ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛУТАРИМИДОВ, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

Изобретение относится к новым биологически активным соединениям - производным глутаримидов или их фармацевтически приемлемым солям, их применению в качестве средств для профилактики и лечения заболеваний верхних дыхательных путей, а также к способам получения предлагаемых соединений.

Уровень техники

Хронические заболевания верхних дыхательных путей принадлежат к наиболее распространенным заболеваниям у детей и взрослых по всему миру. К хроническим заболеваниям верхних дыхательных путей относят, в частности, риносинусит.

Риносинусит (РС) предтавляет собой воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП), проблема которого в настоящее время является одной из самых актуальных в оториноларингологии (Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al., European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. Rhinology 2007; 45; 20: 1-139). Причиной риносинусита практически всегда является застой секрета, блок естественных соустий ОНП и нарушение их аэрации, когда страдает механизм мукоцилиарного клиренса, который является важным первичным врожденным механизмом, защищающим дыхательные пути от повреждающего действия вдыхаемых загрязняющих веществ, аллергенов и возбудителей.

Острый риносинусит представляет собой частое осложнение при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ).

В настоящее время лечение риносинуситов начинают с применения кортикостероидов, т.к. они обладают выраженным противовоспалительным эффектом. Кортикостероиды применяют в качестве монотерапии или в сочетании с антибиотиками. В случае более тяжелых форм ринусинуситов применяются антибиотики. Основными кортикостероидами являются флутиказон, будесонид и мометазон. Кортикостероиды при лечении ринусинуситов назначают продолжительными курсами, что может вызвать побочные эффекты и

толерантность. Побочные эффекты, как правило, являются проявлением собственно глюкокортикоидного действия этих лекарственных средств, но в степени, превышающей физиологическую норму.

В качестве антибиотиков, как правило, назначаются антибиотики группы пенициллина (амоксициклин, пенициллин V) или непенициллиновые антибиотики (макролиды, тетрациклины) (Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al., European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. Rhinology 2007; 45; 20: 1-139).

Таким образом, необходимы новые препараты, которые позволили бы интенсифицировать лечение риносинусита и уменьшить воспалительную реакцию со снижением гнойного воспаления и глубоких повреждений в виде язвенно-некротических дефектов, а также препятствовать переходу заболевания в хроническую форму. Таким образом, целью настоящего изобретения является развитие и внедрение новых лекарственных препаратов для лечения ринусинусита.

Вирусные инфекции являются огромной проблемой для здравоохранения. Антивирусные препараты в отношении большинства опасных и особо опасных вирусных инфекций не разработаны, а существующие нередко являются токсичными для человека или обладают недостаточной эффективностью. Большинство существующих или находящихся в разработке препаратов действуют через специфическое взаимодействие с определенными вирусными белками. Такие препараты имеют ограниченный спектр действия и способствуют быстрому появлению резистентных вариантов вирусов. В системе классификации вирусов по Балтимору к IV и V классам относятся вирусы, содержащие одноцепочечную (+) или (-) РНК. К классу IV принадлежат представители рода энтеровирусов из семейства пикорнавирусов и семейство коронавирусов, а к классу V относится респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) семейства парамиксовирусов и вирус гриппа семейства ортомиксовирусов.

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

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

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

Коксакивирусная инфекция (HCXV) представляет собой большую группу заболеваний, характеризующихся выраженным клиническим полиморфизмом. Манифестация Коксакивирусной инфекции может выражаться менингитом, параличами, острыми респираторными расстройствами, пневмонией, геморрагическим конъюнктивитом, миокардитом, гепатитом, диабетом и другими синдромами. В соответствии с современной классификацией вирусов - энтеровирусы человека в составе рода Enterovirus разделены на пять видов: 1) полиовирус; 2) энтеровирус человека A; 3) энтеровирус человека B; 4) энтеровирус человека C; 5) энтеровирус человека D. Различные серотипы вируса

Коксаки вошли в следующие виды энтеровирусов: энтеровирус человека А (Коксаки А2-8, 10, 12, 14, 16); энтеровирус человека В (Коксаки А9, Коксаки В1-6); энтеровирус человека С (Коксаки А1, 11, 13, 15, 17-22, 24).

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

Первичное размножение вируса Коксаки происходит в лимфоидной ткани носоглотки и кишечника. Он вызывает локальные поражения, выражающиеся симптоматикой ОРЗ, герпангины, фарингита и др. В глотке вирус определяется до 7-х суток, а с фекалиями он экскретируется 3-4 нед (при иммунодефицитах - несколько лет). Вслед за первичным размножением наступает стадия виремии, в результате которой возбудитель проникает в органы-мишени. Для вирусов Коксаки это могут быть головной и спиной мозг, мягкие мозговые оболочки, верхние дыхательные пути, легкие, сердце, печень, кожа и др. Вирусы Коксаки В могут вызывать тяжелые генерализованные патологические процессы у новорожденных. При этом в сердце, головном и спином мозге, печени, почках возникают очаги некрозов. Вирусы вызывают развитие следующих клинических синдромов: серозный менингит (Коксаки А2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, Коксаки В1-6); острое системное заболевание детей с миокардитом и менингоэнцефалитом

(Коксаки B1-5); параличи (Коксаки A1, 2, 5, 7, 8, 9, 21, Коксаки B2-5); герпангина (Коксаки A2, 3, 4, 5, 6, 8, 10); острый фарингит (Коксаки A10, 21); контагиозный насморк (Коксаки A21, 24); поражение верхних дыхательных путей и пневмония (Коксаки A9, 16, Коксаки B2-5) (16); перикардит, миокардит (Коксаки B1-5); гепатит (Коксаки A4, 9, 20, Коксаки B5); диарея новорожденных и детей младшего возраста (Коксаки A18, 20, 21, 24); острый геморрагический конъюнктивит (Коксаки A24); ящуроподобное заболевание (Коксаки A5, 10, 16); экзантема (Коксаки A4, 5, 6, 9, 16); плевродиния (Коксаки B3, 5); сыпь (Коксаки B5); лихорадка (Коксаки B1-6). Для лечения Коксакивирусной инфекции специфические химиотерапевтические препараты отсутствуют. Осуществляется патогенетическая и симптоматическая терапия, зависящая от клинической формы болезни.

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

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

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

У младенцев и маленьких детей РСВ является основным индуктором хрипов и осложнений астмы. У взрослых пациентов, инфицированных РСВ отмечается повышенный риск развития осложнений астмы, приводящих к госпитализации, чем у здоровых пациентов (Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk

adults. N Engl J Med. 2005;352(17):1749-1759).

РСВ занимает лидирующее место по количеству смертельных исходов среди вирусных инфекций. Только в США более 2,4 млрд. долларов расходуется на лечение вирусных заболеваний нижнего респираторного тракта у детей. К первому году жизни 50-65% детей заражаются этим вирусом, и к двум годам заражаются почти 100% детей. К группе повышенного риска, помимо недоношенных новорожденных и пожилых относятся люди, имеющие заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной и иммунной систем. Основываясь на опубликованных и неопубликованных данных было подсчитано, что в мире РСВ вызывает 33,8 млн случаев эпизодических острых инфекций нижнего респираторного тракта (ИНРТ), 3,4 млн тяжелых случаев ИНРТ, требующих госпитализации и 66000-99000 смертельных случаев среди детей в возрасте до 5 лет (Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, O'Brien KL, Roca A, Wright PF, Bruce N, Chandran A, Theodoratou E, Sutanto A, Sedyaningsih ER, Ngama M, Munywoki PK, Kartasasmita C, Simoes EA, Rudan I, Weber MW, Campbell H. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. Lancet; 375: 1545-55). Только в США ежегодно в лечении нуждаются 90000 недоношенных новорожденных, 125000 госпитализированных новорожденных, более 3,5 млн детей в возрасте до 2 лет и 175000 госпитализированных взрослых (Storey S. Respiratory syncytial virus market. Nat Rev Drug Discov 2010; 9: 15-6.). Примерно у трети детей госпитализированных с острым бронхиолитом в первый год жизни возникает эпизодическая отдышка, и отмечается повышенная чувствительность к общим аллергенам (Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Kochling A, Hemmis S, Bongartz S, Stephan V. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. Eur Respir J 2002; 20: 1277-83). Эти симптомы могут повторяться в последующие годы (Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, Kjellman B. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 137-41). Бронхиолит может быть вызван также риновирусом, коронавирусом, вирусом гриппа, парагриппа и аденовирусом, однако РСВ является наиболее частой причиной госпитализации по поводу

бронхиолита среди всех перечисленных вирусов. Адаптивный иммунитет, формирующийся в результате перенесенной РСВ инфекции как у детей (с еще незрелой иммунной системой), так и у взрослых, является краткосрочным и не обеспечивает полную противовирусную защиту. Этот факт приводит к появлению реинфекций, наблюдаемых на протяжении всей жизни. В крови новорожденных в первые месяцы жизни содержатся материнские анти-РСВ антитела, однако они не защищают ребенка.

Следует отметить, что единственным химиотерапевтическим средством, оказывающим некоторый положительный эффект при инфекциях, вызываемых (+) и (-) РНК-содержащими вирусами, является рибавирин. Однако рибавирин является относительно токсичным средством, часто вызывающим анемию. Основной его особенностью является длительное депонирование в эритроцитах. В результате, следы рибавирина обнаруживаются даже через 6 месяцев после окончания курса терапии. Упоминается также о тератогенном действии рибавирина.

Вирус гриппа относится к семейству ортомиксовирусов, которое включает четыре рода: вирусы гриппа А, В и С и тоготовирусы (иногда называемые вирусом гриппа D). Человек может заразиться вирусом гриппа А, В и С типов, но только вирусы типа А вызывают пандемии, представляющие серьезную угрозу для людей. По данным ВОЗ, грипп ежегодно вызывает 3-5 миллионов случаев тяжелых заболеваний и от 250000 до 500000 смертельных случаев по всему миру.

Вирус гриппа также выделяется у больных с обострением астмы, однако число случаев составляет 1-9 % от числа других вирусов.

Два основных поверхностных гликопротеина вируса гриппа, гемагглютинин и нейраминидаза отвечают за прикрепление и освобождение вируса от клетки-хозяина и в то же время являются главной мишенью для антител. Вирусы типа А подразделяются на подтипы на основе различных комбинаций шестнадцати вариантов гемагглютинина и девяти вариантов нейраминидазы. Все известные подтипы были подтверждены для диких птиц, которые считаются естественным хозяином для вирусов гриппа А. Только три подтипа, а именно А (H1N1), А (H2N2) и А (H3N2), известны в человеческой популяции. Эти вирусы вместе с вирусами гриппа В отвечают за ежегодные

эпидемии различной степени тяжести. Разнообразие вирусов гриппа является генетически детерминированным признаком. Сегментированный РНК-геном отрицательной полярности вируса гриппа способствует обмену геномных сегментов (так называемая реассортация) между различными штаммами в процессе смешанной инфекции. Кроме того, отсутствие корректурующей активности у полимеразы вируса гриппа приводит к высокой скорости мутаций вирусных генов. Таким образом, регулярно появляются штаммы гриппа с «новыми» антигенными свойствами. Если изменение является достаточным, чтобы преодолеть уже существующий иммунитет у населения, вирус способен вызывать эпидемии. В случае, когда человеческая популяция полностью не имеет иммунитета к появившемуся варианту, вирус может легко заражать и передаваться от инфицированных к неинфицированным людям и вызвать пандемию. Перечисленные особенности определяют трудности создания эффективных противогриппозных вакцин. Известно два класса препаратов, ингибирующих М2 белок или нейраминидазу вирусов гриппа. Производные адамантана (амантадин и римантадин), действуют против гриппа А (но не В). Препараты, ингибирующие нейраминидазу - занамивир и озельтамивир. Оба типа препаратов действуют преимущественно на ранней стадии инфекции.

Наиболее распространенным способом синтеза имидов дикарбоновых кислот является метод термической циклизации, заключающийся в нагревании дикарбоновой кислоты или её производного, такого как ангидрид, диэфир и др. с первичным амином или его амидом. Выход циклических имидов обычно составляет 80%, однако, поскольку процесс ведут при высоких тепературах он может быть использован только для синтеза термически стабильных имидов [Вейганд - Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. Под ред. проф. Н. Н. Суворова. М., Химия, 1968, стр. 446].

В статье Yong Sup Lee et al., Studies on the site-selective N-acyliminium ion cyclazation: synthesis of (±)-glochidine and (±)-glochidicine. Heterocycles. Vol 37. No 1. 1994, раскрыто получение сукцинимида гистамина, сплавлением дигидрохлорида гистамина и янтарного ангидрида при нагревании исходных реагентов до 200-230°С в течение 40 минут.

В международной публикации патентой заявки WO2007/000246 описан

способ синтеза глутаримидов алкилированием пиперидин-2,6-диона и пирролидин-2,5-диона соответствующими галогенпроизводными в ДМФА, с выделением целевых замещённых имидов методом препаративной хроматографии, что неприменимо для синтеза макроколичеств.

В статье Shimotori et al, Asymmetric synthesis of δ-lactones with lipase catalyst. Flavour and Fragrance Journal. - 2007. - V. 22. - № 6. - P. 531-539, описан способ получения циклических имидов циклизацией моноамидов соответствующих дикарбоновых кислот с использованием водоотнимающего средства в качестве реагента, активирующего карбоксильную группу, такого как уксусный ангидрид.

В статье Ito et al; Chemoselective Hydrogenation of Imides Catalyzed by CpRu(PN) Complexes and Its Application to the Asymmetric Synthesis of Paroxetine. // Journal of the American Chemical Society. - 2007. - V. 129. - № 2. - P. 290-291, описан способ получения циклических имидов циклизацией моноамидов соответствующих дикарбоновых кислот с использованием водоотнимающего средства в качестве реагента, активирующего карбоксильную группу, такого как ацетилхлорид.

В статье Polniaszek, et al; Stereoselective nucleophilic additions to the carbon-nitrogen double bond. 3. Chiral acyliminium ions. // Journal of Organic Chemistry. - 1990. - V. 55. - № 1. - P. 215-223, описан способ получения циклических имидов циклизацией моноамидов соответствующих дикарбоновых кислот с использованием водоотнимающего средства в качестве реагента, активирующего карбоксильную группу, такого как карбонилдиимидазол.

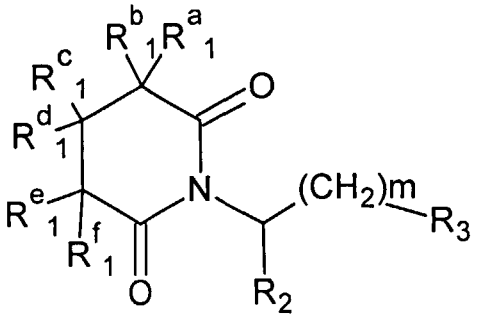
В статье Ainhoa Ardeo et al, A practical approach to the fused β-carboline system. Asymmetric synthesis of indolo[2,3-α]indolizidinones via a diastereoselective intramolecular α-amidoalkylation reaction. / Tetrahedron Letters. 2003. 44. 8445-8448. описан способ синтеза имидов из первичного амина и соответствующего ангидрида, в котром в качестве водоотнимающего средства используют избыток глутарового или янтарного ангидридов. В частности в данной статье приведена схема синтеза глутаримидотриптамина и сукцинимидотриптамина исходя из триптамина и ангидридов соответствующих кислот при кипячении в уксусной кислоте. Глутаримидотриптамин получают по этому методу с выходом 67%, сукцинимидотриптамин 81%.

В публикации международной заявки WO 2007/007054 раскрыты производные сукцинимидов и глутаримидов общей формулы (I), обладающие действием, ингибирующим метилирование ДНК в клетках, в частности, в опухолевых клетках. Раскрытые в данной публикации соединения получают реакцией сочетания аминопроизводного соединения, содержащего углеводородную цепь, с соответствующим ангидридом или кислотой или эфиром, с последующим, если необходимо, закрытием кольца, необязательно в присутствии основания.

Таким образом, целью настоящего изобретения является создание новых нетоксичных производных глутаримидов, эффективных для лечения заболеваний верхних дыхательных путей.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к производным глутаримидов общей формулы I:



где

m представляет собой целое число от 0 до 2;

R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1, каждый независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил; -NH_2, -NHC_1-C_6 алкил, гидроксигруппу, C_1-C_6 алкокси;

R_2 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, группу -C(O)OH, -$C(O)OC_1$-C_6 алкил;

R_3 представляет собой:

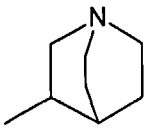
1) 5-членную насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 гетороатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенную от 1 до 3 замесителей, выбранных из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, группы -C(O)OH, группы -$C(O)OC_1$-C_6 алкил, группы -$NHC(O)C_1$-C_6 алкил, фенила или пиридинила;

2) 6-членную насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 гетороатома, выбранных из N и O, необязательно замещенную группой, выбранной из галогена, C_1-C_6 алкила;

3) 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетороатомов, выбранных из N и S, необязательно замещенную 1 или 2 замесителями, выбранныи из C_1-C_6 алкила, конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической или гетероциклической группой, содержащей атом азота, необязательно замещенной одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксигруппы, галогена или C_1-C_6 алкила;

4) 6-членную ненасыщенную циклическую или гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 атома N, конденсированную с 5 или 6-членной ненасыщенной гетероциклической группой, содержащейот 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и S;

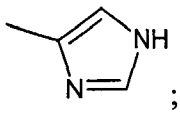
5) группу формулы



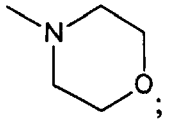
или его фармацевтически приемлемые соли,

при условии, что соединение не является соединением, в котором:

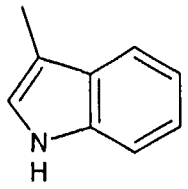
когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой -C(O)OCH_3, R_3 не является:


;

когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:

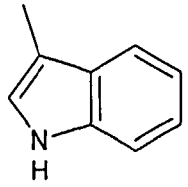

;

когда m=1, R^a_1 представляет собой аминогруппу, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляет собой водород или R^e_1 представляет собой аминогруппу, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^f_1 представляет собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:



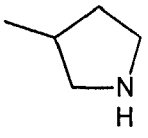
;

когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:



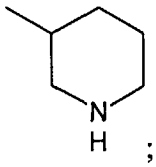
;

когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:



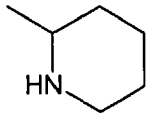
;

когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:



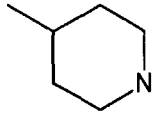
;

когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:



;

когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:

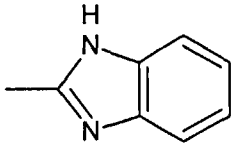


;

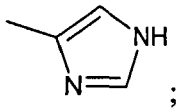
когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:

;

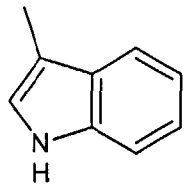
когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:


;

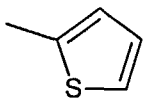
когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой -C(O)OH, R_3 не является:


;

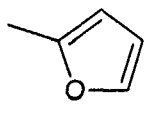
когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой -C(O)OH, R_3 не является:


;

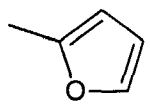
когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:


;

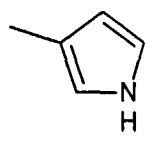
когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:


;

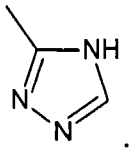
когда m=2, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:


;

когда m=2, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:


;

когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:



.

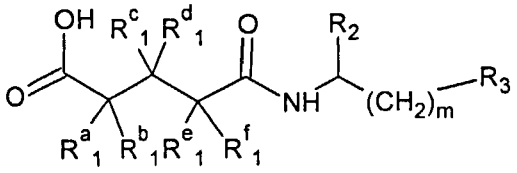
Настоящее изобретение также относится к лекарственному средству для лечения заболеваний верхних дыхательных путей, представляющему собой производные глутаримидов общей формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли.

Еще одним объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция для лечения заболеваний верхних дыхательных путей, включающая эффективное количество производных глутаримидов общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобртение также относится к способу лечения заболеваний верхних дыхательных путей, включающему введение пациенту эффективного количества производных глутаримидов общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение далее относится к способу получения производных глутаримидов общей формулы I или их фармацевтически приемлемых солей нагреванием моноамида дикарбоновой кислоты общей формулы II

Формула II



где

m представляет собой целое число от 0 до 2;

R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1, каждый независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил; -NH_2, -NHC_1-C_6 алкил, гидроксигруппу, C_1-C_6 алкокси;

R_2 представляет собой водород C_1-C_6 алкил, группу -C(O)OH, -C(O)OC_1-C_6 алкил;

R_3 представляет собой:

1) 5-членную насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую

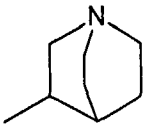
группу, содержащую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенную от 1 до 3 замесителей, выбранных из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, группы -C(O)OH, группы -C(O)OC_1-C_6 алкил, группы -NHC(O)C_1-C_6 алкил, фенила или пиридинила;

2) 6-членную насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 гетороатома, выбранных из N и O, необязательно замещенную группой, выбранной из галогена, C_1-C_6 алкила;

3) 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетороатомов, выбранных из N и S, необязательно замещенную 1 или 2 замесителями, выбранныи из C_1-C_6 алкила, конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической или гетероциклической группой, содержащей атом азота, необязательно замещенной одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксигруппы, галогена или C_1-C_6 алкила;

4) 6-членную ненасыщенную циклическую или гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 атома N, конденсированную с 5- или 6-членной ненасыщенной гетероциклической группой, содержащейот 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N или S;

5) группу формулы



с водоотнимающим агентом в органическом растворителе.

Детальное описание изобретения

Предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются соединения общей формулы I, где

m представляет собой целое число от 0 до 2;

R^a_1, R^b_1 представляет собой водород, метил, аминогруппу, гидроксигруппу;

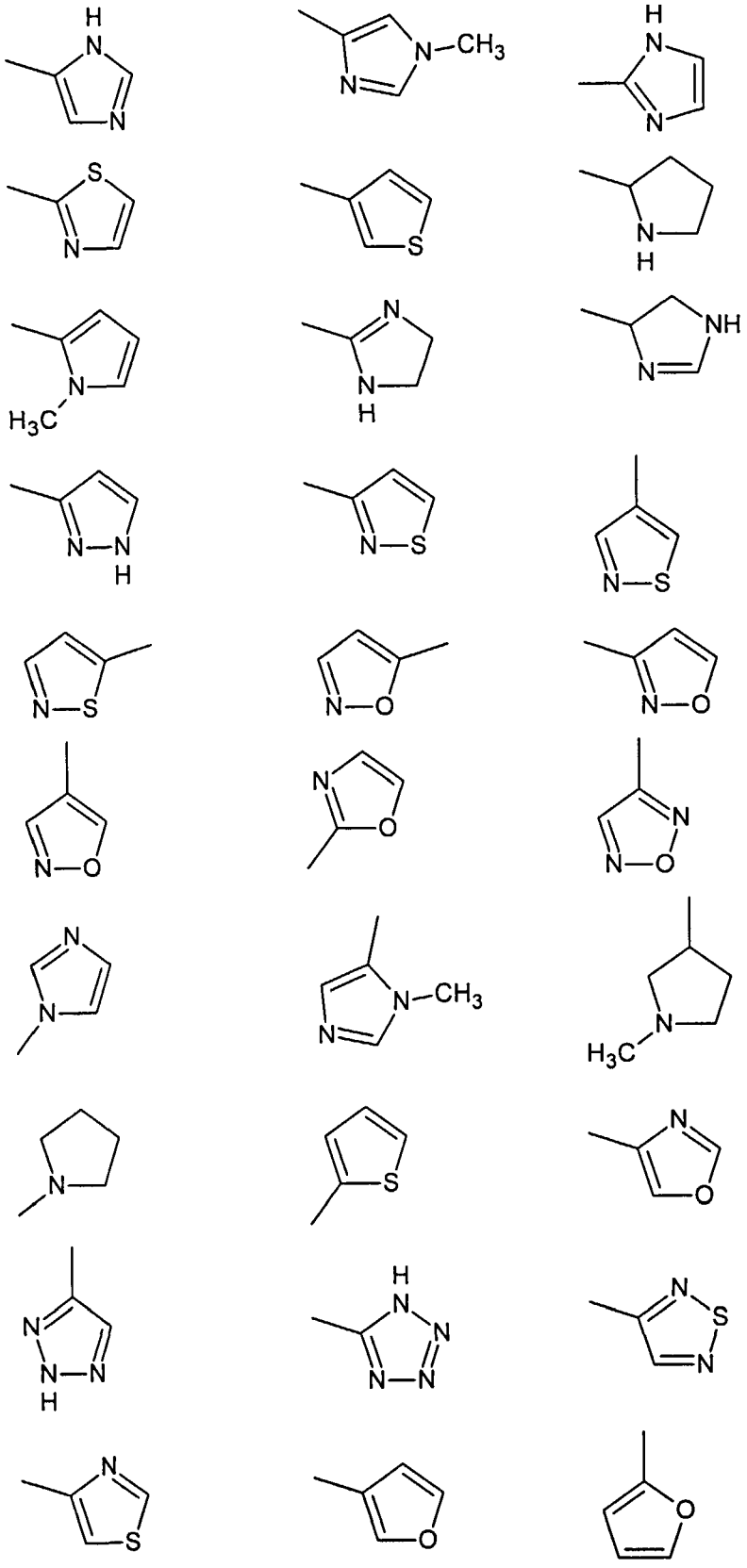
R^c_1, R^d_1 представляет собой водород, метил, аминогруппу, гидроксигруппу;

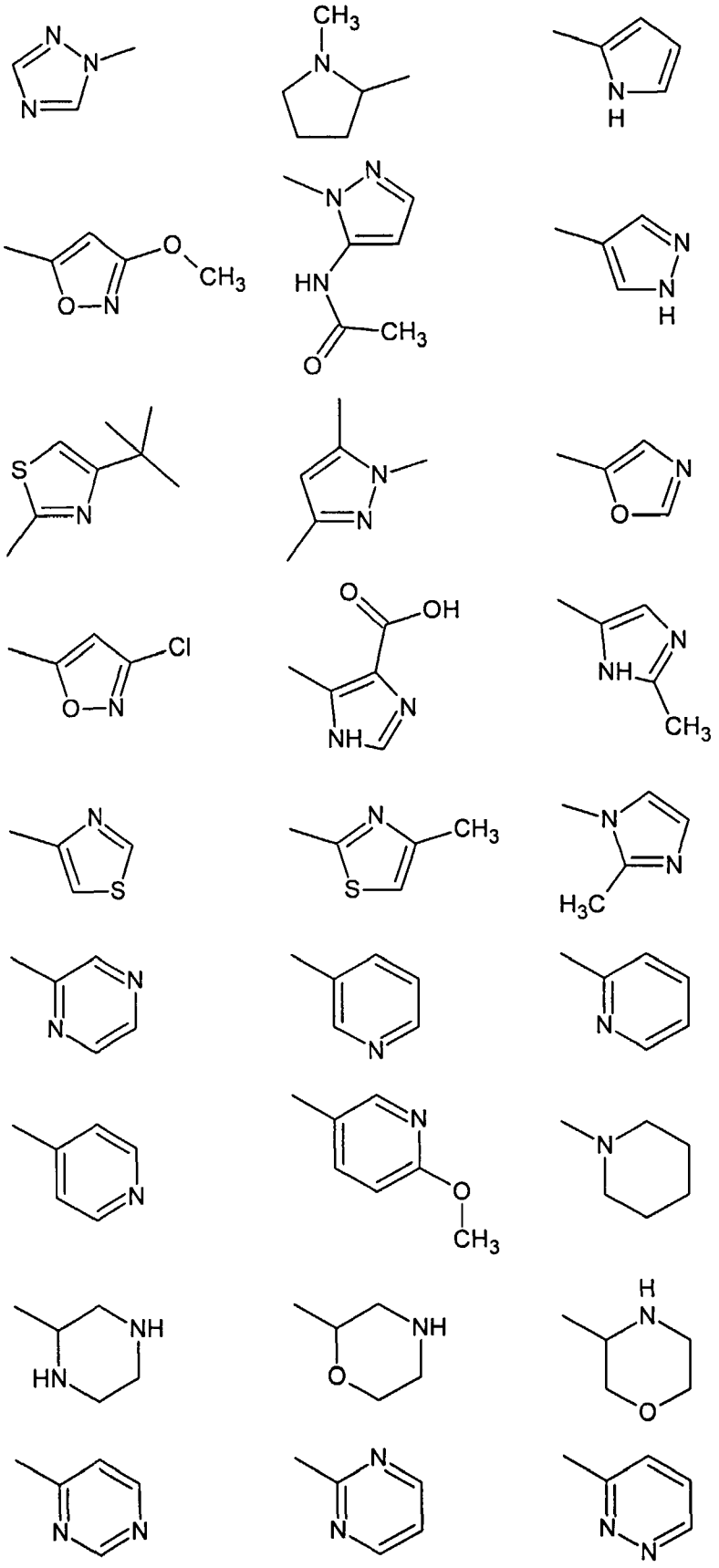
R^e_1, R^f_1 представляет собой водород, метил;

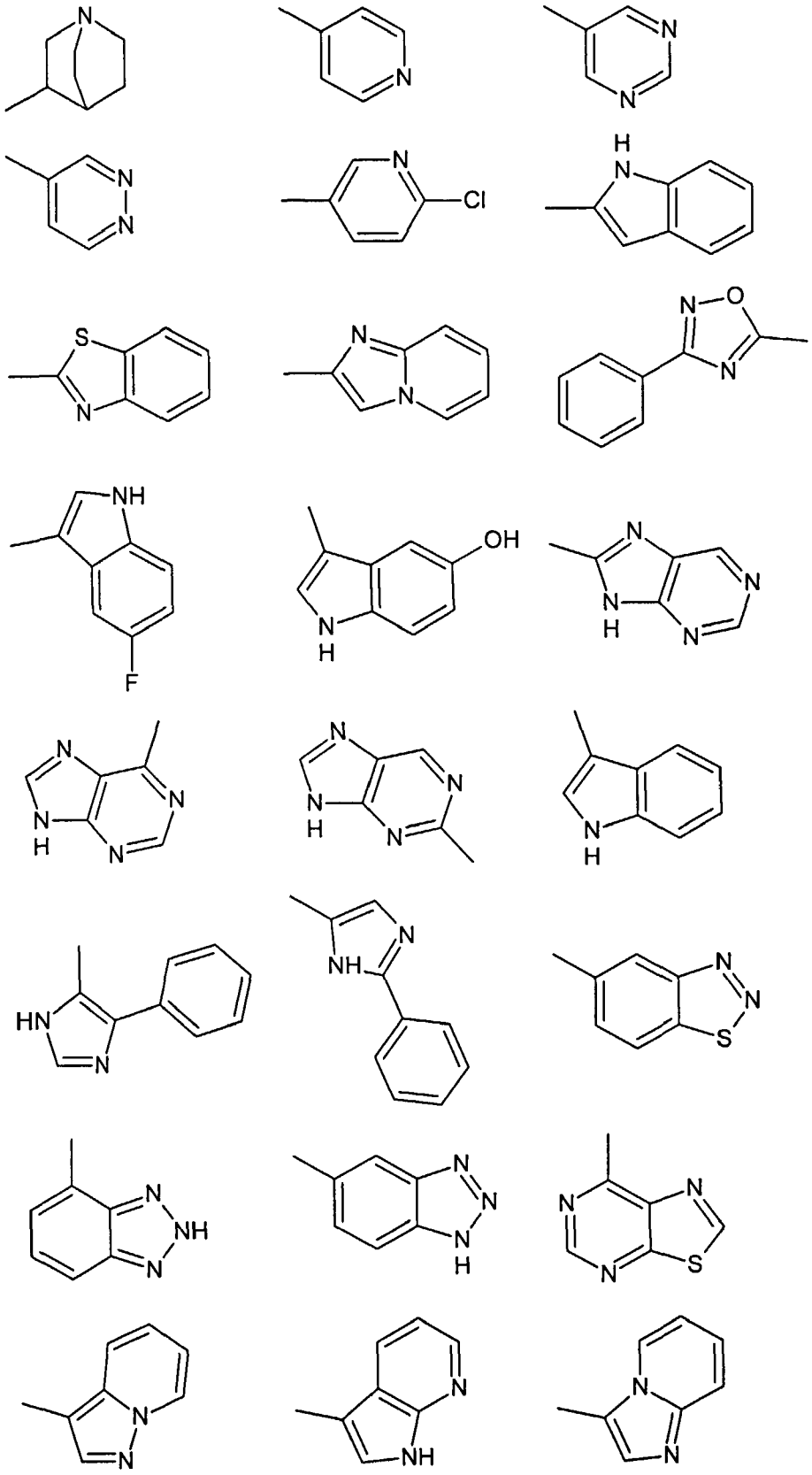
R_2 представляет собой водород, метил, карбоксильную группу, метоксикарбонил, этоксикарбонил;

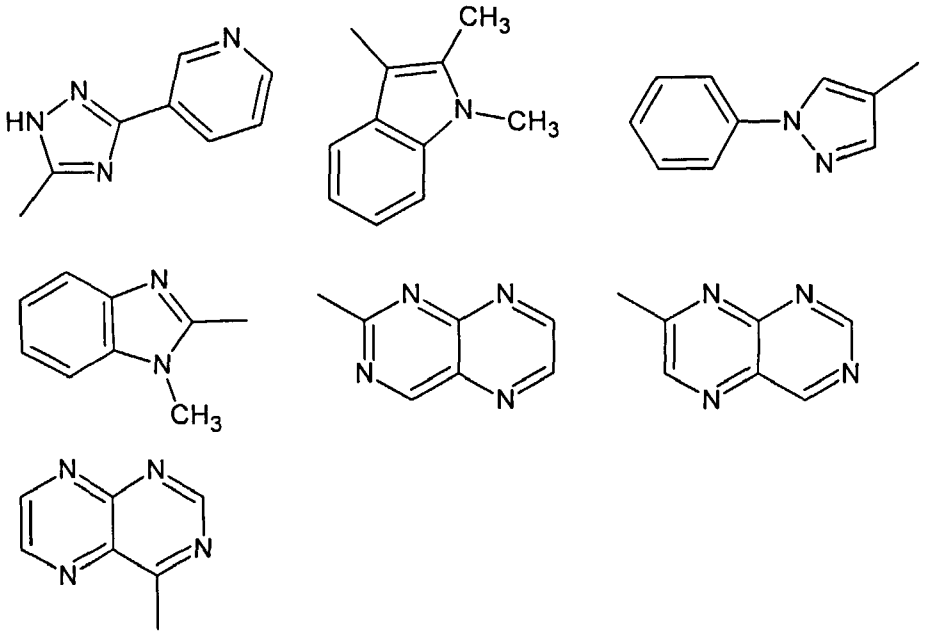
R_3 представляет собой:

группу, выбранную из:



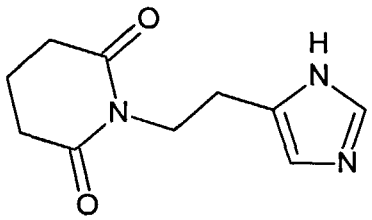
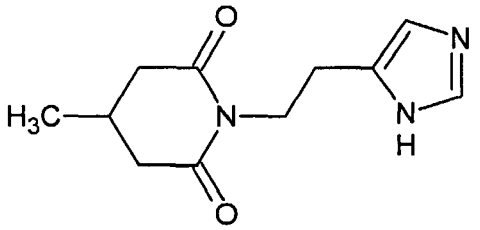
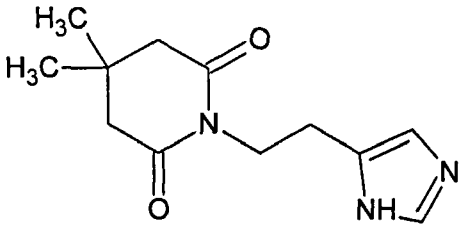


