брома).

Пример 24. 1-[3,5-Дибром-N-[[4-[5-[(4-морфолинил)карбонил]-1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин (№ 223).

К раствору 400 мг (0,5 ммоль) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-5-(гидроксикарбонил)-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидина в 10 мл безводного тетрагидрофурана при комнатной температуре добавляют 100 мг (0,6 ммоль) N,N'-карбонилдиимидазола, за-

тем нагревают в течение 30 мин при температуре 50°C и после этого добавляют 90 мг (1 ммоль) морфолина. После нагревания в течение 2 ч при температуре в интервале от 50 до 60°C растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке с силикагелем (30–60 мкм) при использовании сначала дихлорметана, затем смеси дихлорметана с метанолом в объемном соотношении 9:1 и под конец смеси дихлорметан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 9:1:0,2 в качестве элюентов. Из пригодных элюатов получают 250 мг (60% от теоретически рассчитанного количества) аморфного бесцветного вещества.

ИК-спектр (бромид калия): 1712,7, 1625,9 см<sup>-1</sup> (карбонил);

масс-спектр (ИЭР): (M+H)<sup>+</sup> = 838/840/842 (два атома брома); (M+2H)<sup>++</sup> = 419/420/421,5 (два атома брома).

Соответствующим образом из 1-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-5-(гидроксикарбонил)-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидина, 1-метилпиперазина и N,N'-карбонилдимидазола получают 1-[3,5-дибром-N-[[4-[5-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил]-1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиридинил)пиперидин (№ 224) с выходом 52% от теоретически рассчитанного количества.

Бесцветное аморфное вещество.

ИК-спектр (бромид калия): 1710,8, 1625,9 см<sup>-1</sup> (карбонил);

масс-спектр (ИЭР): (M+H)<sup>+</sup> = 851/853/855 (два атома брома); (M+2H)<sup>++</sup> = 426/427/428 (два атома брома).

Пример 25. 1-[4-Амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[1-(карбоксиметил)-4-пиперидинил]пиперидин (№ 494).

Получают согласно методике примера A37, однако, при использовании тетрагидрофурана вместо метанола из 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[1-(этоксикарбонилметил)-4-пиперидинил]пиперидина путем воздействия водного раствора гидроксида лития с выходом 51% от теоретически рассчитанного количества.

Бесцветное аморфное вещество, масс-спектр (ИЭР): (M-H)<sup>-</sup> = 800/802/804 (два атома брома); (M+H)<sup>+</sup> = 802/804/806 (два атома брома); (M+Na)<sup>+</sup> = 824/826/828 (два атома брома).

Пример 26. 1-[3,5-Дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-[1-(гидроксикарбонилметил)-4-пиперидинил]пиперидин (№ 526).

Получают согласно методике примера 18 из 1-[3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-

оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(4-пиперидинил)пиперидина, этилового эфира глиоксиловой кислоты и натрийтриацетоксиборгидрида, а также путем последующего омыления полученного в качестве промежуточного продукта, однако, не охарактеризованного 1-[3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-[1-(этоксикарбонилметил)-4-пиперидинил]пиперидина с помощью раствора гидроксида натрия согласно методике примера A55. Получают бесцветное аморфное вещество с выходом 35% от теоретически рассчитанного количества.

ИК-спектр (бромид калия): 1625,9 см<sup>-1</sup>, уширенная полоса (карбонил);

масс-спектр (ИЭР): (M+H)<sup>+</sup> = 803/805/807 (два атома брома); (M+Na)<sup>+</sup> = 825/827/829 (два атома брома).

Пример 27. 1-[4-Амино-N-[(4-амино-1-пиперидинил)карбонил]-3,5-дибром-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин (№ 564).

К смеси из 930 мг (1,48 ммоль) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[(4-оксо-1-пиперидинил)карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидина, 1143 мг (14,8 ммоль) ацетата аммония (Мерк, номер по каталогу 1115) и 30 мл безводного метанола при перемешивании и при комнатной температуре добавляют 653 мг (10,4 ммоль) 95%-ного натрийцианборгидрида (Алдрих, номер по каталогу 15.615-9) и перемешивают затем в течение ночи. С помощью концентрированной соляной кислоты в смеси устанавливают pH-значение, ниже или равное 2 и смесь выпаривают в вакууме. Остаток обрабатывают водой и подщелачивают с помощью 40%-ного раствора гидроксида натрия. Экстрагируют полностью дихлорметаном, объединенные экстракты сушат над сульфатом натрия и выпаривают их в вакууме. Остаток очищают посредством хроматографической обработки на колонке со 100 г силикагеля (Амикон, 35–70 мкм) при использовании смеси дихлорметан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 60:40:5 для элюирования. Из пригодных фракций выделяют 250 мг (27% от теоретически рассчитанного количества) целевого вещества в виде бесцветного аморфного продукта.

R<sub>f</sub>-значение: 0,15 (дихлорметан/метанол/концентрированный раствор аммиака в объемном соотношении 50:50:0,5);

ИК-спектр (бромид калия): 1618 см<sup>-1</sup>, уширенная полоса (карбонил);

масс-спектр (ИЭР): (M+H)<sup>+</sup> = 627/629/631 (два атома брома);

(M+Na)<sup>+</sup> = 649/651/653 (два атома брома);

(M+2H)<sup>++</sup> = 314/315/316 (два атома брома).

