

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 64098 B1



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

7(51) C 07 D 403/12
C 07 D 403/04
C 07 D 243/08
C 07 D 409/12
C 07 D 213/73
C 07 D 403/14
C 07 D 401/14
A 61 K 31/505

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 102616
(22) Заявено на 09.07.98
(24) Начало на действие
на патента от: 10.01.97

Приоритетни данни

(31) 19600934 (32) 12.01.96 (33) DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 4 на 30.04.99
(45) Отпечатано на 31.12.2003
(46) Публикувано в бюлетин № 12
на 31.12.2003
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
ABBOTT GMBH & CO. KG
WIESBADEN (DE)

(72) Изобретател(и):
Hans-Joerg Treiber
Bruehl
Stefan Blank
Dorothea Starck
Liliane Unger
Ludwigshafen
Hans-Juergen Teschedorf
Dudenhofen
Karsten Wicke
Altrip (DE)

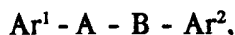
(74) Представител по индустриална
собственост:
Правда Георгиева Бойкова, 1000 София,
ул. "Хан Аспарух" 26

(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/EP97/00106, 10.01.97

(87) № и дата на РСТ публикация:
WO97/25324, 17.07.97

(54) ЗАМЕСТЕНИ АЗА- И ДИАЗАЦИКЛОХЕПТАНОВИ И ЦИКЛООКТАНОВИ ПРОИЗВОДНИ И ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ

(57) Съединенията имат висок афинитет спрямо допамин- D_3 -рецепторите и могат да се използват за лечение на заболявания, обусловени от допамин- D_3 -лиганди. Те имат формула



в която Ar^1 , A, B и Ar^2 имат значенията, посочени в описанието.

16 претенции

BG 64098 B1

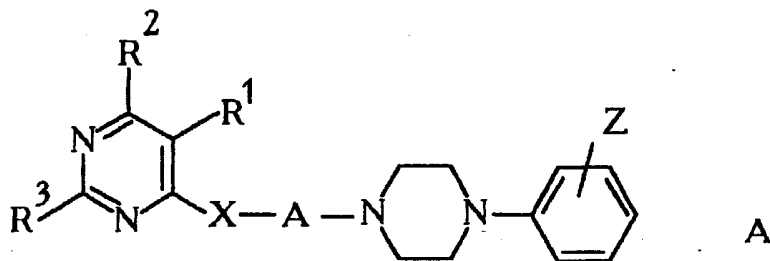
(54) ЗАМЕСТЕНИ АЗА- И ДИАЗАЦИКЛОХЕПТАНОВИ И
ЦИКЛООКТАНОВИ ПРОИЗВОДНИ И ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ

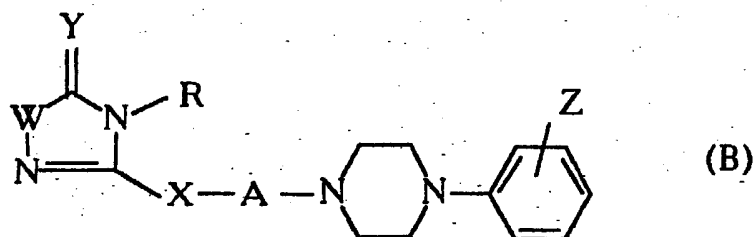
Област на техниката

Изобретението се отнася до заместени аза- и диазациклохептанови и циклооктанови производни и до използването на такива съединения. Посочените съединения притежават ценни терапевтични свойства и са приложими особено за лечение на болести, които са свързани с допамин-D₃-лиганди.

Предшестващо състояние на техниката

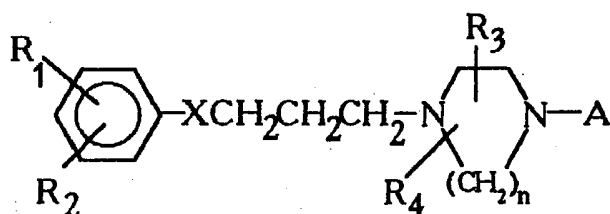
Съединения от подобен вид с физиологична активност са вече частично известни. Така в патенти DE 21 39 082 и DE 22 58 561 са описани алкално заместени пиримидинови производни, съответно пиримидонови производни като лекарствени средства за понижаване на кръвно налягане. Тези пиримидинови, съответно пиримидонови производни, имат следните формули





в които при съединенията с формула (A) X означава между другото серен атом, A е C₁-C₆-алкиленова група и R¹, R², R³ и Z означават различни заместители. При съединенията с формула (B) X и Y означават кислород или сяра, A е C₂-C₆-алкиленова група, W е виниленова група и R и Z означават различни заместители.

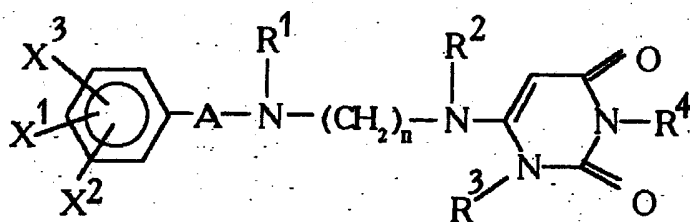
В патентно описание EP-A-361271 са описани производни на пиридилови и пиримидилови производни с формула



в която R₁ означава халоген или водород и R₂ означава халоген, X е кислород, сяра или метилен, R₃ и R₄ са еднакви или различни и означават водород или нисш алкил, n е числото 2 или 3, A означава 2-пиримидилова група или 2- или 3-пиридилова група, при което тези групи могат да бъдат заместени.

Тези съединения са приложими за лечение на психични заболявания.

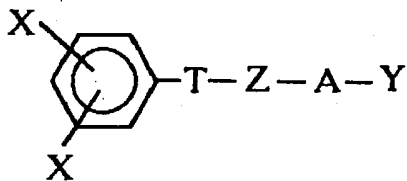
В патентно описание EP-A-454498 са описани съединения с формула



в която А означава между другото $-(\text{CH}_2)_m-$ или $-B-(\text{CH}_2)_k-$, при което В означава кислород, сяра, в даден случай заместена аминогрупа, $-\text{CONH}-$ или $-\text{COO}-$, R^1 и R^2 между другото заедно могат да означават алкиленова верига, R^3 и R^4 означават водород или нисша алкилова група и X^1 , X^2 и X^3 означават различни заместители. Тези съединения са приложими за лечение на сърдечна аритмия.

В патентни описания EP-A-452107 и EP-A-369627 са описани съединения, които са структурно подобни и са приложими също за лечение на сърдечна аритмия.

Освен това от патент BE-A-628766 са известни съединения с формула



в която X е халоген или нисш алкилов радикал, Т е пиперазин, метилпиперазин, хомопиперазин или метилхомопиперазин, Z е алкилен или алкенилен, А е кислород или сяра и Y е нафтил, халогеннафтил или в даден случай заместен с 1 до 3 остатъка фенилов остатък. Тези съединения са полезни за лечение на шистозомиаза.

Невроните получават своята информация между другото чрез свързани с G-протеин рецептори. Съществуват многобройни вещества, които проявяват своето действие чрез тези рецептори. Едно от тях е допаминът,

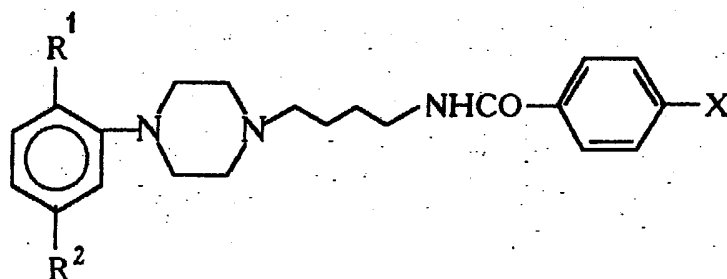
Има потвърдени познания за наличието на допамин и за неговото физиологично действие като невромедиатор. Нарушения в обмяната на допамина са във връзка с етиологията на шизофренията и на паркинсоновата болест. Лечението на тези и други заболявания се осъществява с лекарствени средства, които влизат във взаимодействие с допаминовите рецептори.

До 1990 година бяха фармакологично ясно дефинирани два подтипа допаминови рецептори, а именно D₁ и D₂-рецепторите.

В последно време беше установен трети подтип, а именно D₃-рецептор, който проявява ефект като средство, което действа срещу психически нарушения (вж. J.C. Schwartz et al., The Dopamin D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics, в Novel Antipsychotic Drugs, H.Y. Meltzer, Издателство Raven Press, New York 1992, стр. 135-144).

D₃-рецепторите са изследвани предимно за действие в лимбичната система. При това е прието, че един селективен D₃-антагонист, макар че притежава антипсихотичните свойства на D₂-антагонистите, не би трябвало да има тяхното неврологично странично действие. (P. Solokoff et al., Localization and Function of the D₃ Dopamine Receptor, *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 42 (1), 224 (1992); P. Solokoff et al., Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D₃), as a Target for Neuroleptics, *Nature*, 347, 146 (1990)).

От авторите P.J. Murray et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 5, No. 3, 219-222 (1995) вече са описани арилпиперазини с формула



в която R^1 и R^2 означават водород или CH_3O и X е Br , 4-ацетилфенил, 4-метилсулфонилфенил или 4-аминофенил, които притежават висок афинитет и селективност спрямо допамин D_3 -рецепторите.

По изненадващ начин сега е установено, че определени аза- и диазациклохептанови и циклооктанови производни притежават висок афинитет спрямо допамин D_3 -рецепторите и ограничен афинитет спрямо D_2 -рецепторите. По този начин сега са създадени съединения, селективни спрямо D_3 -лиганди.

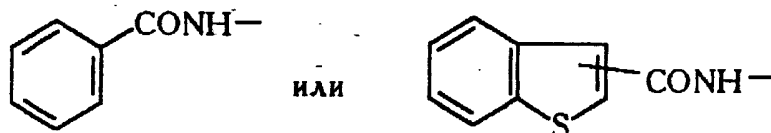
Техническа същност на изобретението

Обект на настоящото изобретение са съединения с обща формула



в която

Ar^1 означава остатъците



или един 5- или 6-членен хетероароматен моноцикъл с 1, 2 или 3 хетероатома, които независимо един от друг са избрани от O , N или S , при което Ar^1 в даден случай може да има 1, 2, 3

или 4 заместителя, които независимо един от друг са избрани от OR^1 , алкил, който в даден случай е заместен с OH , OC_1-C_8 -алкил или халоген, C_2-C_6 -алкенил, C_2-C_6 -алкинил, циклоалкил, халоген, циано, CO_2R^1 , NO_2 , NR^1R^2 , SR^1 , CF_3 , CHF_2 , фенил, който в даден случай е заместен с C_1-C_6 -алкил, OC_1-C_6 -алкил, ацил, фенил, амино, нитро, циано или халоген, фенокси, който в даден случай е заместен с C_1-C_6 -алкил, OC_1-C_6 -алкил или халоген, C_1-C_6 -алканоил или бензоил;

R^1 е водород, алкил, в даден случай заместен с OH , OC_1-C_6 -алкил, фенил или халоген;

R^2 има значенията, посочени за R^1 или означава групата COR^1 или CO_2R^1 ;

A означава C_3-C_{15} -алкиленова група, в случаите, когато Ar^1 означава групата C_6H_5CONH , или когато Ar^1 означава 5- или 6-членен хетероароматен моноцикъл, A означава C_4-C_{15} -алкиленова група или C_3-C_{15} -алкиленова група, които имат най-малко една Z група, която е избрана от O , S , NR^1 , двойна или тройна връзка, при което R^1 има посочените по-горе значения,

B означава 7- или 8-членен наситен пръстен с един или два азотни хетероатома, при което азотните хетероатоми се намират в 1,4- или 1,5-та позиция, а пръстенът е свързан на първа позиция към остатъка A и на 4-та или на 5-та позиция към остатъка Ar^2 , при което пръстенът освен това може да има една двойна връзка на 3-та или 4-та позиция в моноазацикъла и в 6-та позиция на 1,4-диазацикъла;

Ar^2 е фенил, пиридил, пиримидинил или триазинил, при което Ar^2 в даден случай е заместен с 1, 2, 3 или 4 заместителя, които независимо един от друг са избрани от OR^1 , алкил,

C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, алкоксиалкил, халогеналкил, халоген, циано, CO₂R¹, NO₂, SO₂R¹, NR¹R², SO₂NR¹R², SR¹, 5- или 6-членен карбоциклен, ароматен или неароматен пръстен и 5- или 6-членен хетероциклен ароматен или неароматен пръстен с 1 до 3 хетероатома, които са избрани от O, S и N, при което карбоцикленият или хетероцикленият пръстен в даден случай са заместени с C₁-C₈-алкил, фенил, фенокси, халоген, OC₁-C₈-алкил, OH, NO₂ или CF₃, при което R¹ и R² имат посочените по-горе значения и Ar² в даден случай може да бъде кондензиран също с карбоциклен пръстен, който е от вида, дефиниран по-горе, и при условие, че Ar² не може да означава пиримидинилов остатък, който е заместен с 2 хидроксилни групи,

както и солите на тези съединения с физиологично приемливи киселини.

Съединенията съгласно изобретението са селективни допамин-D₃-рецепторни лиганди, които се свързват регионселективно в лимбичната система и поради ограничения им афинитет спрямо D₂-рецепторите имат по-малко странични ефекти в сравнение с класическите невролептици, които са D₂-рецепторни антагонисти. Затова съединенията са приложими за лечение на заболявания, които се влияят от допамин-D₃-рецепторни антагонисти, съответно агонисти, напр. за лечение на заболявания на централната нервна система, особено на шизофрения, депресия, невроза и психоза.

В описанието на настоящото изобретение са използвани понятия, които имат посочените по-долу значения:

алкил (също в остатъците алкокси, алкиламино и т.н.) означава алкилова група с права или разклонена въглеродна

верига с 1 до 8 въглеродни атома, за предпочитане 1 до 6 въглеродни атома и по-специално 1 до 4 въглеродни атома. Алкиловата група може да има един или повече заместители, които независимо един от друг са избрани от OH и OC₁-C₈-алкил.

Примери за алкилова група са метил, етил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, трет. бутил и т.н.

Циклоалкил означава, по-специално C₃-C₆-циклоалкил, като циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклохексил.