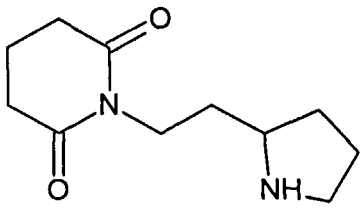
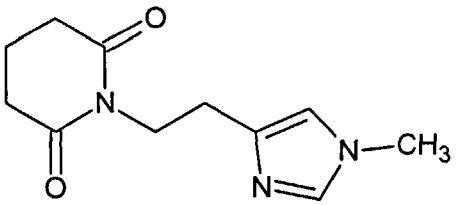
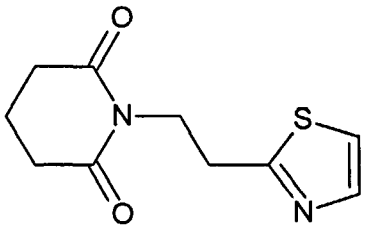
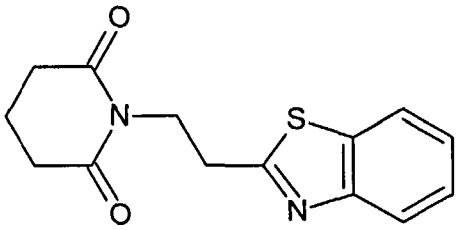
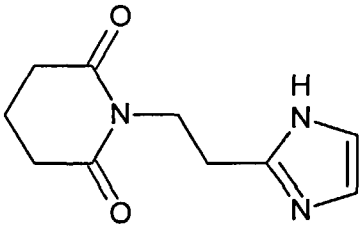
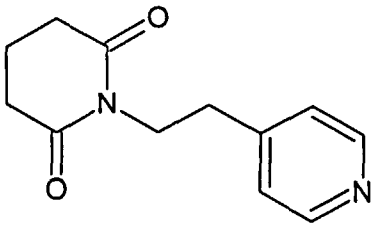
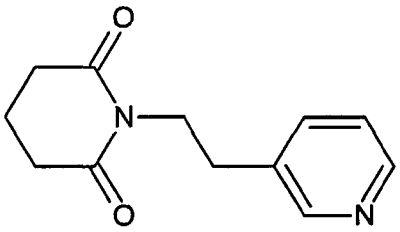


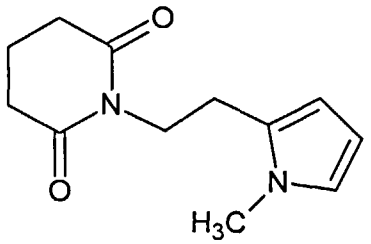
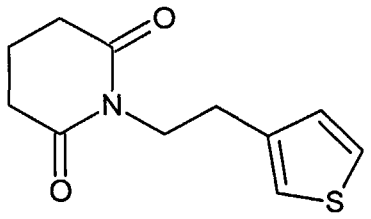
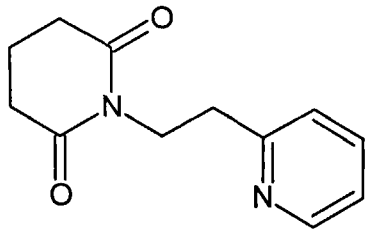
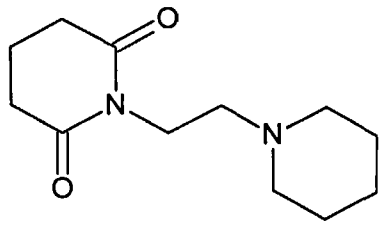
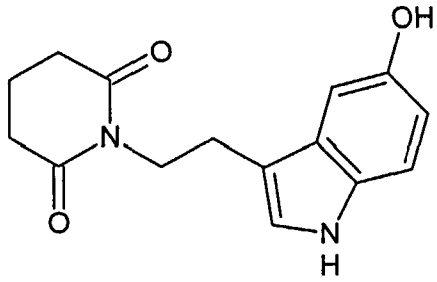
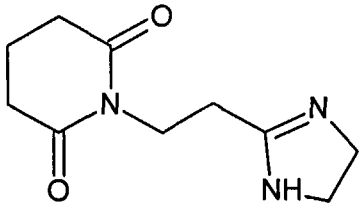
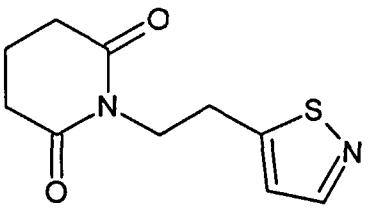


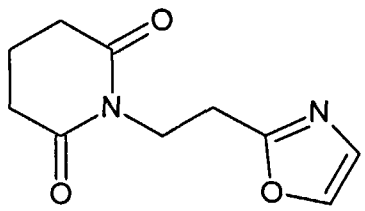
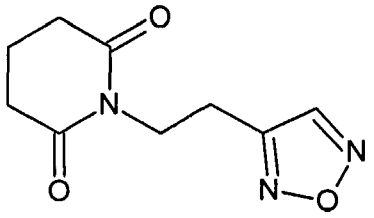
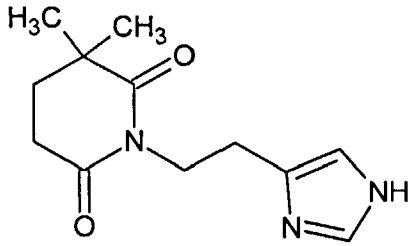
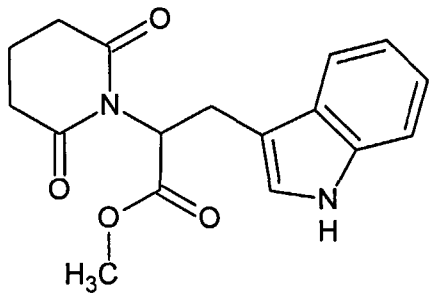
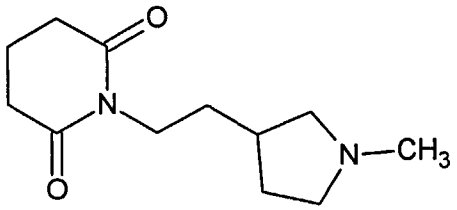
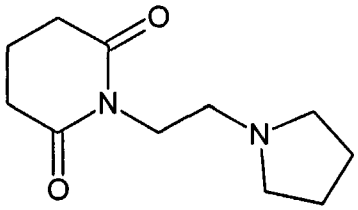
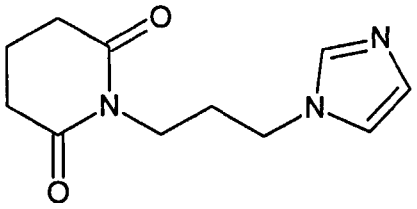
Наиболее предпочтительными соединениями настоящего изобртения являются соединения, представленные в таблице 1.

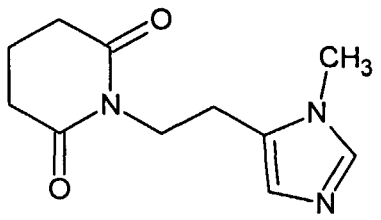
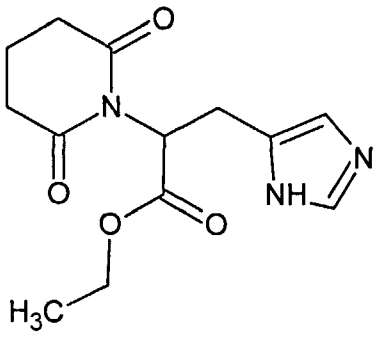
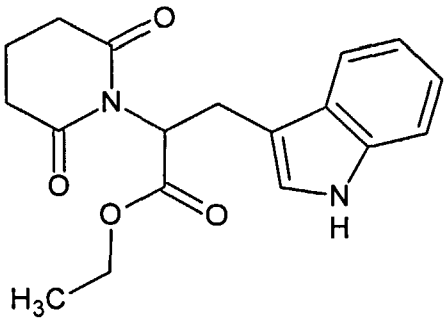
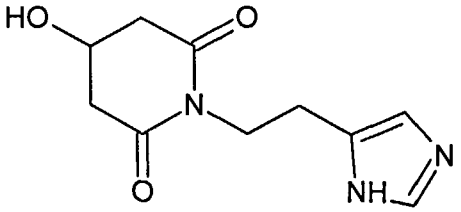
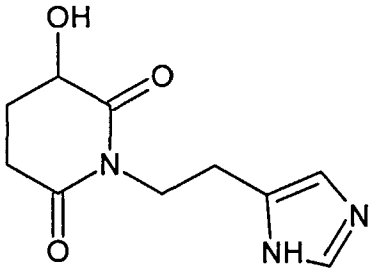
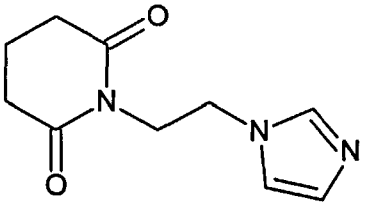
Таблица 1

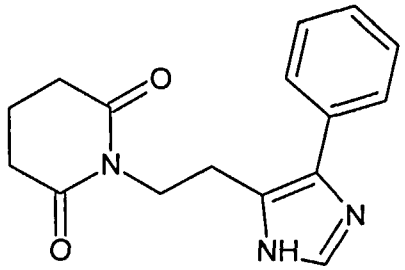
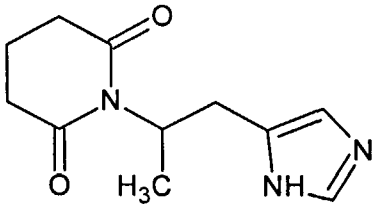
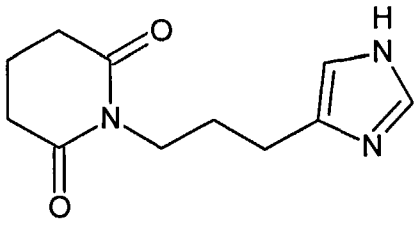
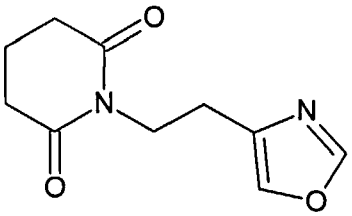
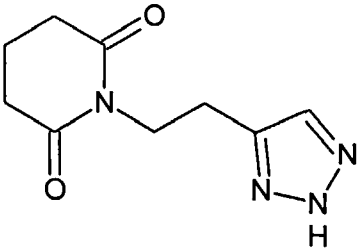
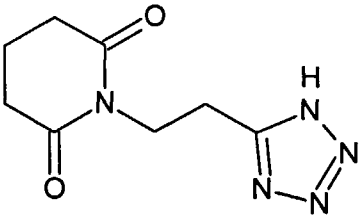
Номер соединения	Структура
1	
2	
3	

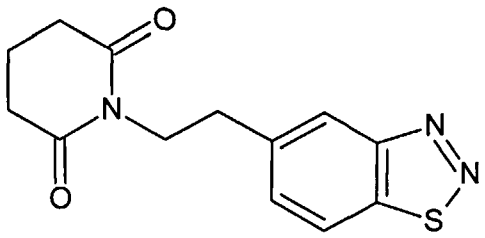
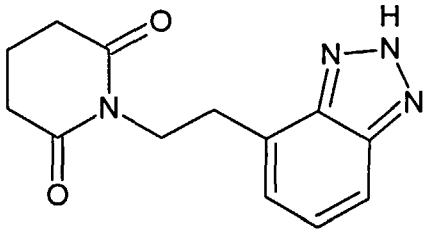
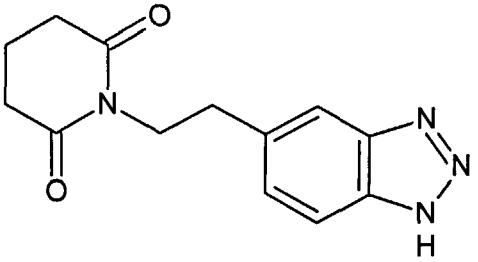
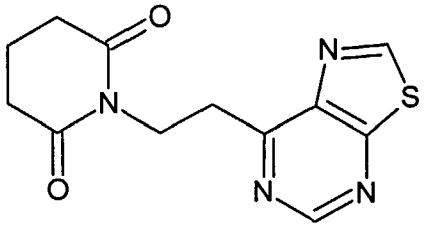
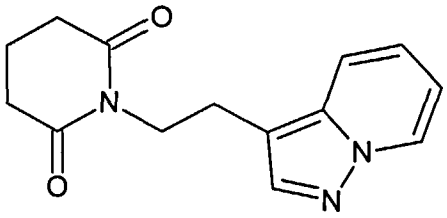
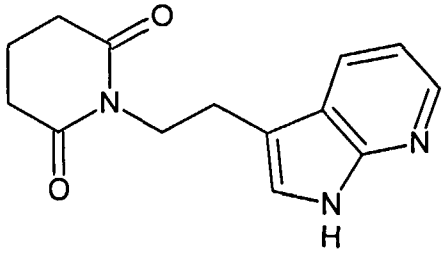
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

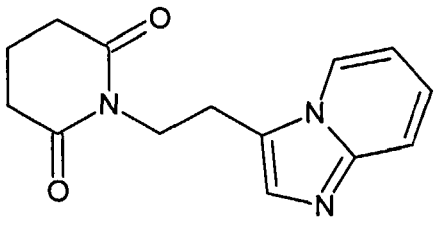
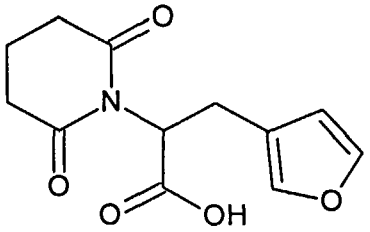
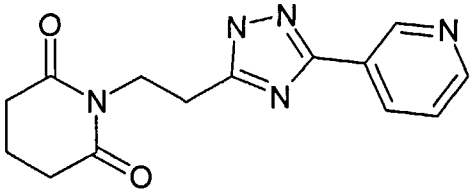
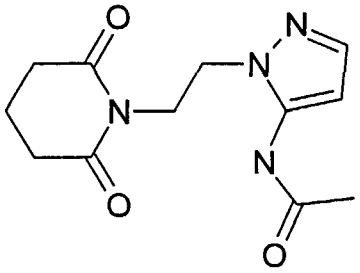
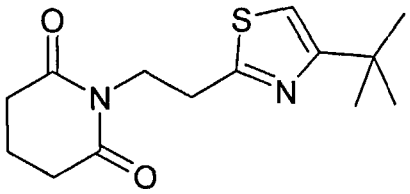
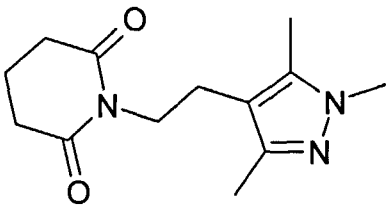
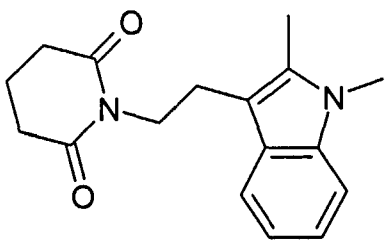
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

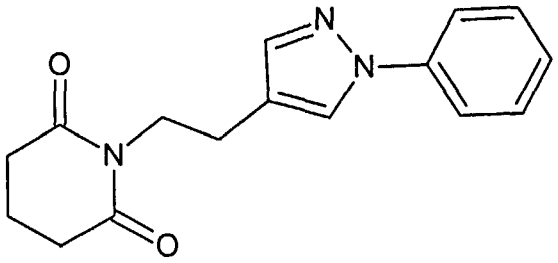
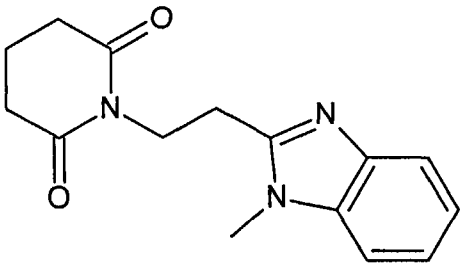
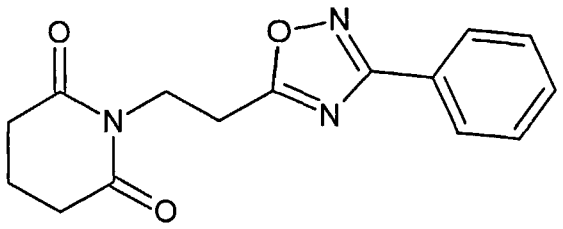
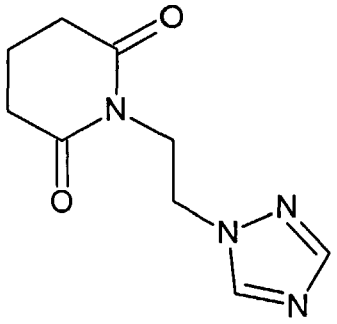
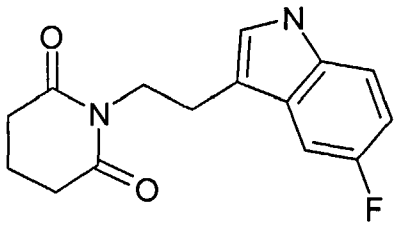
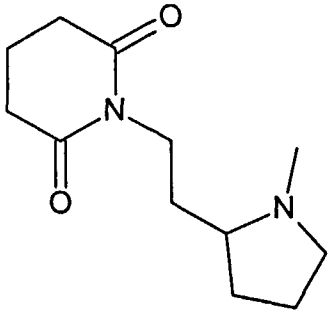
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

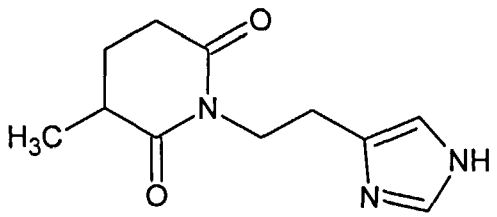
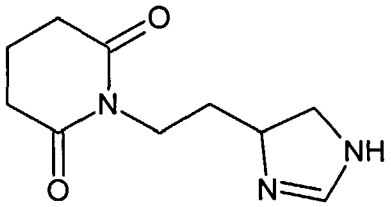
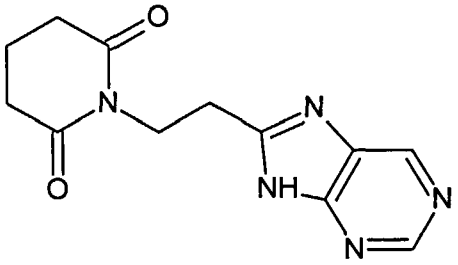
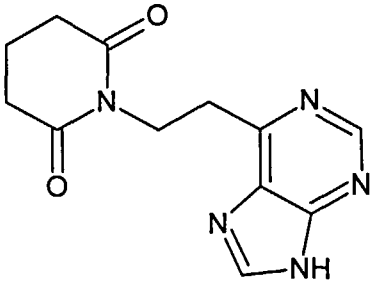
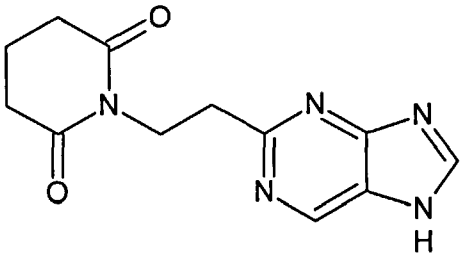
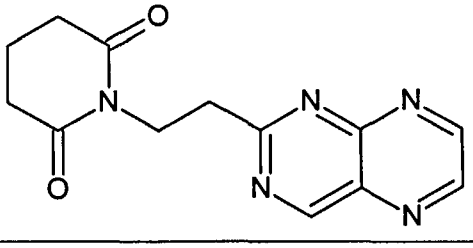
25	
26	
27	
28	
29	
30	

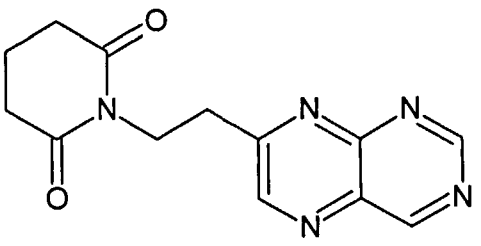
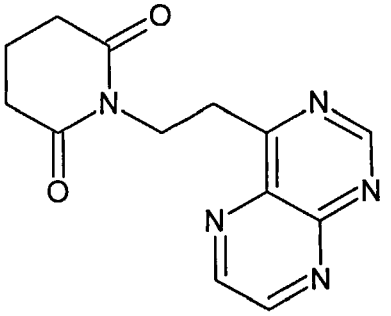
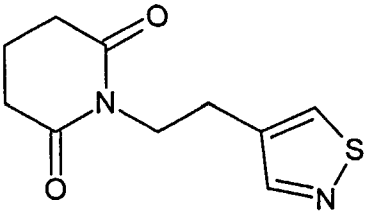
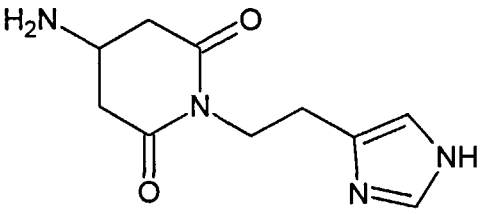
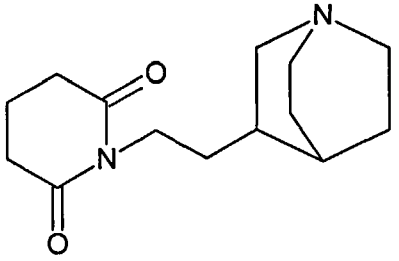
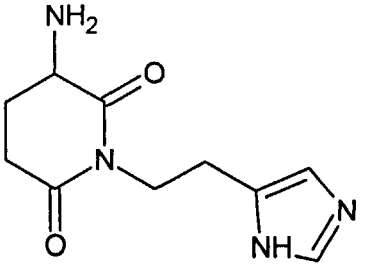
31	
32	
33	
34	
35	
36	

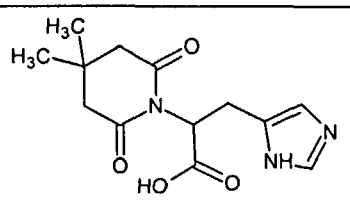
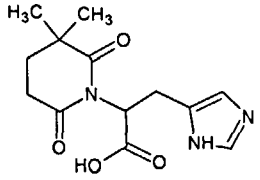
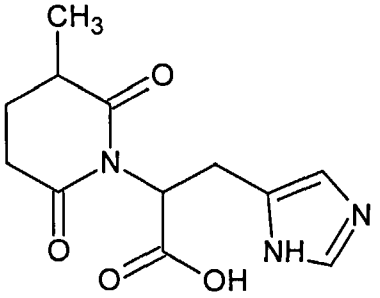
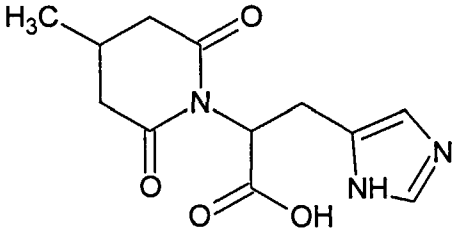
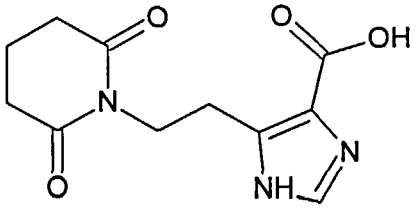
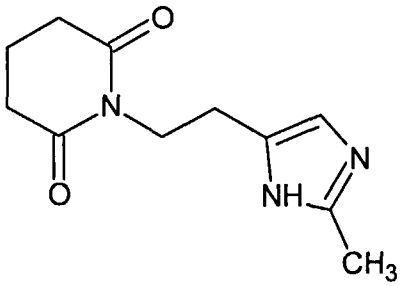
37	
38	
39	
40	
41	
42	

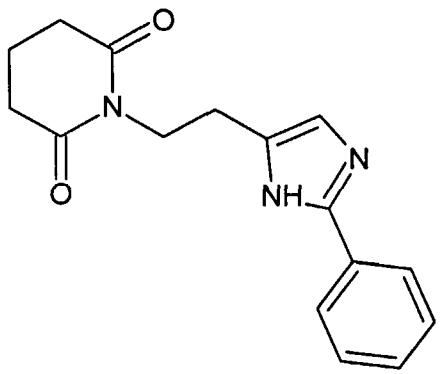
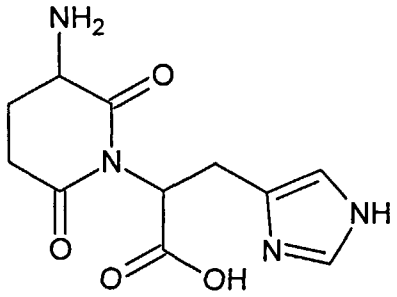
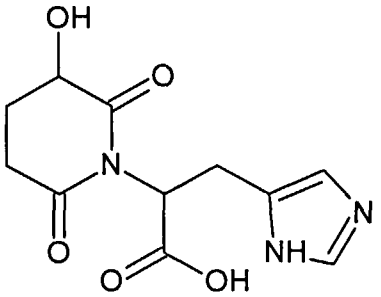
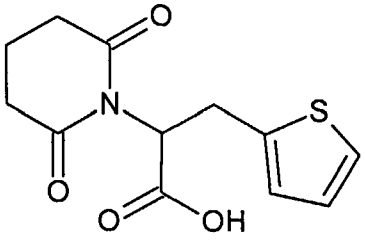
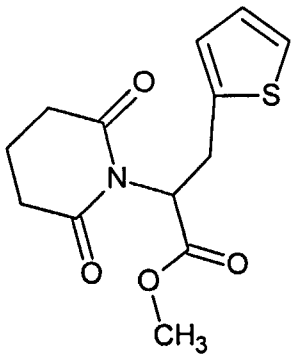
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

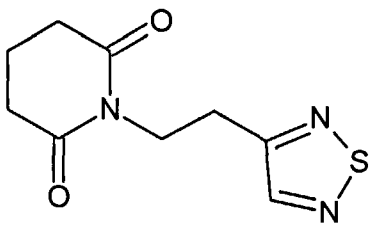
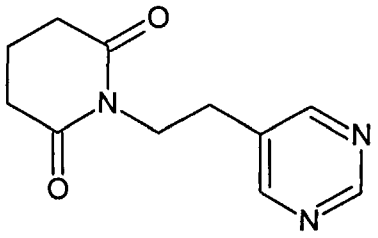
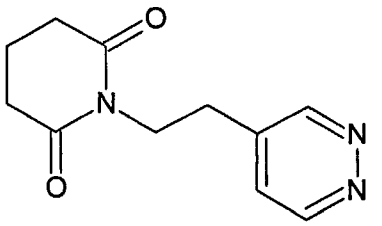
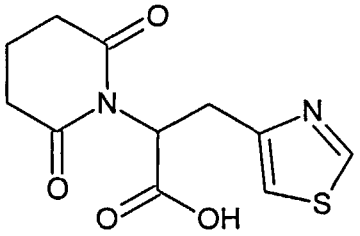
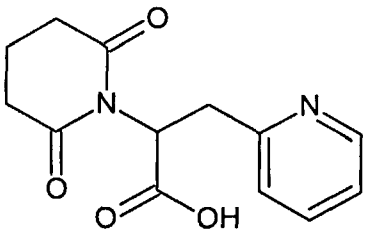
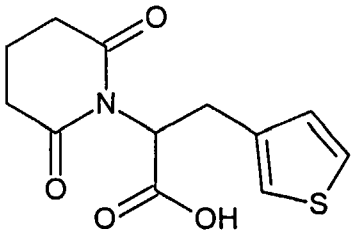
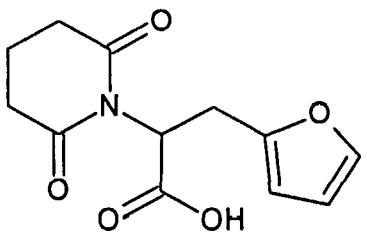
50	
51	
52	
53	
54	
55	

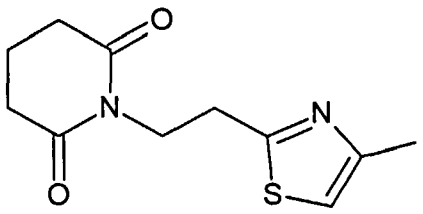
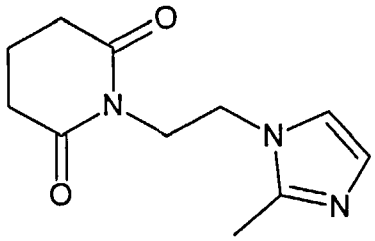
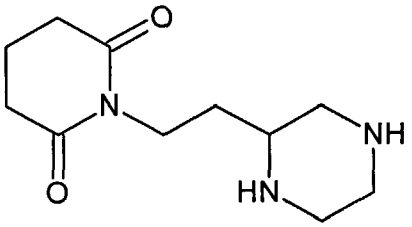
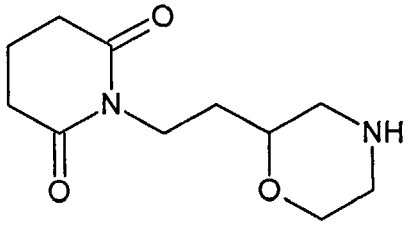
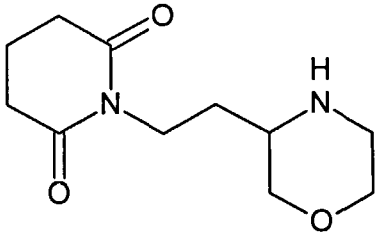
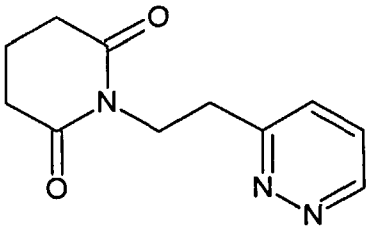
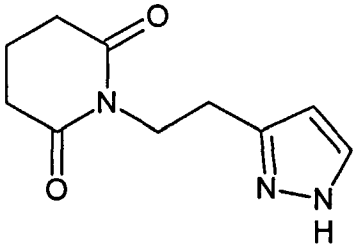
56	
57	
58	
59	
60	
61	

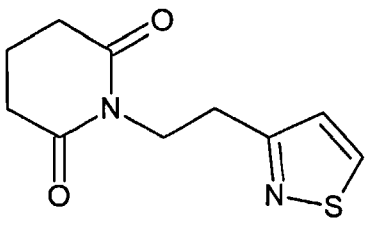
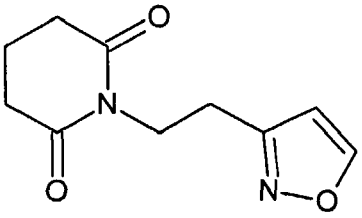
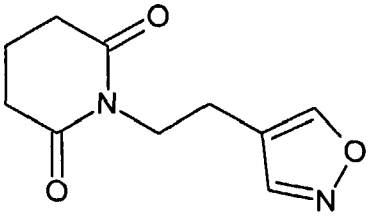
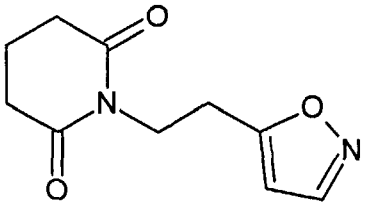
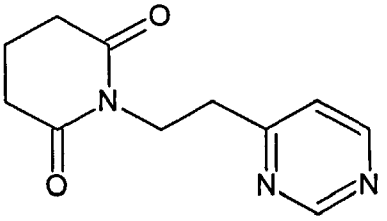
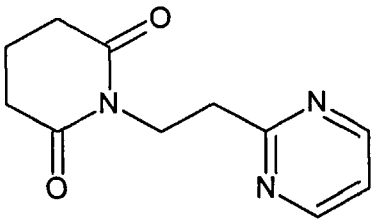
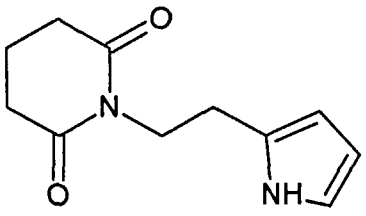
62	
63	
64	
65	
66	
67	

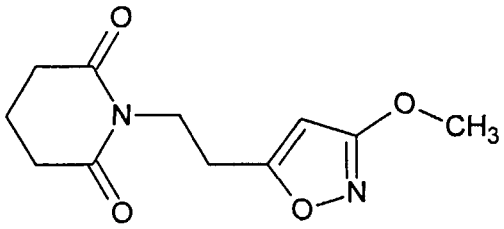
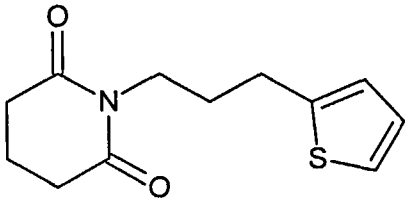
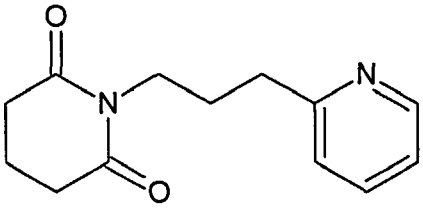
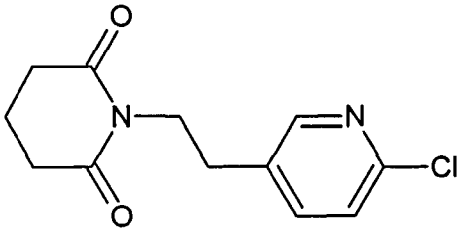
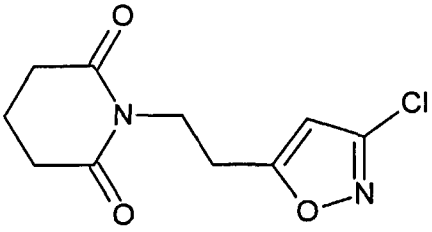
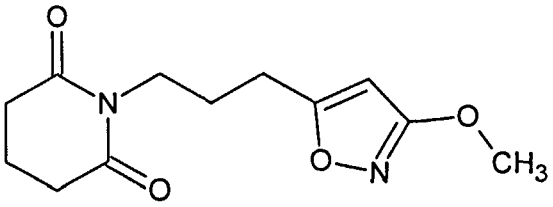
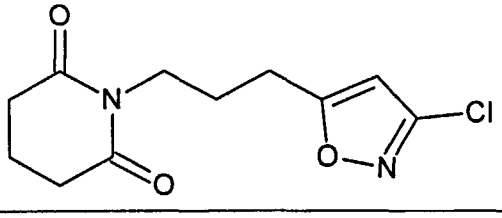
68	
69	
70	
71	
72	
73	

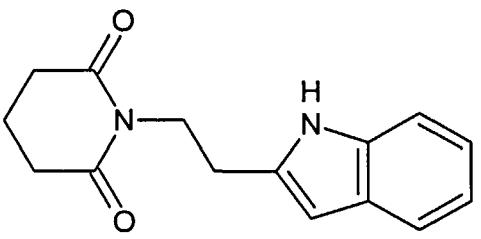
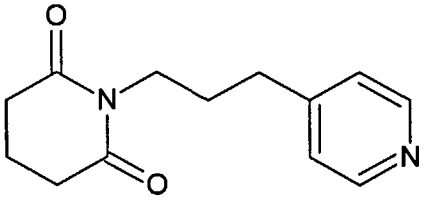
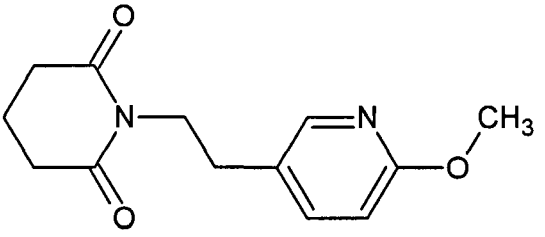
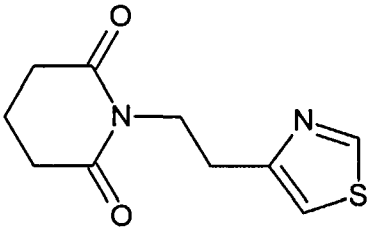
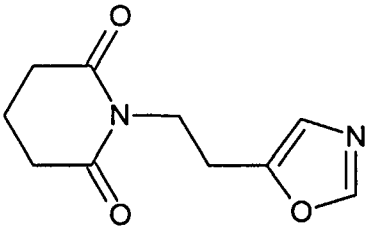
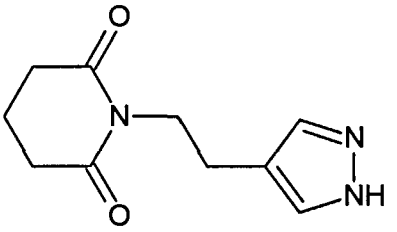
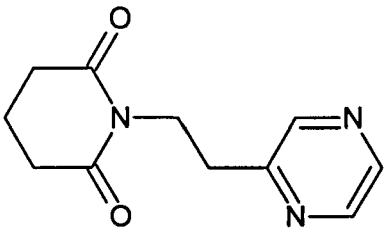
74	
75	
76	
77	
78	