Пример 28. (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-

[(3,4-дихлорфенил)метил]-1,4-диоксобутил]-4-(гидроксикарбонилметил)пиперидин (№ 596).

Получают согласно методике примера A55 из (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[(3,4-дихлорфенил)метил]-1,4-диоксобутил]-4-(этоксикарбонилметил)пиперидина путем омыления с помощью раствора гидроксида натрия с выходом 86% от теоретически рассчитанного количества.

Бесцветное аморфное вещество.

$R_f$ -значение: 0,76 (этилацетат/метанол/ледяная уксусная кислота в объемном соотношении 70:30:1);

ИК-спектр (бромид калия): 1716, 1635  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M-H)^- = 613/615/617$  (два атома хлора);

$(M+H)^+ = 615/617/619$  (два атома хлора);

$(M+Na)^+ = 637/639/641$  (два атома хлора).

Пример 29. 1-[N-[[4-(3,4-Дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-3-(1H-тетразол-5-ил)-D,L-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин (№ 632).

К раствору 1,6 г (2,68 ммоль) 1-[3-циан-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D,L-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидина в 400 мл толуола добавляют 8,5 г (35 ммоль) трибутилазида четырехвалентного олова (Symthesis, 330 [1976]) и смесь в течение четырех дней кипятят с обратным холодильником. Остающийся после удаления растворителя остаток перемешивают с этилацетатом, выпавший осадок отфильтровывают на нутче и очищают посредством хроматографической обработки на колонке с силикагелем при использовании элюента 1 в качестве элюента. После последующей обычной обработки получают 400 мг (24% от теоретически рассчитанного количества) бесцветных кристаллов.

$R_f$ -значение: 0,2 (элюент 1);

ИК-спектр (бромид калия): 1653  $\text{см}^{-1}$  (карбонил);

масс-спектр (ИЭР):  $(M+H)^+ = 641$ ;  $(M+Na)^+ = 663$ .

Предлагаемое лекарственное средство может иметься в виде разнообразных форм, примеры которых приводятся в нижеследующем. При этом каждая форма может содержать любое соединение общей формулы (I) в качестве активного вещества.

Пример I. Капсулы для ингаляции порошка с 1 мг активного вещества.

Состав.

Одна капсула для ингаляции порошка содержит

Активное вещество	1,0 мг
Лактоза	20,0 мг
Твердые желатиновые капсулы	<u>50,0 мг</u>
	71,0 мг

Получение.

Активное вещество размалывают до необходимого для целей ингаляции размера зерен.

Размолотое активное вещество смешивают с лактозой до получения однородной массы. Смесью заполняют твердые желатиновые капсулы.

Пример II. Раствор для ингаляций для Респимата® с 1 мг активного вещества.

Состав.

Одна ингаляционная доза содержит

Активное вещество	1,0 мг
Бензальконийхлорид	0,002 мг
Динатрийэдетат	0,0075 мг
Очищенная вода	
до общего объема	15 мкл

Получение.

Активное вещество и бензальконийхлорид растворяют в воде и раствором заполняют патроны Респимата®.

Пример III. Раствор для ингаляций для распылителя с 1 мг активного вещества.

Состав.

Одна бутылочка содержит

Активное вещество	0,1 г
Хлорид натрия	0,18 г
Бензальконийхлорид	0,002 г
Очищенная вода	
до общего объема	20,0 мл

Получение.

Активное вещество, хлорид натрия и бензальконийхлорид растворяют в воде.

Пример IV. Содержащий пропеллент дозированный аэрозоль с 1 мг активного вещества.

Состав.

Одна ингаляционная доза содержит

Активное вещество	1,0 мг
Лецитин	0,1%
Пропеллент до общего объема	50,0 мкл

Получение.

Микронизированное активное вещество гомогенно суспендируют в смеси из лецитина и пропеллента. Суспензией заполняют аэрозольный баллон с клапаном-дозатором.

Пример V. Спрей для носа с 1 мг активного вещества.

Состав.

Активное вещество	1,0 мг
Хлорид натрия	0,9 мг
Бензальконийхлорид	0,025 мг
Динатрийэдетат	0,05 мг
Очищенная вода	
до общего объема	0,1 мл

Получение.

Активное вещество и вспомогательные вещества растворяют в воде и полученным раствором заполняют соответствующую емкость.

Пример VI. Раствор для инъекций с 5 мг активного вещества на 5 мл.

Состав.

Активное вещество	5 мг
Глюкоза	250 мг
Человеческий сывороточный альбумин	10 мг
Гликофуrol	250 мг
Вода для инъекций	

до общего объема 5 мл  
Получение.

Гликофурил и глюкозу растворяют в воде для инъекций; добавляют человеческий сывороточный альбумин; активное вещество растворяют при нагревании; доливают водой для инъекций до общего объема смеси; в атмосфере азота полученным раствором заполняют ампулы.