Алкилен означава за предпочитане остатък с права или разклонена въглеродна верига с 4 до 15 въглеродни атома, особено се предпочита остатък с 4 до 10 въглеродни атома, съответно с 3 до 15, по-специално от 3 до 10 въглеродни атома, когато алкиленовата група обхваща една от посочените групи.

Алкиленовите групи могат в даден случай да бъдат заместени с поне една Z група от посочените по-горе при дефиниране на значенията на A. Тази група, както и двойната или тройната връзка, могат да бъдат разположени на което и да е място в алкиленовата верига или в позиция 1 или 2 на групата A (относно спрямо остатъка Ar¹). Особено предпочетени значения на A в съединенията съгласно изобретението с формула I са тези, в които A означава -Z-C₃-C₆-алкилен, по-специално -Z-CH₂-CH₂-CH₂-, -Z-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -Z-CH₂-CH=CHCH₂-, -Z-CH₂-C(CH₃)=CHCH₂-, -Z-CH₂-C(=CH₂)CH₂-, -Z-CH₂-CH(CH₃)CH₂- или -Z-C₇-C₁₀-алкиленов остатък с права въглеродна верига. При това особено предпочитано значение на A е -Z-C₃-C₆-алкиленов остатък, когато Ar¹ е в даден случай заместен пиримидинов или триазолов остатък и един -Z-C₇-C₁₀-алкиленов остатък с права въглеродна верига,

когато Ar^1 е в даден случай заместен триазаолов пръстен.
 Z може при това да означава CH_2 и е за предпочитане CH_2 , O и особено S .

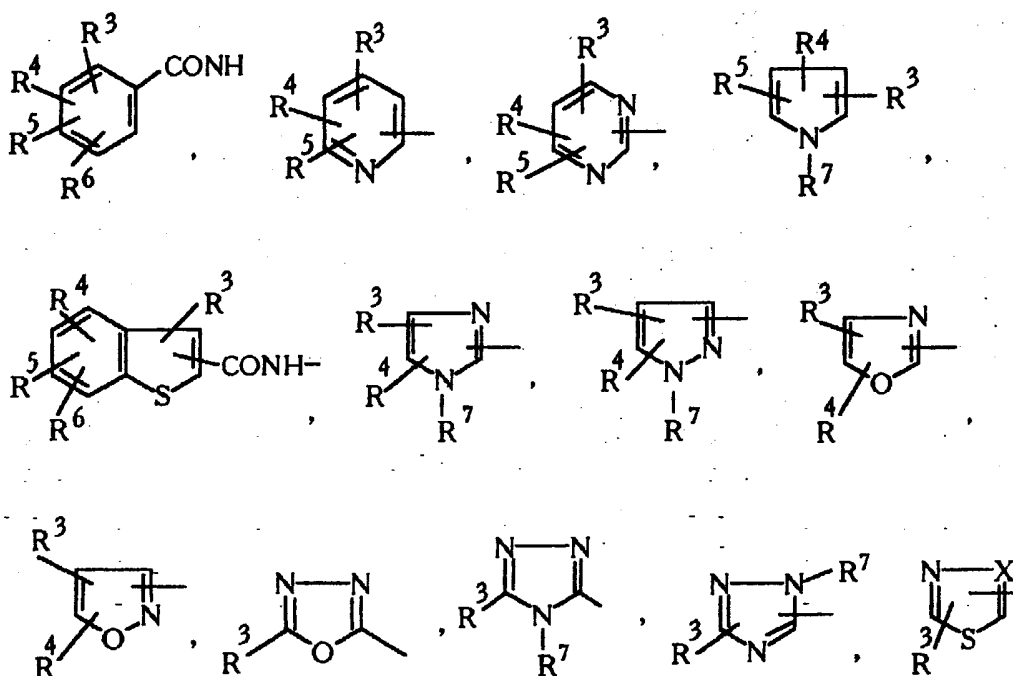
Халоген означава F , Cl , Br или I .

Халогеноалкил може да обхваща един или повече, по-специално 1, 2 или 3 халогенни атома, които са свързани към един или повече C -атоми, за предпочитане в α - или ω -позиция. Особено предпочитани са CF_3 , CHF_2 , CF_2Cl или CH_2F .

Ацил означава за предпочитане HCO или C_1 - C_6 -алкил- CO и по-специално ацетил.

Когато Ar^1 е заместен, може да има заместители също и към азотния хетероатом.

За предпочитане Ar^1 означава:



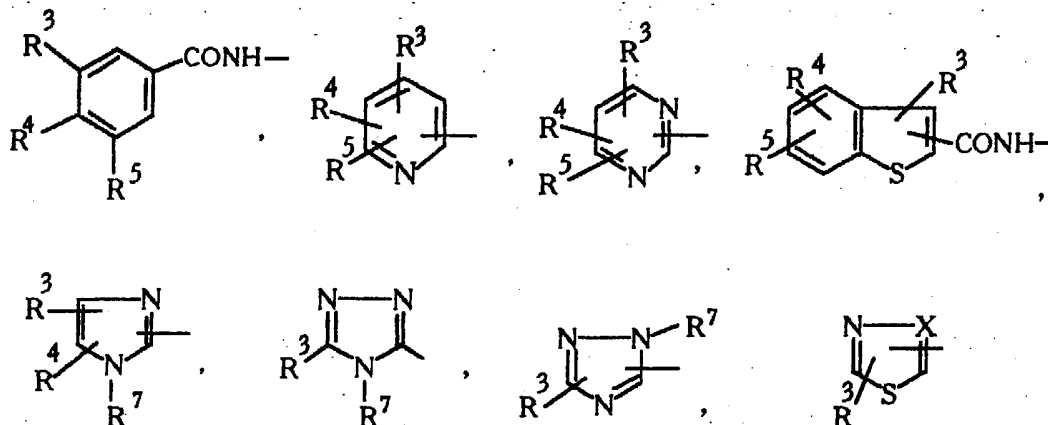
в които

R^3 до R^6 са H или имат значения, посочени по-горе за заместителите на остатъка Ar^1 ,

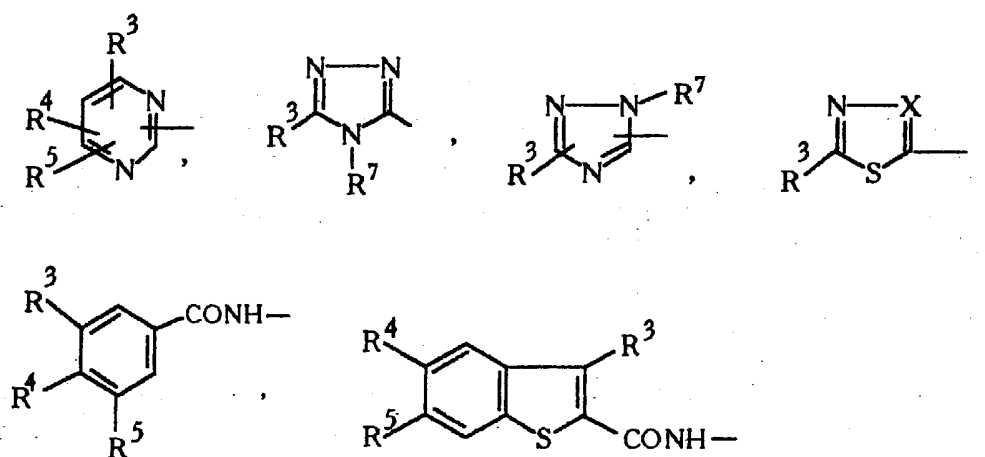
R^7 има значенията, посочени по-горе за заместителя R^2 , и

X е N или CH. Когато бензамидният остатък е заместен, то заместителите са за предпочитане на m- или p-място.

Особено предпочитани значения на Ag^1 са:



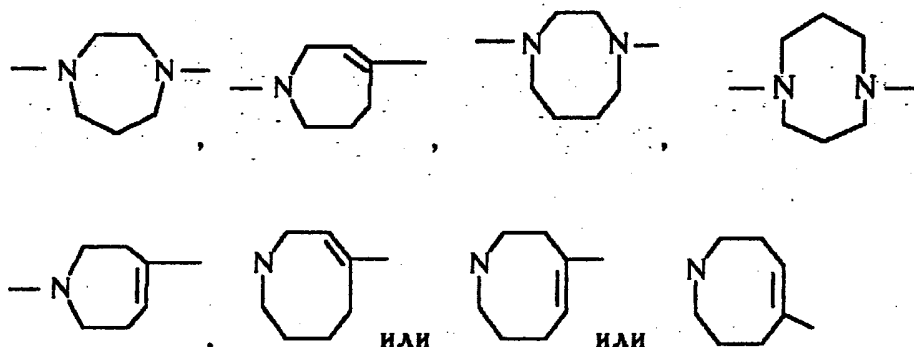
в които R^3 до R^5 , R^7 и X имат посочените по-горе значения, и означава за предпочитане:



в които R^3 до R^5 , R^7 и X имат посочените по-горе значения.

Остатъците R^3 до R^6 означават за предпочитане H, C_1 - C_6 -алкил, OR^1 , NR^1R^2 , SR^1 , фенил, в даден случай заместен с C_1 - C_6 -алкил, ацил или халоген, и халоген, при което R^1 и R^2 имат дадените по-горе значения.

Остатъкът В е за предпочитане:



Остатъкът Ar^2 може да има един, два, три или четири заместителя, за предпочитане един или два заместителя, които са по-специално в *m*- и/или *p*-позиция. За предпочитане те са избрани от C_1 - C_6 -алкил, халогеналкил, нитро, халоген и са по-специално хлор, фенол, пиролил, имидазолил, пиразолил, тиенил, циклопентил и циклохексил. Когато един от заместителите е C_1 - C_8 -алкил, то той е за предпочитане с разклонена въглеродна верига, по-специално изопропил или трет. бутил.

За предпочитане Ar^2 означава в даден случай заместен фенол, 2-, 3- или 4-пиридил или 2-, 4(6)- или 5- пиримидинил.

Когато един от заместителите на остатъка Ar^2 е 5- или 6-членен хетероциклен пръстен, то той е за предпочитане напр. пиролидинов, пиперидинов, морфолинов, пиперазинов, пиридинов, 1,4-дихидропиридинов, пиримидинов, триазинов, пиолов, тиофенов, тиазолов, имидазолов, оксазолов, изоксазолов, пиразолов или тиадиазолов остатък, при което е за предпочитане пиолов, имидазолов, пиразолов или тиенилов остатък.

Когато един от заместителите на остатъка Ar^2 е карбоциклен остатък, се има предвид по-специално фенол, циклопентил или циклохексилостатък.

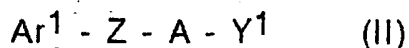
Когато Ar^2 е кондензиран с карбоциклен остатък, то той е за предпочитане нафталинов, дихидронафталинов или тетрахидронафталинов остатък.

Изобретението се отнася също до присъединителни соли на съединенията с формула I с физиологично приемливи киселини. Като физиологично приемливи органични или неорганични киселини се имат предвид, напр. солна киселина, бромоводородна киселина, фосфорна киселина, сярна киселина, оксалова киселина, малеинова киселина, фумарова киселина, млечна киселина, винена киселина, адипинова киселина или бензоена киселина. Други подходящи за използване киселини са описаните в *Fortschritte der Arzneimittelforschung*, Band 10, стр. 224 и следващи, Издателство Birkhaeuser, Basel und Stuttgart, 1966.

Съединенията с формула I могат да имат много асиметрични центрове. Изобретението включва не само възможните рацемати, но особено също енантиомерите и диастереомерите. Изобретението включва също съответните тавтомерните форми.

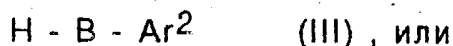
Методът за получаване на съединенията с формула (I) се състои в това, че:

а) съединение с обща формула II

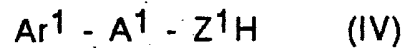


в което Y^1 е обичайна напускаща група, като напр. халоген, алкансулфонилокси, арилсулфонилокси и т.н., и Z има дадените по-горе значения,

взаимодейства със съединение с обща формула (III)

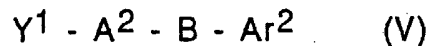


b) съединение с обща формула (IV)



в която Z^1 е O, NR^1 или S и A^1 означава C_1 - C_{15} -алкилен или проста връзка,

взаимодейства със съединение с обща формула V

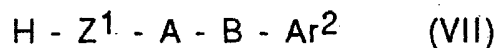


в която Y^1 има посочените по-горе значения, A^2 означава C_2 - C_{15} -алкилен, при което A^1 и A^2 заедно имат от 3 до 15 въглеродни атома, или

c) съединение с обща формула (VI)

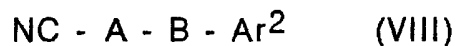


в която Y^1 има посочените по-горе значения, взаимодейства със съединение с обща формула VII

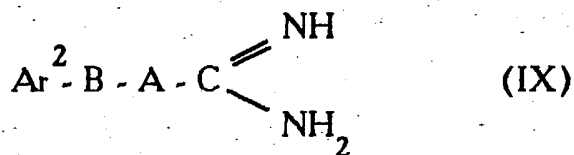


в която Z^1 има посочените по-горе значения; или

d) съединение с формула (VIII)

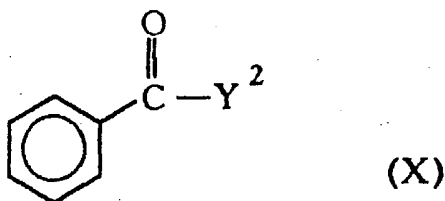


се превръща в съединение от типа с формула (IX)

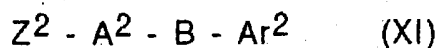


което взаимодейства с дикарбонилно съединение по познат начин; или

е) за получаване на съединение с формула I, в което Ar^1 означава бензамиден остатък, съединение с обща формула (X)



в която Y^2 означава OH , $\text{OC}_1\text{-C}_4$ -алкил, хлор или заедно с CO образува активирана естерна група, взаимодейства със съединение с обща формула (XI)



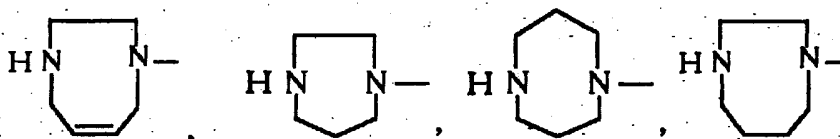
в която A^2 има посочените по-горе значения и Z^2 означава OH или NH_2 .