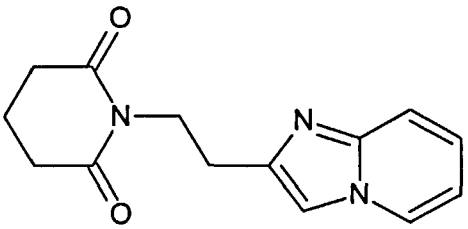
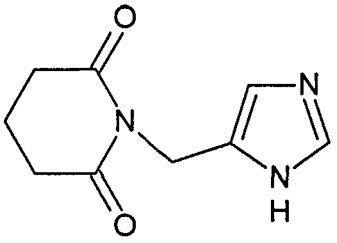
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	

86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	

93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	

100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	

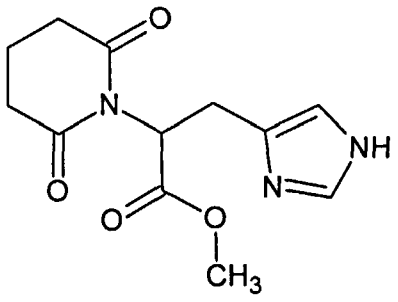
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	

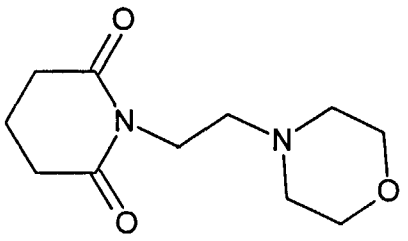
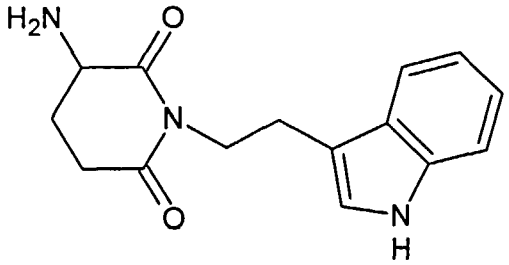
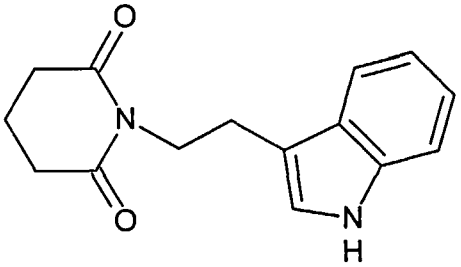
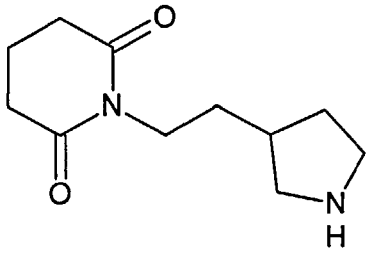
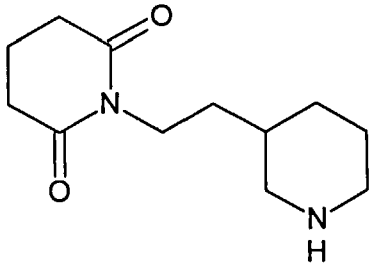
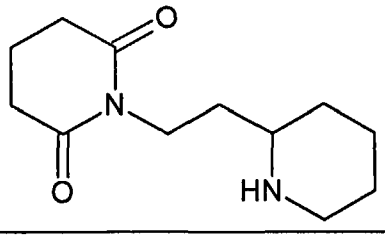
114	
115	

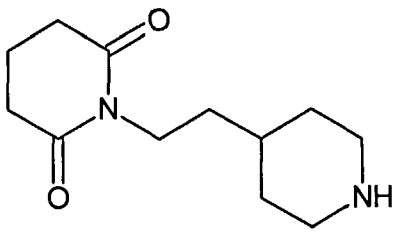
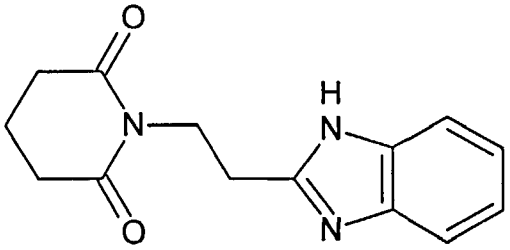
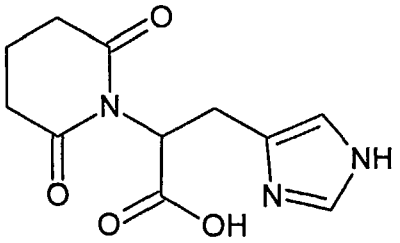
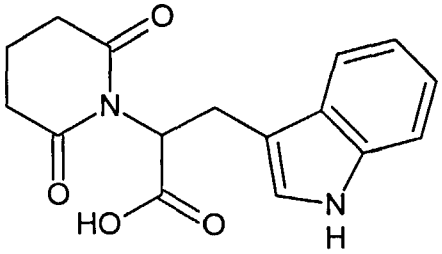
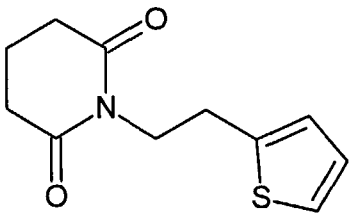
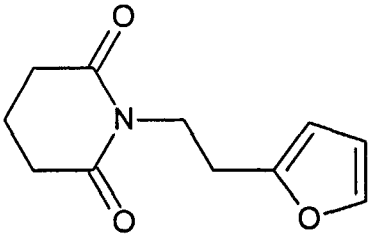
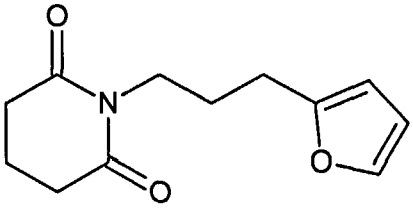
В качестве фармацевтически приемлемых солей соединений по настоящему изобретению могут быть использованы аддитивные соли органических кислот (например, формиат, ацетат, малеат, тартрат, метансульфонат, бензолсульфонат, толуолсульфонат и др.), аддитивные соли неорганических кислот (например, гидрохлорид,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

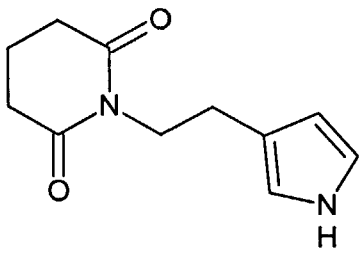
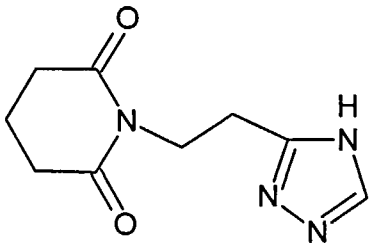
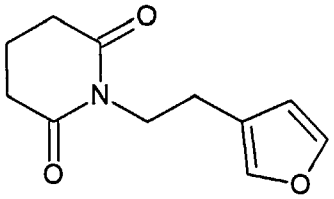
Наиболее предпочтительными известными соединениями, которые могут быть использованы в фармацевтической композиции и способе лечения по настоящему изобретению, являются производные глутаримидов, представленные в таблице 2.

Таблица 2

Номер по заявке	Формула имида
116	

117	
118	
119	
120	
121	
122	

123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	

130	
131	
132	

Соединения настоящего изобретения могут быть получены способом, включающим нагревание исходных моноамидов дикарбоновых кислот общей формулы II с водоотнимающим агентом в среде органического растворителя или в среде самого водоотнимающего агента необязательно с добавлением ацетата натрия.

Соединения общей формулы II, а также способы их получения раскрыты в публикации международной заявки WO 1999/001103.

Предпочтительно нагревание проводят при температуре от 90°C до 120°C, наиболее предпочтительно при 100°C, еще более предпочтительно при кипячении.

В качестве водоотнимающих агентов в данном способе могут быть использованы ангидриды дикарбоновых кислот, хлорангидриды органических кислот и карбонилдиимидазол.

Предпочтительными водоотнимающими агентами, которые могут быть использованы в способе, являются глутаровый ангидрид, пропионовый ангидрид, уксусный ангидрид, хлорангидрид уксусной кислоты и карбонилдиимидазол. В наиболее предпочтительном варианте используют пропионовый ангидрид в толуоле, глутаровый ангидрид, предпочтительно в диметилформамиде, или

уксусный ангидрид в диоксане, или хлорангидрид уксусной кислоты в уксусной кислоте.

Наиболее предпочтительным вариантом способа является способ с использованием в качестве водоотнимающего агента и растворителя ангидрида уксусной кислоты и нагреванием при температуре 90-100°С.

При наличии в структуре соединения дополнительных функциональных групп (например, OH, NH_2, COOH) их предварительно защищают, используя для этого обычные, принятые в органическом синтезе защитные группы, такие как бензилоксикарбонильная, бензильная, ацетильная группа. По окончании синтеза эти группы, в случае необходимости, могут быть удалены, например, гидрированием.

Предлагаемые способы получения замещенных по азоту глутаримидов общей формулы I просты в осуществлении, протекают в достаточно мягких условиях, технологичны, позволяют получать целевые продукты с хорошим выходом и высокой степенью чистоты.

Производные глутаримидов общей формулы I обладают терапевтическим действием в отношении заболеваний верхних дыхательных путей.

В частности, соединения настоящего изобретения могут быть использованы для лечения заболеваний верхних дыхательных путей бактериальной, вирусной, вирусно-бактериальной этиологии или вызванных иными другими факторами. В частноти, такими заболеваниями являются риносинусит, заболевания, вызванные РНК-содержащими вирусами, такими как риновирус, вирус Коксаки, респираторно-синцитиальный вирус и вирус гриппа, например, обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, бронхита и муковисцидоза, вызванных риновирусом, вирусом гриппа и/или респираторно-синцитиальным вирусом.

Соединения настоящего изобретения вводят в эффективном количестве, которое обеспечивает желаемый терапевтический результат.

Соединения общей формулы (I) могут быть введены перорально, местно, парентерально, интраназально и ингаляционно в виде стандартных лекарственных форм, содержащих нетоксичные фармацевтически приемлемые носители. Используемый в настоящем описании термин «парентеральное

введение» означает подкожные, внутривенные, внутримышечные или внутригрудные инъекции или вливания.

Соединения настоящего изобретения могут быть введены пациенту в дозах, составляющих от 0,1 до 100 мг/кг веса тела в день, предпочтительно в дозах от 0,25 до 25 мг/кг один или более раз в день.

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

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

В качестве наполнителей могут быть использованы различные вещества, такие как сахариды, например глюкоза, лактоза или сахароза, манит или сорбит, производные целлюлозы и/или фосфаты кальция, например, трикальций фосфат или кислый фосфат кальция, в качестве связующего компонента могут быть использованы, такие как крахмальная паста, например, кукурузный, пшеничный, рисовый, картофельный крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза и/или поливинилпирролидон. При необходимости могут быть использованы разрыхляющие агенты, такие как вышеупомянутые крахмалы и

карбоксиметилкрахмал, поперечно сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

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

Ядро драже обычно покрывают слоем, который устойчив к действию желудочного сока. Для этой цели могут быть использованы концентрированные растворы сахаридов, которые могут необязательно содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, и подходящие органические растворители или их смеси.

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

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

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

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

Так, например, при использовании соединений настоящего изобретения в виде растворов для инъекций, содержание активного агента в них составляет до

5% по массе. В качестве разбавителей могут быть использованы 0,9% раствор хлорида натрия, дистиллированная вода, раствор новокаина для инъекций, раствор Рингера, раствор глюкозы, специфические добавки для растворения. При введении в организм соединений настоящего изобретения в виде таблеток и суппозиториев их количество составляет до 200 мг на стандартную лекарственную форму.

Лекарственные формы настоящего изобретения получают по стандартным методикам, таким как, например, процессы смешивания, гранулирования, формирование драже, растворение и лиофилизация.

Следует отметить, что соединения настоящего изобретения проявляют биологическую активность в дозах на два-три порядка ниже по сравнению с известными препаратами, использованными для сравнения, при практически одинаковой эффективности, и для них не выявлено отрицательных побочных действий и не обнаружено противопоказаний к применению. При этом при исследовании токсичности соединений настоящего изобретения в дозе 3000 мг/кг, перорально, не зарегистрировали гибели экспериментальных животных.

Детальное описание соединений настоящего изобретения, их получения и исследования фармакологической активности представлено в нижеследующих примерах, предназначенных для иллюстрации предпочтительных вариантов изобретения, и не ограничивающими его объем.

Примеры синтеза производных глутаримидов общей формулы

Средства и методы

Индивидуальность полученных соединений проверяют методом ТСХ на пластинках “Kieselgel 60 F254” (фирмы “Merck”, Германия) в системе растворителей: хлороформ - метанол 8:2 (1); хлороформ - метанол 9:1 (2).

Хроматограммы и электрофореграммы проявлялют хлор-тетраметилбензидиновым реактивом и реактивом Паули.

ИК-Фурье спектры снимают в таблетках KBr на приборе “Magna 750” (“Nicolet” (США)).

ЖХ МС-система анализа многокомпонентных смесей Shimadzu Analytical HPLC SCL10Avp, масс-спектрометр PE SCIEX API 165 (150), (Канада) и ЖХ МС-система анализа многокомпонентных смесей.

Аналитическую обращенно-фазовую ВЭЖХ проводили на приборе: хроматограф HPLC Shimadzu в условиях: колонка Symmetry C18 250×4,6 mm, градиент элюирования в системе вода с 0,1% HCOOH: ацетонитрил с 0,1% HCOOH (условия А); колонка Merk.LiChroCART 250×4mm 5mkm. LiChrospher 100RP-8E 5 mkm.C8. Serial number 1.50837.0001, градиент элюирования в системе ацетатно-аммиачный буферный раствор pH 7.5: ацетонитрил (условия Б); градиент элюирования в системе буфер с 1-гексилсульфонатом натрия 0,0025М pH=3: ацетонитрил (условия В); колонка Luna C18 (2) 100A 250×4,6 мм (сер.599779-23), градиент элюирования в системе фосфатный буферный раствор pH 3,0: метанол (условия Г).

Спектры ^{1}H-ЯМР регистрируют на приборе Bruker DPX-400 (Германия).

Масс-спектры высокого разрешения получают на времяпролетном масс-спектрометре методом матриксной лазерно-десорбционной ионизации с использованием в качестве матрицы 2,5-дигидроксибензойной кислоты, на приборе Ultraflex (“Bruker”, Германия).

Пример 1

Получение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона (соединение 1)

В плоскодонную колбу загружают 1 г (4,4 ммоль) 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты, растворенной в 5 мл уксусной кислоте. При перемешивании добавляют по каплям 1,5 экв. ацетилхлорида. Реакционную массу выдерживают 12 часов при перемешивании и температуре 90°С. Контроль реакции с помощью ^{1}H-ЯМР спектроскопии. Охлаждают реакционную массу, растворитель удаляют в вакууме. Образовавшийся осадок растворяют в минимальном количестве воды, и при охлаждении порционно добавляют карбонат натрия до pH=8-9. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают небольшим количеством воды, сушат. Маточный раствор после фильтрации трижды экстрагируют хлористым метиленом. Объединенные органические маточники сушат сульфатом натрия, растворитель удаляют в вакууме. Образовавшийся осадок сушат, объединяют с первой порцией (после фильтрации), и получают 0,52 г с выходом 56% 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона, в виде светлого порошка. ЖХ МС,

индивидуальный пик, время удерживания 1,57 мин, $[M+H]^+$=208, спектр ^{1}H-ЯМР (CD_3OD), δ, м.д.: 1,87-1,93 (м, 2H, 4'-CH_2), 2,61-2,65 (т, 4H, 3',5'-CH_2), 2,76-2,80 (т, 2H, 1-CH_2), 3,96-4,00 (т, 2H, 2-CH_2), 6,8 (с, 1H, 5"-CH-Im), 7,55 (с, 1H, 2"-CH-Im).

Пример 2

Получение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона (соединение 1)

В плоскодонную колбу загружают 1 г (4,4 ммоль) 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты и 10 мл пропионового ангидрида. Прибавляют 3 экв. ацетата натрия и оставляют при перемешивании и температуре 120°С в течении 12 часов. Контроль реакции с помощью ^{1}H-ЯМР спектроскопии. Реакционную массу разбавляют трехкратным избытком воды при охлаждении и перемешивании, порционно прибавляют карбонат натрия до pH=8-9. Реакционную смесь трижды экстрагируют этилацетатом. Объединенный органические маточники сушат сульфатом натрия, растворитель удаляют в вакууме. Получают 0, 37 г 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона в виде светло-желтых кристаллов, с выходом 40 %. $[M]^+$ 207,9. Спектр ^{1}H-ЯМР (CD_3OD), δ, м.д.: 1,85-1,91 (м, 2H, 4'-CH_2), 2,60-2,63 (т, 4H, 3',5'-CH_2), 2,73-2,77 (т, 2H, 1-CH_2), 3,95-4,00 (т, 2H, 2-CH_2), 6,8 (с, 1H, 5"-CH-Im), 7,52 (с, 1H, 2"-CH-Im).

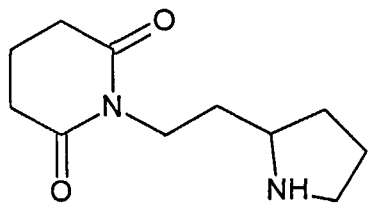
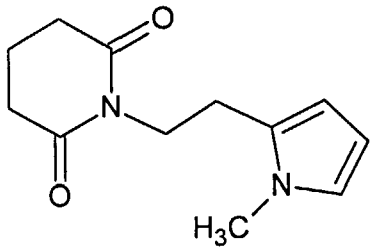
Пример 3

Получение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона (соединение 1)

В 1-литровую коническую колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 100 г (0,44 моль) 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты, 80 мл (0,85 моль) уксусного ангидрида и 200 мл толуола. Полученную суспензию нагревают до растворения твердого вещества и кипятят раствор в течение 6-8 часов. Растворитель удаляют в вакууме, к полученному маслу приливают 300 мл метанола и повторно растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в 300 мл хлористого метилена и прибавляют 65 мл триэтиламина. Полученный раствор концентрируют в вакууме и оставляют на 18 ч при +4°С. Осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера диаметром 10 см, промывают тремя порциями изопропанола, сушат при +70°С. Степень чистоты продукта контролируют с помощью ТСХ ($Rf_{продукта}$ 0,54; (1). При необходимости

дополнительной очистки и осветления продукта его перекристаллизовывают, с одновременной обработкой горячего раствора продукта угольной пылью/углем. Получают 73,6 г 1-(2-(1Н-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона, выход 80%. $[M+H]^+$=208, спектр ^{1}Н-ЯМР (CD_3OD), δ, м.д.: 1,87-1,93 (м, 2Н, 4'-CH_2), 2,61-2,65 (т, 4Н, 3',5'-CH_2), 2,76-2,80 (т, 2Н, 1-CH_2), 3,96-4,00 (т, 2Н, 2-CH_2), 6,8 (с, 1Н, 5''-CH-Im), 7,55 (с, 1Н, 2''-CH-Im).

В соответствии с вышеуказанной методикой получены следующие соединения:

Номер соединения	Структурная формула	Физико-химические данные
4		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,0 мин, $[M+H]^+$=211. ВЭЖХ в условиях В, индивидуальный пик, время удерживания 10,9 мин.
11		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,08 мин, $[M+H]^+$=220. ВЭЖХ в условиях А, индивидуальный пик, время удерживания 17,5 мин.

Пример 4

Получение 1-(2-(1Н-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона (соединение 1)

К растворённому при нагревании в 25 мл N,N'-диметилформамида 4,5 г (0,020 моль) 2-(имидазол-4-ил)-этанамиду пентандиовой-1,5 кислоты добавляют 3,5 г (0,031 моль) глутарового ангидрида и нагревают до 100°С в течение 4-6 часов. Полноту протекания реакции проверяют методом ТСХ или электрофореза. Растворитель удаляют в вакууме, маслообразный остаток растворяют в 50 мл воды, раствор пропускают через колонку с 70 мл Амберлита IRA-96. Элюат, содержащий целевое вещество, собирают, растворитель удаляют в вакууме. Полученный твердый остаток перекристаллизовывают из хлороформа. Выход 1-(2-(1Н-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона составляет 3,1 г (75.6 %).

Rf 0,43 (2). $[M]^+$ 207,9.

Спектр ^{1}H-ЯМР (CD_3OD), δ, м.д.: 1,87-1,93 (м, 2H, 4'-CH_2), 2,61-2,65 (т, 4H, 3',5'-CH_2), 2,76-2,80 (т, 2H, 1-CH_2), 3,96-4,00 (т, 2H, 2-CH_2), 6,8 (с, 1H, 5''-CH-Im), 7,55 (с, 1H, 2''-CH-Im).

ВЭЖХ в условиях Г: индивидуальный пик, время удерживания 15,5 мин.

Спектр ИК-Фурье (в табл. KBr, ν, см$^{-1}$): 3136, 3070, 2833 (-NH- вал.), 1720, 1670 (C=O, цикл. имид), 1339, 1257 (-CH_2-). Найдено %: C 57,60; H 6,12; N 21,17. $C_{10}H_{13}N_3O_2$. Вычислено %: C 57,96, H 6,32, N 20,28.

Пример 5

Получение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона (соединение 1)

В 1-литровую круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 100 г (0,44 моль) 2-(имидазол-4-ил)-этанамида пентандиовой-1,5 кислоты, 102 мл (0,80 моль) пропионового ангидрида и 200 мл толуола. Полученную суспензию нагревают до растворения твердого вещества и кипятят раствор в течение 8-9 часов. Растворитель удаляют в вакууме, к полученному маслу приливают 300 мл метанола и повторно растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в 300 мл хлористого метилена и прибавляют 65 мл триэтиламина. Полученный раствор концентрируют в вакууме, отгоняя примерно 70% хлористого метилена, и оставляют на 18ч при температуре 0 - +4°C. Осадок отфильтровывают, промывают тремя порциями изопропанола, охлажденного до 0 - -5°C. Технический продукт перекристаллизовывают, с одновременной обработкой горячего раствора продукта угольной пылью/углем. Степень чистоты продукта контролируют с помощью ТСХ ($Rf_{продукта}$ 0,54 (1)). Проводят горячее фильтрование раствора продукта на системе фильтрации «MILLIPORE» (0,45 мкм), сушат в вакуумном сушильном шкафу при +70°C. Получают 60,0 г 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона, выход - 65%, Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,81 (м, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$); 2,58 (м, 6H, $C\underline{H_2}C$, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$); 3,83 (т, 2H, $C\underline{H_2}N$, J=7,8 Гц); 6,77 (шир.с, 1H, CC*H*); 7,48 (шир.с, 1H, NC*H*N); 11,8 (шир.с, 1H, N*H*).

Пример 6

Получение 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона (соединение

1)

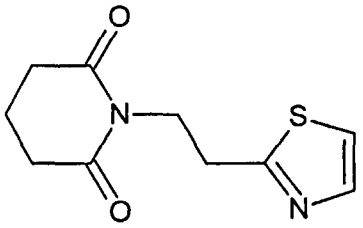
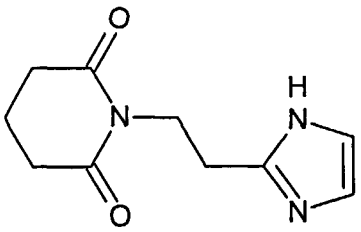
5,0 г (0,022 моль) N^{β}-глутарилгистамина нагревают в 12 мл уксусного ангидрида до 100°С в течение 4-6 часов. Полноту протекания реакции контролируют методом ТСХ или электрофореза. Растворитель из реакционной смеси удаляют в вакууме, полученный твердый остаток перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Выход 1-(2-(1Н-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона 3,7 г (80%). Rf 0,43 (2). Найдено %: С 57,73; Н 6,15; N 20,17. $C_{10}H_{13}N_3O_2$. Вычислено %: С 57,96, Н 6,32, N 20,28.

Пример 7

1-[2-(1Н-бензотиазол-2ил)этил]пиперидин-2,6-дион (соединение 7)

Смесь 22 г (0,075 моль) 5{[2-(1,3-бензотиазол-2-ил)этил]амино}-5-оксопентановой кислоты и 2 3г (0,225 моль) уксусного ангидрида кипятят в 150 мл диоксана и течение 3 часов. Диоксан удаляют в вакууме, добавляют 200 мл воды. Нейтрализуют 30% гидроксидом натрия до нейтральной среды. Выпавшее масло затирают в кристаллы. Осадок очищают колоночной хроматографией (SiO_2 60-100 мкм, элюент: этилацетат-гексан (1:1)). Получают 16,5 г 1-[2-(1Н-бензотиазол-2ил)этил]пиперидин-2,6-диона с выходом 79,.9%. ЖХ МС, время удерживания 2,26 мин, $[M+H]^+$=275. ВЭЖХ в условиях В, индивидуальный пик, время удерживания 9,34 мин. Спектр ^{1}Н-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,85 (пент, 2Н, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=6,8 Гц); 2,59 (т, 4Н, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=6,8 Гц); 3,24 (т, 2Н, $C\underline{H_2}C$, J=7,3 Гц); 4,08 (т, 2Н, $C\underline{H_2}N$, J=7,3 Гц); 7,43, 7,49 (т, 1Н, Ar, J=7,6 Гц); 7,96, 8,04 (д, 1Н, Ar, J=7,6 Гц).

В соответствии с вышеуказанной методикой получены следующие соединения:

Номер соединения	Структурная формула	Физико-химические данные
6		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,43 мин, $[M+H]^+$=225. ВЭЖХ в условиях Г, индивидуальный пик, время удерживания 31,28 мин. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,82 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=6,5 Гц); 2,58 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=6,5 Гц); 3.12 (т, 2H, $C\underline{H_2}C$, J=7,4 Гц); 3,97 (т, 2H, $C\underline{H_2}N$, J=7,4 Гц); 7,58 (д, 1H, $SC\underline{H}$, J=3,2 Гц); 7,70 (д, 1H, $NC\underline{H}$, J=3,2 Гц)
8		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,41 мин, $[M+H]^+$=208. ВЭЖХ в условиях Б, индивидуальный пик, время удерживания 16,72 мин. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,82 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=6,5 Гц); 2,57 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=6,5 Гц); 2,72 (т, 2H, $C\underline{H_2}C$, J=7,5 Гц); 3,90 (т, 2H, $C\underline{H_2}N$, J=7,5 Гц); 6,86 (с, 2H, $C\underline{H}N$); 11,72 (шир.с, 1H, $N\underline{H}$)

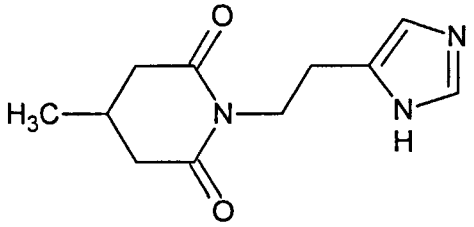
Пример 8

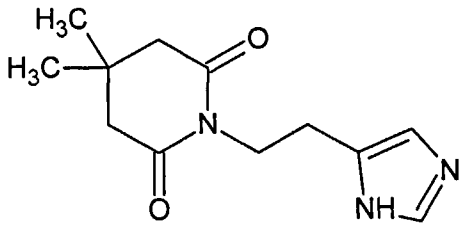
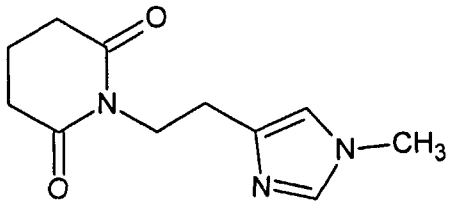
1-[2-(1H-пиридил-3ил)этил]пиперидин-2,6-дион (соединение 10)

В 200 мл уксусного ангидрида растворяют 2-(пиридил-3-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 (29,00 г, 0,12 моль) и безводный ацетат натрия (5,9 г, 0,07 моль). Реакционную смесь нагревают до слабого кипения и кипятят при перемешивании и с обратным холодильником 18 ч. После прохождения реакции

растворитель удаляют в вакууме, а остаток растворяют в 500 мл дихлорметана, промывают 2 раза по 100 мл 3% раствором соды и сушат над сульфатом натрия. Растворитель удаляют в вакууме, полученное масло растворяют в диоксане. Добавляют 3М раствор HCl в диоксане, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 125 мл изопропанола. Получают 25 г продукта в виде гидрохлорида с выходом 80%. ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,5 мин, $[M+H]^+$=218. ВЭЖХ в условиях Г, индивидуальный пик, время удерживания 16,72 мин. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,78 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=6,4 Гц); 2,56 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=6,4 Гц); 2,73 (т, 2H, $C\underline{H_2}C$, J=7,3 Гц); 3,86 (т, 2H, $C\underline{H_2}N$, J=7,3 Гц); 7,30 (дд, 1H, 5-Pyr, J=7,8, 4,5 Гц); 7,60 (д, 1H, 4-Pyr, J=7,8 Гц); 8,37 (д, 1H, 2-Pyr, J=1,5 Гц); 8.41 (дд, 1H, 6-Pyr, J=4,5, 1,5 Гц).

В соответствии с вышеуказанной методикой получены следующие соединения:

Номер соединения	Структурная формула	Физико-химические данные
2		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,5 мин, $[M+H]^+$=222. ВЭЖХ в условиях Г, индивидуальный пик, время удерживания 19,7 мин. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,82 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=6,5 Гц); 2,58 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=6,5 Гц); 3,12 (т, 2H, $C\underline{H_2}C$, J=7,4 Гц); 3,97 (т, 2H, $C\underline{H_2}N$, J=7,4 Гц); 7,58 (д, 1H, $SC\underline{H}$, J=3,2 Гц); 7,70 (д, 1H, $NC\underline{H}$, J=3,2

		Гц)
3		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,41 мин, $[M+H]^+$=236. ВЭЖХ в условиях Г, индивидуальный пик, время удерживания 22,16 мин. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 0,91 (с, 6H, C<u>*H*</u>$_3$); 2,58 (м, 6H, C<u>*H*</u>$_2$C, C<u>*H*</u>$_2$CC<u>*H*</u>$_2$); 3,86 (т, 2H, C<u>*H*</u>$_2$N, J=7,3 Гц); 6,60, 6,85 (шир.с, 1H, CC<u>*H*</u>); 7,50 (шир.с, 1H, NC<u>*H*</u>N); 11,8 (шир.с, 1H, N<u>*H*</u>)
5		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,21 мин, $[M+H]^+$=222. ВЭЖХ в условиях Б, индивидуальный пик, время удерживания 20,7 мин. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,82 (пент, 2H. CH_2C<u>*H*</u>$_2CH_2$, J=6,4 Гц); 2,53 (м, 2H, C<u>*H*</u>$_2$C,); 2,58 (т, 4H, C<u>*H*</u>$_2CH_2C$<u>*H*</u>$_2$, J=6,4 Гц); 3.57 (с, 3H, NMe); 3,80 (т, 2H, C<u>*H*</u>$_2$N, J=7,8 Гц); 6,85 (с, 1H, CC<u>*H*</u>); 7,42 (с, 1H, NC<u>*H*</u>N)

Пример 9

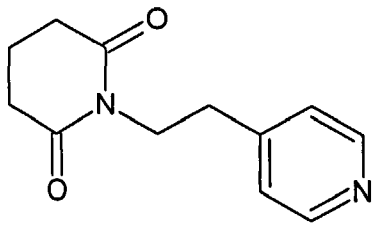
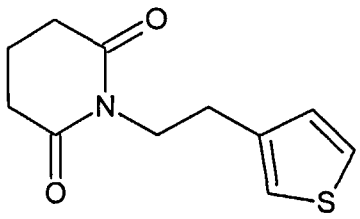
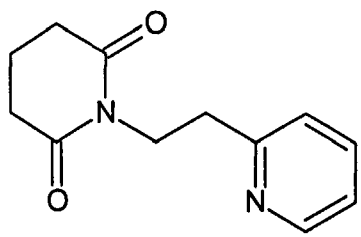
1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион (соединение 1)

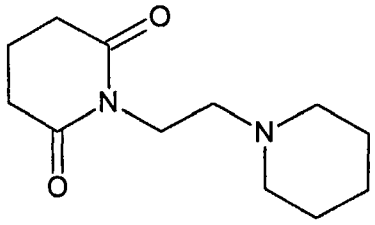
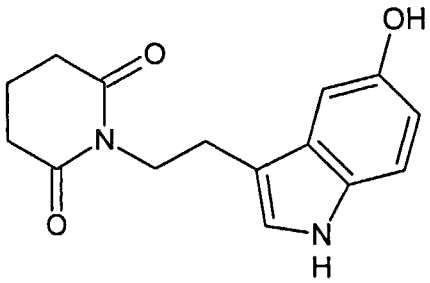
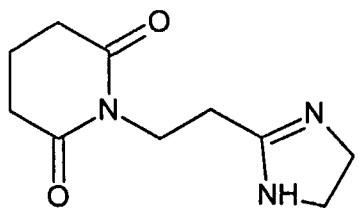
В плоскодонную колбу (250 мл) загружают 60 мл N,N'-диметилформамида и 20 г 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты. При интенсивном перемешивании прибавляют 17,3 г (1,2 экв.) карбонилдиимидазола. Реакционную массу нагревают при перемешивании до 90°С в течение 2 часов, контроль реакции методом ^{1}H-ЯМР (пробу, 0,5 мл, разбавляют серным эфиром, выпавший осадок растворяют в ДМСО-d_6). При отсутствии исходной 2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты в реакционной массе, ее охлаждают и выливают в трехкратный объём метил-трет-бутилового эфира (180 мл). Оставляют при перемешивании на 1 час, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 60 мл метил-трет-бутилового эфира, сушат. Выход технического 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона составляет 12,4 г (67%).