Пример VII. Раствор для инъекций со 100 мг активного вещества на 20 мл.

Состав.  
Активное вещество 100 мг  
Дигидрофосфат калия 12 мг  
Дигидрат моногидрофосфата натрия 2 мг  
Хлорид натрия 180 мг  
Человеческий сывороточный альбумин 50 мг  
Полисорбат 80 20 мг  
Вода для инъекций до общего объема 20 мл  
Получение.

Полисорбат 80, хлорид натрия, дигидрофосфат калия и дигидрат моногидрофосфата натрия растворяют в воде для инъекций; добавляют человеческий сывороточный альбумин; активное вещество растворяют при нагревании; доливают водой для инъекций до общего объема смеси; полученным раствором заполняют ампулы.

Пример VIII. Лиофилизат с 10 мг активного вещества.

Состав.  
Активное вещество 10 мг  
Маннит 300 мг  
Человеческий сывороточный альбумин 20 мг  
Получение.

Маннит растворяют в воде для инъекций; добавляют человеческий сывороточный альбумин; активное вещество растворяют при нагревании; доливают водой для инъекций до общего объема смеси; полученным раствором заполняют пузырьки и подвергают сушке вымораживанием.

Растворитель для лиофилизата.  
Полисорбат 80 = твин 80 20 мг  
Маннит 200 мг  
Вода для инъекций до общего объема 10 мл  
Получение.

Полисорбат 80 и маннит растворяют в воде для инъекций; полученным раствором заполняют ампулы.

Пример IX. Таблетки с 20 мг активного вещества.

Состав.  
Активное вещество 20 мг  
Лактоза 120 мг  
Кукурузный крахмал 40 мг  
Стеарат магния 2 мг

Повидон К 25 18 мг  
Получение.

Активное вещество, лактозу и кукурузный крахмал смешивают до получения однородной массы; гранулируют с водным раствором повидона; смешивают со стеаратом магния; прессуют на таблетировочном прессе; масса таблетки составляет 200 мг.

Пример X. Капсулы с 20 мг активного вещества.

Состав.  
Активное вещество 20 мг  
Кукурузный крахмал 80 мг  
Высокодисперсная кремневая кислота 5 мг  
Стеарат магния 2,5 мг  
Получение.

Активное вещество, кукурузный крахмал и кремневую кислоту смешивают до получения однородной массы; смешивают со стеаратом магния; на машине для заполнения капсул смесь вносят в твердые желатиновые капсулы размера 3.

Пример XI. Суппозитории с 50 мг активного вещества.

Состав.  
Активное вещество 50 мг  
Отвержденный жир достаточное количество до 1700 мг (Adeps solidus)  
Получение.

Отвержденный жир расплавляют при температуре примерно 38°C; размолотое активное вещество диспергируют в расплавленном отвержденном жире до получения однородной массы; после охлаждения примерно до температуры 35°C эту массу выливают в предварительно охлажденные формы.

Пример XII. Водный раствор для введения через нос с 10 мг активного вещества.

Состав.  
Активное вещество 10,0 мг  
Соляная кислота в необходимом для образования нейтральной соли количестве  
Метиловый эфир п-гидроксibenзойной кислоты 0,01 мг  
Пропиловый эфир п-гидроксibenзойной кислоты 0,005 мг  
Очищенная вода до общего объема 1,0 мл  
Получение.

Активное вещество растворяют в очищенной воде; добавляют соляную кислоту до тех пор, пока раствор не станет прозрачным; добавляют метиловый эфир п-гидроксibenзойной кислоты и пропиловый эфир п-гидроксibenзойной кислоты; раствор доливают очищенной водой до общего объема смеси; раствор фильтруют в стерильных условиях и заполняют им соответствующую емкость.

Пример XIII. Водный раствор для введения через нос с 5 мг активного вещества.

Состав.	
Активное вещество	5 мг
Пропан-1,2-диол	300 мг
Гидроксиэтилцеллюлоза	5 мг
Сорбиновая кислота	1 мг
Очищенная вода до общего объема	1 мл
Получение.	

Активное вещество растворяют в пропан-1,2-диоле; готовят раствор гидроксиэтилцеллюлозы в очищенной воде, содержащей сорбиновую кислоту, и добавляют к раствору активного вещества; раствор фильтруют в стерильных условиях и заполняют им соответствующую емкость.

Пример XIV. Водный раствор для внутривенного введения с 5 мг активного вещества.

Состав.	
Активное вещество	5 мг
Пропан-1,2-диол	300 мг
Маннит	50 мг
Вода для инъекций до общего объема	1 мл
Получение.	

Активное вещество растворяют в пропан-1,2-диоле; раствор доливают водой для инъекций примерно до общего объема смеси; добавляют маннит и доливают водой для инъекций до общего объема смеси; раствор фильтруют в стерильных условиях, заполняют им отдельные емкости и автоклавируют.

Пример XV. Липосомальная лекарственная форма для внутривенной инъекции с 7,5 мг активного вещества.

Состав.	
Активное вещество	7,5 мг
Яичный лецитин, например, липоид Е 80	100,0 мг
Холестерин	50,0 мг
Глицерин	50,0 мг
Вода для инъекций до общего объема	1,0 мл
Получение.	