Съединенията с формула III са изходни за получаване на съединенията с формули V, VII, VIII и се получават, когато:

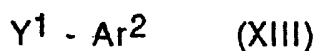
а) съединение с обща формула (XII)



в която B^1 е остатък с формула

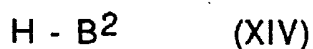


взаимодейства със съединение с обща формула (XIII)

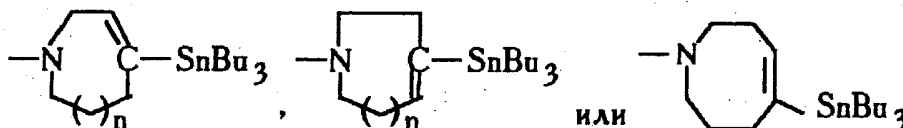


в която Y^1 означава една от посочените по-горе напускащи групи и A^2 има посочените по-горе значения; или

b) съединение с обща формула (XIV)

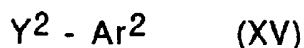


в която B^2 е остатък с формула



където n означава числото 1 или 2,

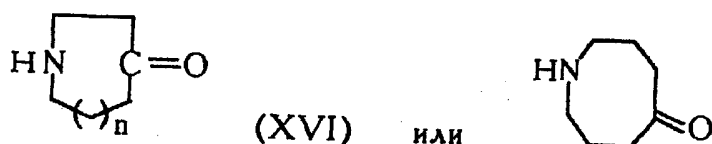
взаимодейства по познат начин със съединение с обща формула (XV)



в която Y^2 означава Br, Cl или I и A^2 има посочените по-горе значения, както е описано напр. от S.C. Buchwald et al., Angew. Chem. 1995, 107, 1456 или от J.F. Hartweg et al.,

Tetrahedron Lett 1995, 36, 3604, съответно от J.K. Stille et al.,
 Angew. Chem. 1986, 98, 504, или от Pereyre M. et al., Tin in
 Organic Synthesis, Butterworth 1987; или

с) съединение с обща формула (XVI)



където n означава числото 1 или 2,

взаимодейства със съединение с формула $M - Ar^2$, в която M
 означава метал, напр. Li , MgY^2 . $M - Ar^2$ може да се получи от
 съединения с формула XV по методи, описани в литературата.

Съединенията от видовете с формули Ar^1 , както и Ar^2 са
 познати или могат да се получат по известни методи, както
 напр. е описано от A.R. Katritzky, C.W. Rees (ed.) "Comprehensive
 Heterocyclic Chemistry", Pergamon Press, или "The Chemistry of
 Heterocyclic Compounds", J. Wiley & Sons Inc. NY и цитираната
 там литература.

Съединенията от типа с формула B са познати или могат да
 се получат аналогично на познати методи за получаване, като
 напр.:

1,4- и 1,5-диазациклоалкани: L. Borjeson et al. Acta Chem.
 Scand. 1991, 45, 621,

Majahrzah et al Acta Pol. Pharm.,
 1975, 32, 145,

1,4-диазациклоокт-6-ен:

W. Schroth et al. Z. Chem. 1969,
 9, 143,

1-азаациклооктанон:

N.J. Leonard et al. J. Org.
 Chem. 1964, 34, 1066,

1-азациклохептанон: A. Yokoo et al. Bull Chem. Soc. Jpn. 1956, 29, 631.

Получаването на съединенията съгласно изобретението и на изходните и на междинните продукти може да се проведе аналогично на някои от методите, описани в цитираните по-горе патентни публикации.

Описаните по-горе методи се провеждат обикновено в разтворител при температура между стайната температура и температурата на кипене на използваните разтворители. Подходящи разтворители са напр. етилацетат, тетраhydroфуран, диметилформамид, диметилсулфоксид, диметоксиетан, толуен, ксилен, кетон, като ацетон или метилетилкетон или алкохол, като етанол или бутанол.

При желание се работи в присъствие на средство, свързващо киселина. Подходящи са неорганични бази, като натриев или калиев карбонат, натриев метилат, натриев етилат, натриев хидрид и металорганични съединения, като бутиллитий или алкилмагнезиеви съединения, или органични бази, като триетиламин или пиридин. Последните могат едновременно да служат като разтворител.

Взаимодействията могат да се провежда в даден случай при използване на катализатори, като напр. преходни метали и техни комплекси, напр. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ или $\text{Pd}(\text{P}(\text{oTol})_3)_4$, или катализатори на фазовия преход, като напр. тетрабутиламониев хлорид или тетрапропиламониев бромид.

Изолирането на суровите продукти се осъществява по познат начин, напр. чрез филтриране, дестилиране на разтворителя или чрез екстракция от реакционната смес и т.н. Пречистването на получените съединения може да се осъществи по познат

начин, напр. чрез прекристализация из разтворител, чрез хроматография или чрез превръщане в присъединителна с киселина сол.

Присъединителните с киселина соли се получават по познат начин чрез смесване на свободна база със съответна киселина, в даден случай в разтвор в органичен разтворител, напр. нисш алкохол, като метанол, етанол или пропанол, етер, като метилтрет. бутилетер, кетон, като ацетон или метилетилкетон или естер, като етилацетат.

За лечение на изброените заболявания съединенията съгласно изобретението се прилагат по познат начин орално или парентерално (субкутанно, интравенозно, интрамускулно, интраперитонеално). Приложението може да се осъществи също чрез вдишване или впръскване през носоглъдката.

Дозирането зависи от възрастта, състоянието, теглото на пациента, така и от начина на приложение. Обикновено се използва около 10 до 1000 mg на пациент дневно при орално приложение и около 1 до 500 mg дневна доза на пациент при парентерално приложение.

Изобретението се отнася също до фармацевтично средство, съдържащо съединения, съгласно изобретението. Това средство се приготвя в обичайните форми за приложение, в твърдо или течно състояние, напр. като таблетки, филмтаблети, капсули, прахове, гранулати, дражета, супозитории, разтвори или спрейове. Активните вещества при това могат да се преработват с помощта на обичайните галенични помощни средства, като свързващи вещества при таблетиранието, пълнители, консерванти, разбухващи таблетите средства, регулиращи течливостта средства, омекотители, омрежващи вещества, диспергиращи

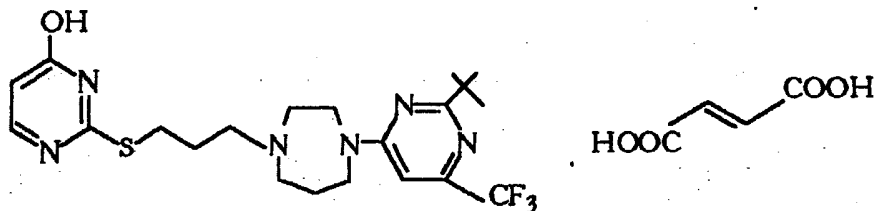
средства, емулгатори, разтворители, средства, забавящи освобождаването на активното вещество, антиокислителни и/или носещи газове (вж. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Така приготвените форми за приложение съдържат обикновено активното вещество в количество от 1 до 99 тегл. %.

Примери за изпълнение на изобретението

Следващите примери служат за илюстриране на изобретението, без да го ограничават.

Пример 1.

1-[2-трет. бутил-6-трифлуорометил-пиримидин-4-ил]-4-[3-(4-хидроксипиримидин-2-ил)меркаптопропил]хексахидро-(1H)-1,4-дiazепин фумарат



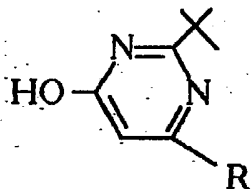
Получаване на изходните съединения:

а) 2-трет. бутил-4-хидрокси-6-трифлуорометил-пиримидин

Получаването на посочения по-горе пиримидин се извършва по познат сам по себе си начин, чрез кондензация на 2,2-диметилпропион-амидин с етилестер на трифлуороцетната киселина и натриев етилат в етанол, както е описано в Heterocyclic Compounds, Vol. 52, The Pyrimidines, стр. 189 и следващи, D.J. Brown et al., Издателство John Wiley and Sons, 1994.

T. кипене 187-188°C.

По аналогичен начин се получават 4-хидроксипиримидини с формула:



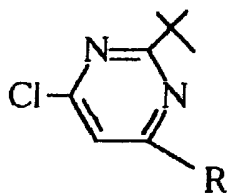
R	Т.т. [°C]
t-C ₄ H ₉	169
n-C ₃ H ₇	120
CF ₂ Cl	135-136

b) 2-трет. бутил-4-хлор-6-трифлуорометилпиримидин

Хидроксипиримидинът от етап а) се превръща в хлорно съединение при взаимодействие с фосфороксихлорид или тионилхлорид по сам за себе си познат начин, както е описано напр. в Heterocyclic Compounds, Vol. 52; The Pyrimidines, стр. 329 и следващи, Издателство John Wiley and Sons, 1994.

Съединението се получава във вид на жълтеникаво масло.

По аналогичен начин се получават 4-хлорпиримидини с формула:



R	Т.т. [°C]
t-C ₄ H ₉	масло
n-C ₃ H ₇	масло
CF ₂ Cl	масло

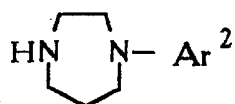
с) 1-[2-трет. бутил-6-трифлуорметилпиримидин-4-ил]-хексахидро-(1H)-1,4-дiazепин

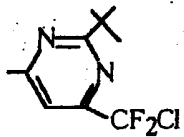
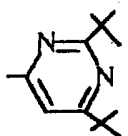
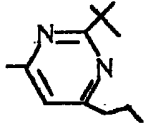
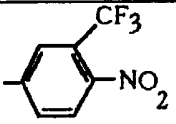
18 g (0.18 mol) хомопиперазин се разтваря в 25 ml етанол и към него при температура на кипене под обратен хладник се прибавя на капки в продължение на 1 час разтвор на 7.2 g (0.03 mol) от получения в етап b) хлорид в 10 ml етанол. След като се разбърква 30 минути за протичане на взаимодействието, реакционната смес се охлажда и за да се разработи се смесва с 200 ml вода и многократно се екстрахира с общо 200 ml метиленхлорид. Органичната фаза след това се промива с вода, суши се над сух натриев сулфат и се подлага на изпаряване. Получава се желаното съединение във вид на жълтеникаво масло, което се използва в този суров вид в следващия етап.

Добив 98 теорет. %.

По аналогичен начин се получават и следните съединения:

1-арил-1,4-дiazепини с формула:



Ar ²	Т.т. [°C]
	масло
	масло
	масло
	74-75

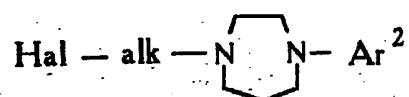
d) 1-[2-трет. бутил-6-трифлуорметилпиримидин-4-ил]-4-(3-хлорпропил)хексахидро-(1H)-1,4-дiazепин

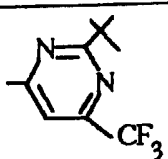
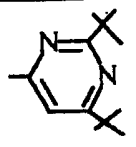
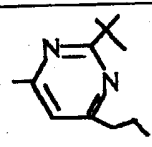
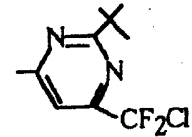
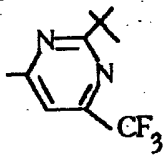
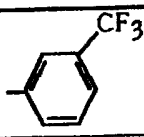
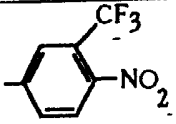
Смес на 5 g (0.0165 mol) от полученото в етап с) съединение с 2.5 g (0.025 mol) триетиламин и 3.15 g (0.02 mol) 1-бром-3-хлорпропан в 50 ml тетраhydroфуран се кипи под обратен хладник в продължение на 10 часа. Разтворителят се отдестилира, остатъкът се разрежда с вода и се екстрахира с метиленхлорид. След изсушаване и изпаряване на разтворителя се получава остатък, който се пречиства чрез флаш-хроматография (силикагел).

Добив 4.8 g (77 теорет %) във вид на жълто масло.

По аналогичен начин се получават следните съединения:

1-арил-4-халогеналкил-1,4-дiazепини с формула



Hal	alk	Ar ²	Т.т. (°C)
Cl	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$		масло
"	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}-\text{CH}_2-$	"	масло
"	$-(\text{CH}_2)_3-$		масло
"	"		масло
"	"		масло
"	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}-\text{CH}_2-$		масло
"	$-(\text{CH}_2)_3-$		масло
"	"		масло

Получаване на крайния продукт

5 g (0.013 mol) от полученото в етап d) съединение се разтваря в 25 ml диметилформаид и се прибавя на капки в продължение на 1 час при 100°C при разбъркване към разтвор на 2.03 g (0.016 mol) 2-тиоурацил, 0.38 g (0.016 mol) литиев хидроксид и 1 g (0.02 mol) натриев йодид в 50 ml диметилформаид. Реакционната смес се оставя да реагира в продължение на 3 часа. След дестилиране на разтворителя във вакуум остатъкът се разрежда с 150 ml вода и се екстрахира двукратно с етилацетат. След промиване на екстракта с вода, изсушаване с натриев сулфат и изпаряване на разтворителя се получава остатък, който се пречиства чрез хроматография (флаш-хроматография, силикагел, елуент метиленхлорид с 2.5 - 5 % метанол)

Добив: 4 g във вид на светло масло.

NMR: CDCl_3 . δ 1.3 (s, 9H); 1.85 - 2.25 (m, 4H); 2.6 (m, 4H); 2.8 (m, 2H); 3.2 (t, 2H); 3.5 (m, 2H); 4.0 (m, 2H); 6.2 (d, 1H); 6.5 (s, 1H); 7.8 (d, 1H).