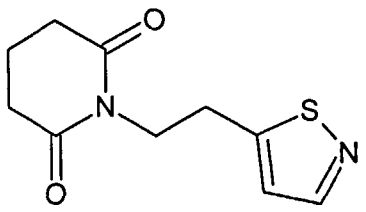
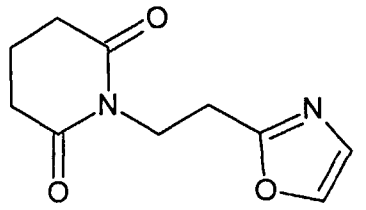
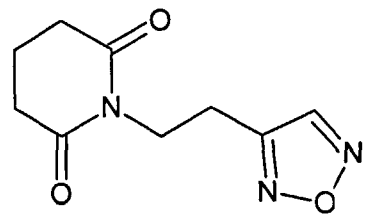
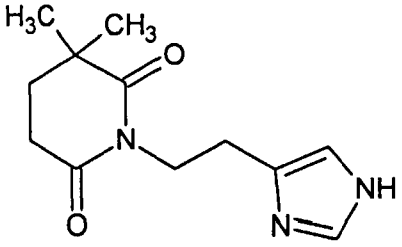
В плоскодонную колбу на 100 мл загружают 12 г технического 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона и 36 мл изопропанола. Смесь нагревают до полного растворения осадка, затем прибавляют 1,2 г активированного угля и выдерживают при кипячении в течение часа. Раствор ещё горячим быстро отфильтровывают через предварительно нагретый керамический фильтр. Осадок на фильтре промывают 6 мл горячего изопропанола. Горячий маточный раствор охлаждают до комнатной температуры и оставляют на ночь при перемешивании для кристаллизации. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают 6 мл холодного изопропанола, сушат. Выход 1-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-диона после перекристаллизации составляет 10,1 г (84%). Продукт анализировали методом ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,57 мин, $[M+H]^+$=208, спектр ^{1}H-ЯМР (CD_3OD), δ, м.д.: 1,87-1,93 (м, 2H, 4'-CH_2), 2,61-2,65 (т, 4H, 3',5'-CH_2), 2,76-2,80 (т, 2H, 1-CH_2), 3,96-4,00 (т, 2H, 2-CH_2), 6,8 (с, 1H, 5''-CH-Im), 7,55 (с, 1H, 2''-CH-Im).

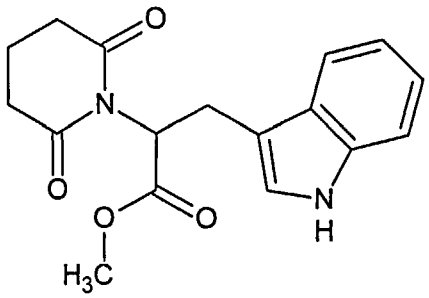
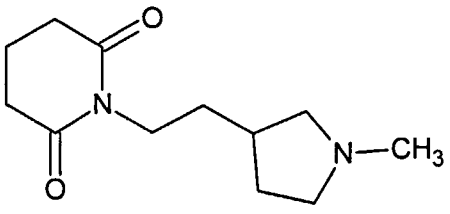
По аналогичным вышеприведенным методикам были синтезированы соединения 9, 9, 12-115, представленные в следующей таблице 3:

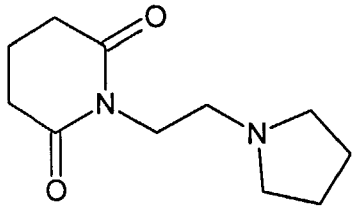
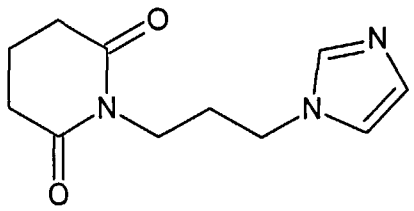
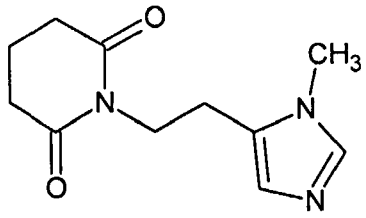
Таблица 3

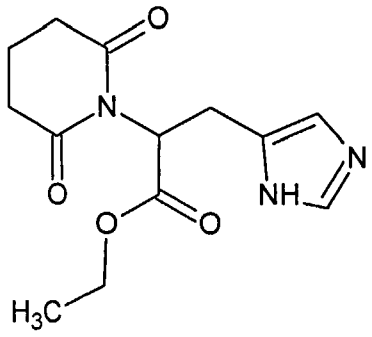
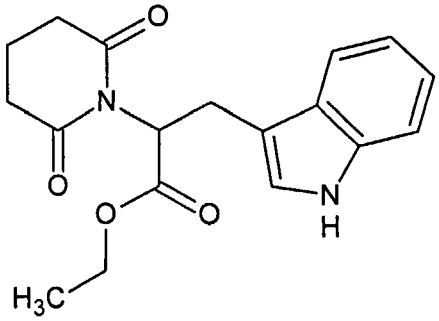
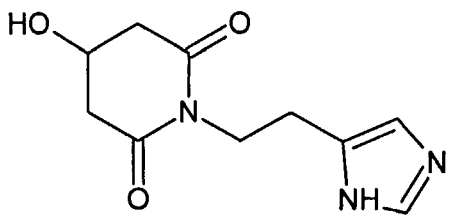
Номер соединения	Соединения общей формулы I	Константы
9		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,21 мин, $[M+H]^+$=219. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,82 (пент, 2H. $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=6,4 Гц); 2,58 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=6,4 Гц); 3,08 (т, 2H, $C\underline{H_2}C$, J=7,3 Гц); 3,96 (т, 2H, $C\underline{H_2}N$, J=7,3 Гц); 7,90 (д, 2H, 3,5-Pyr, J=7,8 Гц); 8,80 (д, 2H, 2,6-Pyr, J=7,8 Гц)
12		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,21 мин, $[M+H]^+$=224. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,79 (пент, 2H, $COCH_2C\underline{H_2}CH_2CO$, J=6,6 Гц), 2,58 (т, 4H, $COC\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}CO$, J=6,6 Гц), 2,72 (т, 2H, $C\underline{H_2}C$, J=7,8 Гц), 3,84 (т, 2H, $C\underline{H_2}N$, J=7,8 Гц), 6,97 (д, 1H, 4-тиафен, J=4,6 Гц), 7,20 (д, 1H, 2-тиафен, J=3,1 Гц), 7,45 (дд, 1H, 5-тиафен, J=4,6, 3,1 Гц)
13		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,21 мин, $[M+H]^+$=219. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,80 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=6,4 Гц); 2,55 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$,

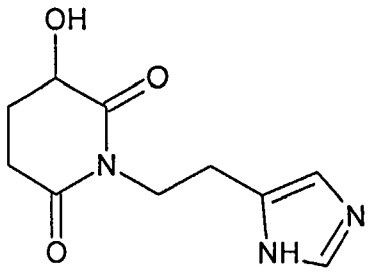
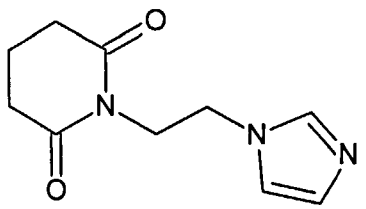
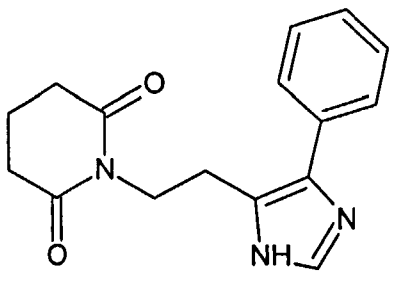
		J=6,4 Гц); 3,20 (т, 2H, C<u>*H*</u>$_2$C, J=7,3 Гц); 4,0 (т, 2H, C<u>*H*</u>$_2$N, J=7,3 Гц); 7,82 (т, 1H, 4-Pyr, J=4,5 Гц); 7,85 (д, 1H, 3-Pyr, J=7,8 Гц); 8,41 (т, 1H, 5-Pyr, J=1,5 Гц); 8,67 (д, 1H, 6-Pyr, J=4,5 Гц).
14		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,21 мин, $[M+H]^+$=225. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d$_6$, δ, м.д., *J*/Гц): 1,3-1,4 (м, 6H, морф), 1,75 (пент, 2H, COCH$_2$C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$CO, J=6,6 Гц), 2,25 (м, 2H, C<u>*H*</u>$_2$N-морф), 2,3 (м, 4H, морф), 2,6 (т, 4H, COC<u>*H*</u>$_2$CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$CO, J=6,6 Гц), 3,7 (м, 3H, C<u>*H*</u>$_2$N)
15		$[M+H]^+$=273. Спектр ^{1}H-ЯМР (400.13 МГц, ДМСО-d$_6$, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$, J=7,5 Гц); 2,82 (т, 2H, CC<u>*H*</u>$_2$CH$_2$N, J=8,8 Гц); 3,89 (т, 2H, CCH$_2$C<u>*H*</u>$_2$N, J=8,8 Гц); 6,63 (д, 1H, Indole-6, J=8,6 Гц); 6,75 (с, 1H, Indole-4); 7,16 (с, 1H, Indole-2); 7,43 (д, 1H, Indole-7, J=8,6 Гц); 8,68 (шир.с, 1H, O<u>*H*</u>); 10,74 (с, 1H, N<u>*H*</u>)
16		$[M+H]^+$=210. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d$_6$, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$, J=7,5 Гц); 2,73 (т, 2H, CC<u>*H*</u>$_2$CH$_2$N,

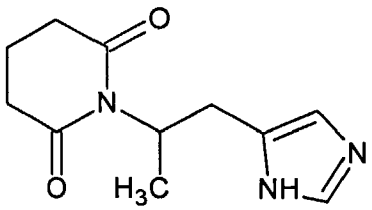
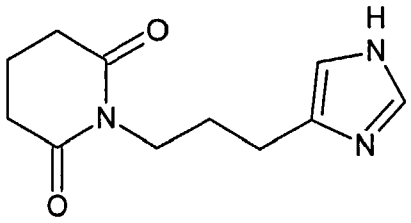
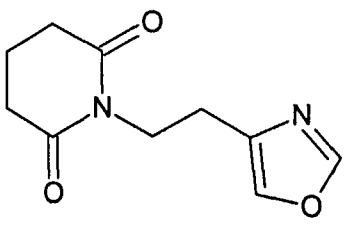
		J=7,2 Гц); 3,34 (шир.с, 4H, NC<u>*H*</u>$_2$C<u>*H*</u>$_2$NH); 3,99 (т, 2H, CCH$_2$C<u>*H*</u>$_2$N, J=7,2 Гц); 5,70 (шир.с, 1H, N<u>*H*</u>)
17		$[M+H]^+$=191. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d$_6$, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$, J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, CC<u>*H*</u>$_2$CH$_2$N, J=7,2 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH$_2$C<u>*H*</u>$_2$N, J=7,2 Гц); 6,91 (с, 1H, SCC<u>*H*</u>); 8,11 (с, 1H, SNC<u>*H*</u>)
18		$[M+H]^+$=209. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d$_6$, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$, J=7.5 Гц); 2,68 (т, 4H, C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$, J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, CC<u>*H*</u>$_2$CH$_2$N, J=7,2 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH$_2$C<u>*H*</u>$_2$N, J=7,2 Гц); 7,76 (с, 1H, CNC<u>*H*</u>); 8,11 (с, 1H, CNCHC<u>*H*</u>)
19		$[M+H]^+$=210. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d$_6$, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, CC<u>*H*</u>$_2$CH$_2$N, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH$_2$C<u>*H*</u>$_2$N, J=7,0 Гц); 7,76 (с, 1H, C<u>*H*</u>)
20		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,21 мин, $[M+H]^+$=236. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d$_6$, δ, м.д., *J*/Гц): 1,14 (с. 6H, CH$_3$), 1,73 (т, 2H,

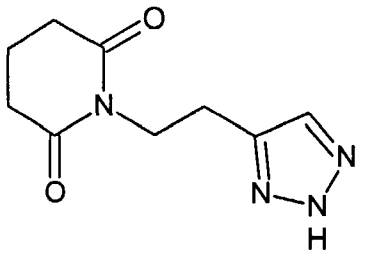
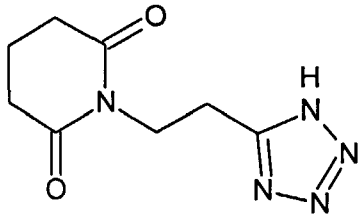
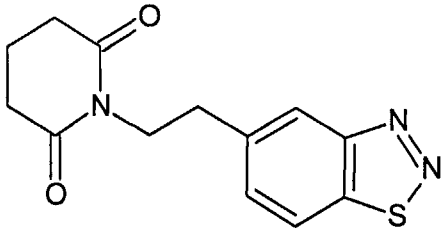
		C<u>*H*</u>$_2$Me, J=6,7 Гц), 2,59 (т, 2H, C<u>*H*</u>$_2$C, J=7,5 Гц), 2,64 (т, 2H, C<u>*H*</u>$_2$CO, J=6,7 Гц), 3,83 (т, 2H, C<u>*H*</u>$_2$N, J=7,5 Гц), 6,75 (с, 1H, CC<u>*H*</u>), 7,48 (с, 1H, NC<u>*H*</u>N), 11,79 (с, 1H, COOH).
21		$[M+H]^+$=315. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH_2C<u>*H*</u>$_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,65 (т, 4H, C<u>*H*</u>$_2CH_2C$<u>*H*</u>$_2$, J=7,5 Гц); 3,09 (д, 2H, CC<u>*H*</u>$_2$CHN, J=11,7 Гц); 3,67 (с, 3H, C<u>*H*</u>$_3$); 4,16 (т, 1H, NC<u>*H*</u>CH_2, J=11,7 Гц); 6,99 (дд, 1H, Indole-5, J=7,4 Гц, J=7,7 Гц); 7,04 (дд, 1H, Indole-6, J=7,9 Гц, J=7,4 Гц); 7,09 (с, 1H, Indole-2); 7,31 (д, 1H, Indole-7, J=7,9 Гц); 7,52 (д, 1H, Indole-4, J=7,7 Гц); 10,83 (с, 1H, N<u>*H*</u>)
22		$[M+H]^+$=225. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,77 (дт, 2H, CHC<u>*H*</u>$_2CH_2NC$, J=8,5 Гц, J=7,0 Гц); 1,84 (пент, 2H, CH_2C<u>*H*</u>$_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,05 (дт, 2H, C<u>*H*</u>$_2CHCH_2CH_2N$, J=6,0 Гц, J=8,3 Гц); 2,13 (м, 1H, C<u>*H*</u>); 2,26 (с, 3H, C<u>*H*</u>$_3$); 2,68 (т, 4H, C<u>*H*</u>$_2CH_2C$<u>*H*</u>$_2$, J=7,5 Гц); 3,01 (д, 2H, CHC<u>*H*</u>$_2NCH_3$, J=7,2 Гц); 3,06 (т, 2H, CH_2C<u>*H*</u>$_2NCH_3$, J=8,3 Гц); 3,68 (т, 2H, $CHCH_2C$<u>*H*</u>$_2$NC, J=7,0 Гц)

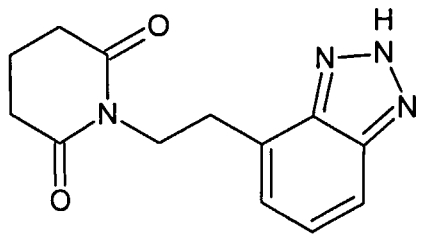
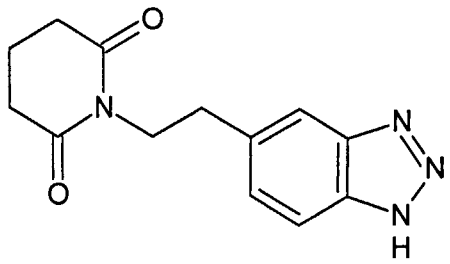
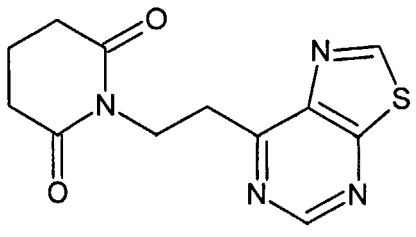
23		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,21 мин, $[M+H]^+$=211. Спектр ^{1}H-ЯМР (300,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,91 (м, 6H, $COCH_2C\underline{H_2}CH_2CO$, $NCH_2C\underline{H_2}C\underline{H_2}CH_2N$), 2,65 (т, 4H, $COC\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}CO$, J=6,5 Гц), 2,99 (с, 2H, $NC\underline{H_2}$), 3,24 (д, 2H, $NC\underline{H_2}$, J=5,1 Гц), 3,53 (с, 2H, $NC\underline{H_2}$), 3,96 (т, 2H, $CONC\underline{H_2}$, J=5,9 Гц), 10,80 (с, 1H, HCl),
24		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,21 мин, $[M+H]^+$=222. Спектр ^{1}H-ЯМР (300.13МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (м, 4H, $COCH_2C\underline{H_2}CH_2CO$, $NCH_2C\underline{H_2}CH_2N$), 2,57 (м, 4H, $COC\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}CO$), 3,64 (т, 2H, NCH_2, J=7,0 Гц), 3,94 (т, 2H, $NC\underline{H_2}$, J=7,0 Гц), 6,87(с, 1H, $C\underline{H}N$=); 7,15 (с, 1H, $C\underline{H}N$); 7,60 (с, 1H, $NC\underline{H}N$)
25		$[M+H]^+$=222. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2N$, J=7,0 Гц); 3,28 (с, 3H, $C\underline{H_3}$); 3,93 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}N$, J=7,0 Гц); 6,70 (с, 1H, $NC\underline{H}C$); 7,39 (с, 1H, $NC\underline{H}NCH_3$)

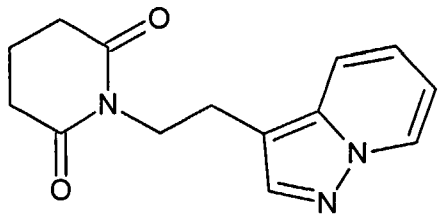
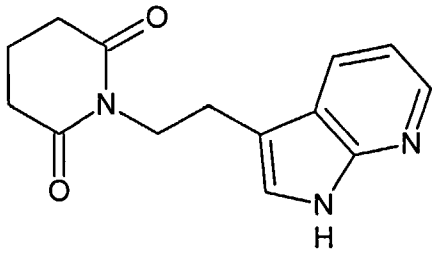
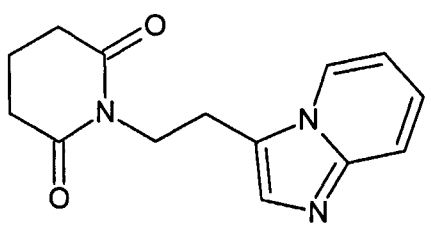
26		$[M+H]^+$=280. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,22 (т, 3H, C$\underline{H}_3$, J=7,1 Гц); 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H}_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,56 (д, 2H, NHCC$\underline{H}_2$CHC, J=12,1 Гц); 2,65 (т, 4H, C$\underline{H}_2CH_2C\underline{H}_2$, J=7,5 Гц); 4,12 (кв, 2H, COC$\underline{H}_2CH_3$, J=7,1 Гц); 4,16 (т, 1H, NC$\underline{H}CH_2$C, J=12,1 Гц); 6,79 (с, 1H, NC$\underline{H}$C); 8,03 (с, 1H, NC$\underline{H}$NH); 8,26 (шир.с, 1H, N$\underline{H}$)
27		$[M+H]^+$=329. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,22 (т, 3H, C$\underline{H}_3$, J=7,1 Гц); 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H}_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,65 (т, 4H, C$\underline{H}_2CH_2C\underline{H}_2$, J=7,5 Гц); 3,09 (д, 2H, CC$\underline{H}_2$CHN, J=11,7 Гц); 4,12 (кв, 2H, COC$\underline{H}_2CH_3$, J=7,1 Гц); 4,16 (т, 1H, NC$\underline{H}CH_2$C, J=11,7 Гц); 6,99 (дд, 1H, Indole-5, J=7,4 Гц, J=7,7 Гц); 7,04 (дд, 1H, Indole-6, J=7,9 Гц, J=7,4 Гц); 7,09 (с, 1H, Indole-2); 7,31 (д, 1H, Indole-7, J=7,9 Гц); 7,52 (д, 1H, Indole-4, J=7,7 Гц); 10,83 (с, 1H, N$\underline{H}$)
28		$[M+H]^+$=224. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 2,54 (д, 4H, C(O)C$\underline{H}_2$CHOH, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, CC$\underline{H}_2CH_2$N, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 3H, $CCH_2C\underline{H}_2$N, J=7,0 Гц); 3,94 (т, 1H, $NCCH_2C\underline{H}$OH, J=7,5 Гц); 5,24

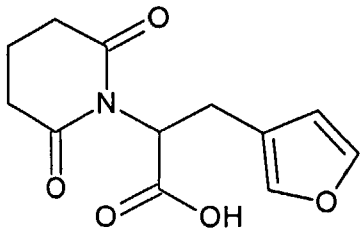
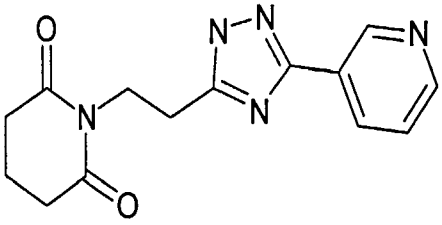
		(шир.с, 1H, O<u>H</u>); 6,86 (с, 1H, NC<u>H</u>C); 7,61 (с, 1H, NC<u>H</u>NH); 8,24 (шир.с, 1H, N<u>H</u>)
29		$[M+H]^+$=224. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,67 (дт, 2H, C<u>H</u>$_2$CHOH, J=8,4 Гц, J=12,5 Гц); 2,48 (т, 2H, C<u>H</u>$_2$CH$_2$CHOH, J=12,5 Гц); 3,20 (т, 2H, CC<u>H</u>$_2$CH$_2$N, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH$_2$C<u>H</u>$_2$NC, J=7,0 Гц); 4,60 (т, 1H, C<u>H</u>OH, J=8,4 Гц); 5,38 (шир.с, 1H, O<u>H</u>); 6,86 (с, 1H, NC<u>H</u>C); 7,61 (с, 1H, NC<u>H</u>NH); 8,24 (с, 1H, N<u>H</u>)
30		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,21 мин, $[M+H]^+$=208. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,78 (пент, 2H, COCH$_2$C<u>H</u>$_2$CH$_2$CO, J=6,4 Гц), 2,55 (т, 4H, COC<u>H</u>$_2$CH$_2$C<u>H</u>$_2$CO, J=6,5 Гц), 3,94 (т, 2H, CH$_2$N, J=6,1 Гц), 4,05 (т, 2H, CH$_2$N, J=6,1 Гц), 6,82 (с, 1H, C<u>H</u>N=); 7,09 (с, 1H, C<u>H</u>N); 7,54 (с, 1H, NC<u>H</u>N)
31		$[M+H]^+$=284. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH$_2$C<u>H</u>$_2$CH$_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, C<u>H</u>$_2$CH$_2$C<u>H</u>$_2$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, CC<u>H</u>$_2$CH$_2$N, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH$_2$C<u>H</u>$_2$N, J=7,0 Гц); 7,23 (д, 1H, *p*-Ph, J=7,4 Гц); 7,39 (дд, 2H, *m*-Ph, J=7,6 Гц,

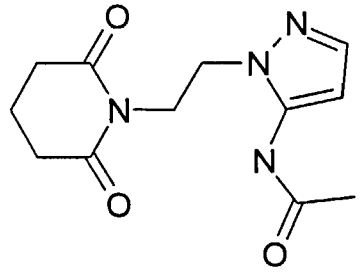
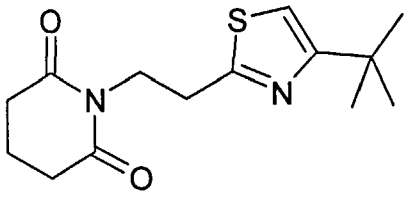
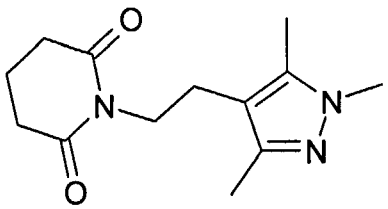
		J=7,4 Гц); 7,70 (д, 2H, *o*-Ph, J=7,6 Гц); 8,03 (с, 1H, NC*H*NH); 8,50 (с, 1H, N*H*)
32		$[M+H]^+$=222. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,16 (д, 3H, C*H*$_3$, J=7,0 Гц); 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,63 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 3,14 (д, 2H, CCH_2CHCH_3, J=9,5 Гц); 3,94 (квт, 1H, $CH_2CNCHCH_3$, J=7,0 Гц, J=9,5 Гц); 6,87 (с, 1H, NC*H*C); 7,81 (с, 1H, NC*H*NH); 8,24 (с, 1H, N*H*)
33		$[M+H]^+$=222. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,16 (д, 3H, C*H*$_3$, J=7,0 Гц); 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,63 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 3,14 (д, 2H, CCH_2CHN, J=9,5 Гц); 3,94 (квт, 1H, CCH_2CHN, J=7,0 Гц, J=9,5 Гц); 6,87 (с, 1H, CC*H*N); 7,81 (с, 1H, NC*H*NH); 8,24 (с, 1H, N*H*)
34		$[M+H]^+$=209. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, CCH_2CH_2N, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH_2CH_2N, J=7,0 Гц); 7,95 (с, 1H, OC*H*C); 8,84 (с, 1H, OC*H*NC)

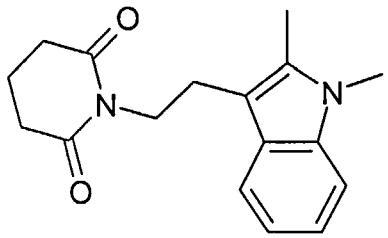
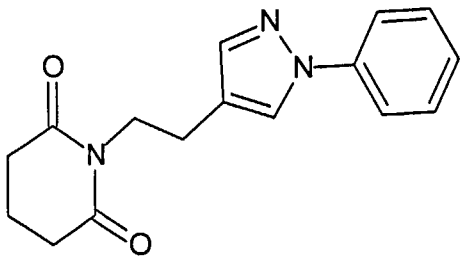
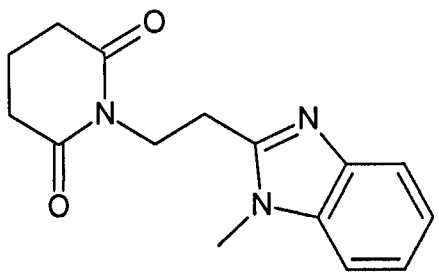
35		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,21 мин, $[M+H]^+$=209. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,82 (пент, 2H, $COCH_2C\underline{H_2}CH_2CO$, J=6,5 Гц), 2,58 (т, 4H, $COC\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}CO$, J=6,5 Гц), 2,79 (т, 2H, $C\underline{H_2}C$, J=7,6 Гц), 3,87 (т, 2H, $C\underline{H_2}N$, J=7,6 Гц), 7,59 (с, 1H, $C\underline{H}N$=)
36		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,21 мин, $[M+H]^+$=210. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,83 (пент, 2H, $COCH_2C\underline{H_2}CH_2CO$, J=6,5 Гц), 2,57 (т, 4H, $COC\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}CO$, J=6,5 Гц), 3,04 (т, 2H, $C\underline{H_2}C$, J=7,2 Гц), 3,95 (т, 2H, $C\underline{H_2}N$, J=7,2 Гц), 16,09 (с, 1H, NH)
37		$[M+H]^+$=242. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,51 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2N$, J=8,1 Гц); 2,68 (т, 4H, $CC\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 3,89 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}N$, J=8,1 Гц); 7,33 (д, 1H, $CCHC\underline{H}C$, J=8,3 Гц); 7,58 (с, 1H, $NCC\underline{H}C$); 8,11 (д, 1H, $SCC\underline{H}CHC$, J=8,3 Гц)

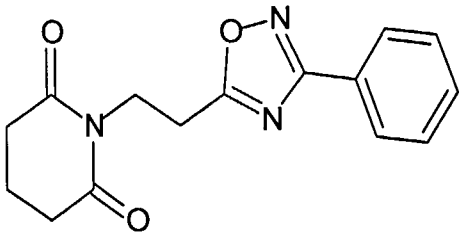
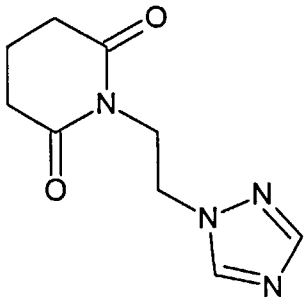
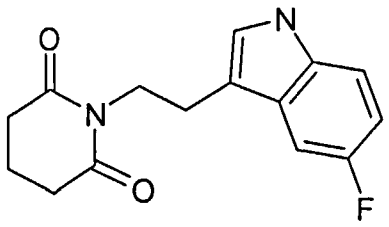
38		$[M+H]^+$=259. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 2,95 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2N$, J=8,1 Гц); 3,89 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}N$, J=8,1 Гц); 7,14 (д, 1H, $C\underline{H}CCH_2CH_2N$, J=7,5 Гц); 7,23 (дд, 1H, $CHC\underline{H}CH$, J=7,5 Гц, J=8,2 Гц); 8,07 (д, 1H, $NCC\underline{H}$, J=8,2 Гц); 15,40 (шир.с, 1H, $N\underline{H}$)
39		$[M+H]^+$=259. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,51 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2N$, J=8,1 Гц); 2,68 (т, 4H, $CC\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 3,40 (с, 1H, $N\underline{H}$); 3,89 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}N$, J=8,1 Гц); 7,33 (д, 1H, $NHCCHC\underline{H}C$, J=8,1 Гц); 7,58 (с, 1H, $NCC\underline{H}C$); 8,31 (д, 1H, $NHCC\underline{H}CHC$, J=8,1 Гц)
40		$[M+H]^+$=243. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2N$, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}N$, J=7,0 Гц); 8,43 (с, 1H, $NC\underline{H}N$); 9,31 (с, 1H, $SC\underline{H}N$)

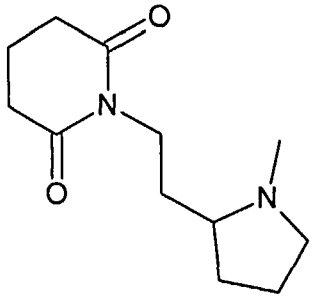
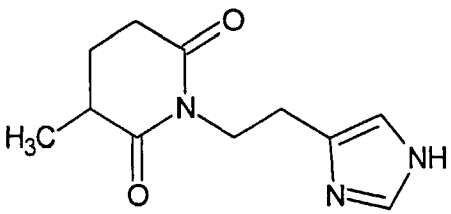
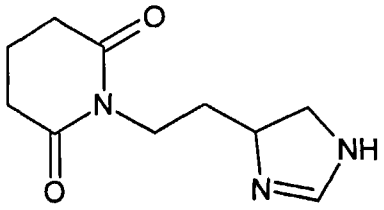
41		$[M+H]^+$=258. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 2,95 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2N$, J=8,1 Гц); 3,89 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}N$, J=8,1 Гц); 6,88 (т, 1H, NNCHC*H*CH, J=6,9 Гц); 7,43 (дд, 1H, NNCHCHC*H*, J=6,8 Гц, J=8,9 Гц); 7,63 (с, 1H, NC*H*C); 7,80 (д, 1H, NNCC*H*, J=8,9 Гц); 8,71 (д, 1H, NNC*H*CHCH, J=6,9 Гц)
42		$[M+H]^+$=258. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 2,82 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2NC$, J=8,8 Гц); 3,89 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}NC$, J=8,8 Гц); 7,15 (с, 1H, Indole-2); 7,61 (дд, 1H, Indole-5, J=5,6 Гц, J=8,1 Гц); 8,11 (д, 1H, Indole-4, J=8,1 Гц); 8,45 (д, 1H, Indole-6, J=5,6 Гц); 12,28 (с, 1H, N*H*)
43		$[M+H]^+$=258. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2N$, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}NC$, J=7,0 Гц); 6,87 (с, 1H, NC*H*C); 7,13 (дд, 1H, NCHC*H*, J=7,0 Гц, J=6,8 Гц); 7,46 (дд, 1H, NCCHC*H*, J=6,8

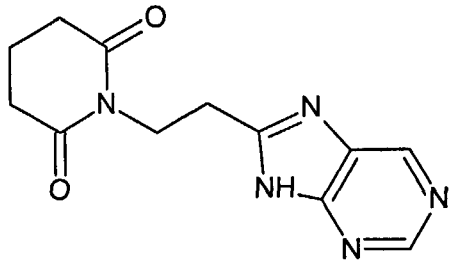
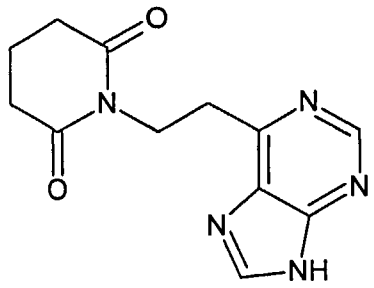
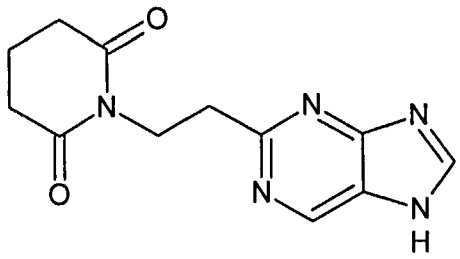
		Гц, J=9,0 Гц); 7,66 (д, 1H, NCC<u>*H*</u>CH, J=9,0 Гц); 8,57 (д, 1H, $CH_2CNC\underline{H}CH$, J=7,0 Гц)
44		$[M+H]^+$=252. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,65 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 3,09 (д, 2H, $CC\underline{H_2}CHCOOH$, J=11,7 Гц); 4,16 (т, 1H, $NC\underline{H}CH_2$, J=11,7 Гц); 6,35 (с, 1H, $OCHC\underline{H}C$); 7,41 (с, 1H, $OC\underline{H}C$); 7,53 (с, 1H, $OCHC\underline{H}C$); 10,01 (с, 1H, $O\underline{H}$)
45		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,07 мин, $[M]^+$=285. ^{1}H-ЯМР (D_6-ДМСО, 400 МГц) δ_H, 1,79-1,88 (м, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$), 2,57 (т, J=6,4 Гц, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$), 2,90 (т, J=8,0 Гц, 2H, $C\underline{H_2}CH_2N$), 3,98 (т, J=8,0 Гц, 2H, $CH_2C\underline{H_2}N$), 7,46 (дд, J=8,0, 4,8 Гц, 1H, $CCHC\underline{H}CHNCH$), 8,27 (ддд, J=8,0, 2,4, 1,6 Гц, 1H, $CC\underline{H}CHCHNCH$), 8,58 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H, $CCHCHC\underline{H}NCH$), 9,13 (д, J=2,4 Гц, 1H, $CCHCHCHNC\underline{H}$), 13,88 (шир.с, 1H, NH(триазол)).

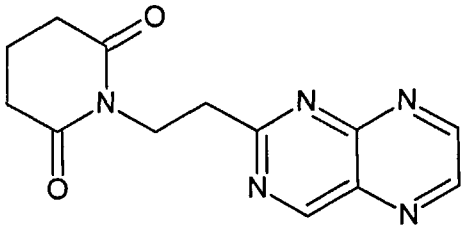
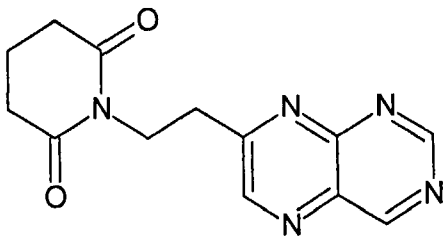
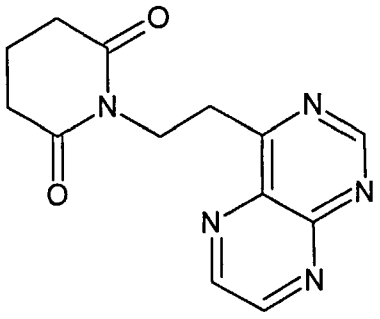
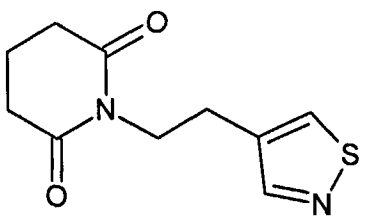
46		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,97 мин, $[M+H]^+$=265. ^{1}H-ЯМР (D_6-ДМСО, 400 МГц) δ_H, 1,77-1,84 (м, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$), 1,93 (с, CH_3), 2,54 (т, J=6,4 Гц, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$), 3,97 (т, J=6,4 Гц, 2H, $NCH_2C\underline{H_2}N$), 4,04 (т, J=6,4 Гц, 2H, $NC\underline{H_2}CH_2N$), 6,37 (д, J=1,6 Гц, 1H, CH(пиразол)), 7,47 (д, J=1,6 Гц, 1H, CH(пиразол)), 10,20 (шир.с, 1H, NH).
47		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,56 мин, $[M+H]^+$=281. ^{1}H-ЯМР (D_6-ДМСО, 400 МГц) δ_H, 1,25 (с, 9H, $C(CH_3)_3$), 1,77-1,84 (м, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$), 2,56 (т, J=6,4 Гц, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$), 3,06 (т, J=7,2 Гц, 2H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$), 3,95 (т, J=7,2 Гц, 2H, $CH_2C\underline{H_2}N$), 7,04 (с, 1H, CH(тиазол)).
48		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,16 мин, $[M+H]^+$=250. ^{1}H-ЯМР (D_6-ДМСО, 400 МГц) δ_H, 1,74-1,82 (м, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$), 2,03 (с, 3H, CCH_3), 2,11 (с, 3H, CCH_3), 2,38 (т, J=8,0 Гц, 2H, $C\underline{H_2}CH_2N$), 2,56 (т, J=6,4 Гц, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$), 3,57 (с, 3H, NCH_3), 3,59 (т, J=8,0 Гц, 2H, $CH_2C\underline{H_2}N$).