Активное вещество растворяют в смеси из лецитина и холестерина; раствор добавляют к смеси из глицерина и воды для инъекций и гомогенизируют посредством гомогенизации при высоком давлении или по способу микропсевдооживления; таким образом полученной липосомальной лекарственной формой в асептических условиях заполняют соответствующую емкость.

Пример XVI. Суспензия для введения через нос с 20 мг активного вещества.

Состав.	
Активное вещество	20,0 мг
Карбоксиметилцеллюлоза	20,0 мг
Буфер на основе моногидрофосфата натрия и дигидрофосфата натрия с pH-значением 6,8 достаточное количество	
Хлорид натрия	8,0 мг
Метилловый эфир п-гидрокси-	

бензойной кислоты	0,01 мг
Пропиловый эфир п-гидроксибензойной кислоты	0,003 мг
Очищенная вода до общего объема	1,0 мл
Получение.	

Активное вещество суспендируют в водном растворе карбоксиметилцеллюлозы; к суспензии последовательно добавляют другие компоненты и суспензию доливают очищенной водой до общего объема смеси.

Пример XVII. Водный раствор для подкожного введения с 10 мг активного вещества.

Состав.	
Активное вещество	10,0 мг
Буфер на основе моногидрофосфата натрия и дигидрофосфата натрия достаточное количество до pH 7,0	
хлорид натрия	4,0 мг
Вода для инъекций до общего объема	0,5 мл
Получение.	

Активное вещество растворяют в растворе фосфатного буфера, после добавления хлорида натрия доливают водой до общего объема смеси. Раствор фильтруют в стерильных условиях и после заполнения им соответствующей емкости автоклавируют.

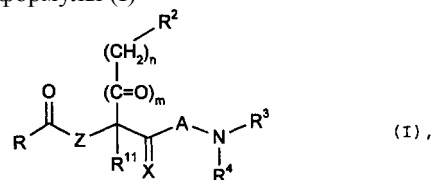
Пример XVIII. Водная суспензия для подкожного введения с 5 мг активного вещества.

Состав.	
Активное вещество	5,0 мг
Полисорбат 80	0,5 мг
Вода для инъекций	0,5 мл
Получение.	

Активное вещество суспендируют в растворе полисорбата 80 и с помощью пригодного способа диспергирования (например, мокрый размол, гомогенизация при высоком давлении, микропсевдооживление и т.д.) размельчают до размера частиц примерно 1 мкм. В асептических условиях суспензией заполняют соответствующую емкость.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Модифицированные аминокислоты общей формулы (I)

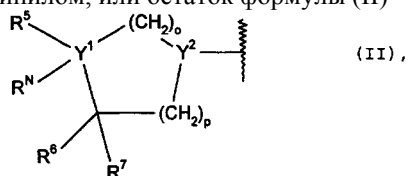


в которой R означает неразветвленный алкил с 1-3 атомами углерода, который на конце замещен циклоалкилом с 5-7 атомами углерода, одной или двумя фенильными группами, 1-нафтилом, 2-нафтилом или 4-бифенилилом, причем указанные ароматические остатки дополнительно могут быть замещены атомом фто-



ра, хлора или брома, метилом, метоксигруппой, аминогруппой или ацетиламиногруппой, 2-пирролилом, 3-пирролилом, пиридином, 1Н-индол-3-илом, хиолинилом или изохиолинилом;

незамещенную или замещенную у атома азота метилом или этилом неразветвленную алкиламиногруппу с 1-4 атомами углерода, которая на конце замещена циклоалкилом с 5-7 атомами углерода, фенилом, который может быть моно- или дизамещен атомами фтора, хлора или брома, метилом, нитрогруппой, метоксигруппой, трифторметилом, гидроксилом, аминогруппой или ацетиламиногруппой, причем заместители могут быть одинаковыми или разными, 2-пирролилом, 3-пирролилом, пиридином, 1Н-индол-3-илом, хиолинилом или изохиолинилом, или остаток формулы (II)



где p означает числа 1 или 2;

o означает число 2 или, если Y<sup>1</sup> Y<sup>2</sup> одновременно не являются атомами азота, также число 1;

Y<sup>1</sup> означает атом азота, если R<sup>5</sup> представляет собой свободную электронную пару, или атом углерода,

Y<sup>2</sup> означает атом азота или метиновую группу,

R<sup>5</sup> означает свободную электронную пару, если Y<sup>1</sup> представляет собой атом азота, или, если Y<sup>1</sup> представляет собой атом углерода, означает атом водорода, алкил с одним или двумя атомами углерода, цианогруппу или фенил,

R<sup>6</sup> означает атом водорода или, если Y не является атомом азота, также вместе с R<sup>5</sup> означает дополнительную связь,

R<sup>7</sup> означает атом водорода или, если Y<sup>1</sup> не является атомом азота и R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> вместе представляют собой дополнительную связь, также вместе с R<sup>N</sup> означает 1,4-бутадиениленовую группу,