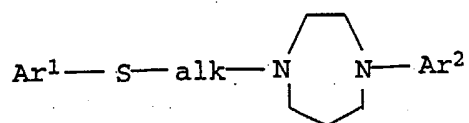
Чрез смесване на етанолния разтвор на веществото с фумарова киселина се получава фумарат:

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6\text{OS} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$, Мол. тегло 586.6

Т.т. 188-189°C

При използване на различни халогеналкил-1,4-дiazепини (като напр. тези от пример 1d) и различни меркаптозаместени хетероцикли, като тиоурацил, 5-амино-2-меркапто-триазоли и 5-амино-2-меркапто-триадиазол по подобен начин се получават съединенията, които са дадени в следващата Таблица 1:

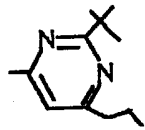
Таблица 1



5

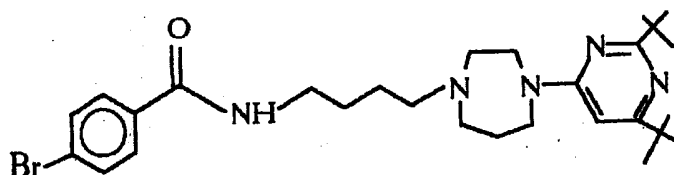
Прим. No	Ar ¹	alk	Ar ²	Т. т. [°C]
10 2		-(CH ₂) ₃ -		155-162 оксалат
15 3	"	"		83-85 оксалат
20 4	"	"		177-182 фумарат
25 5	"	"		72-74
30 6	"	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -		116-119
35 7	"	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -		174-180 оксалат
40 8	"	"		60-70 оксалат
45 9		-(CH ₂) ₃ -		166-167 фумарат
45 10	"	"		55-60

Прим. No	Ar ¹	alk	Ar ²	Фр. [°C]
5 11	"	"		110-115 оксалат
10 12	"	"		136-140 гидрохлорид
15 13	"	"		95-98
20 14		"		142-144
25 15		-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -		125-128
30 16	"	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -		113-119 оксалат
35 17	"	"		230-232 гидрохлорид
40 18		-(CH ₂) ₃ -		01
45 19	"	"		109-110
20 20	"	"		60-67

Прим. No	Ar1	alk	Ar2	Т.т. (°C)
21	"	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$	"	180-190 Хидро- хлорид
22	"	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}-\text{CH}_2-$	"	119-122
23	"	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$		92-97 Оксалат

Пример 24,

4-Бромбензоена киселина-[4-{4-(2,6-бис-трет.бутил-
пиримидин-4-ил)}-(hexaхидро-(1H)-1,4-дiazепин-1-ил)бутил]амид



Получаване на изходните съединения

а) Hexaхидро-1H-1-[2-трет. бутил-6-трифлуорометил-
пиримидин-4-ил]-4-(4-фталимидобутил)-(1H)-1,4-дiazепин

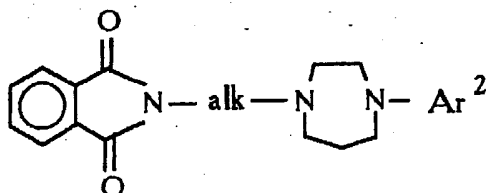
10 g (0.033 mol) от получения в пример 1с) diaзепин, заедно с 9.8 g (0.035 mol) N-(4-бромбутил)фталимид и 9.1 g (0.066 mol) калиев карбонат в 120 ml ацетонитрил се нагряват в продължение на 8 часа при кипене под обратен хладник. Реакционната смес се филтрира и филтратът се подлага на изпаряване. Полученият остатък се използва в следващия етап без пречистване.

Добив 16.2 g (98 теорет. %).

Проба от продукта се прекристализира из етанол.

Т.т. 97-99°C.

По аналогичен начин се получават следните съединения с формула:



alk	Ar ²	Т.т. (°C)
-(CH ₂) ₃ -		89-92
-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	"	130-132
-(CH ₂) ₃ -		119-121
-(CH ₂) ₄ -	"	207-209
-(CH ₂) ₄ -		190-192

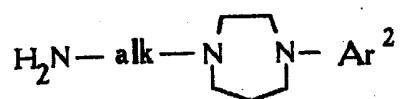
b) Хексахидро-1H-1-[2-трет. бутил-6-трифлуорометил-пиримидин-4-ил]-4-(4-аминобутил)-1,4-дiazепин

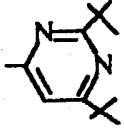
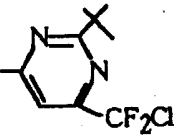
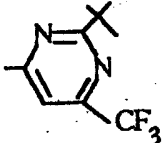
15 g (0.03 mol) от продукта, получен в етап а), се нагрива при разбъркване заедно с 6 g хидразинхидрат в 200 ml етанол в продължение на 2 часа при температура на кипене. След това получената утайка се филтрира и филтратът се подлага на

изпаряване. Остатъкът се разтваря в етилацетат, филтрира се още веднаж, промива се с вода, суши се и се изпарява отново.

Получава се 9.2 g (83 теорет. %) от продукта във вид на масло.

По аналогичен начин се получават съединения с формула:



alk	Ar ²	Т.т. (°C)
-(CH ₂) ₄ -		масло
-(CH ₂) ₃ -	"	масло
-(CH ₂) ₄ -		масло
-(CH ₂) ₃ -		дихидро-хлорид 241-245

Получаване на крайните продукти

3 g (0.0083 mol) от полученото в етап b) съединение се разтваря заедно с 0.9 g (0.009 mol) триетиламин в 60 ml тетраhydroфуран и към разтвора се прибавя на капки в продължение на 10 минути при стайна температура разтвор на 2 g (0.009 mol) 4-бромбензоилхлорид в 10 ml тетраhydroфуран. След един час разтворителят се дестилира във вакуум, остатъкът се смесва с вода и се екстрахира двукратно с метиленхлорид. Остатъкът, получен след изсушаване и изпаряване на

разтворителя, се пречиства чрез флеш-хроматография (силика-гел, елуент метиленхлорид с 3 % метанол).

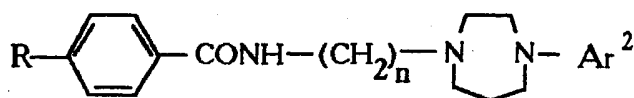
Добив: 4.2 g (93 теорет. %).

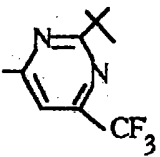
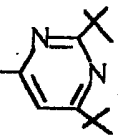
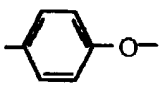
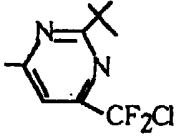
Т.т. 125-127°C (из диизопропилетер/изопропанол)

$C_{28}H_{42}BrN_5O$, Мол. тегло 544.6.

При използване на различни аминопроизводни (аналогично на пример 24b) и на известното съединение бензоилхлорид се получават съединенията, дадени в следващата Таблица 2.

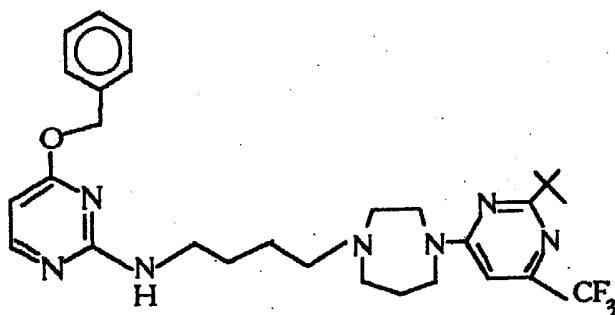
Таблица 2.



Прим. Nr.	R	n	Ar ²	Т.т. (°C)
25	Br	3	"	169-171
26	"	4		74-76 Оксалат
27	t-бутил	4		165-167 Оксалат
28		4	"	104-107 Оксалат
29	Br	4		92-94 Оксалат
30	I	4	"	110-115 Оксалат

Пример 31.

4-[4-{4-бензилокси-пиримидин-2-ил}аминобутил]-1-[2-трет. бутил-6-трифлуорометил-пиримидин-4-ил]хексахидро-1Н-1,4-бензазепин-оксалат



2.7 g (0.007 mol) от полученото съгласно Пример 24b) аминосъединение се смесва с 0.3 g натриев хидрид (0.009 mol) в 20 ml диметилформаид. След време за протичане на реакцията от 1 час се добавя 1.6 g (0.006 mol) 4-бензилокси-2-метилсулфонилпиримидин (получен чрез окисление на 4-бензилокси-2-метилмеркаптопиримидин), разтворен в 10 ml диметилформаид и реакционната смес се бърка в продължение на 72 часа при стайна температура.

След това се смесва с вода, екстрахира се с етилацетат, екстрактът се суши и се подлага на изпаряване. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография (силикагел, метиленхлорид с 4 % метанол).

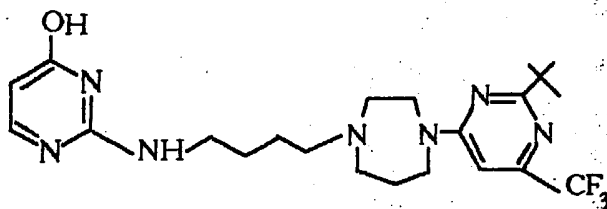
Добив на чист продукт 1.0 g (30 теорет. %).

Оксалат: т.т. 145-150°C.

$C_{29}H_{38}F_3N_7O \cdot C_2H_4O_4$, мол. тегло 647.7.

Пример 32.

1-[2-трет. бутил-6-трифлуорометилпиримидин-4-ил]-4-[4-{4-
 хидроксипиримидин-2-ил}аминобутил]hexахидро-(1H)-1,4-
 диазепин



0.7 g (0.001 mol) от полученото в предишния пример съединение се хидрира в метанол при нормални условия в присъствие на катализатор паладий върху въглен (10. % Pd).

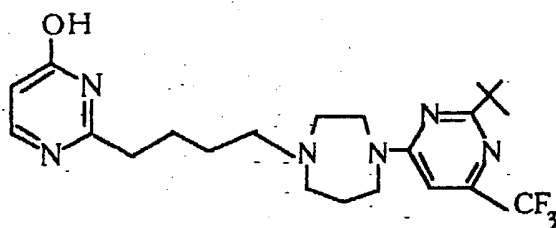
Добив 0.6 g (100 теорет. %).

Т.т. 111-115°C.

$C_{22}H_{32}F_3N_7O \cdot C_2H_4O_4$, мол. тегло 557.5.

Пример 33.

1-[2-трет. бутил-6-трифлуорометилпиримидин-4-ил]-4-[4-{4-
 хидроксипиримидин-2-ил}бутил]hexахидро-1H-1,4-дiazепин



а) 1-[2-трет. бутил-6-трифлуорометилпиримидин-4-ил]-4-(4-
 цианобутил)hexахидро-1,4-дiazепин

9.1 g (0.03 mol) от diaзепина, получен съгласно пример 1с), заедно с 3.5 g (0.03 mol) 5-хлорвалеронитрил, 9.1 g триетил-
 амин (0.09 mol) се разтварят в 100 ml диметилформаид и сместа
 се нагрява при 100°C в продължение на 24 часа.. След това

разтворителят се дестилира във вакуум. Прибавя се вода и се екстрахира с етилацетат, след което екстрактът се суши над натриев сулфат и се подлага на изпаряване. Остатъкът се използва в този суров вид в следващия етап.

Добив 9.1 g във вид на кафяво масло.

b) 1-[2-трет.бутил-6-трифлуорометил-пиримидин-4-ил]-4-(4-амидинобутил)хексахидро-1,4-дiazепин хидрохлорид

9.1 g (0.024 mol) от описания по-горе нитрил се разтваря в 2 ml етанол и 50 ml метиленхлорид (и двата безводни) и през сместа при охлаждане до температура 0 до 10°C се прекарва сух газообразен хлороводород до насищане на реакционната смес. След разбъркване през нощта получената утайка се отделя на смукателен филтър и филтратът се концентрира.

Добив: 7.6 (58 теорет. %)

Получаване на крайния продукт

4.4 g (0.01 mol) от получения по-горе амидин се разбърква в продължение на една нощ с натриево съединение на етилестер на формиловата киселина (получена както е описано в J. Org. Chem. 35 (1970), стр. 2515 и следващи). (2.8 g, (0.02 mol)) в 50 ml вода и 20 ml тетраhydroфуран. Реакционната смес се екстрахира многократно с етилацетат и органичната фаза се суши и се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография (силикагел, елуент метиленхлорид с 4 % метанол).

Добив 1.9 g (42 теорет. %) във вид на масло.

NMR: CDCl_3 . δ 1.3 (s, 9H); 1.8 - 2.0 (m, 4H); 2.0 (m, 2H); 2.4 - 2.6 (m/br, 6H); 2.5 (t, 2H); 3.5 (m, 1H); 4.0 (m, 2H); 6.2 (d, 1H); 6.5 (s, 1H); 7.8 (d, 1H).

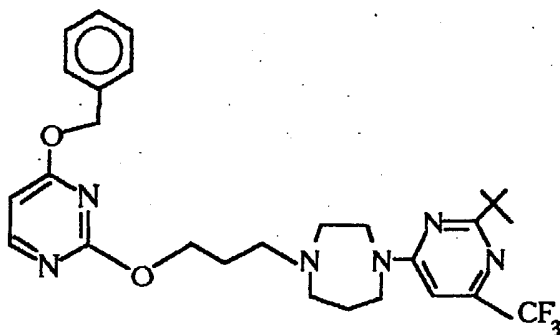
$C_{22}H_{31}F_3N_6O$, мол. тегло 425.5.

Оксалат: $C_{22}H_{31}F_3N_6O \cdot C_2H_4O_4$, мол. тегло 542.5.

Т.т. 173-177°C (с разлагане).

Пример 34,

1-[2-трет. бутил-6-трифлуорометилпиримидин-4-ил]-4-[3-{4-бензилоксипиримидин-2-ил}оксипропил]хексахидро-(1H)-1,4-дiazепин



а) Изходно съединение

8.9 g (64.5 mmol) 3-бромпропанол-1 се разтваря в абсолютен тетраhydroфуран и се смесва последователно с 6.52 g (64.5 mmol) триетиламин и каталитично количество от натриев йодид, както и 16.2 g (53.7 mmol) от азепина, получен в пример 1с), след което реакционната смес се нагрява в продължение на 16 часа под обратен хладник. За разработване на сместа утаените соли се отделят чрез филтриране и матерната луга се подлага на изпаряване във вакуум. Полученото масло се разтваря в дихлорметан, органичната фаза се промива с вода, суши се над натриев сулфат и се пречиства чрез колонна хроматография (SiO_2 , елуент метиленхлорид:метанол = 98:2), при което се получава безцветно масло.