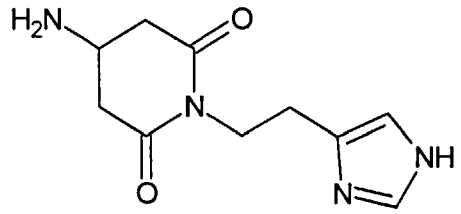
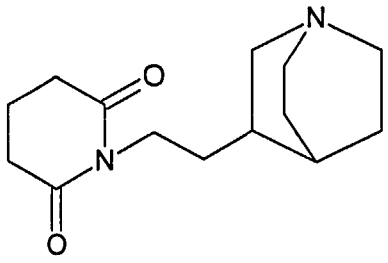
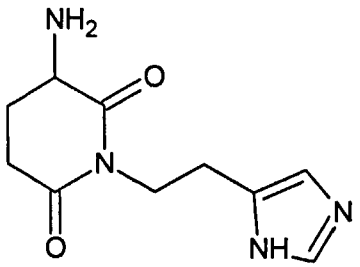
49		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,71 мин, $[M+H]^+$=285. ^{1}H-ЯМР (D_6-ДМСО, 400 МГц) δ_H, 1.71-1.79 (м, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$), 2.34 (с, 3H, CCH_3), 2.56 (т, J=6,4 Гц, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$), 2.77 (т, J=8,0 Гц, 2H, $C\underline{H_2}CH_2N$), 3.62 (с, 3H, NCH_3), 3.75 (т, J=8.0 Гц, 2H, $CH_2C\underline{H_2}N$), 6.97 (т, J=8,0 Гц, 1H, $C_6\underline{H_4}$), 7.04 (т, J=8,0 Гц, 1H, $C_6\underline{H_4}$), 7.30 (д, J=8,0 Гц, 1H, $C_6\underline{H_4}$), 7.48 (д, J=8,0 Гц, 1H, $C_6\underline{H_4}$).
50		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,15 мин, $[M+H]^+$=284. ^{1}H-ЯМР (D_6-ДМСО, 400 МГц) δ_H, 1,77-1,84 (м, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$), 2,59 (т, J=6,4 Гц, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$), 2,64 (т, J=8,0 Гц, 2H, $C\underline{H_2}CH_2N$), 3,85 (т, J=8,0 Гц, 2H, $CH_2C\underline{H_2}N$), 7,25 (т, J=8,0 Гц, 1H, CH(Ph)), 7,45 (т, J=8,0 Гц, 2H, CH(Ph)), 7,55 (с, 1H, CH(пиразол)), 7,77 (д, J=8,0 Гц, 2H, CH(Ph)), 8,28 (с, 1H, CH(пиразол)).
51		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,01 мин, $[M+H]^+$=272. ^{1}H-ЯМР (D_6-ДМСО, 400 МГц) δ_H, 1,78-1,86 (м, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$), 2,56 (т, J=6,4 Гц, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$), 3,01 (т, J=8,0 Гц, 2H, $C\underline{H_2}CH_2N$), 3,74 (с, 3H, CH_3), 4,05 (т, J=8,0 Гц, 2H, $CH_2C\underline{H_2}N$), 7,13 (т,

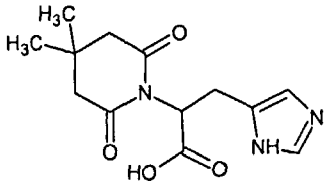
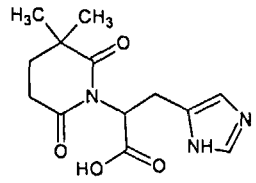
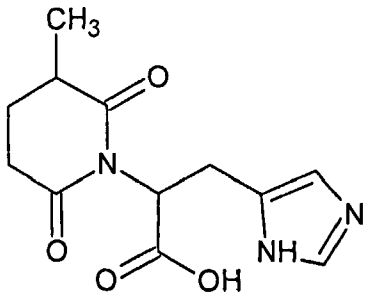
		J=8,0 Гц, 1H, $C_6\underline{H}_4$), 7,18 (т, J=8,0 Гц, 1H, $C_6\underline{H}_4$), 7,45 (д, J=8,0 Гц, 1H, $C_6\underline{H}_4$), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 1H, $C_6\underline{H}_4$).
52		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,24 мин, $[M+H]^+$=286. ^{1}H-ЯМР (D_6-ДМСО, 400 МГц) δ_H, 1,79-1,87 (м, 2H, $CH_2C\underline{H}_2CH_2$), 2,58 (т, J=6,4 Гц, 4H, $C\underline{H}_2CH_2C\underline{H}_2$), 3,16 (т, J=7,2 Гц, 2H, $C\underline{H}_2CH_2N$), 4,07 (т, J=7,2 Гц, 2H, $CH_2C\underline{H}_2N$), 7,51-7,58 (м, 3H, CH(Ph)), 7,97 (дд, J=8.0, 1.6 Гц, 2H, CH(Ph)).
53		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,94 мин, $[M+H]^+$=209. ^{1}H-ЯМР (D_6-ДМСО, 400 МГц) δ_H, 1,76-1,83 (м, 2H, $CH_2C\underline{H}_2CH_2$), 2,53 (т, J=6,4 Гц, 4H, $C\underline{H}_2CH_2C\underline{H}_2$), 4,00 (т, J=6,4 Гц, 2H, $NC\underline{H}_2CH_2N$), 4,27 (т, J=6,4 Гц, 2H, $NCH_2C\underline{H}_2N$), 7,86 (с, 1H, CH(триазол)), 8,43 (с, 1H, CH(триазол)).
54		$[M+H]^+$=255. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H}_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H}_2CH_2C\underline{H}_2$, J=7,5 Гц); 2,82 (т, 2H, $CC\underline{H}_2CH_2N$, J=8,8 Гц); 3,89 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H}_2N$, J=8,8 Гц); 6,91 (д, 1H, Indole-6, J=9,0 Гц); 7,16 (с, 1H, $NHC\underline{H}C$); 7,22 (с, 1H, Indole-4); 7,34 (д, 1H, Indole-7,

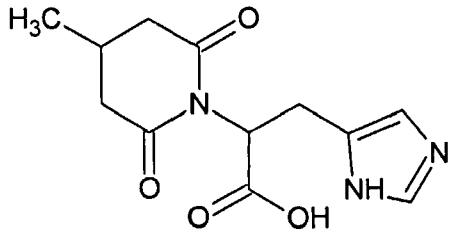
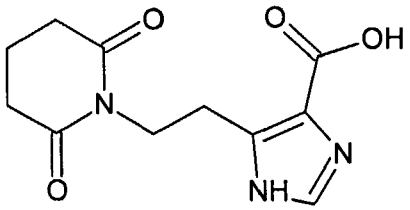
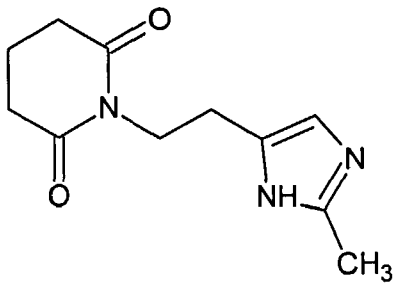
		J=9,0 Гц); 10,75 (с, 1H, N<u>H</u>)
55		$[M+H]^+$=225. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,60 (дт, 2H, CHC<u>H_2</u>CH_2NC, J=7,3 Гц, J=7,1 Гц); 1,83 (т, 2H, CH_3NCH_2C<u>H_2</u>CH_2, J=6,4 Гц); 1,84 (пент, 2H, CH_2C<u>H_2</u>CH_2, J=7,5 Гц); 2,06 (м, 2H, C<u>H_2</u>$CHCH_2CH_2N$); 2,36 (с, 3H, C<u>H_3</u>); 2,68 (т, 4H, C<u>H_2</u>CH_2C<u>H_2</u>, J=7,5 Гц); 3,06 (т, 2H, CH_3NC<u>H_2</u>, J=6,4 Гц); 3,44 (пент, 1H, C<u>H</u>, J=7,0 Гц); 3,68 (т, 2H, $CHCH_2C$<u>H_2</u>NC, J=7,1 Гц)
56		$[M+H]^+$=222. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,03 (д, 3H, C<u>H_3</u>, J=6,7 Гц); 1,69 (дт, 2H, CH_2C<u>H_2</u>$CHCH_3$, J=8,5 Гц, J=7,5 Гц); 2,12 (ткв, 1H, CNCC<u>H</u>CH_3, J=8,5 Гц, J=6,7 Гц); 2,54 (т, 2H, C<u>H_2</u>CH_2CHCH_3, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, CC<u>H_2</u>CH_2NC, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH_2C<u>H_2</u>NC, J=7,0 Гц); 6,86 (с, 1H, NHC<u>H</u>C); 7,56 (с, 1H, N<u>H</u>); 7,61 (с, 1H, NC<u>H</u>NH)
57		$[M+H]^+$=210. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,60 (дт, 2H, NCHC<u>H_2</u>CH_2N, J=11,2 Гц, J=8,0 Гц); 1,84 (пент, 2H, CH_2C<u>H_2</u>CH_2, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, C<u>H_2</u>CH_2C<u>H_2</u>, J=7,5 Гц); 3,67 (д, 1H, NCHC<u>H_2</u>NH, J=7,5 Гц); 3,68 (т, 1H, $NCHCH_2C$<u>H_2</u>N, J=8,0 Гц); 4,05 (tt,

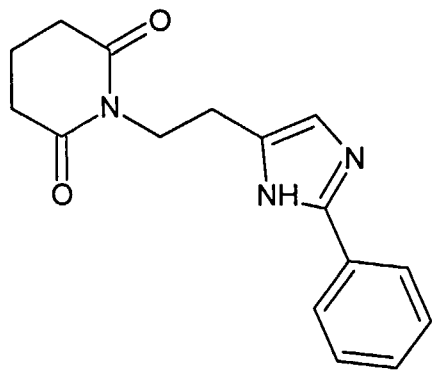
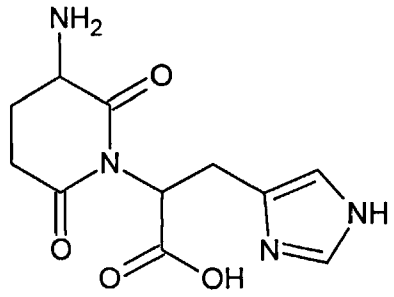
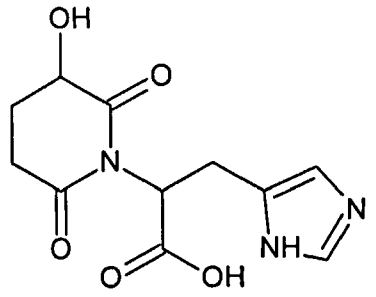
		1H, NC*H*CH_2CH_2N, J=7,5 Гц, J=11,2 Гц); 8,31 (с, 1H, NC*H*); 8,73 (с, 1H, N*H*)
58		$[M+H]^+$=260. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CCH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $CCH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, CCH_2CH_2NC, J=7,2 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH_2CH_2NC, J=7,2 Гц); 8,90 (с, 1H, NC*H*N); 9,08 (с, 1H, NC*H*C); 13,60 (с, 1H, N*H*)
59		$[M+H]^+$=260. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, CCH_2CH_2NC, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH_2CH_2NC, J=7,0 Гц); 8,55 (с, 1H, NHC*H*N); 8,79 (с, 1H, NC*H*NC); 12,91 (с, 1H, N*H*)
60		$[M+H]^+$=260. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, CCH_2CH_2NC, J=7,2 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH_2CH_2NC, J=7,2 Гц); 8,67 (с, 1H, NHC*H*N); 8,95 (с, 1H, NHCC*H*NC); 12,55 (с, 1H, N*H*)

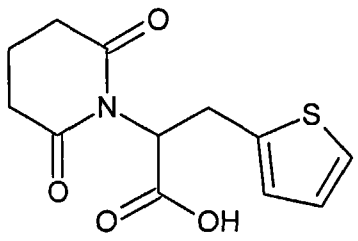
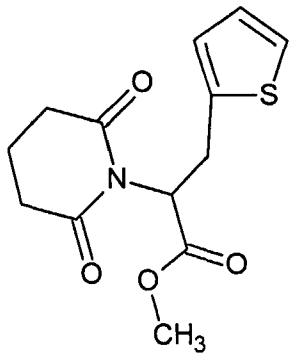
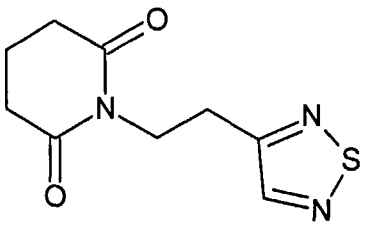
61		$[M+H]^+$=272. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $CC\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, $NCH_2C\underline{H_2}CN$, J=7,2 Гц); 3,93 (т, 2H, $NC\underline{H_2}CH_2CN$, J=7,2 Гц); 8,94 (с, 2H, NC*H*CHN); 8,95 (с, 1H, NC*H*CCN); 8,98 (с, 1H, NCHC*H*N)
62		$[M+H]^+$=272. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, $NCH_2C\underline{H_2}CN$, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, $NC\underline{H_2}CH_2CN$, J=7,0 Гц); 8,75 (с, 1H, CC*H*N); 8,90 (с, 1H, NC*H*N); 9,08 (с, 1H, NCCC*H*N)
63		$[M+H]^+$=272. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, $NCH_2C\underline{H_2}CN$, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, $NC\underline{H_2}CH_2CN$, J=7,0 Гц); 8,60 (с, 1H, NCNCHC*H*); 8,79 (с, 1H, CNC*H*N); 8,98 (с, 1H, NCNC*H*CH)
64		$[M+H]^+$=191. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 2,95 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2NC$,

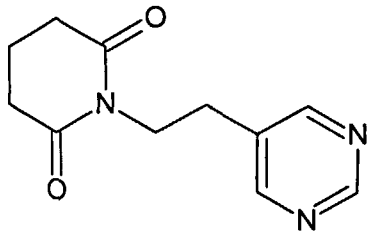
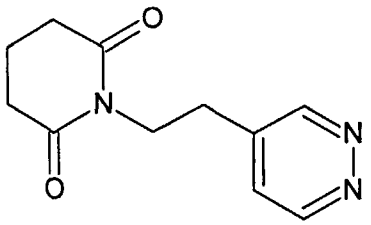
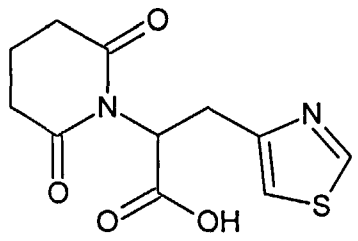
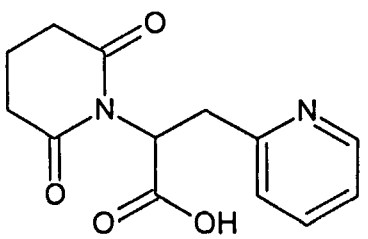
		J=6,6 Гц); 3,89 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}NC$, J=6,6 Гц); 7,72 (с, 1H, $SC\underline{H}C$); 8,11 (с, 1H, $NC\underline{H}C$)
65		$[M+H]^+$=223. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 2,53 (д, 4H, $CC\underline{H_2}CHNH_2$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2NC$, J=7,0 Гц); 3,89 (т, 1H, $NCCH_2C\underline{H}NH_2$); 3,91 (шир.с, 2H, $N\underline{H_2}$); 3,93 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}NC$, J=7,0 Гц); 6,86 (с, 1H, $NHC\underline{H}C$); 7,56 (шир.с, 1H, $N\underline{H}$); 7,61 (с, 1H, $NC\underline{H}NH$)
66		$[M+H]^+$=251. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,53 (с, 5H, $C\underline{H}CHCH_2CH_2N$); 1,54 (кв, 4H, $NC\underline{H_2}CH_2CH$, J=8,3 Гц); 1,77 (тд, 2H, $CHC\underline{H_2}CH_2N$, J=7,0 Гц, J=6,0 Гц); 1,84 (пент, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,04 (м, 1H, $CH_2C\underline{H}CH_2CH_2N$); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 2,76 (д, 2H, $NC\underline{H_2}CHCH_2CH_2N$, J=8,2 Гц); 2,97 (т, 4H, $NC\underline{H_2}CH_2CHCH$, J=8,3 Гц); 3,68 (т, 2H, $CH_2CHCH_2C\underline{H_2}N$, J=7,0 Гц)
67		$[M+H]^+$=223. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,70 (дт, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CHNH_2$, J=12,0 Гц, J=12,5 Гц); 2,48 (т, 2H, $C\underline{H_2}CH_2CHNH_2$, J=12,5 Гц); 3,20 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2NC$, J=7,0 Гц); 3,93 (т,

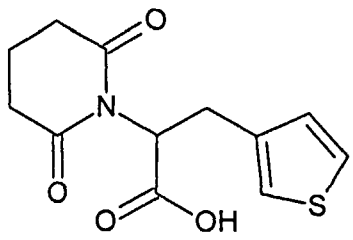
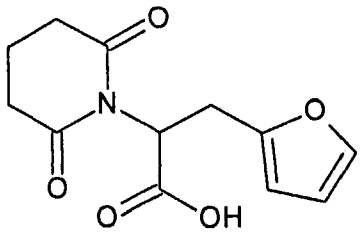
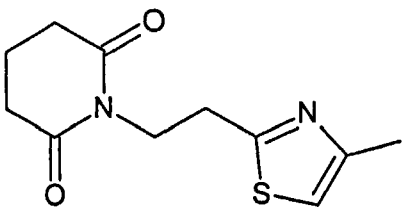
		2H, $CCH_2C\underline{H}_2NC$, J=7,0 Гц); 3,97 (с, 2H, $N\underline{H}_2$); 5,98 (т, 1H, $CNCC\underline{H}NH_2$, J=12,0 Гц); 6,86 (с, 1H, $NC\underline{H}C$); 7,61 (с, 1H, $NC\underline{H}NH$); 8,24 (с, 1H, $N\underline{H}$)
68		$[M+H]^+$=279. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,01 (с, 6H, $C\underline{H}_3$); 2,52 (с, 4H, $C\underline{H}_2CC\underline{H}_2$); 3,20 (т, 2H, $CC\underline{H}_2CH_2NC$, J=7,0 Гц); 4,15 (т, 1H, $CCH_2C\underline{H}NC$, J=7,0 Гц); 6,86 (с, 1H, $NC\underline{H}C$); 7,61 (с, 1H, $NC\underline{H}NH$); 8,24 (с, 1H, $N\underline{H}$) ; 10,01 (с, 1H, $O\underline{H}$)
69		$[M+H]^+$=279. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 0,85 (с, 3H, $C\underline{H}_3$); 1,19 (с, 3H, $C\underline{H}_3$); 1,69 (т, 2H, $CH_2C\underline{H}_2CCH_3$, J=7,5 Гц); 2,48 (т, 2H, $C\underline{H}_2CH_2CCH_3$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, $CC\underline{H}_2CH_2N$, J=7,0 Гц); 4,15 (т, 1H, $CCH_2C\underline{H}NC$, J=7,0 Гц); 6,86 (с, 1H, $NC\underline{H}C$); 7,61 (с, 1H, $NC\underline{H}NH$); 8,24 (с, 1H, $N\underline{H}$) ; 10,01 (с, 1H, $O\underline{H}$)
70		$[M+H]^+$=266. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,03 (д, 3H, $C\underline{H}_3$, J=6,7 Гц); 1,69 (дт, 2H, $CH_2C\underline{H}_2CHCH_3$, J=8,5 Гц, J=7,5 Гц); 2,12 (ткв, 1H, $CC\underline{H}CH_3$, J=8,5 Гц, J=6,7 Гц); 2,54 (т, 2H, $C\underline{H}_2CNCHC$, J=7,5 Гц); 2,56 (д, 2H, $CC\underline{H}_2CHCOH$, J=12,1 Гц); 4,16 (т, 1H, $CH_2CNC\underline{H}C$, J=12,1 Гц); 6,79 (с, 1H, $NC\underline{H}C$); 8,03 (с, 1H, $NC\underline{H}NH$); 8,26 (с, 1H, $N\underline{H}$); 10,01 (с, 1H, $O\underline{H}$)

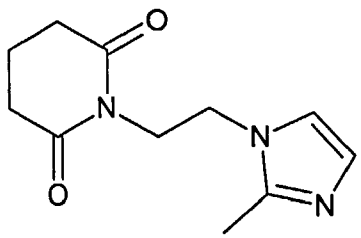
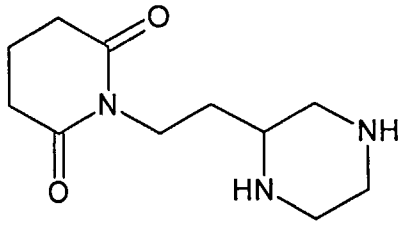
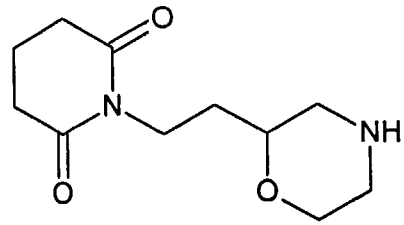
71		$[M+H]^+$=266. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 0,86 (д, 3H, C<u>*H*</u>$_3$, J=6,2 Гц); 1,90 (м, 1H, NCCH$_2$C<u>*H*</u>CH$_3$); 2,52 (д, 4H, C<u>*H*</u>$_2$CHC<u>*H*</u>$_2$, J=7,5 Гц); 2,56 (д, 2H, CC<u>*H*</u>$_2$CHCOOH, J=12,1 Гц); 4,16 (т, 1H, CNC<u>*H*</u>COH, J=12,1 Гц); 6,79 (с, 1H, NC<u>*H*</u>C); 8,03 (с, 1H, NC<u>*H*</u>NH); 8,26 (с, 1H, N<u>*H*</u>); 10,01 (с, 1H, O<u>*H*</u>)
72		$[M+H]^+$=252. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (т, 2H, CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$, J=7,5 Гц); 3,20 (с, 2H, CC<u>*H*</u>$_2$CH$_2$N); 3,93 (с, 2H, CCH$_2$C<u>*H*</u>$_2$N); 8,03 (с, 1H, C<u>*H*</u>); 8,50 (с, 1H, N<u>*H*</u>); 11,18 (шир.с, 1H, OH)
73		$[M+H]^+$=222. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$, J=7,5 Гц); 2,47 (с, 3H, C<u>*H*</u>$_3$); 2,68 (т, 4H, C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, CC<u>*H*</u>$_2$CH$_2$NC, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH$_2$C<u>*H*</u>$_2$NC, J=7,0 Гц); 6,45 (с, 1H, C<u>*H*</u>); 11,70 (с, 1H, N<u>*H*</u>)

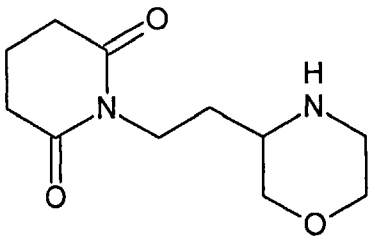
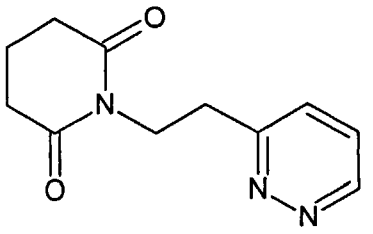
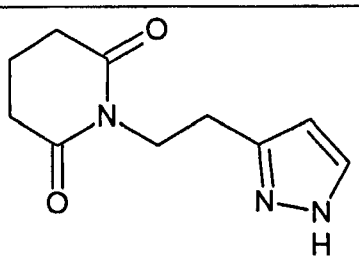
74		$[M+H]^+$=284. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2NC$, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}NC$, J=7,0 Гц); 6,87 (с, 1H, $NC\underline{H}C$); 7,60 (дд, 2H, *m*-Ph, J=7,8 Гц, J=7,4 Гц); 7,62 (д, 1H, *p*-Ph, J=7,4 Гц); 8,31 (д, 2H, *o*-Ph, J=7,8 Гц); 11,45 (с, 1H, $N\underline{H}$)
75		$[M+H]^+$=267. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,70 (м, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CHNH_2$); 2,48 (т, 2H, $C\underline{H_2}CNCHC$, J=12,5 Гц); 2,56 (д, 2H, $CC\underline{H_2}CHCOOH$, J=12,1 Гц); 3,97 (с, 2H, $N\underline{H_2}$); 4,16 (т, 1H, $CH_2CNC\underline{H}C$, J=12,1 Гц); 5,98 (т, 1H, $CNCC\underline{H}NH_2$, J=12,0 Гц); 6,79 (с, 1H, $NHC\underline{H}C$); 7,56 (с, 1H, $N\underline{H}$); 8,03 (с, 1H, $NC\underline{H}NH$); 10,01 (с, 1H, $O\underline{H}$)
76		$[M+H]^+$=268. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,67 (т, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CHOH$, J=8,4 Гц); 2,48 (т, 2H, $C\underline{H_2}CNCHC$, J=12,5 Гц); 2,56 (д, 2H, $CC\underline{H_2}CHCOH$, J=12,1 Гц); 4,16 (т, 1H, $CH_2CNC\underline{H}C$, J=12,1 Гц); 4,60 (т, 1H, $CNCC\underline{H}OH$, J=8,4 Гц); 5,38 (с, 1H, $O\underline{H}$); 6,79 (с, 1H, $NC\underline{H}C$); 8,03 (с, 1H, $NC\underline{H}NH$); 8,26 (с, 1H, $N\underline{H}$); 10,01 (с, 1H, $COO\underline{H}$)

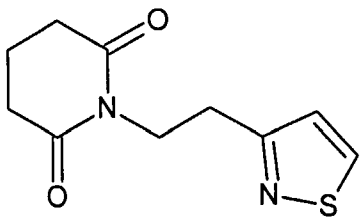
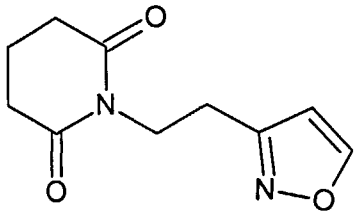
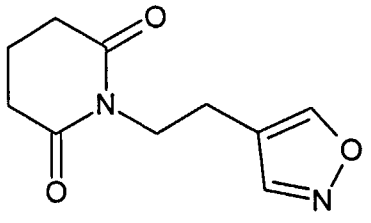
77		$[M+H]^+$=234. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H}_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,65 (т, 4H, $C\underline{H}_2CH_2C\underline{H}_2$ J=7,5 Гц); 3,03 (д, 2H, $CC\underline{H}_2CHCOOH$, J=10,5 Гц); 4,16 (т, 1H, $NC\underline{H}CH_2$, J=10,5 Гц); 6,84 (д, 1H, $SCC\underline{H}$, J=3,4 Гц); 6,97 (дд, 1H, $SCHC\underline{H}$, J=5,0 Гц); 7,39 (д, 1H, $SC\underline{H}CH$, J=5,0 Гц); 10,01 (шир.с, 1H, $O\underline{H}$)
78		$[M+H]^+$=248. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CCH_2C\underline{H}_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,65 (т, 4H, $C\underline{H}_2CH_2C\underline{H}_2$ J=7,5 Гц); 3,03 (д, 2H, $SCC\underline{H}_2CHC$, J=10,5 Гц); 3,67 (с, 3H, $C\underline{H}_3$); 4,16 (т, 1H, $NC\underline{H}COCH_3$, J=10,5 Гц); 6,84 (д, 1H, $SCC\underline{H}$, J=3,4 Гц); 6,97 (дд, 1H, $SCHC\underline{H}CH$, J=5,0 Гц, J=3,4 Гц); 7,39 (д, 1H, $SC\underline{H}$, J=5,0 Гц)
79		$[M+H]^+$=192. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H}_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H}_2CH_2C\underline{H}_2$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, $CC\underline{H}_2CH_2N$, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H}_2N$, J=7,0 Гц); 7,76 (с, 1H, $C\underline{H}$)

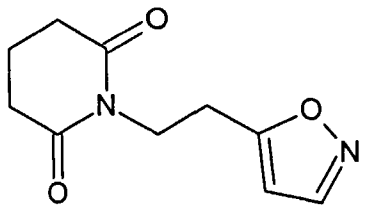
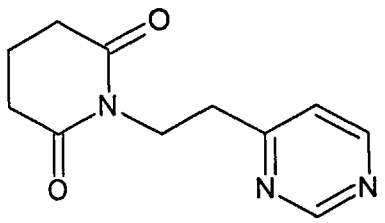
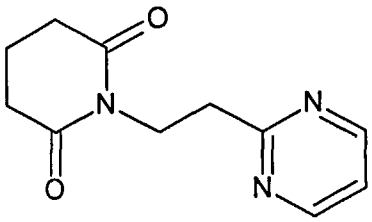
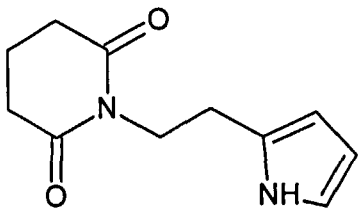
80		$[M+H]^+$=220. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 2,95 (т, 2H, $NCH_2C\underline{H_2}C$, J=6,6 Гц); 3,89 (т, 2H, $NC\underline{H_2}CH_2C$, J=6,6 Гц); 8,32 (с, 2H, $CH_2CC\underline{H}$); 8,97 (с, 1H, $NC\underline{H}N$)
81		$[M+H]^+$=220. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $CC\underline{H_2}CH_2CH_2$, $CCH_2CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 2,95 (т, 2H, $CNCH_2C\underline{H_2}C$, J=8,1 Гц); 3,89 (т, 2H, $CNC\underline{H_2}CH_2C$, J=8,1 Гц); 7,38 (д, 1H, $CC\underline{H}CHN$, J=5,0 Гц); 9,20 (д, 1H, $CCHC\underline{H}N$, J=5,0 Гц); 9,28 (с, 1H, $CC\underline{H}N$)
82		$[M+H]^+$=235. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,65 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 2,74 (д, 2H, $CC\underline{H_2}CHCOOH$, J=12,1 Гц); 4,16 (т, 1H, $NC\underline{H}CH_2C$, J=12,1 Гц); 7,22 (с, 1H, $SC\underline{H}C$); 8,98 (с, 1H, $SC\underline{H}N$); 10,01 (шир.с, 1H, $O\underline{H}$)
83		$[M+H]^+$=263. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,65 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 2,74 (д, 2H,

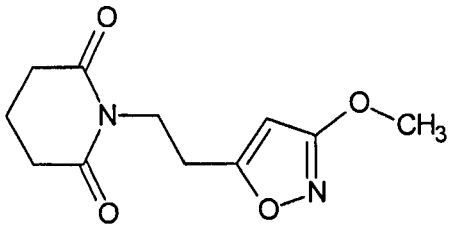
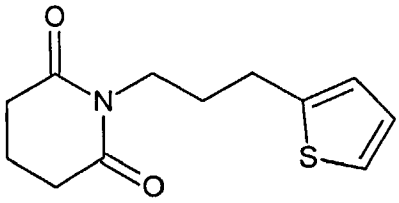
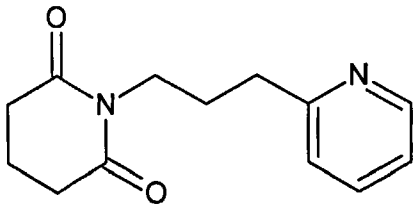
		CC<u>*H*</u>$_2$CHCOOH, J=12,1 Гц); 4,16 (т, 1H, NC<u>*H*</u>COOH, J=12,1 Гц); 7,23 (дд, 1H, NCHC<u>*H*</u>CH, J=4,7 Гц, J=7,5 Гц); 7,29 (д, 1H, NCC<u>*H*</u>, J=7,8 Гц); 7,66 (дд, 1H, NCHCHC<u>*H*</u>, J=7,5 Гц, J=7,8 Гц); 8,62 (д, 1H, NC<u>*H*</u>CHCH, J=4,7 Гц); 10,01 (шир.с, 1H, O<u>*H*</u>)
84		$[M+H]^+$=234. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,65 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 3,09 (д, 2H, CC<u>*H*</u>$_2$CHCOH, J=11,7 Гц); 4,16 (т, 1H, NC<u>*H*</u>CH_2C, J=11,7 Гц); 7,12 (д, 1H, SC<u>*H*</u>CH, J=4,8 Гц); 7,40 (д, 1H, SCHC<u>*H*</u>, J=4,8 Гц); 7,46 (с, 1H, SC<u>*H*</u>C); 10,01 (шир.с, 1H, O<u>*H*</u>)
85.		$[M+H]^+$=252. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,65 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 2,99 (д, 2H, CC<u>*H*</u>$_2$CHCOOH, J=10,5 Гц); 4,16 (т, 1H, CNC<u>*H*</u>CH_2, J=10,5 Гц); 6,37 (д, 2H, OCHC<u>*H*</u>C<u>*H*</u>, J=3,0 Гц); 7,39 (с, 1H, OC<u>*H*</u>); 10,01 (шир.с, 1H, O<u>*H*</u>)
86.		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,01 мин, $[M]^+$=238. ^{1}H-ЯМР (D_6-ДМСО, 400 МГц) δ_H, 1.79-1.86 (м, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$), 2.30 (с, 3H, CH_3), 2.57 (т, J=6,4 Гц, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$), 3.04