R<sup>N</sup> означает атом водорода, алкил с 1-3 атомами углерода, который на конце может быть замещен одной или двумя фенильными или пиридиновыми группами, причем заместители могут быть одинаковыми или разными, или гидроксилом или метоксигруппой, фенил, который может быть моно- или дизамещен атомами фтора, хлора или брома, метилом, нитрогруппой, метоксигруппой, этоксигруппой, трифторметилом, гидроксилом или цианогруппой, причем заместители могут быть одинаковыми или разными, замещенный метилendioксигруппой фенил, 2-пиридинил, 4-пиридинил, аминогруппу, бензоиламиногруппу, аминокарбонил, метиламинокарбонил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, аминокарбониламиногруппу,

метиламинокарбониламиногруппу, N-(аминокарбонил)-N-метиламиногруппу, N-(метиламинокарбонил)-N-метиламиногруппу, N-(аминокарбонил)-N-(4-фторфенил)аминогруппу, N-(метиламинокарбонил)-N-фениламиногруппу, фениламинокарбониламиногруппу, [N-фенил(метиламино)]карбониламиногруппу, N-(фениламинокарбонил)-N-метиламиногруппу, N-(фениламинокарбонил)-N-фениламиногруппу, бензоиламинокарбониламиногруппу, N-(аминокарбонил)-N-фениламиногруппу, незамещенную или замещенную в фенильном кольце аминакарбониламиногруппой или метилсульфониламиногруппой, фениламиногруппу, 1,3-дигидро-4-фенил-2Н-2-оксоимидазол-1-ил, 1,3-дигидро-4-(3-тиенил)-2Н-2-оксоимидазол-1-ил, 1,3-дигидро-5-фенил-2Н-2-оксоимидазол-1-ил, 1,3-дигидро-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил, 1,3,3а,4,5,6,7,7а-октагидро-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил, 1Н-индол-3-ил, 2,4(1Н,3Н)-диоксохинолазин-3-ил, 1,3-дигидро-2(2Н)-оксоимидазо[4,5-Ь]пиридин-3-ил, 1,3(2Н)-диоксо-1Н-изоиндол-2-ил, 1Н-бензимидазол-1-ил, 3,4-дигидро-2(1Н)-оксохинолазин-3-ил, 3,4-дигидро-2(1Н)-оксохинолазин-1-ил, 2(3Н)-оксобензоксазол-3-ил, 1,3-дигидро-2(2Н)-оксоимидазо[4,5-Ь]пиримидин-3-ил, 2,3,4,5-тетрагидро-2(1Н)-оксо-1,3-бензодиазепин-3-ил, 3,4-дигидро-2(1Н)-оксопиридо[2,3-Ь]пиримидин-3-ил, 2(1Н)-оксохинолин-3-ил, 3,4-дигидро-2(1Н)-оксохинолин-3-ил, 2(1Н)-оксохиноксалин-3-ил, 3,4,4а,5,6,7,8,8а-октагидро-2(1Н)-оксохинолазин-3-ил, 1,1-диоксидо-3(4Н)-оксо-1,2,4-бензотиадиазин-2-ил, 2,4(1Н,3Н)-диоксотieno[3,4-Ь]пиримидин-3-ил, 3,4-дигидро-2(1Н)-оксотieno[3,4-Ь]пиримидин-3-ил, 3,4-дигидро-2(1Н)-оксотieno[3,2-Ь]пиримидин-3-ил, 2,4-дигидро-5-фенил-3(3Н)-оксо-1,2,4-триазол-2-ил, 1,3-дигидро-5-метил-4-фенил-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил, 2,5-диоксо-4-фенилимидазолидин-1-ил, 2,5-диоксо-4-(фенилметил)имидазолидин-1-ил, 3,4-дигидро-2,2-диоксидо-2,1,3-бензотиадиазин-3-ил, 1,3-дигидро-4-(4-бифенилил)-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил, 1,3-дигидро-4-(2-нафтил)-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил, 1,3-дигидро-4,5-дифенил-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил, 1,3-дигидро-2(2Н)-оксоимидазо[4,5-Ь]хиолин-3-ил, 4-фенил-2(1Н)-оксопиримидин-1-ил, 4-[3,4-дигидро-2(1Н)-оксохинолазин-3-ил]-1-пиперидинил, 3,4-дигидро-2(1Н)-оксопиридо[3,4-Ь]пиримидин-3-ил, 3,4-дигидро-2(1Н)-оксопиридо[4,3-Ь]пиримидин-3-ил или 2,3-дигидро-4(1Н)-оксохинолазин-3-ил, причем вышеуказанные моно- и бигетероциклы у одного из атомов азота могут быть замещены метоксикарбонилметилом, и/или вышеуказанные моно- и бигетероциклы в углеродном скелете и/или в содержащихся в этих остатках фенильных группах могут быть моно-, ди- или тризамещены атомами фтора, хлора или брома, метилом, трифторметилом, метоксигруппой, гидроксилом, аминогруппой, нитрогруппой, фенилом, фенилметилом, кар-