Добив 10.11 g (53 %).

b) Краен продукт

2.45 g от продукта, получен в предишния етап, разтворен в 25 ml абсолютен диметилформаид, се смесва на порции при стайна температура под инертна атмосфера с 0.26 g (8.52 mmol) натриев хидрид (80 %), след което сместа се бърка в продължение на 30 минути. Тогава се прибавя на капки 1.5 g (5.68 mmol) 2-метансулфонил-4-бензилокси-пиримидин (получен аналогично на метод известен от литературата: W.E. Barnett, R.F. Koebel Tetrahedron Lett. 1971, 20, 2867), разтворен в 15 ml абсолютен диметилформаид. След 7 часа на протичане на реакцията, за разработване сместа се излива във вода, екстрахира се с трет. бутилметилетер, органичната фаза се промива с вода, суши се над натриев сулфат, филтрира се и се изпарява във вакуум. Полученото масло се пречиства чрез колонна хроматография (SiO_2 , елуент метиленхлорид:метанол = 98:2), при което се получава продукта във вид на масло.

Добив: 1.6 g (2.9 mmol, 52 %).

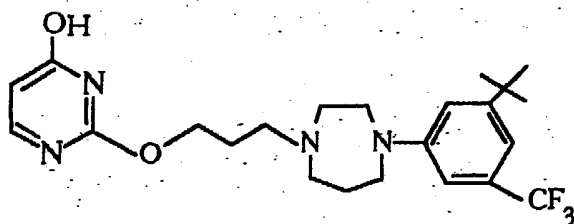
За получаване на хидрохлорид маслото се разтваря в етилацетат/етилетер под инертна атмосфера и се смесва с етерна солна киселина, след което получената сол се изолира чрез филтриране на смукателен филтър.

Т.т. 110-112°C.

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_2$, мол. тегло 581.1.

Пример 35,

1-[2-трет. бутил-6-трифлуорометилпиримидин-2-ил]-4-[3-{4-хидрокси-пиримидин-2-ил}оксипропил]хексахидро-(1H)-1,4-дiazepин



1.4 g (2.6 mmol) от съединението, получено по пример 34, разтворено в 40 ml етилацетат, се хидрира с водород под атмосферно налягане при стайна температура в присъствие на 0.2 g Pd/C (10 % Pd) при температура 40-50°C. След приключване на реакцията, катализаторът се отделя на смукателен филър и етилацетатът се отстранява чрез изпаряване във вакуум.

Добив: 1.2 g (100 %).

За получаване на хидрохлорид маслото се разтваря в етилацетат/етилетер под инертна атмосфера и се смесва с етерна солна киселина, след което получената сол се изолира чрез филтриране на смукателен филтър.

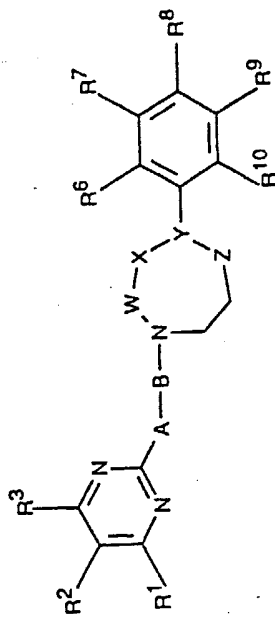
Т.т. 78-80°C.

$C_{21}H_{30}ClF_3N_6O_2$, мол. тегло 491.

По аналогичен начин се получават съединенията, посочени в следващите таблици: от Таблица 3 до Таблица 17.

В Таблиците се използват следните международно приети съкращения: Me = метил, Et = етил, iProp = изопропил, nProp. = nPropyl = норм. пропил, tBut = трет. бутил, Hex = хексил, nHex = норм. хексил, OMe = метокси, Ph = фенил, pAcetylPh = пара-ацетилфенил, p(iProp)Ph = пара-изопропилфенил, pI-Ph = пара-йодфенил, pBr-Ph = пара-бромфенил, 2-Napht. = 2-нафтил и подобни.

Таблица 3



Пример №	R1	R2	R3	R6	R7	R8	R9	R10	W	X-Y-Z	A	B
36	H	H	OH	H	tBut	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
37	H	H	OH	H	tBut	H	Ph	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
38	Me	H	OH	H	tBut	H	1-пропан	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
39	H	H	NH ₂	H	iProp	H	2-Naphl	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃
40	H	Me	OH	H	Et	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
41	H	H	OH	H	CHF ₂	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃
42	H	H	NH ₂	OMe	CF ₃	H	H	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
43	H	H	OH	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
44	H	H	NHMe	H	iProp	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-(CH ₂) ₄
45	Me	H	OH	H	H	CN	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
46	H	H	OH	H	H	F	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
47	H	Me	NH ₂	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
48	H	H	NHMe	H	tBut	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃
49	H	H	OH	H	iProp	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₄

5

10

15

20

25

30

35

40

45

45	40	35	30	25	20	15	10	5				
50	H	H	OH	H	CHF ₂	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
51	H	H	OH	OMe	tBut	H	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
52	Me	H	OH	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-(CH ₂) ₅ -
53	H	H	NH ₂	H	nProp	CN	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
54	H	Me	OH	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
55	H	H	OH	H	Ph	C≡CH	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
56	H	H	NH ₂	H	tBut	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
57	H	H	NHMe	H	tBut	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₅ -
58	H	H	OH	OMe	nProp	F	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
59	H	H	OH	H	Ph	CN	tBut	Me	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
60	H	H	OH	OMe	tBut	F	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
61	H	H	OH	H	tBut	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
62	H	H	OH	H	tBut	H	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂)-C(=CH ₂)-CH ₂ -
63	Me	H	OH	H	tBut	H	1-пирролил	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂)-C(=CH ₂)-CH ₂ -
64	H	H	NH ₂	H	iProp	H	2-Napht	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂)-C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
65	H	Me	OH	H	Et	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂)-CH(CH ₃)-CH ₂ -
66	H	H	OH	H	CHF ₂	H	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂)-C(=CH ₂)-CH ₂ -
67	H	H	NH ₂	OMe	CF ₃	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂)-CH(CH ₃)-CH ₂ -
68	H	H	OH	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂)-C(=CH ₂)-CH ₂ -
69	H	H	NHMe	H	iProp	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-(CH ₂)-C(=CH ₂)-CH ₂ -
70	Me	H	OH	H	H	CN	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂)-CH=CH-CH ₂ -

45	40	35	30	25	20	15	10	5
71	H	OH	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
72	H	NH ₂	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
73	H	NHMe	tBut	H	OMe	CH ₂ -CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
74	H	OH	iProp	H	OMe	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
75	H	OH	CHF ₂	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
76	H	OH	tBut	CF ₃	H	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
77	Me	OH	CF ₃	tBut	H	CH ₂ -N-CH ₂	O	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
78	H	NH ₂	nProp	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
79	H	OH	CF ₃	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
80	H	OH	Ph	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
81	H	NH ₂	tBut	H	H	CH ₂ -CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
82	H	NHMe	tBut	CF ₃	OMe	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
83	H	OH	nProp	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
84	H	OH	Ph	tBut	Me	CH ₂ -CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
85	H	OH	tBut	H	H	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -

5

10

15

20

25

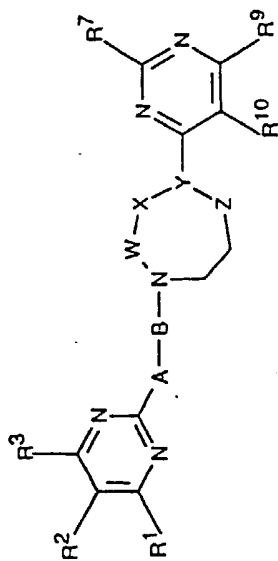
30

35

40

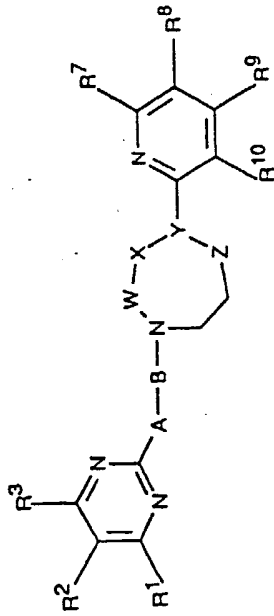
45

Таблица 4



Прим. No	R1	R2	R3	R7	R9	R10	W	X-Y-Z	A	B
86	H	H	OH	tBut	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
87	H	H	OH	tBut	2-Napht	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
88	Me	H	OH	tBut	1-пирролил	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
89	H	H	NH ₂	tBut	cHex	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
90	H	H	OH	tBut	nHex	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
91	H	H	OH	tBut	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
92	H	Me	OH	iProp	F	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
93	H	H	NH ₂	CH ₃	1-пирролил	H	CH ₂	CH ₂ -C=CH	NH	-(CH ₂) ₃ -
94	H	H	OH	OMe	1-пирролил	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
95	H	H	OH	tBut	H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
96	H	H	OH	tBut	tBut	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
97	Me	H	OH	tBut	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
98	H	H	NH ₂	Ph	tBut	Cl	CH ₂	CH ₂ -C=CH	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
99	H	H	OH	2-Napht	tBut	Me	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
100	H	H	OH	tBut	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -

Таблица 5



Прим. No	R1	R2	R3	R7	R8	R9	R10	W	X-Y-Z	A	B
101	H	H	OH	tBut	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
102	H	H	OH	tBut	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
103	Me	H	OH	tBut	H	Cl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
104	H	H	OH	H	CN	tBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
105	H	H	NH ₂	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
106	H	H	OH	nProp	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
107	H	Me	OH	H	H	iProp	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃
108	H	H	OH	tBut	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
109	H	H	OH	tBut	CN	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
110	H	H	NH ₂	tBut	H	Cl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-(CH ₂) ₃
111	Me	H	OH	H	CN	tBu	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
112	H	H	OH	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
113	H	H	OH	nProp	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃

45	40	35	30	25	20	15	10	5	
114	H	NHMe	H	iProp	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
115	H	OH	nProp	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄ -
116	H	OH	CF ₃	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
117	Me	OH	Ph	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
118	H	OH	tBut	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
119	H	NH ₂	tBut	nProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
120	H	OH	Ph	tBut	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₅ -
121	Me	OH	CF ₃	tBut	F	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
122	H	OH	tBut	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
123	H	OH	nProp	tBut	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
124	H	NH ₂	nProp	tBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
125	H	OH	tBut	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄ -

5

10

15

20

25

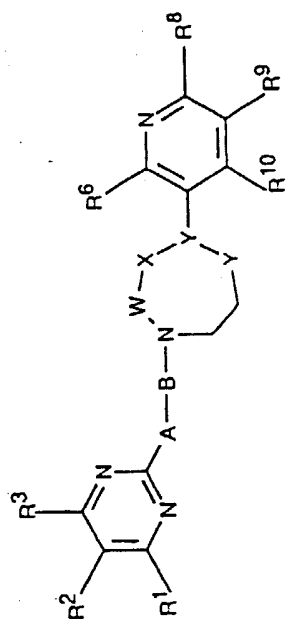
30

35

40

45

Таблица 6



Прим. No	R1	R2	R3	R6	R8	R9	R10	W	X-Y-Z	A	B
126	H	H	OH	OMe	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
127	H	H	OH	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
128	Me	H	OH	OMe	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
129	H	H	OH	H	CN	tBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
130	H	H	NH ₂	H	F	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
131	H	H	OH	Me	Cl	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
132	H	Me	OH	H	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
133	H	H	OH	H	H	tBut	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
134	H	H	OH	CN	H	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
135	H	H	NH ₂	H	CN	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
136	Me	H	OH	H	H	tBu	F	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
137	H	H	OH	H	CN	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
138	H	H	OH	Me	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
139	H	H	NHMe	OMe	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂

45	140	H	H	OH	OMe	CN	tBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
	141	H	H	OH	OMe	Me	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
	142	Me	H	OH	H	CN	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
	143	H	H	OH	Me	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
	144	H	H	NH ₂	H	Cl	CF ₃	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
	145	H	H	OH	OMe	CN	tBut	Me	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
	146	H	Me	OH	Me	Me	iProp	Me	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -

5

10

15

20

25

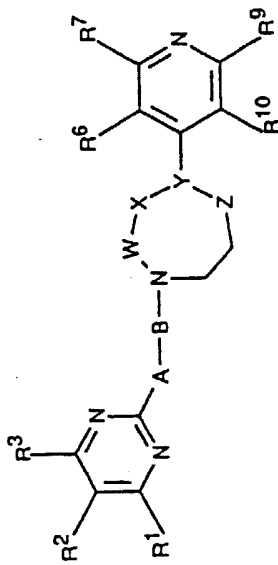
30

35

40

45

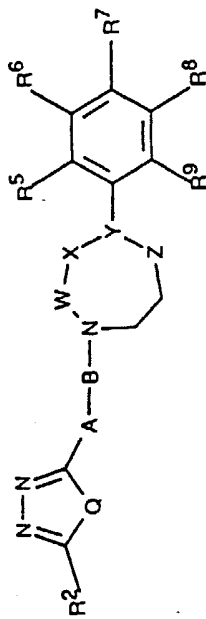
Таблица 7



Прим. No	R1	R2	R3	R6	R7	R9	R10	W	X-Y-Z	A	B
147	H	H	OH	H	tBut	tBut	H	CH2	CH2-N-CH2	S	-(CH2)3-
148	H	H	OH	H	tBut	Ph	H	CH2	CH2-N-CH2	S	-(CH2)3-
149	Me	H	OH	H	tBut	1-пиролил	H	CH2	CH2-N-CH2	NH	-CH2-C(=CH2)-CH2-
150	H	H	OH	H	nPropyl	tBut	H	CH2-CH2	CH2-CH=C	-CH2-	-CH2-C(CH3)=CH-CH2-
151	H	H	NH2	H	CF3	tBut	H	CH2	CH2-N-CH2	S	-(CH2)3-
152	H	H	OH	H	2-Naph1	tBut	H	CH2-CH2	CH=C-CH2	-CH2-	-CH2-C(=CH2)-CH2-
153	H	Me	OH	OMe	tBut	H	H	CH2-CH2	CH2-CH=C	S	-(CH2)3-
154	H	H	OH	OMe	iProp	H	H	CH2	CH2-N-CH2	NH	-CH2-C(=CH2)-CH2-
155	H	H	OH	OMe	H	CF3	H	CH2-CH2	CH2-N-CH2	S	-(CH2)4-
156	H	H	NH2	H	tBut	H	H	CH2	CH2-N-CH2	O	-CH2-CH(CH3)-CH2-
157	Me	H	OH	H	iProp	H	Me	CH2	CH=C-CH2	S	-CH2-C(CH3)=CH-CH2-
158	H	H	OH	CN	tBut	H	H	CH2-CH2	CH2-N-CH2	-CH2-	-(CH2)3-
159	H	H	OH	H	H	CF3	Me	CH2	CH2-N-CH2	S	-(CH2)3-
160	H	H	NHMe	H	nProp	tBut	H	CH2	CH2-N-CH2	S	-CH2-CH(CH3)-CH2-