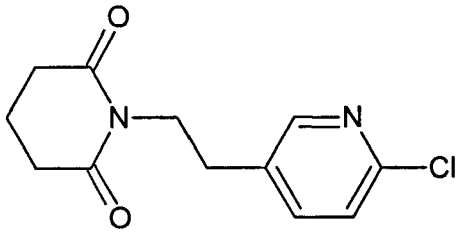
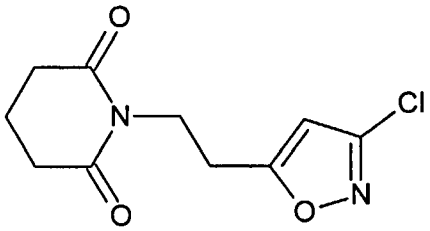
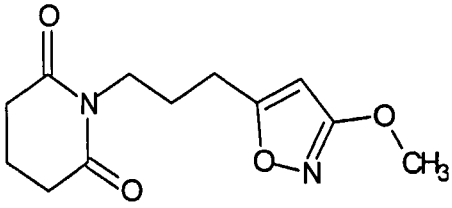
		(т, J=7.5 Гц, 2H, C<u>H</u>$_2$CH$_2$N), 3.94 (т, J=7.5 Гц, 2H, CH$_2$C<u>H</u>$_2$N), 7.06 (с, 1H, CH(thiazole)).
87.		$[M+H]^+$=222. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d$_6$, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH$_2$C<u>*H*$_2$</u>CH$_2$, J=7,5 Гц); 2,46 (с, 3H, C<u>*H*$_3$</u>); 2,68 (т, 4H, C<u>*H*$_2$</u>CH$_2$C<u>*H*$_2$</u>, J=7,5 Гц); 4,08 (т, 2H, CNCH$_2$C<u>*H*$_2$</u>N, J=5,8 Гц); 4,50 (т, 2H, CNC<u>*H*$_2$</u>CH$_2$N, J=5,8 Гц); 7,26 (с, 1H, C<u>*H*</u>NCH$_2$CH$_2$N); 7,49 (с, 1H, C<u>*H*</u>NCCH$_3$)
88		$[M+H]^+$=226. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d$_6$, δ, м.д., *J*/Гц): 1,60 (дт, 2H, CHC<u>*H*$_2$</u>CH$_2$NC, J=9,2 Гц, J=7,1 Гц); 1,84 (пент, 2H, CH$_2$C<u>*H*$_2$</u>CH$_2$, J=7,5 Гц); 2,10 (шир.с, 1H, N<u>*H*</u>CHCH$_2$CH$_2$N); 2,68 (т, 4H, C<u>*H*$_2$</u>CH$_2$C<u>*H*$_2$</u>, J=7,5 Гц); 3,27 (т, 4H, NHC<u>*H*$_2$</u>C<u>*H*$_2$</u>NH, J=7,5 Гц); 3,35 (д, 2H, NHC<u>*H*$_2$</u>CH, J=9,9 Гц); 3,56 (м, 1H, C<u>*H*</u>); 3,68 (т, 2H, CHCH$_2$C<u>*H*$_2$</u>N, J=7,1 Гц); 4,07 (шир.с, 1H, NHCH$_2$CH$_2$N<u>*H*</u>)
89		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 1,01 мин, $[M]^+$=227. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d$_6$, δ, м.д., *J*/Гц): 1,60 (м, 2H, морф), 1,80 (пент, 2H, COCH$_2$C<u>*H*$_2$</u>CH$_2$CO, J=6,6 Гц), 2,60 (т, 4H, COC<u>*H*$_2$</u>CH$_2$C<u>*H*$_2$</u>CO, J=6,6 Гц), 2,70 (м, 1H, морф), 2,90 (м, 1H,

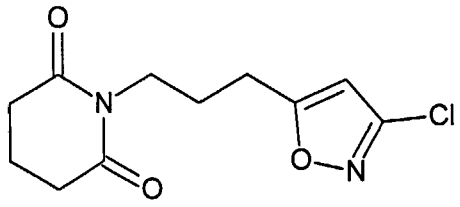
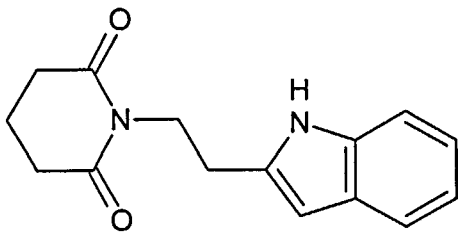
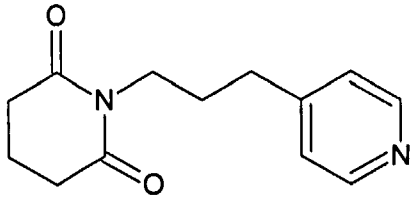
		морф), 3,15 (м, 2H, C<u>*H*</u>$_2$CH), 3,65 (м, 3H, морф+C<u>*H*</u>$_2$N), 3,80 (м, 1H, морф), 3,85 (д, 1H, морф, J=12,2 Гц), 9,45 (с, 3H, NH+HCl)
90		ЖХ МС, индивидуальный пик, время удерживания 0,21 мин, $[M+H]^+$=227. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,64 (м, 1H, морф), 1,75 (м, 1H, морф), 1,84 (пент, 2H, COCH$_2$C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$CO, J=6,6 Гц), 2,61 (т, 4H, COC<u>*H*</u>$_2$CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$CO, J=6,6 Гц), 3,02 (м, 1H, морф), 3,16 (м, 2H, C<u>*H*</u>$_2$CH), 3,47 (м, 1H, морф), 3,68 (м, 3H, морф+C<u>*H*</u>$_2$N), 3,86 (д, 1H, морф, J=12,2 Гц), 3,99 (д, 1H, морф, J=12,2 Гц), 9,45 (с, 3H, NH+HCl)
91		$[M+H]^+$=220. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, NCH$_2$C<u>*H*</u>$_2$C, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, NC<u>*H*</u>$_2$CH$_2$C, J=7,0 Гц); 7,35 (д, 1H, NCC<u>*H*</u>, J=8,0 Гц); 7,77 (дд, 1H, NCHC<u>*H*</u>CH, J=5,1 Гц, J=8,0 Гц); 9,18 (д, 1H, NC<u>*H*</u>CHCH, J=5,1 Гц)
92		$[M+H]^+$=208.11 Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, CC<u>*H*</u>$_2$CH$_2$N,

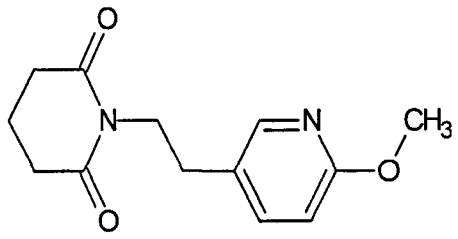
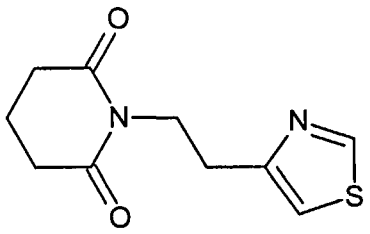
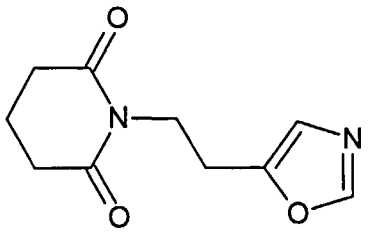
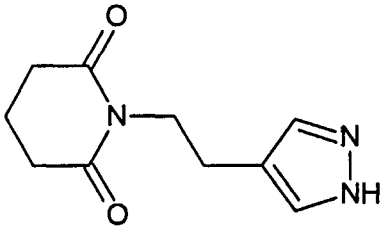
		J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}N$, J=7,0 Гц); 5,90 (с, 1H, $NCC\underline{H}$); 7,30 (с, 1H, $NNHC\underline{H}$); 12,06 (шир.с, 1H, $N\underline{H}$)
93		$[M+H]^+$=191. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2N$, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}N$, J=7,0 Гц); 6,91 (д, 1H, $NCC\underline{H}$, J=4,6 Гц); 7,72 (д, 1H, $NSC\underline{H}$, J=4,6 Гц)
94		$[M+H]^+$=209. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2N$, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}N$, J=7,0 Гц); 6,80 (с, 1H, $NCC\underline{H}$); 7,10 (с, 1H, $NOC\underline{H}$)
95		$[M+H]^+$=209. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 2,95 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2N$, J=7,7 Гц); 3,89 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}N$, J=7,7 Гц); 8,38 (с, 1H, $NC\underline{H}C$); 9,10 (с, 1H, $NOC\underline{H}$)

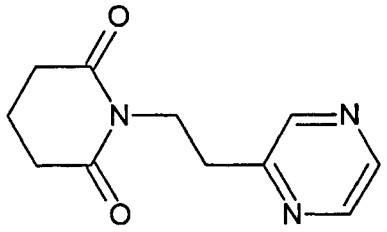
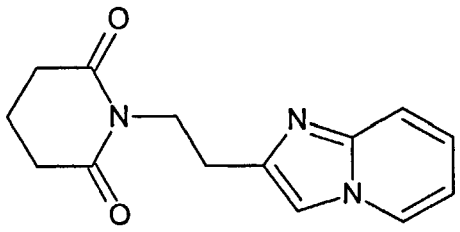
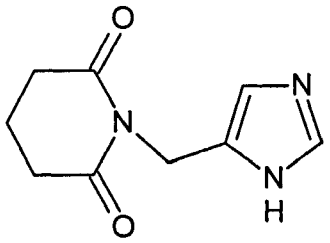
96		[M+H]$^+$=209. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2N$, J=7,2 Гц); 3,93 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}N$, J=7,2 Гц); 6,29 (с, 1H, NOCC<u>*H*</u>); 8,39 (с, 1H, ONC<u>*H*</u>)
97		[M+H]$^+$=220. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, $NCH_2C\underline{H_2}C$, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, $NC\underline{H_2}CH_2C$, J=7,0 Гц); 6,42 (д, 1H, CC<u>*H*</u>CHN, J=5,1 Гц); 8,73 (д, 1H, CCHC<u>*H*</u>N, J=5,1 Гц); 9,03 (с, 1H, NC<u>*H*</u>N)
98		[M+H]$^+$=220. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, $NCH_2C\underline{H_2}C$, J=7,2 Гц); 3,93 (т, 2H, $NC\underline{H_2}CH_2C$, J=7,2 Гц); 7,30 (д, 1H, CHC<u>*H*</u>CH, J=5,2 Гц); 8,70 (д, 2H, C<u>*H*</u>CHC<u>*H*</u>, J=5,2 Гц)
99		[M+H]$^+$=207. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, $NCH_2C\underline{H_2}C$, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, $NC\underline{H_2}CH_2C$,

		J=7,0 Гц); 5,91 (д, 1H, CCHC*H*CH, J=4,0 Гц); 6,07 (д, 1H, CC*H*, J=4,0 Гц); 6,56 (с, 1H, NHC*H*); 11,21 (шир.с, 1H, N*H*)
100		$[M+H]^+$=239. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, CCH_2CH_2N, J=7,2 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH_2CH_2N, J=7,2 Гц); 4,02 (с, 3H, CH_3); 7,02 (с, 1H, CH)
101		$[M+H]^+$=204. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7,5 Гц); 2,00 (пент, 2H, $CCH_2CH_2CH_2N$, J=7,4 Гц, J=6,0 Гц); 2,68 (т, 4H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, $CCH_2CH_2CH_2N$, J=7,4 Гц); 3,68 (т, 2H, $CCH_2CH_2CH_2N$, J=6,0 Гц); 6,91 (д, 1H, SCCH, J=3,4 Гц); 6,96 (дд, 1H, CHCHCH, J=5,0 Гц, J=3,4 Гц); 7,36 (д, 1H, SCH, J=5,0 Гц)
102		$[M+H]^+$=233. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CCH_2CH_2CH_2C$, J=7,5 Гц); 2,00 (тт, 2H, $NCH_2CH_2CH_2C$, J=6,0 Гц, J=7,0 Гц); 2,68 (т, 4H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Гц); 2,77 (т, 2H, $NCH_2CH_2CH_2C$, J=7,0 Гц); 3,68 (т, 2H,

		NC<u>*H*</u>$_2$CH$_2$CH$_2$C, J=6,0 Гц); 7,23 (дд, 1H, CNCHC<u>*H*</u>, J=4,7 Гц, J=7,5 Гц); 7,29 (д, 1H, CC<u>*H*</u>, J=7,8 Гц); 7,66 (дд, 1H, CCHC<u>*H*</u>CH, J=7,5 Гц, J=7,8 Гц); 8,62 (д, 1H, NC<u>*H*</u>CHCH, J=4,7 Гц)
103		$[M+H]^+$=253. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d$_6$, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$, J=7,5 Гц); 2,95 (т, 2H, NCH$_2$C<u>*H*</u>$_2$C, J=8,1 Гц); 3,89 (т, 2H, NC<u>*H*</u>$_2$CH$_2$C, J=8,1 Гц); 7,39 (д, 1H, NCHCC<u>*H*</u>, J=8,2 Гц); 7,57 (д, 1H, NCC<u>*H*</u>, J=8,2 Гц); 8,32 (с, 1H, CC<u>*H*</u>N)
104		$[M+H]^+$=243. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d$_6$, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$, J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, CC<u>*H*</u>$_2$CH$_2$N, J=7,2 Гц); 3,93 (т, 2H, CCH$_2$C<u>*H*</u>$_2$N, J=7,2 Гц); 7,02 (с, 1H, C<u>*H*</u>)
105		$[M+H]^+$=253. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d$_6$, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, CCH$_2$C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$C, J=7,5 Гц); 2,00 (м, 2H, CCH$_2$C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$N); 2,68 (т, 4H, C<u>*H*</u>$_2$CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$, J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, CC<u>*H*</u>$_2$CH$_2$CH$_2$N, J=7,4 Гц); 3,68 (т, 2H, CCH$_2$CH$_2$C<u>*H*</u>$_2$N, J=6,0 Гц); 4,02 (с, 3H, C<u>*H*</u>$_3$); 7,02 (с, 1H, C<u>*H*</u>)

106		$[M+H]^+$=257. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}CH_2C$, J=7,5 Гц); 2,00 (м, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}CH_2N$); 2,68 (т, 4H, $CC\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}C$, J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2CH_2N$, J=7,4 Гц); 3,68 (т, 2H, $CCH_2CH_2C\underline{H_2}N$, J=6,0 Гц); 7,02 (с, 1H, C*H*)
107		$[M+H]^+$=257. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2N$, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}N$, J=7,0 Гц); 6,40 (с, 1H, Indole-3); 7,26 (д, 1H, Indole-7, J=7,9 Гц); 7,39 (м, 2H, Indole-4, Indole-6); 7,52 (дд, 1H, Indole-5, J=7,4 Гц, J=7,9 Гц); 10,80 (с, 1H, N*H*)
108		$[M+H]^+$=233. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}CH_2C$, J=7,5 Гц); 2,00 (тт, 2H, $NCH_2C\underline{H_2}CH_2C$, J=6,0 Гц, J=7,8 Гц); 2,38 (т, 2H, $NCH_2CH_2C\underline{H_2}C$, J=7,8 Гц); 2,68 (т, 4H, $CC\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}C$, J=7,5 Гц); 3,68 (т, 2H, $NC\underline{H_2}CH_2CH_2C$, J=6,0 Гц); 7,49 (д, 2H, $CC\underline{H}CHN$, J=5,5 Гц); 8,64 (д, 2H, $CCHC\underline{H}N$, J=5,5 Гц)

109		$[M+H]^+$=249. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 2,95 (т, 2H, $NCH_2C\underline{H_2}C$, J=8,1 Гц); 3,89 (т, 2H, $NC\underline{H_2}CH_2C$, J=8,1 Гц); 3,94 (с, 3H, $C\underline{H_3}$); 6,82 (д, 1H, $CCHC\underline{H}CN$, J=9,2 Гц); 7,39 (д, 1H, $CC\underline{H}CHCN$, J=9,2 Гц); 8,32 (с, 1H, $CC\underline{H}N$)
110		$[M+H]^+$=191. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2N$, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}N$, J=7,0 Гц); 7,22 (с, 1H, $SC\underline{H}C$); 8,98 (с, 1H, $SC\underline{H}N$)
111		$[M+H]^+$=209. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 2,94 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2N$, J=7,2 Гц); 3,93 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}N$, J=7,2 Гц); 7,76 (с, 1H, $NC\underline{H}C$); 8,84 (с, 1H, $C\underline{H}OC$)
112		$[M+H]^+$=208. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 2,95 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2N$, J=6,6 Гц); 3,89 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}N$,

		J=6,6 Гц); 7,63 (с, 2H, NC*H*C); 12,61 (шир.с, 1H, N*H*)
113		[M+H]$^+$=220. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, $NCH_2C\underline{H_2}C$, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, $NC\underline{H_2}CH_2C$, J=7,0 Гц); 7,91 (с, 1H, CNC*H*CHN); 8,71 (с, 1H, CNCHC*H*N); 8,75 (с, 1H, CC*H*N)
114		[M+H]$^+$=258. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,68 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 3,20 (т, 2H, $CC\underline{H_2}CH_2N$, J=7,0 Гц); 3,93 (т, 2H, $CCH_2C\underline{H_2}N$, J=7,0 Гц); 6,78 (дд, 1H, CCHNCHC*H*, J=6,8 Гц, J=7,0 Гц); 7,18 (дд, 1H, CCHNCHCHC*H*, J=9,0 Гц, J=6,8 Гц); 7,43 (д, 1H, CNCC*H*, J=9,0 Гц); 7,68 (с, 1H, CC*H*N); 8,43 (д, 1H, CCNC*H*, J=7,0 Гц)
115		[M+H]$^+$=194. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1,84 (пент, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$, J=7,5 Гц); 2,65 (т, 4H, $C\underline{H_2}CH_2C\underline{H_2}$, J=7,5 Гц); 5,36 (с, 2H, $CC\underline{H_2}N$); 6,87 (с, 1H, NC*H*C); 7,79 (с, 1H, NC*H*NH); 8,50 (с, 1H, N*H*)

Тесты на биологическую активность

Пример 10

Оценка эффективности соединений на модели острого риносинусита у крыс

Морфологическое исследование гистологических препаратов проводилось при помощи светооптического микроскопа LeicaDMLS (LeicaMicrosystems, Германия). Микроморфометрическое исследование выполнялось с помощью окуляр-микрометра микроскопа LeicaDMLS.

Индукцию острого риносинусита проводили путем интраназального введения крысам 20 мкл 7,5% формалина (водный раствор, содержащий 40% формальдегида, 8% метилового спирта и 52% воды) в каждый носовой ход.

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

После акклиматизационного периода были сформированы следующие группы животных:

- интактные животные, получавшие физиологический раствор внутрижелудочно в количестве 0,2 мл, индукция острого риносинусита не проводилась;

- контрольная группа, животные, получавшие физиологический раствор внутрижелудочно в количестве 0,2 мл, в течение 7 дней после индукции острого синусита;

- животные, получавшие дексаметазон внутримышечно в дозе 0,33 мг/кг, в течение 7 дней после индукции острого синусита;

- животные, получавшие исследуемые вещества в дозе 27 мг/кг в течение 7 дней после индукции острого синусита.

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

В эксперименте на крысах линии Wistar путем индукции острого риносинусита введением в носовые ходы 7,5% раствора формалина были получены выраженные патологические изменения в контрольной группе животных, характеризующие развитие острого воспалительного процесса в слизистой оболочке носа. Вызванная патология характеризовалась

полнокровием, гиперплазией и очаговым некрозом слизистой оболочки носовых ходов, увеличением количества бокаловидных клеток, выраженной инфильтрацией мнононуклеарами и лейкоцитами, гиперпродукцией слизи железами подслизистой оболочки.

С целью выявления специфической активности соединений было произведено морфологическое исследование слизистой и подслизистой оболочки обоих носовых ходов (дыхательная и обонятельная область) экспериментальных животных.

После окончания клинической фазы эксперимента материал от животных (нос, носогубный треугольник) вырезали и фиксировали в течение 24 часов в 10% растворе формалина, далее в течение 3-х суток декальцинировали в 12% смеси де Кастро, после чего материал проходил стандартную обработку в спиртах нарастающей концентрации (70-95%), ксилоле и парафине для изготовления гистологических препаратов с толщиной серийных парафиновых срезов 3-5 мкм. Для микроскопического исследования срезы окрашивались гематоксилином и эозином. С целью выявления кислых мукополисахаридов, продукция которых увеличивается при воспалении, применялось гистохимическое окрашивание препаратов альциановым синим с pH 2,5. Сопоставление и гистологическая оценка изменений проводилась в сравнении с группой интактных крыс.

После забоя во всех группах крыс была изучена макроскопическая картина воспаления в носовых ходах. При гистологическом, гистохимическом и морфометрическом исследовании у крыс в носовых ходах оценивались показатели: слизистая оболочка - полнокровие, гиперплазия и некроз эпителия, количество бокаловидных клеток на протяжении 1 мм слизистой носовой перегородки, характер воспаления.

Отражением эффективности работы мукоцилиарной системы в данном исследовании служили количество бокаловидных клеток и, как следствие, макроскопические изменения слизистой носовых ходов.

Таблица 4

Количество бокаловидных клеток на 1 мм слизистой оболочки носовой перегородки у крыс, M±m

(приведены данные нескольких экспериментов)

Группа	**N**	**Количество бокаловид-ных клеток**
Интактные	58	24,4±0,7
Контроль	58	43,3±0,6
Дексометазон	6	34,8±2,1*
Соединение 1	18	31,2±1,2*
Соединение 3	12	35,8±0,9*
Соединение 6	6	36,5±0,8*
Соединение 8	6	34,5±0,8*
Соединение 124	12	37,6±1,4*

n - количество животных, *-p<0,05 по сравнению с контролем

Таблица 5

Макроскопическая характеристика изменений слизистой носовых ходов у крыс различных групп

(приведены данные нескольких экспериментов)

Группа	**n**	**Нет изменений**	**Слизистый или слизисто-гнойный катар**
Интактные	58	58	0
Контроль	58	0	58
Дексаметазон	6	3	3
Соединение 1	18	5	13
Соединение 3	12	5	7
Соединение 6	6	2	4
Соединение 7	18	5	13

Соединение 8	6	3	3
Соединение 124	12	4	8
Соединение 20	8	4	4
Соединение 2	8	5	3
Соединение 28	8	4	4
Соединение 76	8	2	6
Соединение 56	8	5	3
Соединение 65	8	4	4
Соединение 75	8	3	5
Соединение 70	8	4	4
Соединение 21	8	3	5
Соединение 27	8	4	4
Соединение 32	8	3	5
Соединение 33	8	3	5
Соединение 44	8	4	4

n - количество животных

Из представленных таблиц 4 и 5 видно, что соединения общей формулы I (без ограничения указанными) эффективно сохраняют работу мукоцилиарной системы и показывают свою терапевтичекую эффективность на модели риносинусита. Фармакологическое действие исследованных соединений выражалось более выраженной регенерацией эпителия, снижением количества бокаловидных клеток и гиперсекреции слизи.

Пример 11

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

Для проведения исследований был использован трипсинзависимый штамм HCXV A2, предварительно адаптированный и вызывающий гибель мышей от коксаки-вирусной инфекции.

Эксперимент проводили на белых мышах самцах, весом 6-7 г. Животных

инфицировали вирусом внутримышечно в объеме 0,1 мл/мышь. В опыте использовали дозу для заражения $10LD_{50}$, вызывающую летальность у мышей.

О способности соединений оказывать лечебный эффект судили по гибели инфицированных вирусом HCXV A2 мышей в опытной группе по сравнению с группой животных, не получавших лечение.

Исследуемые соединения и плацебо вводили животным перорально по лечебной схеме. В качестве плацебо мышам вводили физиологический раствор. Отрицательным контролем служили интактные животные, которые содержались в тех же условиях, что и опытные группы в отдельном помещении.

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

В ходе опыта по определению эффективности исследуемых соединений при HCXV A2 вирусной инфекции случаев неспецифической смертности в контрольной группе интактных животных зарегистрировано не было.

Соединения общей формулы I оказали защитное действие в отношении экспериментальной Коксаки-вирусной инфекции, снижая гибель животных и увеличивая среднюю продолжительность жизни животных. Данные по некоторым конкретным соединениям формулы I (без ограничения указанными) представлены в таблице (таблица 6).

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

Таблица 6

Эффективность соединений общей формулы I в отношении Коксаки А2-вирусной инфекции на модели у мышей

Исследуемые соединения	Доза исследуемых соединений и препарата сравнения мг/кг	Всего животных в группе	Общая летальность, %	Средняя продолжительность жизни (сутки)		Индекс защиты (%)
				Относительная	По сравнению с контролем	
Соединение 12	30	15	40,0	24,9	+14,2	45
Соединение 13	30	15	46,7	19,0	+8,3	36
Соединение 14	30	15	50,0	21,4	+10,4	36
Соединение 23	30	15	50,0	23,8	+13,1	36
Соединение 30	30	15	60,0	13,1	+2,4	18
Соединение 35	30	15	53,3	16,6	+5,9	27
Соединение 36	30	15	53,3	16,7	+6,0	27
Соединение 89	30	15	53,3	17,7	+ 7,0	27
Контроль вируса		15	73,3	10,7		
Соединение 90	30	14	35,7	25,9	+15,1	50
Соединение 67	30	14	35,7	27,0	+16,2	50

Контроль вируса		14	71,4	10,8		
Соединение 75	30	14	35,7	27,3	+14,3	50
Соединение 29	30	14	35,7	26,7	+13,7	50
Соединение 2	30	14	42,9	22,4	+9,5	40
Контроль вируса		14	71,4	13,0		
Соединение 32	30	14	42,9	22,2	+10,0	33
Соединение 44	30	14	28,6	32,3	+20,1	55
Соединение 71	30	14	35,7	28,6	+16,4	44
Контроль вируса		14	64,3	12,2		

Пример 12

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

Для определения противовирусной эффективности химических соединений в отношении РСВ на экспериментальной модели мышей *in vivo* использовали вирус человека hRSV, предварительно адаптированный к росту в легких мышей. Животных инфицировали вирусом в дозе 5,0 $logTCID_{50}$ интраназально под легким эфирным наркозом в объеме 0,05 мл/мышь. Исследуемые соединения вводили животным перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней по лечебной схеме в дозе 30 мг/кг. Первое введение осуществляли через 24 часа после инфицирования. В качестве плацебо мышам вводили физиологический раствор. Отрицательным контролем служили интактные животные, которые содержались в отдельном помещении в тех же условиях, что и опытные группы. Экспериментальные группы содержали по 12 мышей. Препаратом сравнения служил Рибавирин в дозе 40 мг/кг.

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

Результаты определения массы тела животных по некоторым конкретным соединениям формулы I (без ограничения указанными) представлены в таблице 7. В группе вирусного контроля отмечали достоверное снижение массы тела мышей по сравнению с интактными животными. Противовирусная активность соединений общей формулы I проявилась в увеличении массы тела мышей по сравнению с контрольными животными.

Таблица 7

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

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

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

Кроме того, терапевтическое действие соединений общей формулы I

оценивали по способности подавлять репродукцию вируса hRSV в легких мышей через 5 и 7 суток после инфицирования. Титр вируса определяли титрованием 10%-ой суспензии лёгких на культуре клеток Hep-2. Результат учитывали через 2 суток инкубации при 37°С по ЦПД. Результаты определения инфекционной активности hRSV в суспензиях легких мышей в культуре клеток Hep-2 после применения исследуемых соединений и препарата сравнения представлены в таблице 8. Введение соединений общей формулы I животным приводило к снижению инфекционной активности hRSV.

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

Таблица 8

Подавление репродукции hRSV в легких мышей

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

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

Пример 13

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

Противовирусную активность химических соединений в отношении респираторно-синцитиального вируса человека (штамм A2, ATCC VR-1540 с инфекционным титром 5×10^6 $TCID_{50}$/мл) оценивали на модели вирусной пневмонии у мышей линии Balb/c. Вирус вводили животным интраназально в объеме 50 мкл под легким эфирным наркозом. Для угнетения иммунной реакции против РС вируса за 5 дней до инфицирования животным вводили внутрибрюшинно циклофосфан в дозе 100 мг/кг. Изучаемые соединения применяли по лечебной схеме 1 раз в сутки в дозе 30 мг/кг в течение 5 дней, начиная через 24 часа после инфицирования. Активность соединений оценивали по снижению отека инфицированного респираторно-синцитиальным вирусом легкого по сравнению с контролем на пятый день после инфицирования.

Как видно из приведенных результатов по некоторым конкретным соединениям формулы I (без ограничения указанными) в таблице 9, инфицирование животных вирусом приводило к формированию тяжелого отека лёгких (3,15-2,05 балла из 4-х возможных). Используемые соединения общей формулы I в различной степени оказывали нормализующее воздействие на структуру легочной ткани.

Таблица 9

Степень отека легких при РС- вирусной пневмонии у мышей Balb/c на 5 сутки после инфицирования в условиях применения исследуемых соединений и препарата сравнения (M±SD, n=5)

Исследуемые соединения и препарат сравнения	Доза, мг/кг	Степень отека легких на 5 сутки после инфицирования, баллы
Контроль вируса	-	3,15±0,22
Соединение 3	30	1,6±0,89*

Соединение 1	30	1,3±0,27
Рибавирин	50	1,75±0,59*
Контроль вируса	-	2,70±0,25
Соединение 5	30	1,10±0,19*
Соединение 6	30	0,90±0,22*
Соединение 4	30	1,95±0,31
Соединение 9	30	1,00±0,17*
Рибавирин	50	1,00±0,17*
Контроль вируса	-	2,05±0,23
Соединение 120	30	1,05±0,14*
Соединение 121	30	0,90±0,21*
Соедиение 123	30	1,30±0,17*
Рибавирин	50	1,24±0,18*

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

Пример 14

Противовирусное действие соединений общей формулы I в отношении риновируса

Для проведения исследований был использован авторский штамм hRV, депонированный в ГКВ (рег № 2730). Животных инфицировали вирусом интраназально под легким эфирным наркозом в объеме 0,05 мл/мышь.

Для определения эффективности соединений в отношении hRV на экспериментальной модели *in vivo* вирус предварительно титровали на мышах, затем проводили заражение мышей и перорально вводили препарат. На 2, 3 и 4-ые сутки после инфицирования проводили оценку инфекционного титра вируса титрованием легочной суспензии в культуре клеток Hela.

Исследуемые соединения и плацебо (физиологический раствор) вводили животным перорально 1 раз в сутки, в течение 5 дней, начиная через 12 часов

после инфицирования. Препарат вводили в дозе 30 мг/кг массы тела животного. В качестве отрицательного контроля использовали интактных животных в количестве 10, которые содержались в отдельном помещении в тех же условиях, что и опытные группы.

Через 2, 3, 4 суток после инфицирования проводили оценку противовирусной активности исследуемых соединений по динамике изменения массы тела и легких мышей и по снижению инфекционной активности вируса, определяемой в культуре клеток Hela. Инфекционный титр RV- вируса в легких животных опытной группы по сравнению с группой животных, не получавших лечение, определяли по ЦПД. Критерием противовирусной эффективности препаратов считали разницу титров вируса в контрольной (без препарата) и опытной группах, выраженную в логарифмах - Δ lg $TCID_{50}$. Разницу рассчитывали по формуле (log A) - (log B).

Результаты определения массы тела животных по некоторым конкретным соединениям формулы I (без ограничения указанными) представлены в таблице 10.

Таблица 10

Масса тела мышей после инфицирования hRV

Препарат	Доза препарата (мг/кг)	Сутки после заражения				
		0	1	2	3	4
Соединение 4	30	7,77 ±1,02	7,27 ±1,27#	12,66 ±2,32#	13,14 ±1,5*#	13,23 ±1,38*
Соединение 1	30	7,36 ±0,97	8,2 ±4,25#	13,03 ±3,51#	13,47 ±1,36*	13,99 ±1,53*
Рибавирин	40	7,66 ±0,89	8,81 ±5,94#	13,87 ±5,11*	13,11 ±1,37#	13,37 ±1,22*
Интактные		7,52 ±0,05	8,41 ±0,84*	13,63 ±1,22*	14,33 ±1,23*	14,48 ±0,9*
Контроль вируса		7,72 ±0,98	7,54 ±0,89#	12,57 ±1,58#	12,63 ±1,13#	12,39 ±0,72#

- различия статистически значимы по сравнению с интактной группой (p<0,05, t - критерий Стьюдента);

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

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

Исследование веса легких мышей при риновирусной инфекции и терапевтической схеме применения противовирусных препаратов показало, что в процессе эксперимента вес легких инфицированных мышей превышал вес лёгких интактных животных, свидетельствуя о активно текущем инфекционном процессе. Под влиянием исследуемых препаратов на 4 сутки после заражения вес легких животных достоверно отличался от группы вирусного контроля и практически не отличался от веса легких у интактных мышей. Данные по некоторым конкретным соединениям (без ограничения указанными) представлены в таблице 11.

Таблица 11

Вес легких мышей после инфицирования hRV

Препарат	Доза препарата (мг/кг)	Сутки после заражения		
		2	3	4
Соединение 4	30	142±4,81*#	135,9±4,18*#	134,2±3,68*#
Соединение 1	30	136,9±5,93*#	140,8±5,14*#	128,2±5,81*
Рибавирин	40	152,6±4,55#	130,1±5,4*#	120,5±3,37*
Интактные		120,2±2,39*	123,7±2,75*	125,3±3,65*
Контроль вируса		153,8±3,55#	167,8±4,16#	183,5±3,03#

- различия статистически значимы по сравнению с интактной группой (p<0,05, t - критерий Стьюдента);

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

Результаты определения инфекционной активности hRV в суспензиях легких мышей в культуре клеток Hela после применения некоторых конкретных соединений общей формулы I (без ограничения указанными) представлены в таблице 12.

Таблица 12

Подавление репродукции hRV в легких мышей

Препарат	Доза препарата, мг/кг	Инфекционный титр вируса в легких lg $TCID_{50}$	Подавление репродукции вируса в легких мышей Δ lg	Инфекционный титр вируса в легких lg $TCID_{50}$	Подавление репродукции вируса в легких мышей	Инфекционный титр вируса в легких lg $TCID_{50}$	Подавление репродукции вируса в легких мышей
		2 сутки после инфицирования		3 сутки после инфицирования		4 сутки после инфицирования	
		lg	Δ lg	lg	Δ lg	lg	Δ lg
Соединение 1	30	2,9±0,49	1,1±0,49	0,8±0,31	1,7±0,31	0,03 ±0,08	2,18 ±0,08
Соединение 4	30	2,35 ±0,65	1,65 ±0,65	0,6±0,27	1,9±0,27	0±0	2,2±4,68
Рибавирин	40	3,13±0,5	0,88±0,5	0,33 ±0,26	2,18 ±0,26	0,2±0,16	2±0,16
Контроль		4,03 ±0,38		2,5±0,2		2,18 ±0,31	

Лечение соединениями общей формулы I приводило к снижению инфекционной активности hRV на 3 и 4 сутки после заражения.

Изучение противовирусного действия соединений общей формулы I на модели hRV-инфекции у мышей показало, что заявляемые соединения

предотвращают снижение массы тела и увеличение массы легких до значений, наблюдаемых в группе интактных животных, а также снижают репродукцию вируса в легких у животных.

Пример 15

Противовирусное действие соединений общей формулы I в отношении вируса гриппа

Для проведения исследований использован штамм вируса гриппа A/California/07/09 (H1N1) pdm09. В экспериментах использованы белые беспородные мыши женского пола массой 14-16 г по 20 животных в каждой группе.

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

Заражение мышей вирусом гриппа A/California/07/09 (H1N1) pdm09 проводили интраназально в объёме 0,05 мл, содержащем 5 LD50.

Изучение лечебного действия соединений общей формулы I осуществляли путём перорального введения веществ заражённым животным 1 раз в день в дозе 30 мг/кг/мышь через 24, 48, 72, 96 и 120 ч после инфицирования животных вирусом. Мышам контрольной группы вводили в тех же условиях плацебо (0,2 мл физиологического раствора). За животными наблюдали в течение 14 сут. после заражения, учитывая гибель мышей от гриппозной пневмонии в группах лечёных животных и в контроле. Специфичность гибели животных от гриппозной пневмонии подтверждали регистрацией патологоанатомических изменений в лёгких павших животных.

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

Продолжительность жизни инфицированных животных, принимавших плацебо, составила 7,2±2,2 сут. при уровне летальности 95 %.

Показатель летальности для групп животных, получавших соединения общей формулы I, был снижен на 30-60%, а продолжительность жизни была

выше, чем в контроле. Данные по некоторым конкретным соединениям формулы I (без ограничения указанными) представлены в таблице 13.

Таблица 13

Летальность в экспериментальных группах животных

№ п/п	Препарат	Доза препарата (мг/кг)	Летальность, %
1	Соединение 1 (ХС-8)	30	35,0
2	Соединение 5 (ХС-221-ГИ)	30	45,0
3	Соединение 4 (ХС-217)	30	65,0
4	Соединение 12	30	60,0
5	Соединение 20	30	50,0
6	Соединение 23	30	40,0
7	Соединение 24	30	55,0
8	Соединение 30	30	50,0
9	Соединение 35	30	55,0
10	Соединение 36	30	60,0
11	Соединение 83	30	45,0
12	Контроль вируса		95,0
13	Интактные		0,0

Пример 16

Лекарственные формы соединений по изобретению

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

Данные соединения могут вводиться пациенту в дозах, составляющих от

0,1 до 10 мг/кг веса тела в день, предпочтительно в дозах от 0,5 до 5 мг/кг, один или более раз в день.