боксилом, метоксикарбонилем, этоксикарбонилем, аминокарбонилем, метиламинокарбонилем, гидроксиэтиламинокарбонилем, (4-морфолинил)карбонилем, (1-пиперидинил)карбонилем или (4-метил-1-пиперазинил)карбонилем, причем заместители могут быть одинаковыми или разными и исключено многократное замещение с помощью указанных последними трех заместителей,

или, если  $Y^1$  не является атомом азота и  $R^5$  и  $R^6$  вместе представляют собой дополнительную связь,  $R^N$  вместе с  $R^7$  также означает 1,4-бутадиениленовую группу;

или, если  $Y^1$  представляет собой атом углерода,  $R^N$  вместе с  $R^5$  при включении  $Y^1$  означает также карбонил или насыщенный или однократно ненасыщенный пяти- или шестичленный 1,3-диазагетероцикл, который может содержать в цикле одну карбонильную группу, соседнюю с одним из атомов азота, у одного один из атомов азота может быть замещен фенилом, и, если он ненасыщен, может быть также конденсирован по двойной связи с бензольным кольцом;

$X$  означает атом кислорода или два атома водорода;

$Z$  означает метиленовую группу или группу  $-NR^1-$ , в которой  $R^1$  означает атом водорода или метил;

$R^{11}$  означает атом водорода, метоксикарбонил, этоксикарбонил или метил,

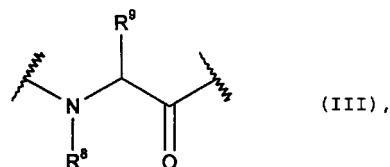
$n$  означает число 1 и  $m$  означает число 0 или

$n$  означает число 0 и  $m$  означает число 1;

$R^2$  означает фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтил, 1Н-индол-3-ил, 1-метил-1Н-индол-3-ил, 1-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-1Н-индол-3-ил, 2-тиенил, 3-тиенил, тиазолил или алкилтиазолил с 1-3 атомами углерода в алкильной части, пиридинил или хинолинил,

причем вышеуказанные фенильные и нафтильные остатки могут быть моно-, ди- или тризамещены атомами фтора, хлора или брома, разветвленными или неразветвленными алкильными группами с количеством атомов углерода до пяти, алкоксигруппами с 1-3 атомами углерода, винилом, аллилом, трифторметилом, метилсульфонилоксигруппой, 2-(диметиламино)этоксигруппой, гидроксилом, цианогруппой, нитрогруппой или аминогруппой, тетразолилом, фенилом, пиридинилом, тиазолилом или фурилом, при этом заместители могут быть одинаковыми или разными и исключено многократное замещение с помощью указанных последними пяти заместителей,

$A$  означает связь или связанный через карбонильную группу с  $NR^3R^4$ -группой общей формулы (I) двухвалентный остаток формулы (III)



где  $R^8$  и  $R^9$  вместе означают н-пропиленовую группу или

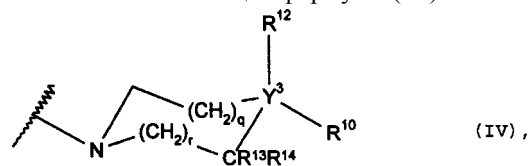
$R^8$  означает атом водорода или метил и

$R^9$  означает атом водорода или неразветвленный алкил с 1-4 атомами углерода, который на конце может быть замещен аминогруппой, метиламиногруппой, диметиламиногруппой, аминоминометиламиногруппой или аминокарбониламиногруппой, причем в вышеуказанных заместителях связанный с атомом азота атом водорода может быть заменен защитной группой, например фенилметоксикарбонилем или трет.-бутилоксикарбонилем,

$R^3$  означает атом водорода или алкил с 1-4 атомами углерода, незамещенный или на конце замещенный аминогруппой, метиламиногруппой, диметиламиногруппой или 4-(1-пиперидинил)-1-пиперидинилом,

$R^4$  означает атом водорода, метил или этил или

$R^3$  и  $R^4$  вместе с включенным атомом азота означают остаток общей формулы (IV)



$Y^3$  означает атом углерода или, если  $R^{12}$  представляет собой свободную электронную пару, также атом азота;

$r$  означает число 1;

$q$  означает число 1;

$R^{10}$  означает атом водорода, алкил, диалкиламиногруппу, аминоалкил, алкиламиноалкил, диалкиламиноалкил, фениламинокарбониламиногруппу, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилметил, карбоксиметил, карбоксил или циклоалкил с 4-7 атомами углерода в цикле, бензол, пиридинилкарбонил, фенил, пиридинил и диазинил, которые в углеродном скелете могут быть замещены атомом фтора, хлора или брома, ацетилом, метилом, этилом, метоксигруппой или диметиламиноалкилом с 1-4 атомами углерода в алкильной части, незамещенным или замещенным в алкильном остатке гидроксилом, связанный через атом азота 1,3-дигидро-2-оксо-2Н-имидазолил, который может быть конденсирован по двойной связи с бензольным или пиридиновым кольцом, 1-пирролидинил, 1-пиперидинил, 4-(диметиламино)-1-пиперидинил, 4-пиперидинил или 4-морфолинил, причем атом азота 4-пиперидинила может быть замещен алканойлом или алкилом соответственно с 1-7 атомами углерода, бензойлом, метилсульфонилом, 3-карбоксипропионом, циклопропилметилом, алкоксикарбонилметилом, карбок-