45 40 35 30 25 20 15 10 5

Таблица 8

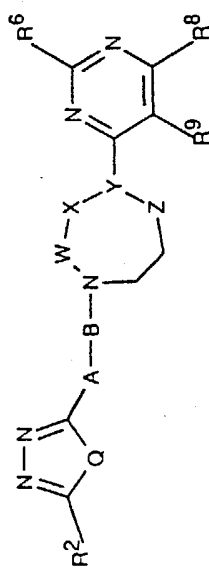


Прим. No	Q	R2	R5	R6	R7	R8	R9	W	X-Y-Z	A	B
167	NCH ₃	NH ₂	H	tBut	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
168	S	NH ₂	H	tBut	H	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
169	NCH ₃	NH ₂	H	tBut	H	1-пирролин	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃
170	NCH ₃	NH ₂	H	iProp	H	2-Naph	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
171	S	NH ₂	H	Et	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
172	S	NH ₂	H	CHF ₂	H	H	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₈
173	NCH ₃	NH ₂	H	CHF ₂	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₁₀
174	NCH ₃	NH ₂	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃
175	NCH ₃	NH ₂	H	iProp	F	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
176	NCH ₃	NH ₂	H	H	CN	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	O	-(CH ₂) ₃
177	S	NH ₂	H	H	F	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
178	NCH ₃	NH ₂	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
179	NCH ₃	NH ₂	H	tBut	H	H	OMe	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
180	S	NH ₂	H	nProp	CN	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
181	NCH ₃	NH ₂	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
182	NCH ₃	NH ₂	H	Ph	C=CH	tBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃

45	40	35	30	25	20	15	10	5		
183	NCH ₃	NH ₂	OMe	tBut	CN	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃
184	S	NH ₂	H	tBut	CN	CF ₃	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃
185	NCH ₃	NH ₂	H	Ph	CN	tBut	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-(CH ₂) ₃
186	NCH ₃	NH ₂	Me	tBut	F	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃
187	S	NH ₂	H	iProp	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
188	N(iProp)	NH ₂	H	tBut	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
189	N(iProp)	NH ₂	H	tBut	H	Ph	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₄
190	S	NH ₂	H	tBut	H	1-пирролин	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₈
191	N(iProp)	NH ₂	H	iProp	H	2-Napht	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
192	S	NH ₂	H	Et	H	tBut	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₁₀
193	N(iProp)	NH ₂	H	CF ₃	H	tBut	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₄
194	N(iProp)	NH ₂	H	H	CN	tBut	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃
195	N(iProp)	NH ₂	H	H	F	tBut	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
196	N(iProp)	NH ₂	H	H	Cl	iProp	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
197	S	NH ₂	H	tBut	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₈
198	N(iProp)	NH ₂	H	nProp	CN	tBut	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
199	S	NH ₂	H	CF ₃	CN	iProp	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
200	N(iProp)	NH ₂	H	Ph	C≡CH	tBut	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
201	N(iProp)	NH ₂	H	tBut	CN	CF ₃	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-(CH ₂) ₃
202	N(iProp)	NH ₂	H	Ph	CN	tBut	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-(CH ₂) ₃
203	S	NH ₂	H	iProp	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₈
204	N(iProp)	NHMe	H	tBut	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂

45	40	35	30	25	20	15	10	5
205	N(iProp) NHMe	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
206	S NHMe	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
207	N(iProp) NHMe	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH(CH(CH ₃))-CH ₂
208	N(iProp) NHMe	H	Et	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
209	N(iProp) OH	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH(CH ₃))-CH ₂
210	N(iProp) OH	H	CF ₃	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH(CH(CH ₃))-CH ₂
211	N(iProp) OH	H	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
212	S OH	H	iProp	CN	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
213	N(iProp) OMe	H	H	CN	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
214	N(iProp) OMe	H	H	F	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
215	S OMe	H	H	Cl	CH ₂	CH=C-CH ₂	O	-CH ₂ -CH(CH(CH ₃))-CH ₂
216	N(iProp) OMe	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
217	N(iProp) NHMe	H	nProp	CN	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH(CH(CH ₃))-CH ₂
218	S NHMe	H	CF ₃	CN	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH(CH ₃))-CH ₂
219	N(iProp) OH	H	Ph	C=CH	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
220	N(iProp) OH	H	tBut	CN	CH ₂	CH ₂ -CH=C	NH	-CH ₂ -CH(CH(CH ₃))-CH ₂
221	N(iProp) OH	H	tBut	CN	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
222	S OH	H	nProp	F	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
223	S OMe	H	Ph	CN	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
224	N(iProp) OMe	H	tBut	F	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH(CH ₃))-CH ₂
225	N(iProp) OMe	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂

Таблица 9



Прим. No	Q	R2	R6	R8	R9	W	X-Y-Z	A	B
226	NCH ₃	NH ₂	tBut	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
227	NCH ₃	NH ₂	tBut	2-Napht	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
228	NCH ₃	NH ₂	tBut	1-пирролил	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
229	NCH ₃	NHMe	tBut	cHex	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
230	NCH ₃	NH ₂	tBut	nHex	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₅
231	S	NH ₂	tBut	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₈
232	S	NHMe	iProp	1-пирролил	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
233	S	NH ₂	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	NH	-(CH ₂) ₃
234	NCH ₃	NH ₂	H	CHF ₂	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
235	S	NH ₂	tBut	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₁₀
236	S	NHMe	tBut	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
237	NCH ₃	NH ₂	tBut	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
238	NCH ₃	NH ₂	2-Napht	tBut	Me	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
239	S	NH ₂	tBut	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₈
240	NCH ₃	NH ₂	tBut	H	CH ₃	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃

5

10

15

20

25

30

35

40

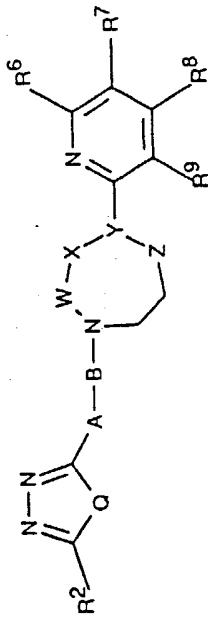
45

45 35 30 25 20 15 10 5

241	N(iProp)	NH ₂	tBut	Ph	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
242	N(iProp)	NH ₂	tBut	2-Napht	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	NH	-(CH ₂) ₃
243	N(iProp)	NH ₂	tBut	1-пирролил	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
244	N(iProp)	NH ₂	tBut	cHex	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
245	S	NH ₂	tBut	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
246	S	OH	tBut	F	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₁₀
247	N(nProp)	OMe	iProp	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
248	N(nProp)	OMe	CH ₃	1-пирролил	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
249	N(nProp)	NCH ₂ Ph	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
250	N(iProp)	OH	tBut	tBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₄
251	N(iProp)	OH	tBut	iProp	F	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
252	N(iProp)	OMe	Ph	tBut	Cl	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₅
253	N(nProp)	OMe	2-Napht	tBut	Me	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-(CH ₂) ₃
254	N(nProp)	NCH ₂ Ph	tBut	CF ₃	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
255	N(nProp)	NHMe	tBut	H	CH ₃	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂

45 40 35 30 25 20 15 10 n

Таблица 10



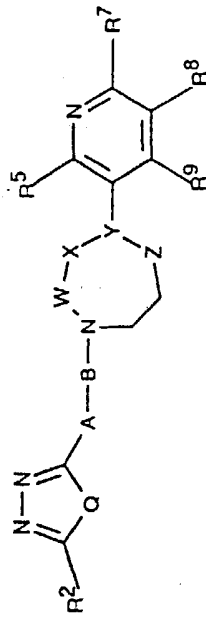
Прим. No	Q	R2	R6	R7	R8	R9	W	X-Y-Z	A	B
256	NCH ₃	NH ₂	tBut	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
257	S	OH	tBut	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₈
258	N(iProp)	NHMe	tBut	H	Cl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
259	NCH ₃	NH ₂	H	CN	tBu	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
260	NCH ₃	NHMe	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃
261	N(cProp)	NH ₂	nProp	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
262	S	NHMe	H	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₁₀
263	NCH ₃	NH ₂	tBut	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
264	N(iProp)	NH ₂	tBut	CN	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
265	NOH	NHMe	tBut	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	O	-(CH ₂) ₃
266	NCH ₃	OH	H	CN	tBu	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
267	NEt	NH ₂	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
268	S	NH ₂	nProp	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
269	NCH ₃	NH ₂	nProp	CN	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄
270	NCH ₃	OH	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃

45 5 10 15 20 25 30 35 40

271	N(iProp)	NHMe	Ph	C≡CH	tBut	H	CH ₂	CH ₂ N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
272	S	NH ₂	tBut	CN	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
273	NCH ₃	NHMe	tBut	H	nProp	OMe	CH ₂	CH ₂ N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
274	N(cProp)	NH ₂	Ph	H	tBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
275	S	NHMe	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
276	NCH ₃	NH ₂	tBut	F	H	Me	CH ₂	CH ₂ N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
277	S	NH ₂	nProp	CN	tBut	Me	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
278	NCH ₃	OH	nProp	C≡CH	tBut	OMe	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
279	N(iProp)	OMe	tBut	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄ -
280	NCH ₃	OMe	H	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -

5
10
15
20
25
30
35
40
45

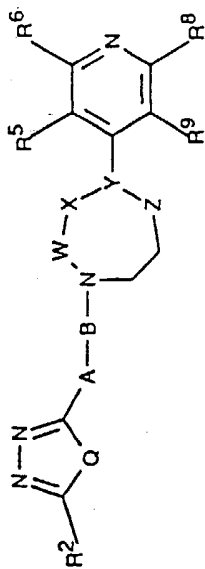
Таблица 11



Прим. No	Q	R2	R5	R7	R8	R9	W	X-Y-Z	A	B
281	NCH ₃	NH ₂	H	CN	tBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
282	NCH ₃	NHMe	H	F	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
283	N(cProp)	NH ₂	Me	Cl	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
284	S	NHMe	H	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-(CH ₂) ₁₀ -
285	NCH ₃	NH ₂	H	H	tBut	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
286	N(iProp)	NH ₂	CN	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄ -
287	S	NHMe	H	CN	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	O	-(CH ₂) ₈ -
288	S	OH	H	H	tBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
289	NEt	NH ₂	H	CN	CHF ₂	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
290	NCH ₃	NH ₂	Me	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
291	N(iProp)	NH ₂	F	CN	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄ -
292	S	NH ₂	OMe	Me	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₁₀ -
293	NCH ₃	NHMe	H	CN	tBut	F	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
294	NCH ₃	NH ₂	H	C≡CH	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
295	N(iProp)	NH ₂	H	Cl	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₅ -

45 40 35 30 25 20 15 10 5

Таблица 12

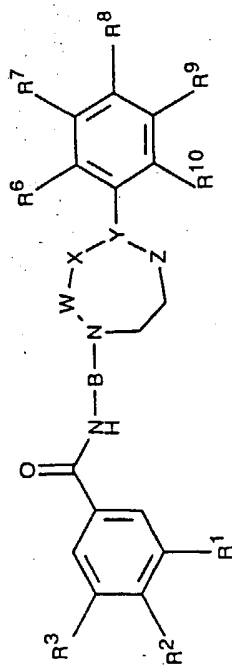


Прим. No	Q	R ₂	R ₅	R ₆	R ₈	R ₉	W	X-Y-Z	A	B
299	NCH ₃	NH ₂	H	tBut	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
300	S	OH	H	tBut	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
301	N(iProp)	NHMe	H	tBut	1-пиролил	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
302	NCH ₃	NH ₂	H	nPropyl	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
303	NCH ₃	NHMe	H	CF ₃	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
304	N(cProp)	NH ₂	H	2-Napht	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
305	S	NHMe	H	tBut	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₈ -
306	NCH ₃	NH ₂	H	iProp	CHF ₂	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
307	N(iProp)	NH ₂	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₄ -
308	NOH	NHMe	H	tBut	H	F	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	O	-(CH ₂) ₃ -
309	NCH ₃	OH	H	iProp	H	Me	CH ₂	CH=C-CH ₂	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
310	NEt	NH ₂	CN	tBut	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
311	NCH ₃	NH ₂	H	H	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -
312	S	NHMe	H	1-пиролил	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₁₀ -
313	NCH ₃	OH	H	CF ₃	tBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	NH	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -

45	314	NEt	NH ₂	Me	tBut	nProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
	315	NCH ₃	NH ₂	Me	tBut	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₅ -
	316	S	NH ₂	H	tBut	tBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
	317	N(iProp)	NH ₂	Me	CF ₃	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	S	-(CH ₂) ₄ -
	318	NCH ₃	OH	H	nProp	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	S	-(CH ₂) ₃ -

5
10
15
20
25
30
35
40
45

Таблица 13

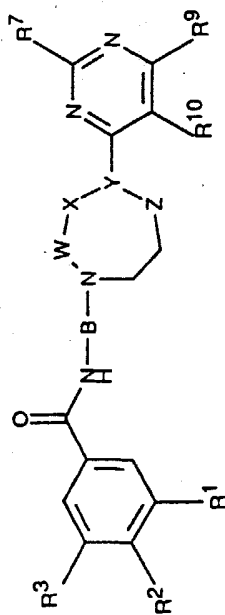


Пример	R1	R2	R3	R6	R7	R8	R9	R10	W	X-Y-Z	B
319	H	Br	H	H	tBut	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
320	H	J	H	H	tBut	H	Ph	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₄
321	H	Ph	H	H	tBut	H	1-пирролил	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₄
322	H	p(iProp)-Ph	H	H	iProp	H	2-Napht	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄
323	H	pAcetyl-Ph	H	H	Et	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₃
324	H	pBr-Ph	H	H	CHF ₂	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄
325	H	pJ-Ph	H	OMe	CF ₃	H	H	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₄
326	H	iProp	H	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
327	H	tBut	H	H	iProp	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
328	H	CN	H	H	H	CN	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₃
329	H	COOEt	H	H	H	F	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄
330	H	OPh	H	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
331	Me	Br	H	H	tBut	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄
332	CN	J	H	H	iProp	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
333	Me	Ph	H	H	CHF ₂	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₃