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблетированная форма

Таблетированную форму получают, используя приведенные ниже ингредиенты:

Активное вещество:			
Соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль	2,00 мг	10 мг	100 мг
Вспомогательные вещества:			
микрокристаллическая целлюлоза МКЦ 102 (USP, Ph. Eur.);	47,70 мг	70,55 мг	95,90 мг
лактоза моногидрат (USP, Ph. Eur.);	49,00 мг	67,50 мг	99,00 мг
натрия гликолят крахмал (USP, Ph. Eur.);	0,50 мг	0,75 мг	1,50 мг
тальк (USP, Ph. Eur.);	0,40 мг	0,60 мг	1,20 мг

магния стеарат (USP, Ph. Eur.)	0,40 мг	0,60 мг	2,40 мг
Масса ядра таблетки	100,00 мг	150,00 мг	300,00 мг
Оболочка (USP, Ph. Eur.)	3,00 мг	4,50 мг	9,00 мг
Масса таблетки	**103,00 мг**	**154,50 мг**	**309,00 мг**

Компоненты смешивают и прессуют для образования таблеток.

Суппозитории

Пример состава суппозитория:

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

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

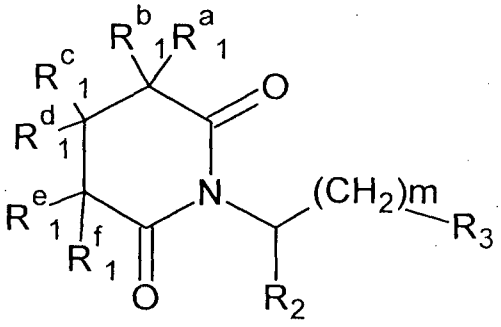
Раствор для инъекций

Пример состава раствора для инъекций:

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы I:



где

m представляет собой целое число от 0 до 2;

R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1, каждый независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил; $-NH_2$, $-NHC_1$-C_6 алкил, гидроксигруппу, C_1-C_6 алкокси;

R_2 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, группу -C(O)OH, $-C(O)OC_1$-C_6 алкил;

R_3 представляет собой:

1) 5-членную насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 гетороатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенную от 1 до 3 замесителей, выбранных из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, группы -C(O)OH, группы $-C(O)OC_1$-C_6 алкил, группы $-NHC(O)C_1$-C_6 алкил, фенила или пиридинила;

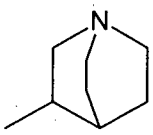
2) 6-членную насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 гетороатома, выбранных из N и O, необязательно замещенную группой, выбранной из галогена, C_1-C_6 алкила;

3) 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетороатомов, выбранных из N и S, необязательно замещенную 1 или 2 замесителями, выбранныи из C_1-C_6 алкила, конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической или гетероциклической группой, содержащей атом азота, необязательно замещенной одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксигруппы, галогена или C_1-C_6 алкила;

4) 6-членную ненасыщенную циклическую или гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 атома N, конденсированную с 5- или 6-членной ненасыщенной гетероциклической группой, содержащейот 1 до 3 гетероатомов,

выбранных из N и S;

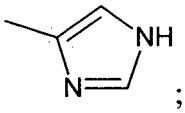
5) группу формулы



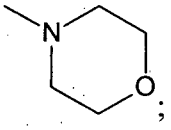
или его фармацевтически приемлемые соли,

при условии, что соединение не является соединением, в котором:

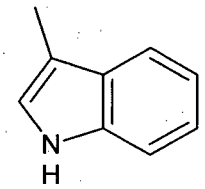
когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой -C(O)OCH_3, R_3 не является:


;

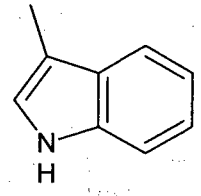
когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:


;

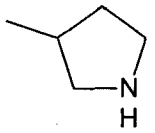
когда m=1, R^a_1 представляет собой аминогруппу, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляет собой водород или R^e_1 представляет собой аминогруппу, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^f_1 представляет собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:


;

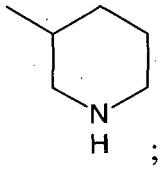
когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:


;

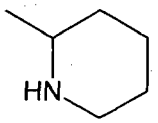
когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:



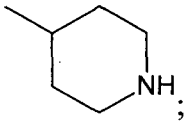
когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:



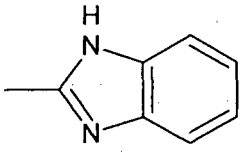
когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:



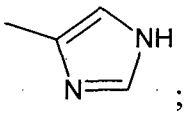
когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:



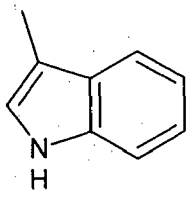
когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:



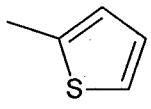
когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой -C(O)OH, R_3 не является:



когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой -C(O)OH, R_3 не является:

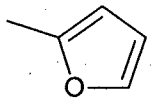


когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:



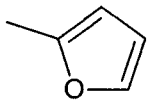
;

когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:



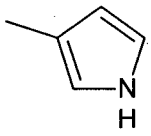
;

когда m=2, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:



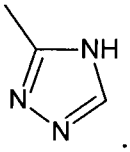
;

когда m=2, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:



;

когда m=1, R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1 представляют собой водород, R_2 представляет собой водород, R_3 не является:



.

2. Соединение по п.1, где

m представляет собой целое число от 0 до 2;

R^a_1, R^b_1 представляет собой водород, метил, аминогруппу, гидроксигруппу;

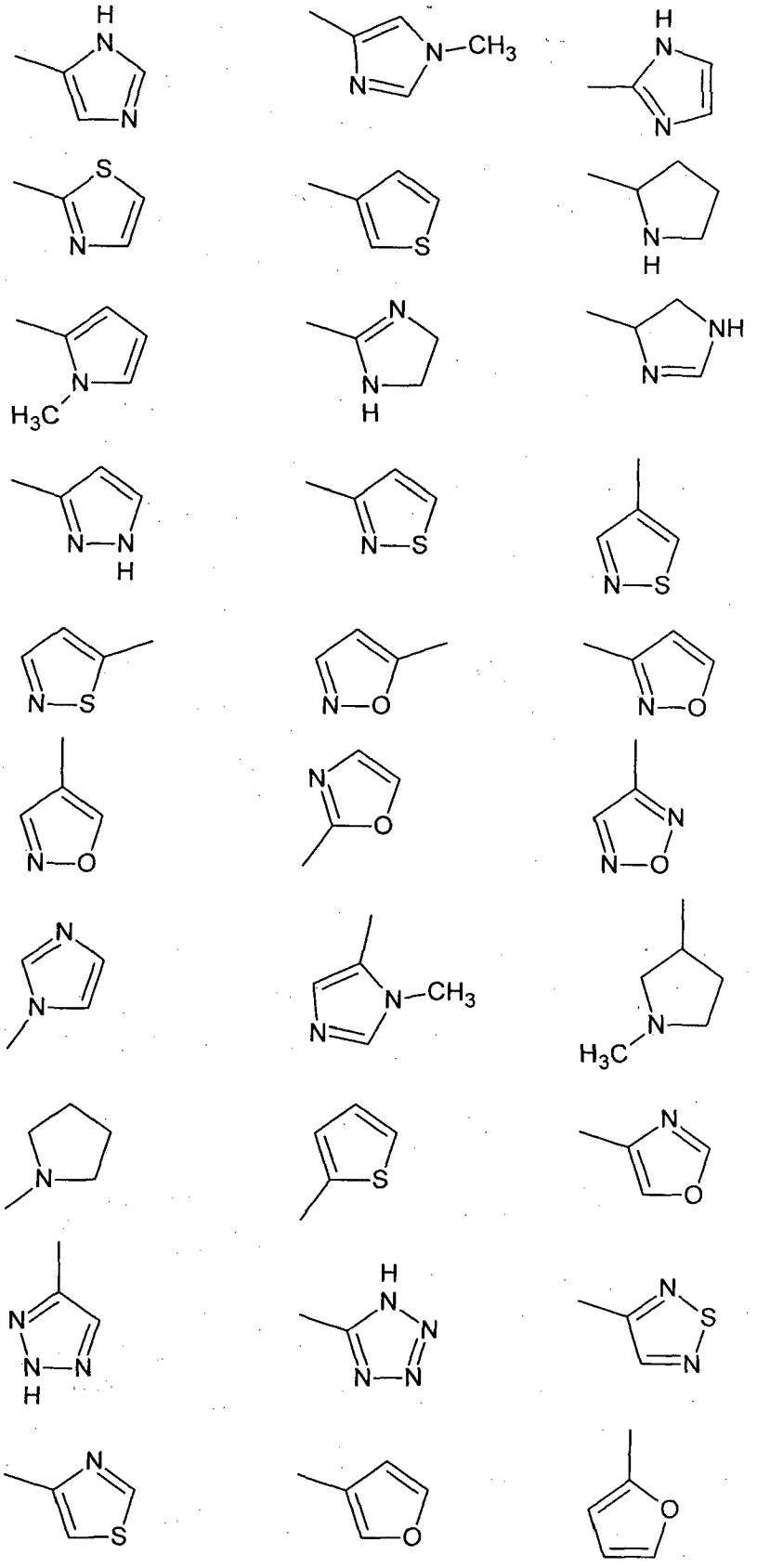
R^c_1, R^d_1 представляет собой водород, метил, аминогруппу, гидроксигруппу;

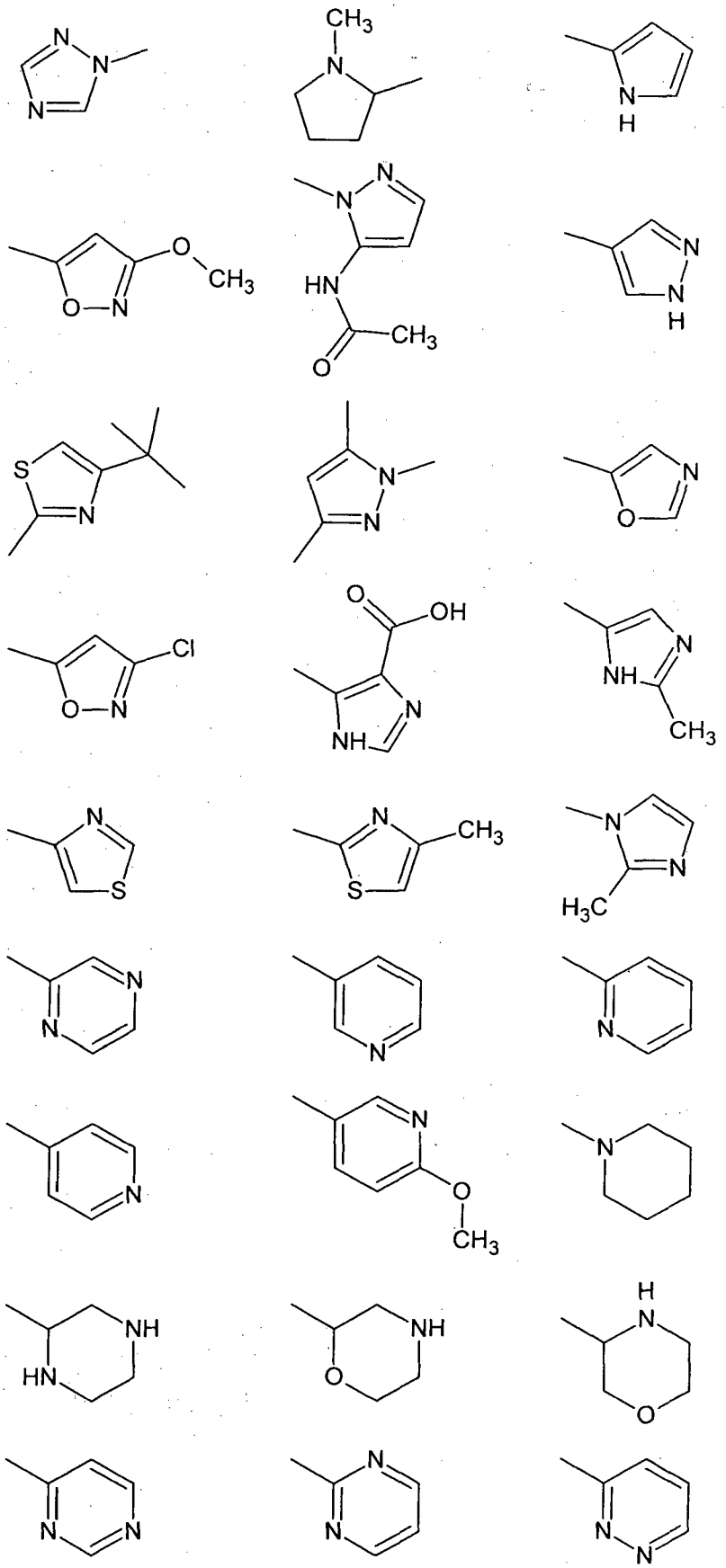
R^e_1, R^f_1 представляет собой водород, метил;

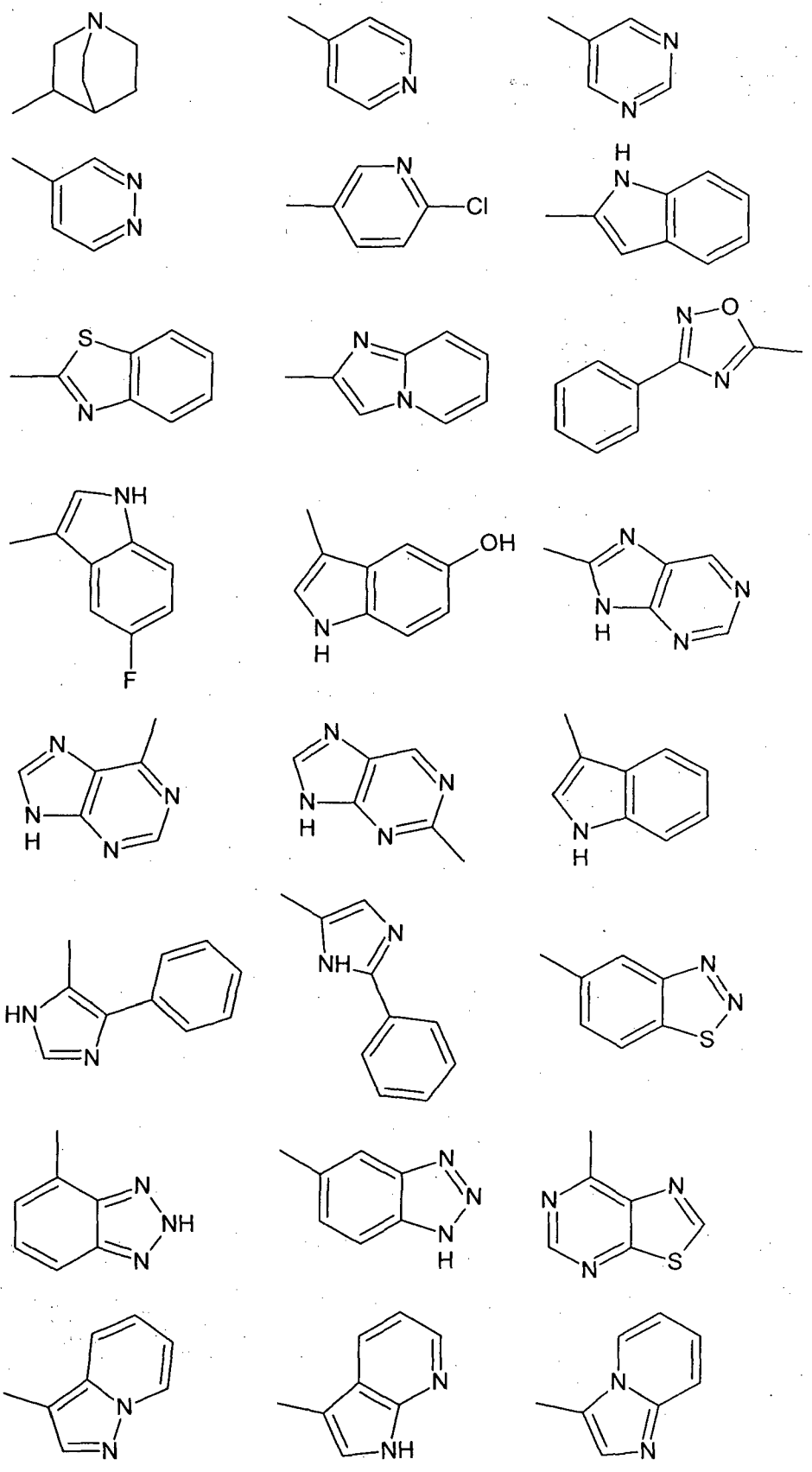
R_2 представляет собой водород, метил, карбоксильную группу, метоксикарбонил, этоксикарбонил;

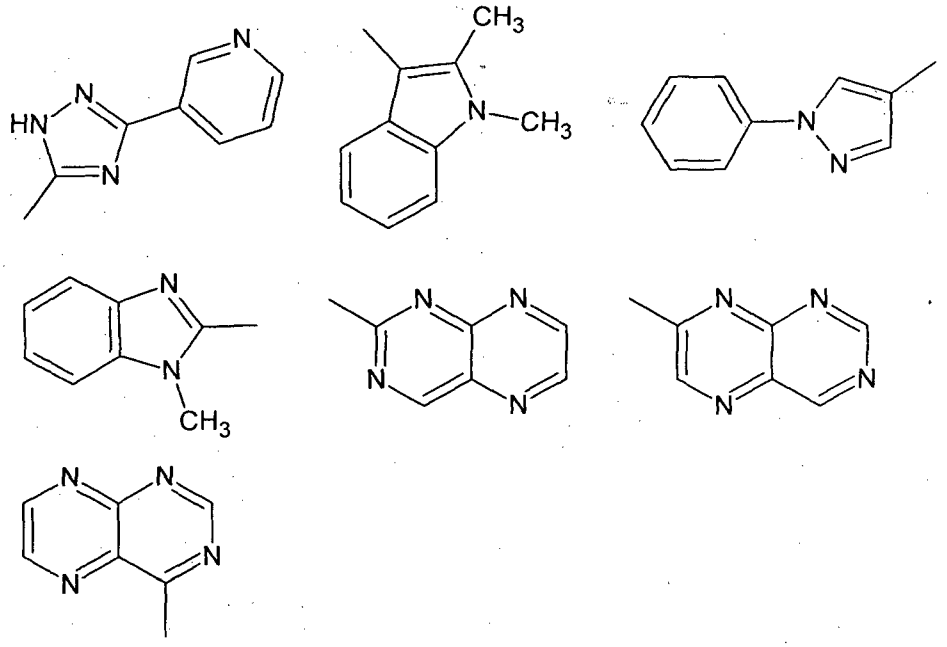
R_3 представляет собой:

группу, выбранную из:



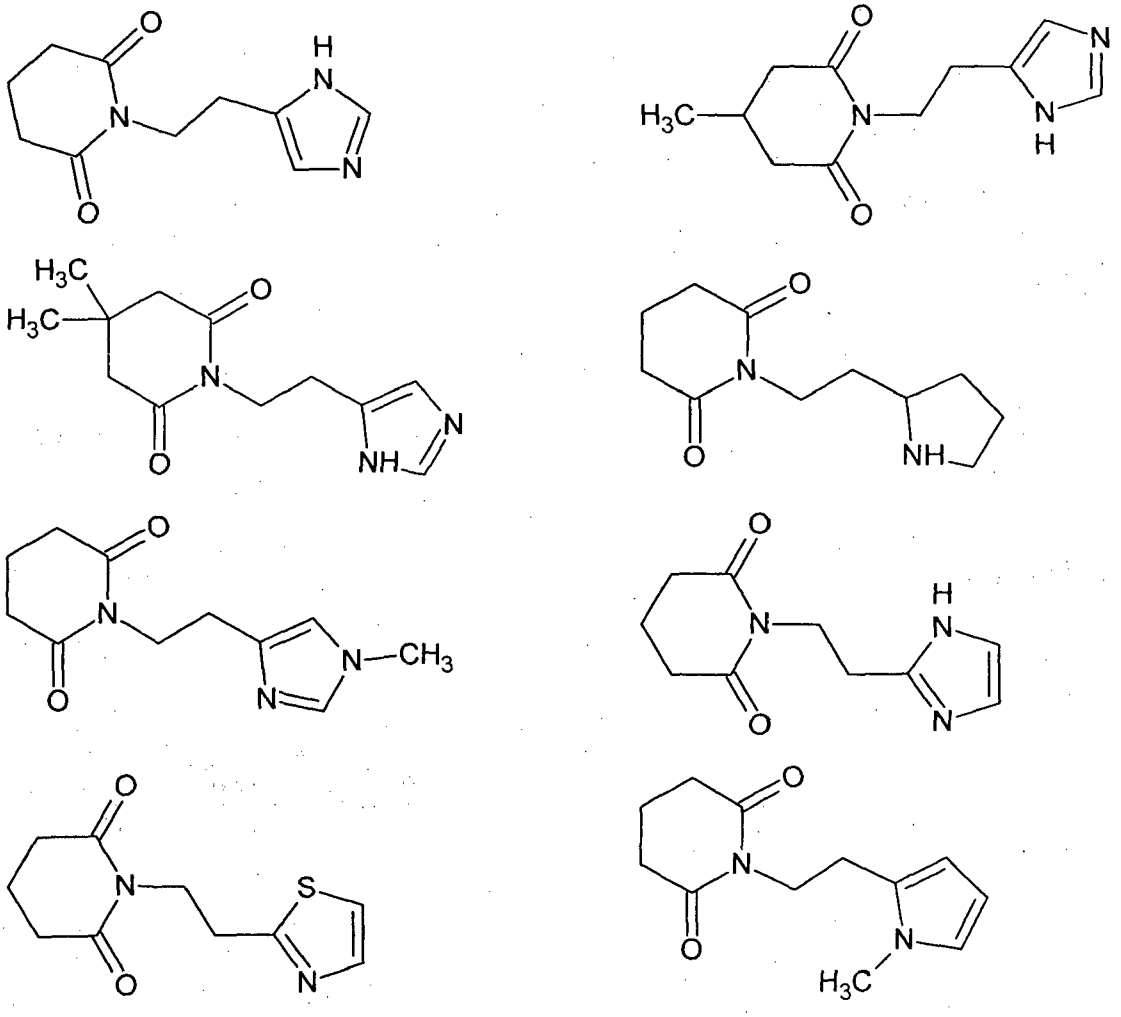


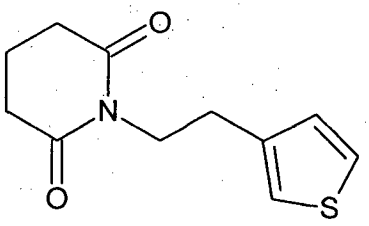
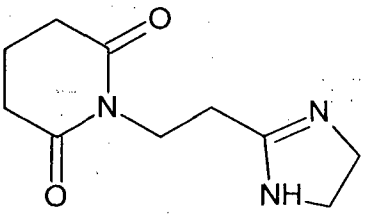
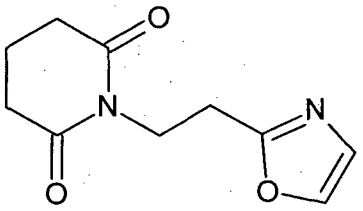
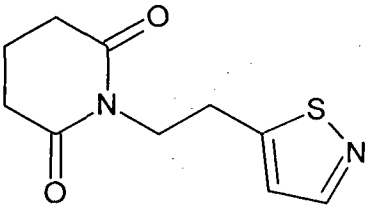
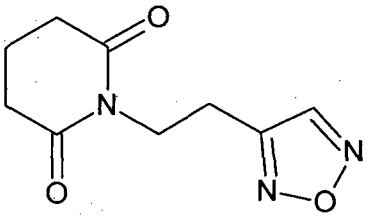
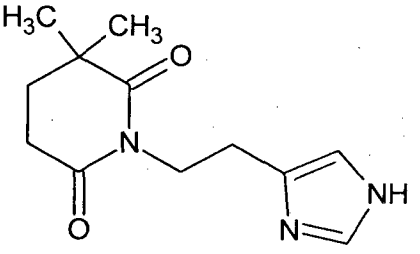
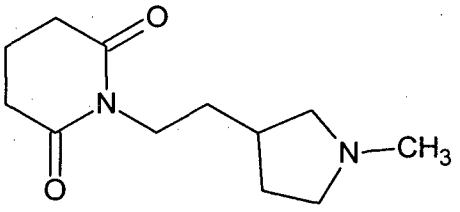
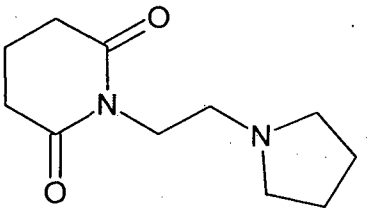
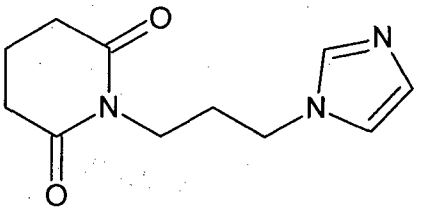
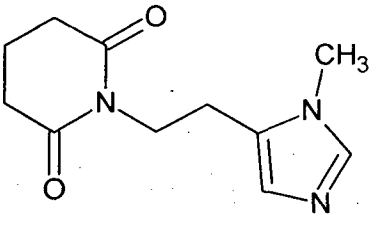
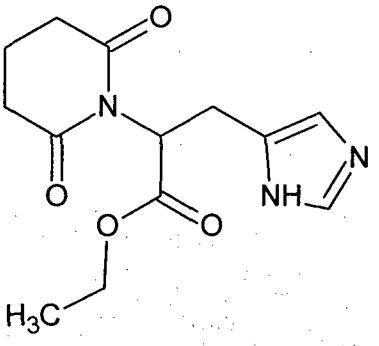
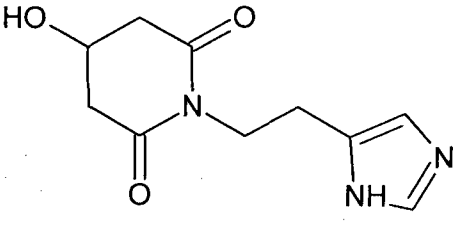


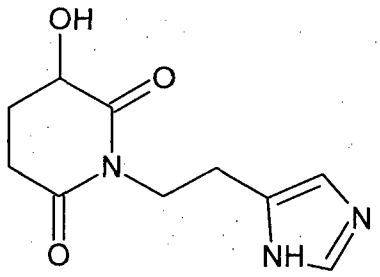


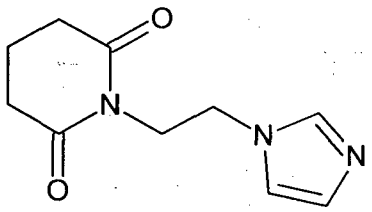
или его фармацевтически приемлемые соли.

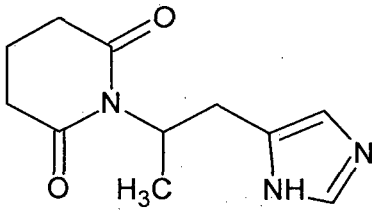
3. Соединение по п.1, представляющее собой:

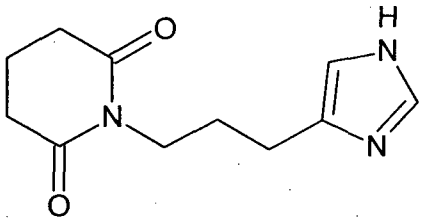


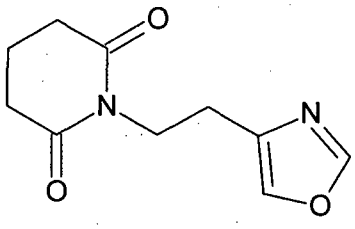













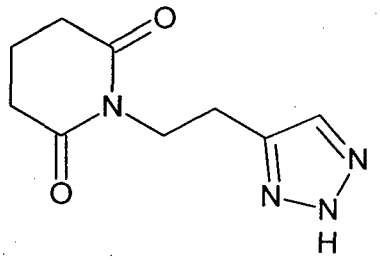


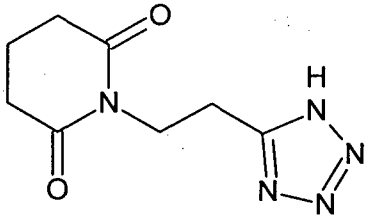


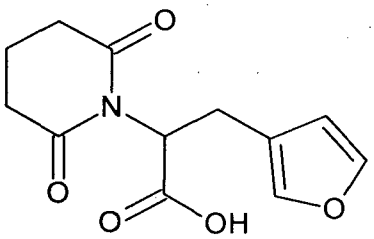


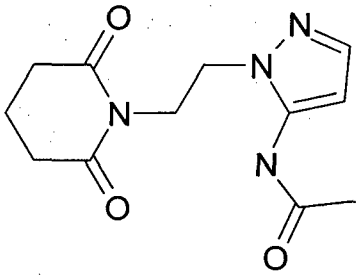


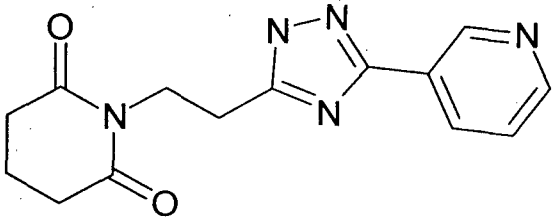


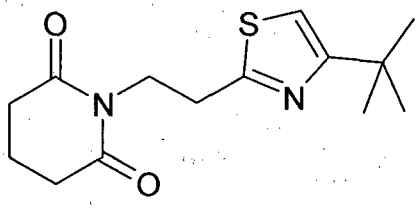


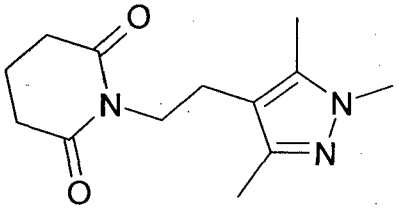


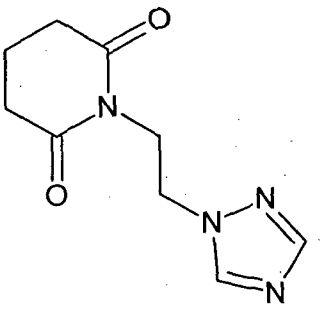


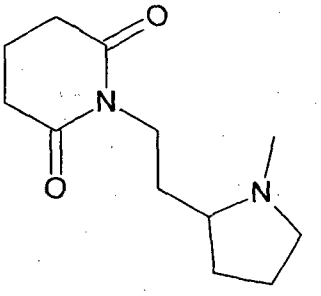


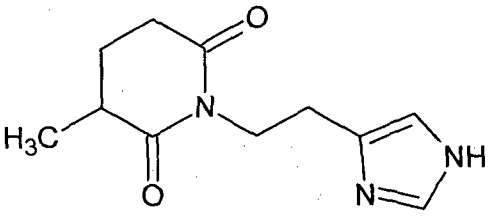


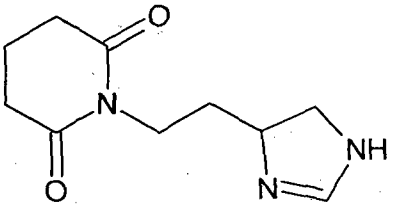


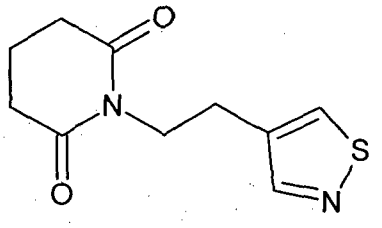


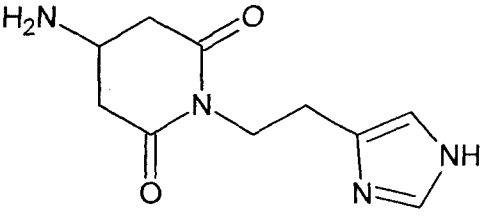


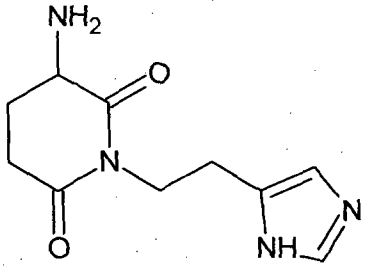


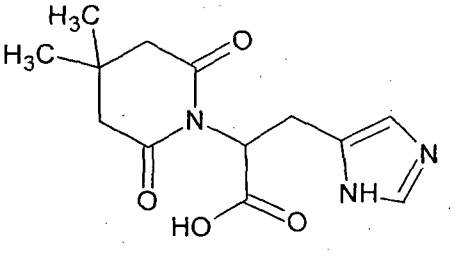


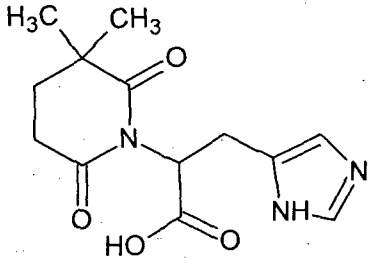


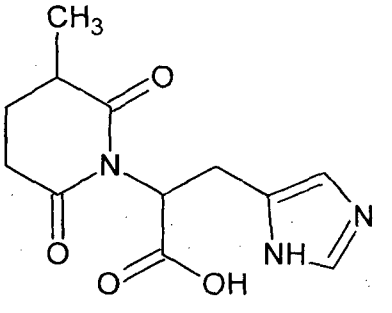


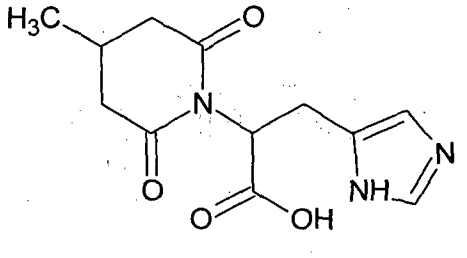


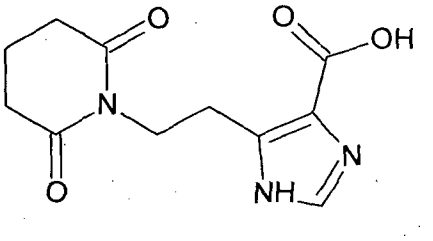


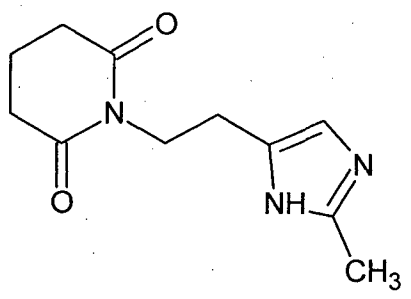


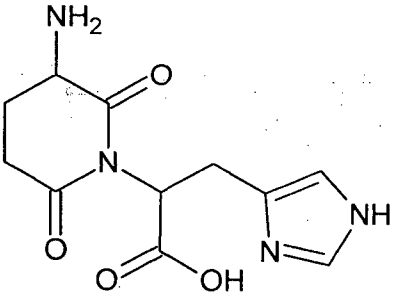


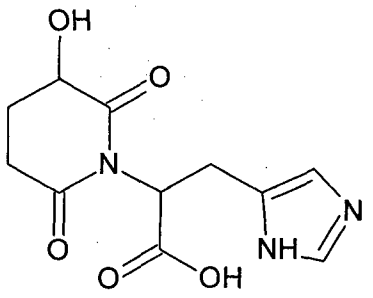


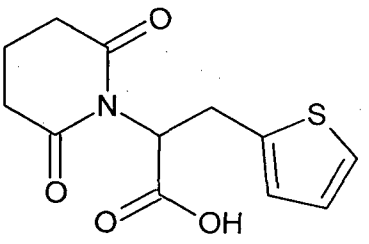


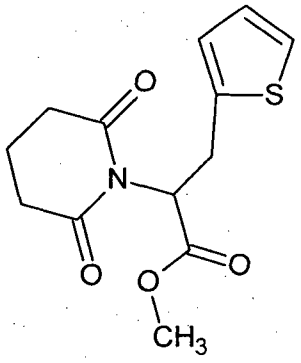


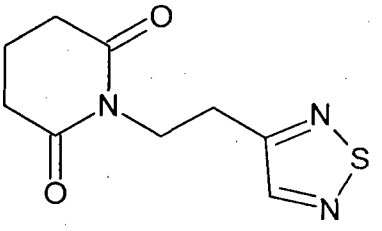


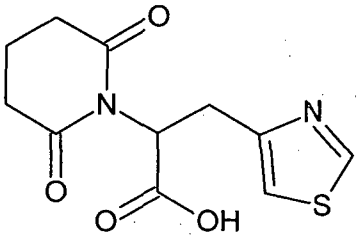


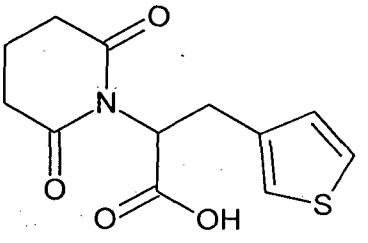


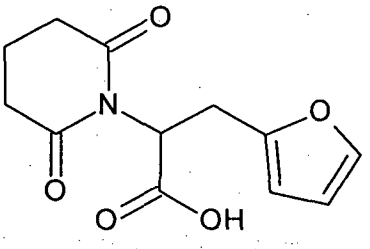


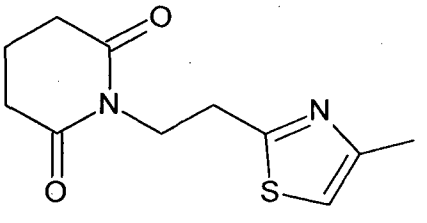


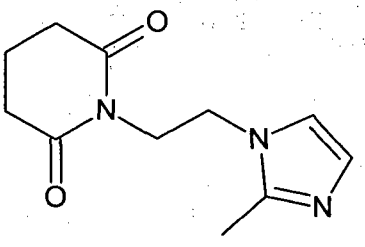


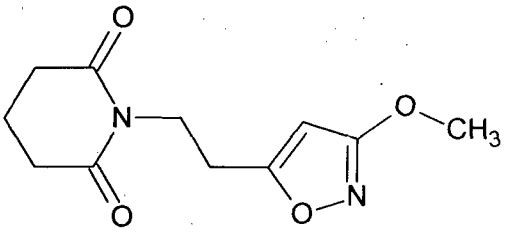


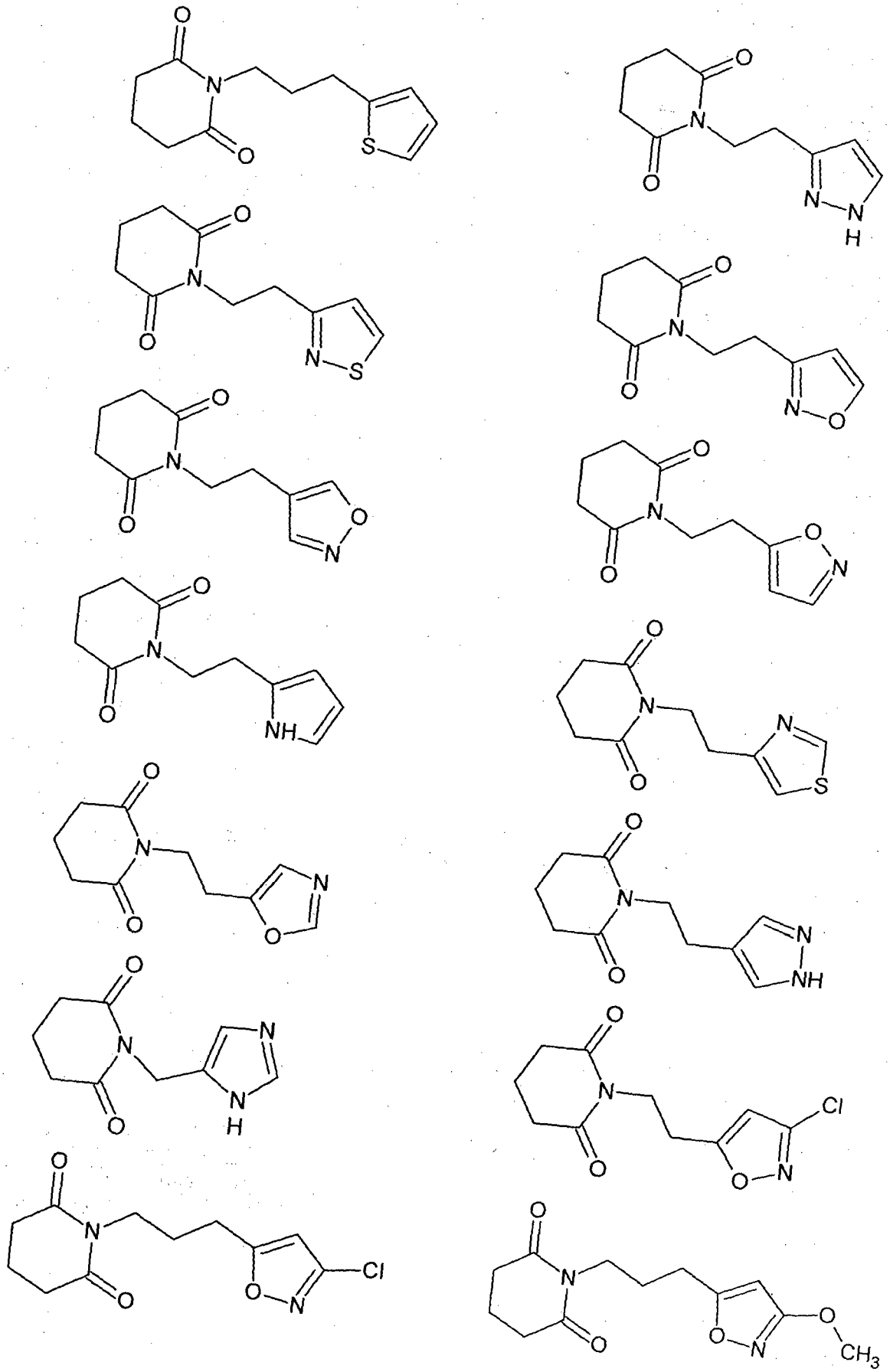


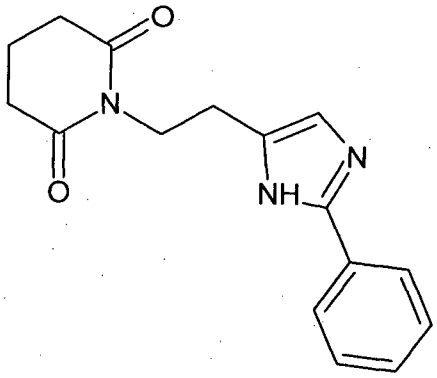


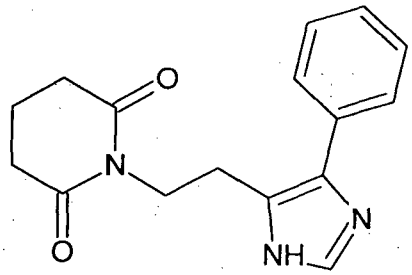


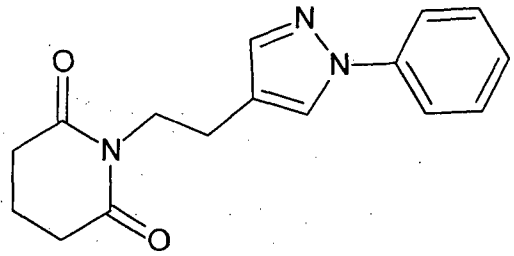


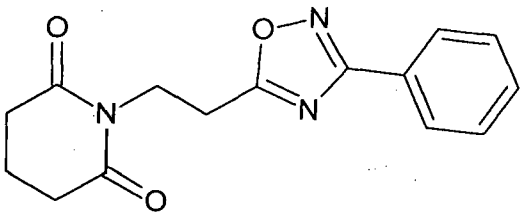


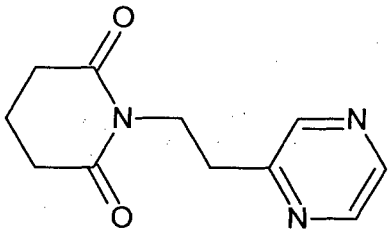


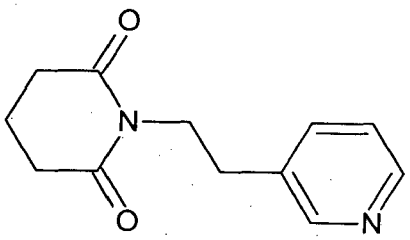


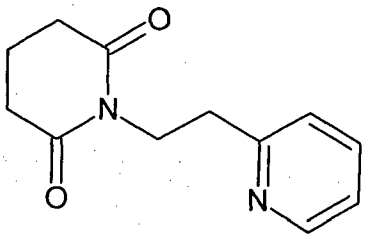


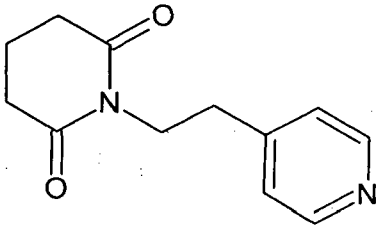


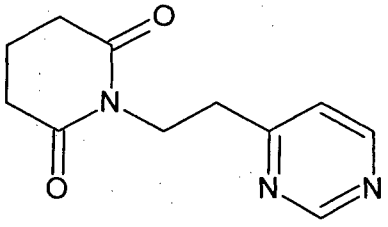


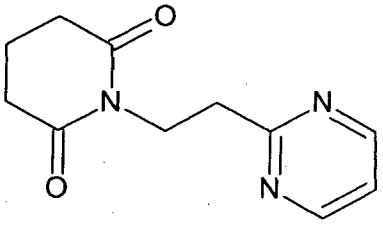


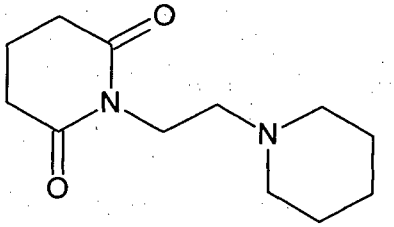


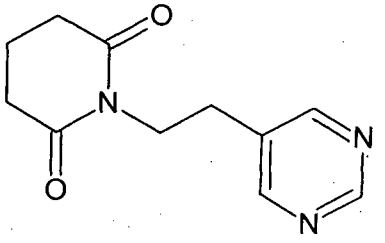


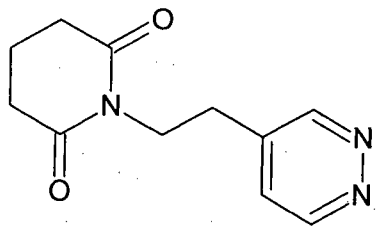


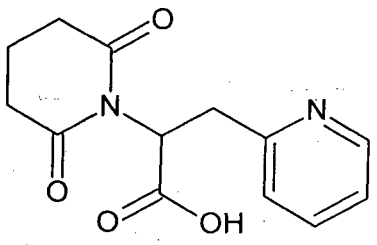


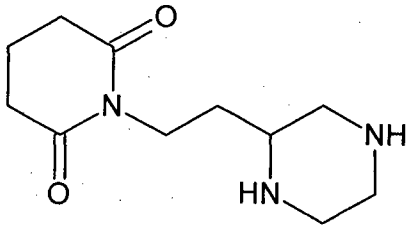


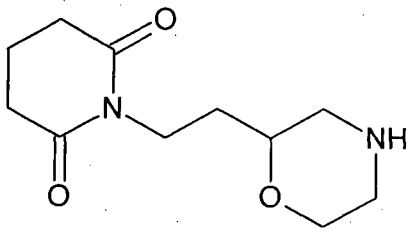


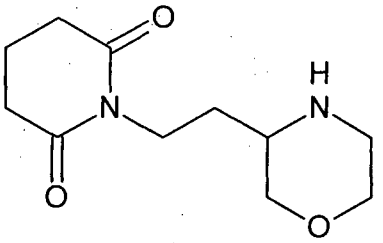


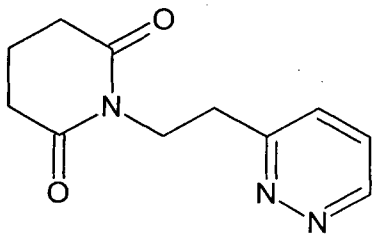


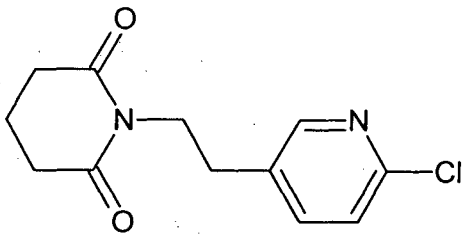


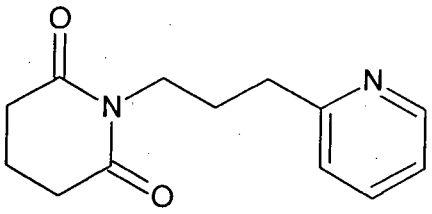


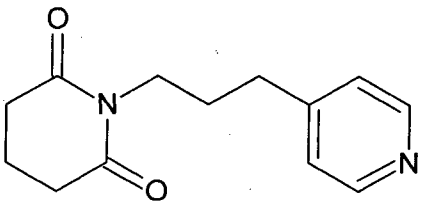


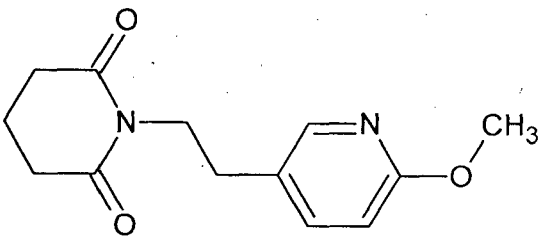


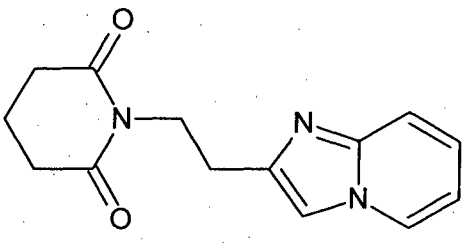


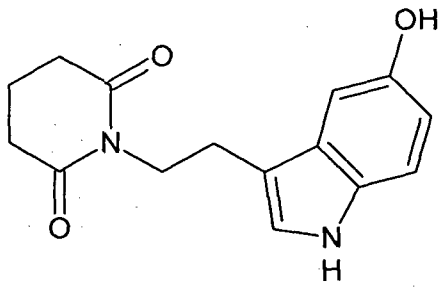
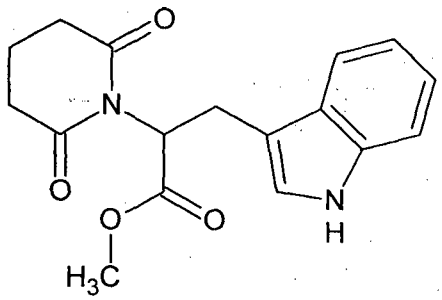
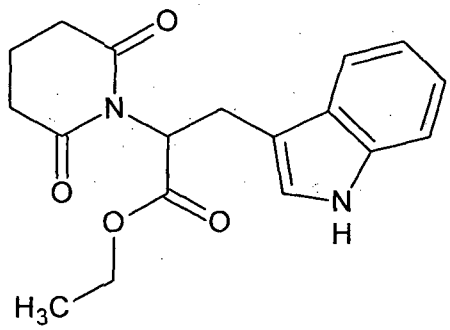
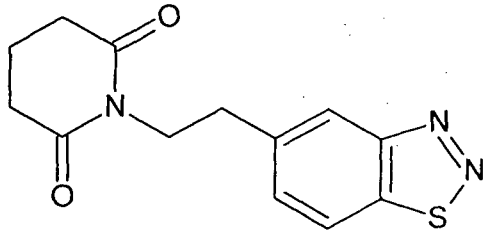
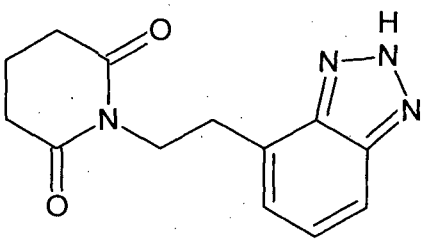
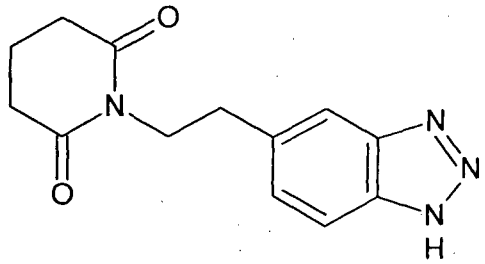
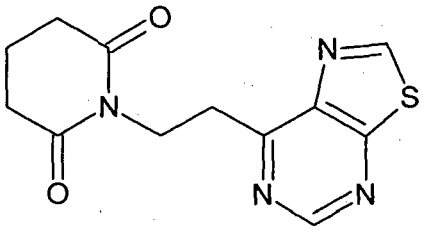
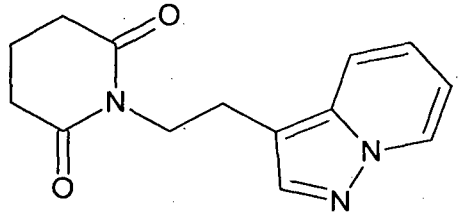
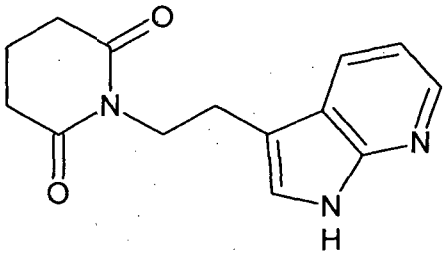
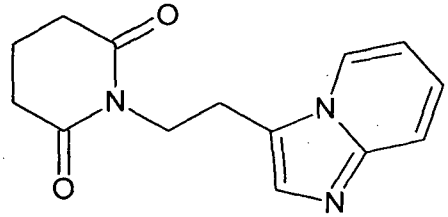
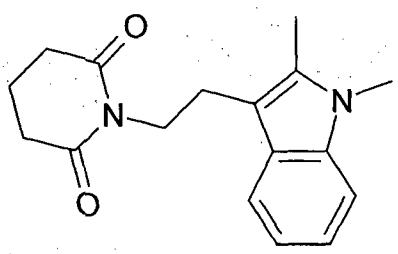
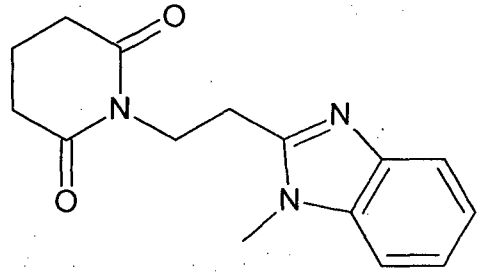


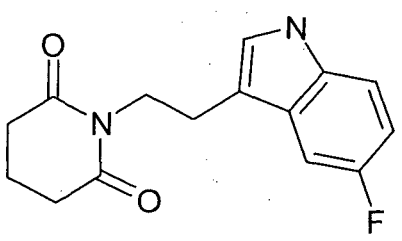
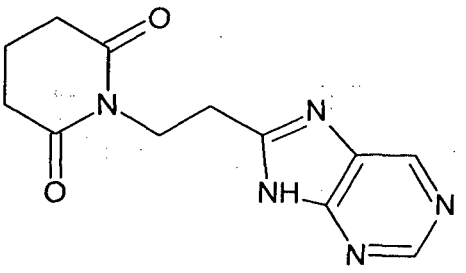
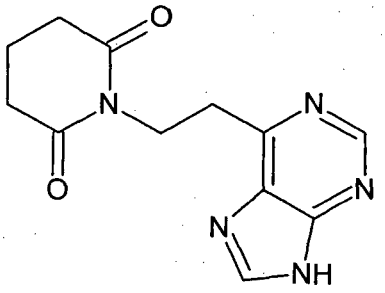
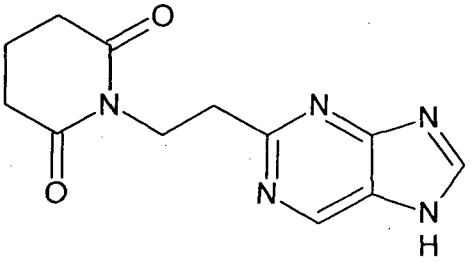
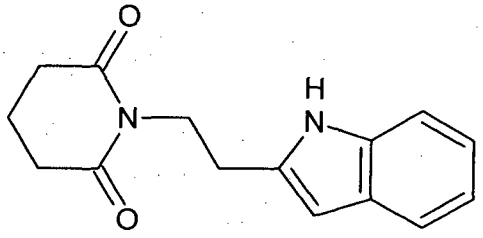
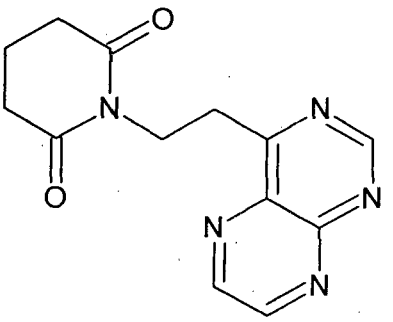
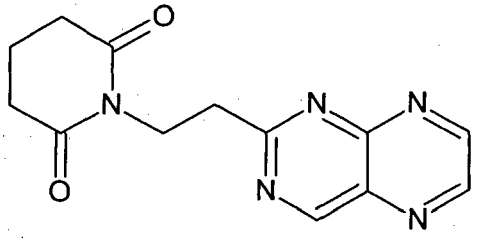
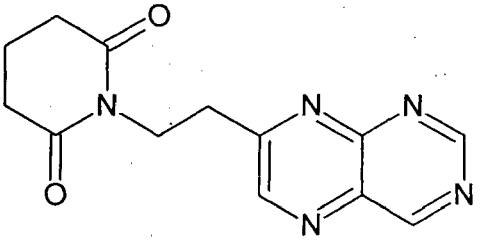
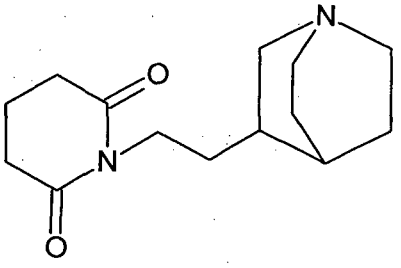




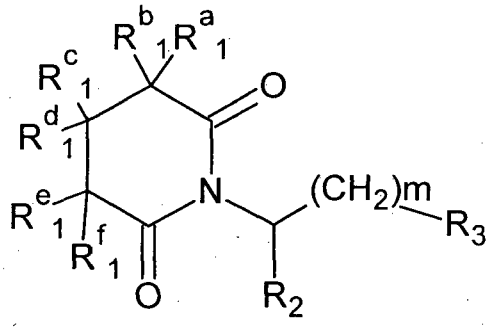




4. Лекарственное средство для лечения заболеваний верхних дыхательных путей, представляющее собой соединение общей формулы I



где

m представляет собой целое число от 0 до 2;

R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1, каждый независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил; -NH_2, -NHC_1-C_6 алкил, гидроксигруппу, C_1-C_6 алкокси;

R_2 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, группу -C(O)OH, -C(O)OC_1-C_6 алкил;

R_3 представляет собой:

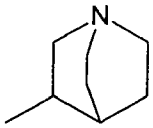
1) 5-членную насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 гетороатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенную от 1 до 3 замесителей, выбранных из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, группы -C(O)OH, группы -C(O)OC_1-C_6 алкил, группы -NHC(O)C_1-C_6 алкил, фенила или пиридинила;

2) 6-членную насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 гетороатома, выбранных из N и O, необязательно замещенную группой, выбранной из галогена, C_1-C_6 алкила;

3) 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетороатомов, выбранных из N и S, необязательно замещенную 1 или 2 замесителями, выбранныи из C_1-C_6 алкила, конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической или гетероциклической группой, содержащей атом азота, необязательно замещенной одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксигруппы, галогена или C_1-C_6 алкила;

4) 6-членную ненасыщенную циклическую или гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 атома N, конденсированную с 5- или 6-членной ненасыщенной гетероциклической группой, содержащейот 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и S;

5) группу формулы



или его фармацевтически приемлемые соли.

5. Лекарственное средство по п.4, где соединение общей формулы I представляет собой соединение, определенное в любом из пп.1-3.

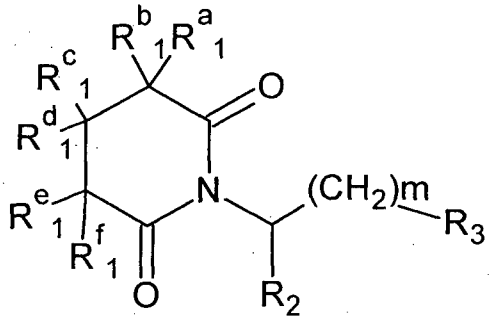
6. Лекарственное средство по п.4 или 5, где заболевание верхних дыхательных путей представляет собой риносинусит.

7. Лекарственное средство по п.4 или 5, где заболевание верхних дыхательных путей вызвано РНК-содержащими вирусами.

8. Лекарственное средство по п.7, где вирус выбран из группы, состоящей из риновируса, вируса Коксаки, респираторно-синцитиального вируса и вируса гриппа.

9. Лекарственное средство по п.4 или 5, где заболевания представляют собой обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, бронхита и муковисцидоза, вызванных риновирусом, вирусом гриппа и/или респираторно-синцитиальным вирусом.

10. Фармацевтическая композиция для лечения заболеваний верхних дыхательных путей, включающая эффективное количество соединения общей формулы I



где

m представляет собой целое число от 0 до 2;

R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1, каждый независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил; -NH_2, -NHC_1-C_6 алкил, гидроксигруппу, C_1-C_6 алкокси;

R_2 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, группу -C(O)OH, -C(O)OC_1-C_6 алкил;

R_3 представляет собой:

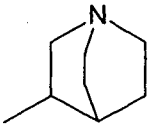
1) 5-членную насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 гетороатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенную от 1 до 3 замесителей, выбранных из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, группы -C(O)OH, группы -C(O)OC_1-C_6 алкил, группы -NHC(O)C_1-C_6алкил, фенила или пиридинила;

2) 6-членную насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 гетороатома, выбранных из N и O, необязательно замещенную группой, выбранной из галогена, C_1-C_6 алкила;

3) 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетороатомов, выбранных из N и S, необязательно замещенную 1 или 2 замесителями, выбранныи из C_1-C_6 алкила, конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической или гетероциклической группой, содержащей атом азота, необязательно замещенной одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксигруппы, галогена или C_1-C_6 алкила;

4) 6-членную ненасыщенную циклическую или гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 атома N, конденсированную с 5- или 6-членной ненасыщенной гетероциклической группой, содержащейот 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и S;

5) группу формулы



или его фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемые наполнители.

11. Фармацевтическая композиция по п. 9, где соединение общей формулы I представляет собой соединение, определенное в любом из пп.1-3.

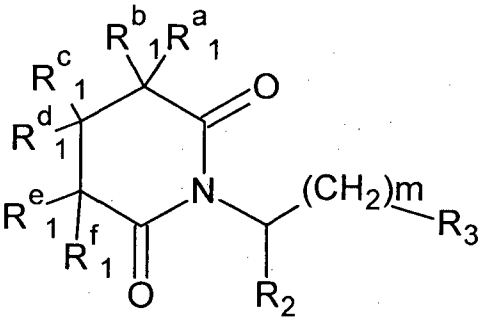
12. Фармацевтическая композиция по п.10 или 11, где заболевание верхних дыхательных путей представляет собой риносинусит.

13. Фармацевтическая композиция по п.10 или 11, где заболевание верхних дыхательных путей вызвано РНК-содержащими вирусами.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, где вирус выбран из группы, состоящей из риновируса, вируса Коксаки, респираторно-синцитиального вируса и вируса гриппа.

15. Фармацевтическая композиция по п.10 или 11, где заболевания представляют собой обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, бронхита и муковисцидоза, вызванных риновирусом, вирусом гриппа и/или респираторно-синцитиальным вирусом.

16. Способ лечения заболеваний верхних дыхательных путей, включающий введение пациенту эффективного количества соединения общей формулы I



где

m представляет собой целое число от 0 до 2;

R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1, каждый независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил; $-NH_2$, $-NHC_1$-C_6 алкил, гидроксигруппу, C_1-C_6 алкокси;

R_2 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, группу -C(O)OH, $-C(O)OC_1$-C_6 алкил;

R_3 представляет собой:

1) 5-членную насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 гетороатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенную от 1 до 3 замесителей, выбранных из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, группы

-C(O)OH, группы $-C(O)OC_1$-C_6 алкил, группы $-NHC(O)C_1$-C_6 алкил, фенила или пиридинила;

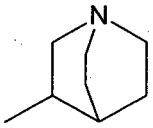
2) 6-членную насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 гетороатома, выбранных из N и O, необязательно замещенную группой, выбранной из галогена, C_1-C_6 алкила;

3) 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетороатомов, выбранных из N и S, необязательно замещенную 1 или 2 замесителями, выбранныи из C_1-C_6 алкила, конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической или гетероциклической группой, содержащей атом

азота, необязательно замещенной одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксигруппы, галогена или C_1-C_6 алкила;

4) 6-членную ненасыщенную циклическую или гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 атома N, конденсированную с 5- или 6-членной ненасыщенной гетероциклической группой, содержащейот 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и S;

5) группу формулы



или его фармацевтически приемлемых солей.

17. Способ лечения по п.16, где соединение общей формулы I представляет собой соединение, определенное в любом из пп.1-3.

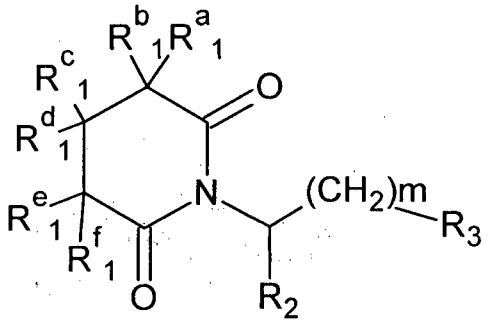
18. Способ по п.16 или 17, где заболевание верхних дыхательных путей представляет собой риносинусит.

19. Способ по п.16 или 17, где заболевание верхних дыхательных путей вызвано РНК-содержащими вирусами.

20. Способ по п.19, где вирус выбран из группы, состоящей из риновируса, вируса Коксаки, респираторно-синцитиального вируса и вируса гриппа.

21. Способ по п.16 или 17, где заболевания представляют собой обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, бронхита и муковисцидоза, вызванных риновирусом, вирусом гриппа и/или респираторно-синцитиальным вирусом.

22. Применение соединения общей формулы I



где

m представляет собой целое число от 0 до 2;

R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1, каждый независимо представляет собой водород,

C_1-C_6 алкил; -NH_2, -NHC_1-C_6 алкил, гидроксигруппу, C_1-C_6 алкокси;

R_2 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, группу -C(O)OH, -C(O)OC_1-C_6 алкил;

R_3 представляет собой:

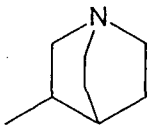
1) 5-членную насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 гетороатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенную от 1 до 3 замесителей, выбранных из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, группы -C(O)OH, группы -C(O)OC_1-C_6 алкил, группы -NHC(O)C_1-C_6алкил, фенила или пиридинила;

2) 6-членную насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 гетороатома, выбранных из N и O, необязательно замещенную группой, выбранной из галогена, C_1-C_6 алкила;

3) 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетороатомов, выбранных из N и S, необязательно замещенную 1 или 2 замесителями, выбранныи из C_1-C_6 алкила, конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической или гетероциклической группой, содержащей атом азота, необязательно замещенной одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксигруппы, галогена или C_1-C_6 алкила;

4) 6-членную ненасыщенную циклическую или гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 атома N, конденсированную с 5- или 6-членной ненасыщенной гетероциклической группой, содержащейот 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и S;

5) группу формулы



или его фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства для лечения заболеваний верхних дыхательных путей.

23. Применение по п.22, где соединение общей формулы I представляет собой соединение, определенное в любом из пп.1-3.

24. Применение по п.22 или 23,

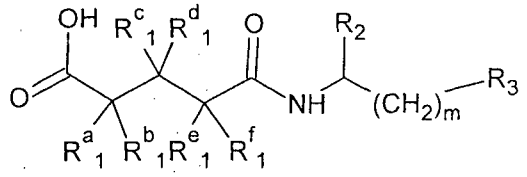
где заболевание верхних дыхательных путей представляет собой риносинусит.

25. Применение по п.22 или 23, где заболевание верхних дыхательных путей вызвано РНК-содержащими вирусами.

26. Применение по п.25, где вирус выбран из группы, состоящей из риновируса, вируса Коксаки, респираторно-синцитиального вируса и вируса гриппа.

27. Применение по п.22 или 23, где заболевания представляют собой обострения астмы, хронической обструктивной болезни легких, бронхита и муковисцидоза, вызванных риновирусом, вирусом гриппа и/или респираторно-синцитиальным вирусом.

28. Способ получения соединений общей формулы I по п.1 или их фармацевтически приемлемых солей, включающий нагревание моноамида дикарбоновой кислоты общей формулы II



в которой

m представляет собой целое число от 0 до 2;

R^a_1, R^b_1, R^c_1, R^d_1, R^e_1, R^f_1, каждый независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил; $-NH_2$, $-NHC_1$-C_6 алкил, гидроксигруппу, C_1-C_6 алкокси;

R_2 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, группу -C(O)OH, $-C(O)OC_1$-C_6 алкил;

R_3 представляет собой:

1) 5-членную насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенную от 1 до 3 замесителей, выбранных из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, группы -C(O)OH, группы $-C(O)OC_1$-C_6 алкил, группы $-NHC(O)C_1$-C_6алкил, фенила или пиридинила;

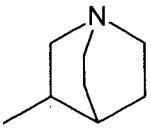
2) 6-членную насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O, необязательно замещенную группой, выбранной из галогена, C_1-C_6 алкила;

3) 5-членную ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и S, необязательно замещенную 1 или 2

замесителями, выбранныи из C_1-C_6 алкила, конденсированную с 6-членной ненасыщенной циклической или гетероциклической группой, содержащей атом азота, необязательно замещенной одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксигруппы, галогена или C_1-C_6 алкила;

4) 6-членную ненасыщенную циклическую или гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 атома N, конденсированную с 5- или 6-членной ненасыщенной гетероциклической группой, содержащейот 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и S;

5) группу формулы



с водоотнимающим агентом в органическом растворителе.

29. Способ по п.28, где в качестве водоотнимающего агента используют глутаровый ангидрид и процесс ведут при нагревании в органическом растворителе, преимущественно в диметилформамиде.

30. Способ по п.28, где в качестве водоотнимающего агента используют пропионовый ангидрид, и процесс ведут при нагревании в органическом растворителе, преимущественно в толуоле.

31. Способ по п.30, где процесс ведут с добавлением ацетата натрия.

32. Способ по п.28, где в качестве водоотнимающего агента используют уксусный ангидрид, и процесс ведут при кипечении в органическом растворителе, преимущественно в диоксане.

33. Способ по п.32, где процесс ведут с добавлением ацетата натрия.

34. Способ по п.28, где в качестве водоотнимающего агента используют хлорангидрид уксусной кислоты, и процесс ведут при кипечении в органическом растворителе, преимущественно в уксусной кислоте.

35. Способ по п.28, где в качестве водоотнимающего агента и одновременно растворителя используют ангидрид уксусной кислоты, и процесс ведут при температуре 90-100°C.

По доверенности