симетилом или защитной группой, например фенилметоксикарбонил или трет.-бутилоксикарбонил, гексагидро-1Н-1-азепинил, 8-метил-8-азабицикло-[3,2,1]окт-3-ил, 4-алкил-1-пиперазинил, гексагидро-4-алкил-1Н-1,4-дiazепин-1-ил, 1-алкил-4-пиперидинилкарбонил или 4-алкил-1-пиперазинилкарбонил, или

$R^{10}$  вместе с  $R^{12}$  и  $Y^3$  означает пятичленный циклоалифатический остаток, в котором одна метиленовая группа может быть заменена иминогруппой или метилиминогруппой,

$R^{12}$  означает атом водорода, алкил с одним или двумя атомами углерода, который на конце может быть замещен 1-пирролидинилом, 1-пиперидинилом или 4-метил-1-пиперазинилом, метоксикарбонил, этоксикарбонил, цианогруппу, свободную электронную пару, если  $Y^3$  представляет собой атом азота, каждый из  $R^{13}$  и  $R^{14}$  означает атом водорода;

или, если  $Y^3$  означает атом углерода, то  $R^{12}$  вместе с  $R^{14}$  также означает дальнейшую углерод-углеродную связь, причем  $R^{10}$  имеет вышеуказанное значение и  $R^{13}$  представляет собой атом водорода; или, если  $Y^3$  означает атом углерода, то  $R^{12}$  вместе с  $R^{14}$  также означает дальнейшую углерод-углеродную связь и  $R^{10}$  вместе с  $R^{13}$  и включенной двойной связью означает приконденсированную через пятичленный цикл индольную группу,

причем все вышеуказанные алкильные группы, а также имеющиеся в других указанных остатках алкильные группы, если не указано ничего другого, могут содержать 1-3 атома углерода,

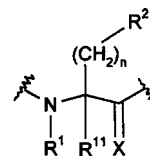
при условии, что А не означает связь, если R означает неразветвленный алкил с 1-3 атомами углерода, незамещенный или на конце замещенный арилом из числа фенила, 1-нафтила и 2-нафтила, незамещенных или замещенных атомом фтора, хлора или брома, метилом, метокси-группой, амино- или ацетиламиногруппой, X означает атом кислорода, Z означает метилиминогруппу, m означает число 0, n означает число 1,

$R^2$  означает арил из числа фенила, 1-нафтила и 2-нафтила, незамещенных или моно-, ди- или тризамещенных атомами фтора, хлора или брома, неразветвленным или разветвленным алкилом с 1-5 атомами углерода, алкокси-группой с 1-3 атомами углерода, трифторметилом, гидроксилом, нитро-, амино- или цианогруппой, при этом заместители могут быть одинаковыми или различными,

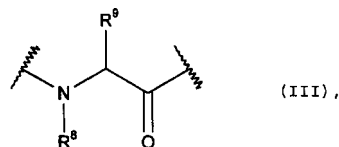
$R^3$  означает алкил с 1-4 атомами углерода, замещенный на конце аминогруппой, и

$R^4$  и  $R^{11}$  означают атом водорода, их таутомеры, диастереомеры, энантиомеры и соли.

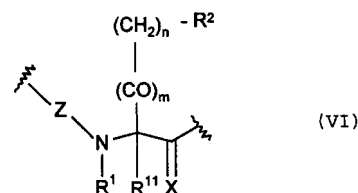
2. Модифицированные аминокислоты общей формулы (I) по п.1, в которых частичная аминокислотная структура формулы (V)



имеет D-, соответственно (R)-конфигурацию и в отношении возможно имеющейся в остатке А частичной аминокислотной структуры формулы (III)



имеет L-, соответственно (S)-конфигурацию, или в которых частичная структура формулы (VI)



в пространственном отношении аналогична частичной структуре формулы (V) в (R)-конфигурации.

3. Модифицированные аминокислоты общей формулы (I) по п.1 или 2, выбранные из группы, включающей

(А) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,

(Б) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(2,3,4,5-тетрагидро-2(1Н)-оксо-1,3-бензодиазепин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин,

(Г) 1-[N<sup>2</sup>-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперидин,

(Д) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,

(Е) 1-[N<sup>2</sup>-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,

(Ж) 1-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксоиено[3,4-d]-пиримидин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин,

(З) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(2,4-дигидро-5-фенил-3(3Н)-оксо-1,2,4-триазол-2-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин,

(И) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(2,4-дигидро-5-фенил-3(3Н)-оксо-1,2,4-триазол-2-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин,