45	40	35	30	25	20	15	10	5			
334	F	p(iProp)-Ph	H	Ome	tBut	H	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
335	Me	pAcetyl-Ph	H	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₅
336	H	pBr-Ph	Me	H	nProp	CN	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
337	H	pJ-Ph	F	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₄
338	H	iProp	Me	H	Ph	C=CH	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
339	H	tBut	CN	H	tBut	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄
340	H	CN	Me	H	tBut	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₅
341	H	COOE1	Me	H	nProp	F	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
342	H	OPh	F	H	Ph	CN	tBut	Me	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₃
343	Cl	F	H	H	tBut	F	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
344	H	Br	H	H	tBut	H	Me	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
345	H	J	H	H	tBut	H	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄
346	H	Ph	H	H	tBut	H	1-пилолл	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₄
347	H	NEt ₂	H	H	iProp	H	2-Naphi	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄
348	H	pAcetyl-Ph	H	H	Et	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
349	H	pBr-Ph	H	H	CHF ₂	H	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₄
350	H	pJ-Ph	H	F	CF ₃	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄
351	H	iProp	H	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
352	H	tBut	H	H	iProp	H	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
353	H	CN	H	H	H	CN	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
354	H	COOE1	H	H	H	F	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄

355	H	OPh	H	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
356	Me	Br	H	tBut	H	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
357	Me	J	H	iProp	H	H	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
358	Cl	Ph	H	CH ₂ F ₂	H	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
359	CN	p(iProp)-Ph	H	tBut	H	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
360	F	pAcetyl-Ph	H	CF ₃	H	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
361	Me	pBr-Ph	H	nProp	CN	CN	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
362	H	pJ-Ph	CN	CF ₃	CN	CN	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
363	H	iProp	Cl	Ph	C=CH	C=CH	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
364	H	tBut	F	tBut	CN	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
365	H	CN	Cl	tBut	CN	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
366	H	COOEt	CN	nProp	F	F	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
367	H	OPh	Cl	Ph	CN	CN	tBut	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
368	H	F	Me	tBut	F	F	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -

Таблица 14



Пример	R1	R2	R3	R7	R9	R10	W	X-Y-Z	B
369	H	Br	H	tBut	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
370	H	J	H	tBut	2-Napht	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
371	H	Ph	H	tBut	1-пиролил	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
372	H	p(iProp)-Ph	H	tBut	cHex	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
373	H	pAcetyl-Ph	H	tBut	nHex	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
374	H	pBr-Ph	H	tBut	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
375	H	pJ-Ph	H	iProp	F	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂
376	H	iProp	H	CH ₃	1-пиролил	H	CH ₂	CH ₂ -C=CH	-(CH ₂) ₄
377	H	tBut	H	OMe	1-пиролил	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
378	H	CN	H	tBut	H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
379	H	COOEt	H	tBut	tBut	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
380	H	OPh	H	tBut	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
381	Me	Br	H	Ph	tBut	Cl	CH ₂	CH ₂ -C=CH	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
382	CN	J	H	2-Napht	tBut	Me	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₄
383	Me	Ph	H	tBut	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂

5

10

15

20

25

30

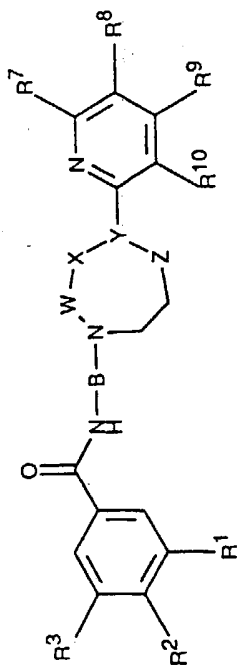
35

40

45

45 40 35 30 25 20 15 10 5

Таблица 15

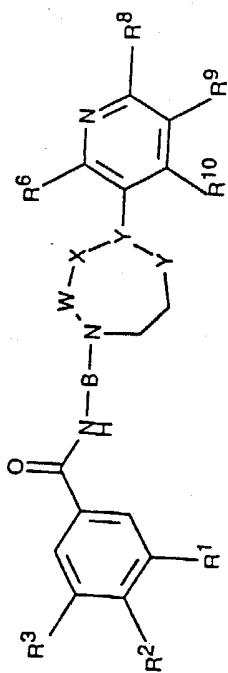


Пример №	R1	R2	R3	R7	R8	R9	R10	W	X-Y-Z	B
384	H	Br	H	tBut	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
385	H	J	H	tBut	CN	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
386	H	Ph	H	tBut	H	Cl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
387	H	p(iProp)-Ph	H	H	CN	tBu	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
388	H	pAcetyl-Ph	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
389	H	pBr-Ph	H	nProp	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
390	H	pJ-Ph	H	H	H	iProp	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄ -
391	H	iProp	H	tBut	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
392	H	tBut	H	tBut	CN	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
393	H	CN	H	tBut	H	Cl	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₃ -
394	H	COOEt	H	H	CN	tBu	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
395	H	OPh	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
396	Me	Br	H	nProp	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
397	CN	J	H	H	H	iProp	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -

45	398	Me	Ph	H	nProp	CN	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	(CH ₂) ₄ -	5
	399	F	p(iProp)-Ph	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	(CH ₂) ₄ -	10
	400	Me	pAcetyl-Ph	H	Ph	C=CH	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	(CH ₂) ₄ -	15
	401	H	pBr-Ph	Me	tBut	CN	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -	20
	402	H	pJ-Ph	F	tBut	H	nProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -	25
	403	H	iProp	Me	Ph	H	tBut	OMe	CH ₂	CH ₂ -CH=C	(CH ₂) ₃ -	30
	404	H	tBut	CN	CF ₃	H	tBut	F	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	(CH ₂) ₅ -	35
	405	H	CN	Me	tBut	F	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -	40
	406	H	COOEt	Me	nProp	CN	tBut	Me	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	45
	407	H	pAcetyl-Ph	F	nProp	C=CH	tBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	
	408	Cl	F	H	tBut	CN	H	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	5

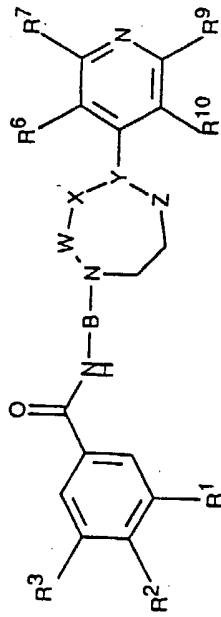
Таблица 16

Пример, Nr.	R1	R2	R3	R6	R8	R9	R10	W	X-Y-Z	B
409	H	Br	H	OMe	H	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
410	H	J	H	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
411	H	Ph	H	OMe	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
412	H	p(iProp)-Ph	H	H	CN	tBut	H	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
413	H	pAcetyl-Ph	H	H	F	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
414	H	pBr-Ph	H	Me	Cl	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
415	H	pJ-Ph	H	H	H	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
416	H	iProp	H	H	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
417	H	tBut	H	CN	H	CF ₃	OMe	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -
418	H	CN	H	H	H	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
419	H	COOEt	H	H	CN	H	OMe	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
420	H	OPh	H	H	H	tBu	F	CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
421	Me	Br	H	Me	H	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₃ -
422	CN	J	H	OMe	H	iProp	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -
423	Me	Ph	H	OMe	CN	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
								CH ₂	CH=C-CH ₂	-(CH ₂) ₄ -



45
40
35
30
25
20
15
10
5

Таблица 17



Пример №	R1	R2	R3	R6	R7	R9	R10	W	X-Y-Z	B
430	H	Br	H	H	tBut	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
431	H	J	H	H	tBut	Ph	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
432	H	Ph	H	H	tBut	1-пирролил	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
433	H	p(iProp)-Ph	H	H	nPropyl	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
434	H	pAcetyl-Ph	H	H	CF ₃	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
435	H	pBr-Ph	H	H	2-Napht	tBut	H	CH ₂ -CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
436	H	pJ-Ph	H	OMe	tBut	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH=C	-(CH ₂) ₄
437	H	iProp	H	OMe	iProp	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂
438	H	tBut	H	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
439	H	CN	H	H	tBut	H	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
440	H	COOEt	H	H	iProp	H	Me	CH ₂	CH=C-CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
441	H	OPh	H	CN	tBut	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₃
442	Me	Br	H	H	H	CF ₃	Me	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄
443	CN	J	H	H	nProp	tBut	H	CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂
444	Me	Ph	H	OMe	tBut	iProp	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -N-CH ₂	-(CH ₂) ₄

Примери за фармацевтични форми на приложение

А) Таблети

За получаване на таблетки по обичайните методи за пресоване се използва следния състав:

- 40 mg активно вещество, съгласно Пример 1
- 120 mg царевично нишесте
- 13.5 mg желатин
- 45 mg млечна захар
- 2.25 mg Aerosil® (химически чиста силициева киселина, разпрашена на субмикроскопски фини частици)
- 6.75 mg картофено нишесте (във вид на 6 % клайстер)

В) Дразета

- 20 mg Активно вещество, съгласно Пример 4
- 60 mg основна маса
- 70 mg подслаждаща маса.

Основната маса се състои от 9 части царевично нишесте, 3 части млечна захар и 1 част винилпирилон-винилацетат-смесен полимеризат в съотношение 60:40.

Подслаждащата маса се състои от 5 части тръстикова захар, 2 части царевично нишесте, 2 части калциев карбонат и 1 част талк. Така получените дразета след това се покриват с покритие, което е резистентно на стомашните сокове.

Биологични изследвания - изследване за свързване на рецепторите

1) Опит за свързване на D₃-рецептори

За изследване на свързващото действие се използват клонирани човешки D-рецептор-експримиращи CCL 1,3 фибробласти от мишки, получени, както е описано в Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA.

Получаване на клетъчен препарат

Клетки, експримиращи D₃, се размножават в RPMI-1640 с 10 % фетален телешки серум (GIBCO Nr. 041-32400 N); 100 E/ml пеницилин, 0.2 % стрептомицин (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA). След 48 часа клетките се промиват с PBS и се инкубират 5 минути със съдържащ 0.05 % трипсин PBS. След това средата се неутрализира и клетките се отделят чрез центрофугиране при скорост 300 g. За лизис на клетките, гранулите се промиват за кратко време с лизисен буфер (5 mM Tris-HCl, pH 7.4 с 10 % глицерин) и след това при концентрация от 10⁷-клетки/ml лизисен буфер се инкубират в продължение на 30 минути при 4° C. Клетките се центрофугират при скорост 200 g в продължение на 10 минути и гранулите се съхраняват в течен азот.

Тест за свързване

За изследване на свързването на D₃-рецепторите, мембраните се инкубират в буфер за инкубация (50 mM, Tris-HCl, pH 7,4 с 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 10 μM хинолинол, 0.1 % аскорбинова киселина и 0.1 % BSA) в концентрация от около 10⁶ клетки/250 μl проба за изследване г при 30°C с 0.1 nM ¹²⁵йодсулпирид в присъствие и в отсъствие на

съединенията за изследване. Неспецифичното свързване се определя с 10^6 M Spiperon.

След 60 минути свободните и свързаните радиоактивни лиганди се отделят чрез филтриране със стъклен филтър от вида GF/B (Whatman, England) върху сборник за клетки от вида Skatron-Zellsammler (Skatron, Liep, Norwegen) и филтърът се промива с леденостуден Tris-HCL буфер с pH 7.4. Радиоактивността на събрания върху филтъра материал се определя количествено със сцинтилаторен брояч за течности от типа Packard 2200 CA.

Определянето на K_i -стойностите се извършва чрез нелинеен регресионен анализ с програмата LIGAND.

2) Опит за D₂-свързване

Клетъчна култура

HEK-293 клетки със стабилно експримирани човешки допамин-D₂A-рецептори се култивират в RPMI 1640 с Glutamax 1™ и 25 mM HEPES с 10 % фетален телешки серум с албумин. Всички среди съдържат на 100 части по 1 ml пеницилин и 100 µg/ml стрептомицин. Клетките се държат във влажна атмосфера с 5 % CO₂ при 37°C.

Получаването на клетъчните препарати за изследване на свързването се извършва чрез прибавяне на трипсин (0.05 % трипсинов разтвор) за 3-5 минути при стайна температура. След това клетките се центрофугират при 250 g в продължение на 10 минути и се третират с лизисен буфер (5 mM Tris-HCl, pH 7.4 с 10 % глицерол) в продължение на 30 минути при 4°C. Клетките се центрофугират при скорост 250 g в продължение на 10 минути и остатъкът се съхранява при -20°C до момента на използване.

Опит за свързване на рецепторите

1) Допамин-D₂-рецептор "с нисък афинитет" с ¹²⁵I-Spiperon (81 TBq/mmol, Du Pont de Nemours, Dreieich)

Изходните проби (1 ml) се смесват с 1×10^5 клетки в буфер за инкубация (50 mM, Tris-HCl, pH 7,4 със солна киселина, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂ и 2 mM MgCl₂) и 0.1 nM ¹²⁵I-Spiperon (общо свързване) или допълнително 1 µl халоперидол (неспецифично свързване) или в присъствие на съединение за изследване.

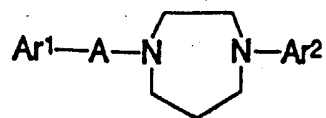
След инкубиране при 25°C в продължение на 60 минути пробите се филтрират със стъклен филтър от вида GF/B (Whatman, England) върху сборник за клетки от вида Skatron-Zellsammler (Fa. Zinsser, Frankfurt) и филтърът се промива с 50 mM леденостуден Tris-HCl буфер с pH 7.4. Радиоктивността на събрания върху филтъра материал се определя количествено със сцинтилаторен брояч за течности от типа Packard 2200 CA.