(К) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(2,4-дигидро-5-фенил-3(3Н)-оксо-1,2,4-триазол-2-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперазин,  
 (Л) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксотиено[3,2-d]пиримидин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин,  
 (М) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-4-[3-(трифторметил)фенил]-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил]-1-пиперидинил]-D-фенилаланил]-4-(1-этил-4-пиперидинил)пиперидин,  
 (Н) 1-[N-[[4-(1,3-дигидро-4-[3-(трифторметил)фенил]-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-3-(4-пиридинил)-D,L-аланил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,  
 (О) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-гексил-4-пиперидинил)пиперидин,  
 (П) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-циклопропилметил-4-пиперидинил)пиперидин,  
 (Р) 1-[1N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-3-(2-метил-4-тиазолил)-D,L-аланил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,  
 (С) 1-[N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-3-этилен-D,L-фенилаланил]-4-(гексагидро-1Н-1-азепинил)пиперидин,  
 (Т) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[(4-окси-3,5-диметилфенил)метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин,  
 (У) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(4-фторфенил)-1-оксобутил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,  
 (Ф) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[N-(аминокарбонил)-N-фениламино]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин,  
 (Х) амид 4-амино-3,5-дибром-N<sup>2</sup>-[[4-(1,3-дигидро-2(2Н)оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-N-метил-N-[3-(4-метил-1-пиперазинил)пропил]-D-фенилаланина,  
 (Ц) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(5-метокси-4-пиримидинил)пиперазин,  
 (Ш) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,1-диоксидо-3(4Н)-оксо-1,2,4-бензотиадазин-2-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин,  
 (Щ) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(2(1Н)-оксохинолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин,  
 (Ы) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохинолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[3-(диметиламино)пропил]пиперазин,

(Э) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(4-метил-1-пиперазинил)пиперидин,  
 (Ю) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[(1-метил-4-пиперидинил)карбонил]пиперазин,  
 (Я) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил]-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[(1-метил-4-пиперазинил)карбонил]пиперазин,  
 (АА) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[4-(диметиламино)бутил]фенил]пиперазин,  
 (АБ) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-[4-(диметиламино)-1-пиперидинил]пиперидин,  
 (АВ) 1-[N<sup>2</sup>-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-N'-метил-D-триптил]-4-(4-метил-1-пиперазинил)пиперидин,  
 (АГ) 1-[N<sup>2</sup>-[[4-(1,3-дигидро-4-фенил-2(2Н)-оксоимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-N'-(1,1-диметилэтоксикарбонил)-D-триптил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин,  
 (АД) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[(3,5-дибром-4-метилфенил)метил]-1,4-диоксобутил]-4-(4-метил-1-пиперазинил)пиперидин,  
 (АЕ) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[(3,5-дибром-4-метоксифенил)метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин,  
 (АЖ) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-дигидро-2(1Н)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-2-[(3,4-дибромфенил)метил]-1,4-диоксобутил]-4-(4-метил-1-пиперазинил)пиперидин,  
 (АЗ) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(3-метоксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,  
 (АИ) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[[2-(3-метоксифенил)этил]амино]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-аргинил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,  
 (АК) 1-[N<sup>2</sup>-[N-[[4-(1,3-дигидро-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-3,5-дибром-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,  
 (АЛ) амид 3,5-дибром-N<sup>2</sup>-[[4-(1,3-дигидро-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-N,N-диэтил-D-тирозина,  
 (АМ) амид 3,5-дибром-N<sup>2</sup>-[[4-(1,3-дигидро-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-N-[(4-диметиламино)бутил]-D-тирозина,  
 (АН) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-6-окси-2(2Н)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин,

(АО) 1-[N<sup>2</sup>-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(1,3-дигидро-2(2H)-оксобензимидазол-1-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-диметил-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,

(АП) 1-[N<sup>2</sup>-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-диметил-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,

(АР) (R,S)-1-[2-(4-амино-3,5-дибромбензоил)-4-[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]-4-оксобутил]-4-(1-пиридинил)пиперидин,

(АС) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2,2-диоксидо-2,1,3-бензотиадазин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиридинил)пиперидин,

(АТ) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-[1,3-дигидро-2(2H)-оксиимидазо[4,5-с]хинолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-[4-(1-пиперидинил)карбонил]пиперидин и

(АУ) (R,S)-1-[[4-(2,4-дигидро-5-фенил-3(3H)-оксотриазол-2-ил)-1-пиперидинил]-2-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-1,4-диоксобутил]-4-(1-метил-4-пиперидинил)пиперидин, их таутомеры, диастереомеры, энантиомеры, смеси и их соли.

4. Модифицированные аминокислоты общей формулы (I) по п.1 или 2, выбранные из группы, включающей

(А) 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-дибром-N-[[4-(3,4-дигидро-2(1H)-оксохиназолин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-тирозил]-L-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин,

(Б) 1-[4-амино-3,5-дибром-N-[[4-(2,3,4,5-тетрагидро-2(1H)-оксо-1,3-бензодиазепин-3-ил)-1-пиперидинил]карбонил]-D-фенилаланил]-4-(1-пиперидинил)пиперидин, их таутомеры, диастереомеры, энантиомеры, смеси и их соли.

5. Модифицированные аминокислоты общей формулы (I) по одному из пп.1-4, представляющие собой физиологически приемлемые соли с неорганическими или органическими кислотами или основаниями.

6. Лекарственное средство, содержащее соединение по любому из пп.1-4 или физиологически приемлемую соль по п.5, в случае необходимости, наряду с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