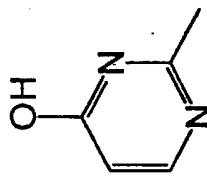
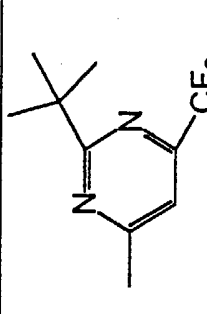
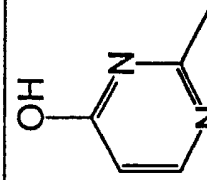
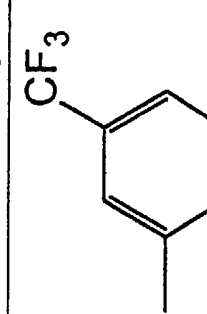
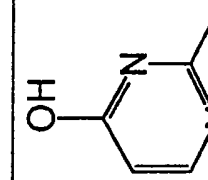
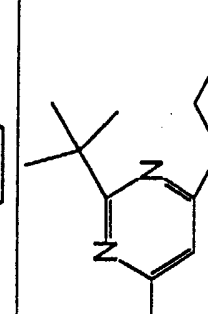
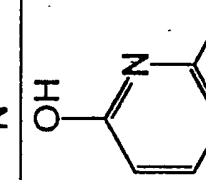
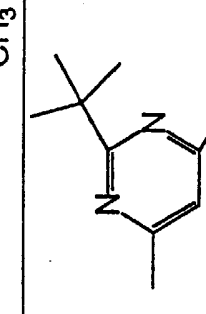
Оценяването се извършва по начина, описан в а).

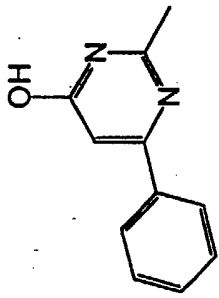
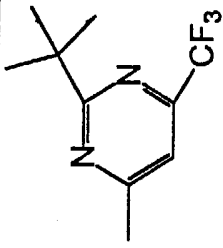
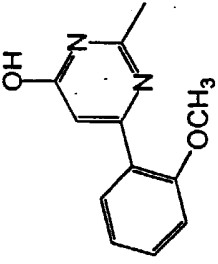
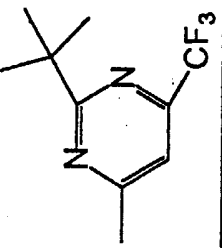
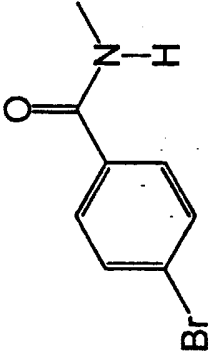
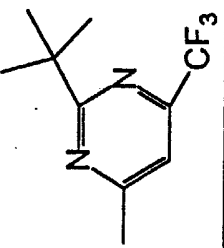
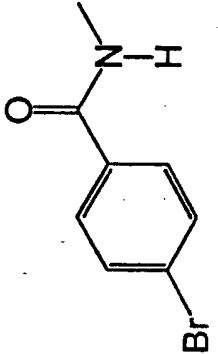
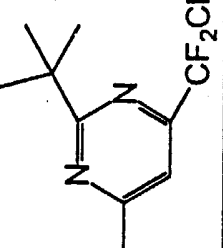
Определянето на K_i-стойностите се извършва чрез нелинеен регресионен анализ с програмата LIGAND и чрез преизчисляване на IC₅₀-стойностите с помощта на формулата на Cheng und Prusoff.

Съединенията съгласно изобретението показват при тези опити много добър афинитет спрямо D₃-рецепторите и висока селективност спрямо D₃-рецепторите.

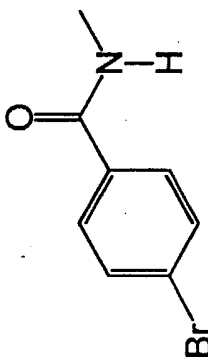
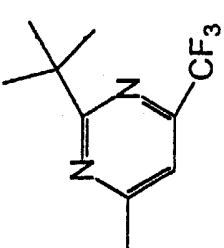
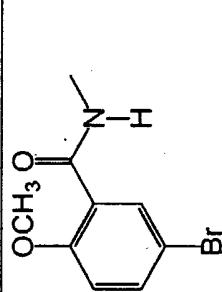
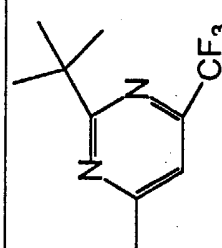
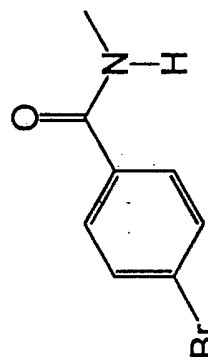
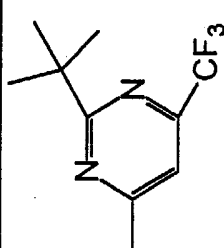
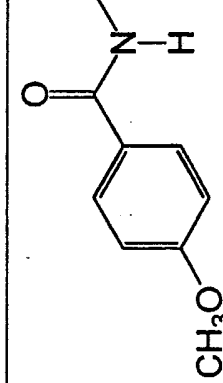
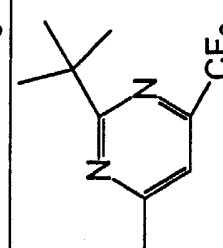
Следващите съединения се получават по методите, описани по-горе:



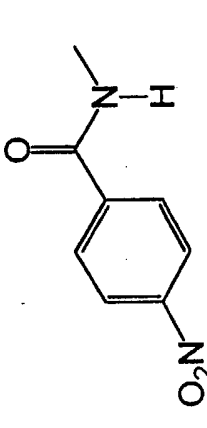
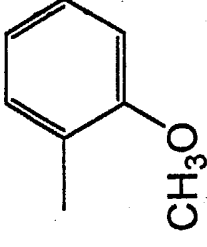
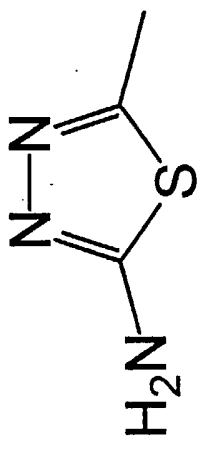
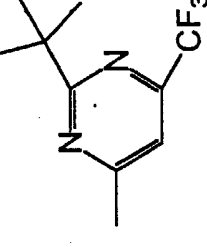
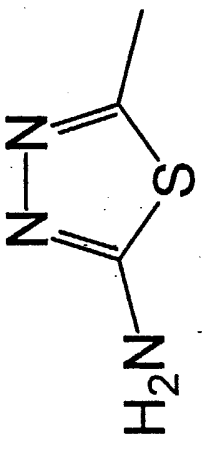
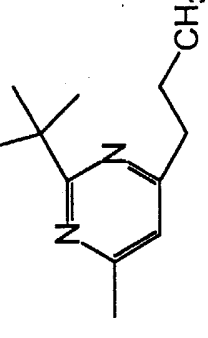
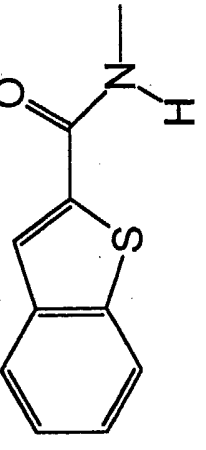
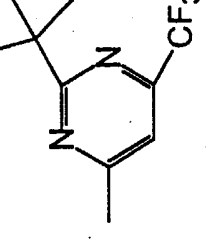
Прим. №г.	Ar ¹	A	Ar ²	Т.т. [°C]
450		$\text{—S—CH}_2\text{—C(=CH}_2\text{)—CH}_2\text{—}$		80 - 90 (оксалат)
451		$\text{—S—CH}_2\text{—CH(CH}_3\text{)—CH}_2\text{—}$		110 - 113
452		$\text{—S—CH}_2\text{—CH(CH}_3\text{)—CH}_2\text{—}$		106 - 108
453		$\text{—S—CH}_2\text{—C(CH}_3\text{)=CH—CH}_2\text{—}$		129 - 131

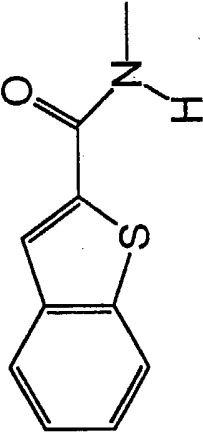
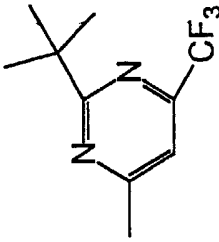
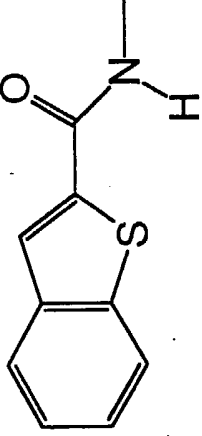
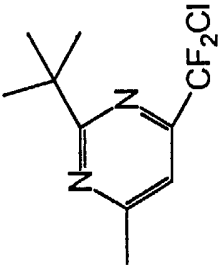
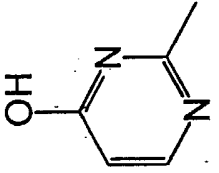
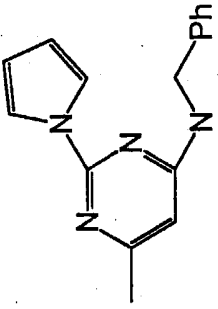
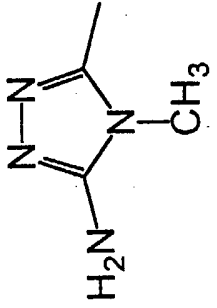
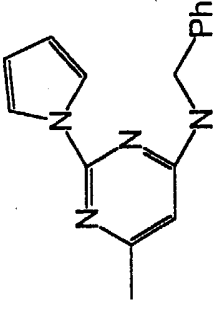
Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т.т. [°C]
454		—S—(CH ₂) ₃ —		227 - 131 (гидрохлорид)
455		—S—(CH ₂) ₃ —		165 - 166 (гидрохлорид)
456		—(CH ₂) ₅ —		115 - 118 (оксалат)
457		—(CH ₂) ₄ —		94 - 97 (гидрохлорид)

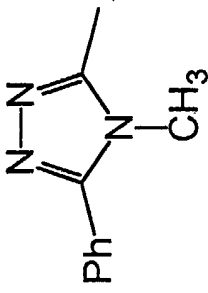
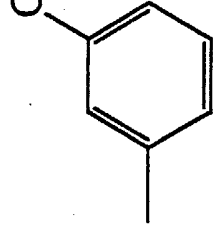
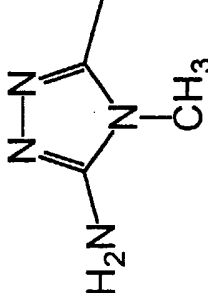
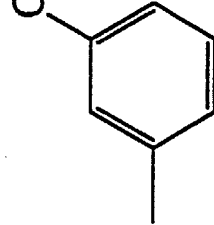
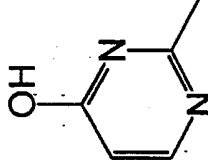
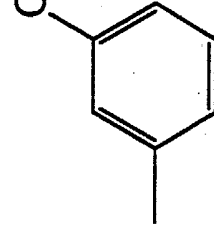
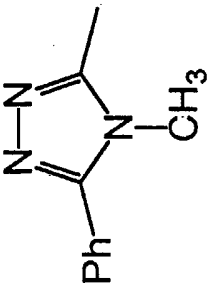
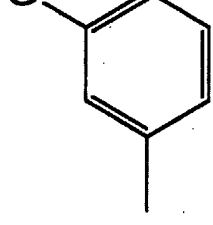
Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т. Т. [°С]
458		$-(CH_2)_4-$		123 - 126 (фумарат)
459		$-(CH_2)_3-CH(CH_3)-$		130 - 133 (фумарат)
460				118 - 125 (фумарат)
461		$-(CH_2)_2-CH(CH_3)-(CH_2)_2-$		130 - 132 (оксалат)

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т. Т. [°C]
462		$-(\text{CH}_2)_6-$		144 - 150 (фумарат)
463		$-(\text{CH}_2)_4-$		148 - 154 (оксалат)
464		$-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_2-$		171 - 176 (фумарат)
465		$-(\text{CH}_2)_4-$		122 - 124 (фумарат)

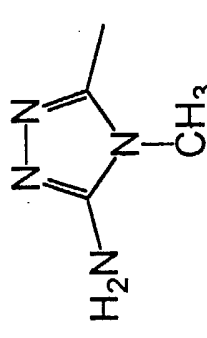
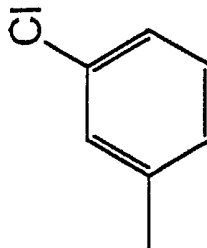
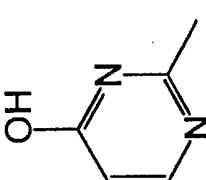
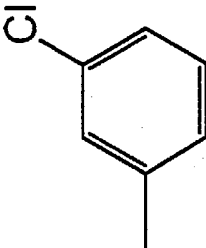
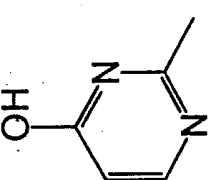
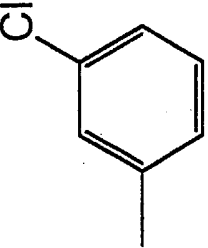
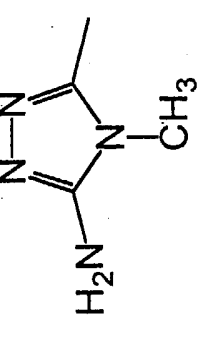
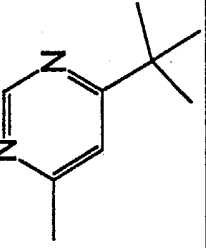
Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	T.T. [°C]
466		—(CH ₂) ₄ —		108 - 112 (оксалат)
467		—(CH ₂) ₄ —		140 - 142 (оксалат)
468		—(CH ₂) ₄ —		149 - 152 (фумарат)
469		—(CH ₂) ₄ —		147 - 149 (хидрохлорид)

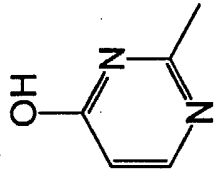
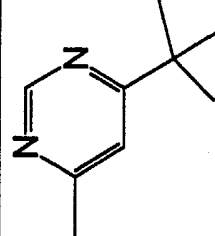
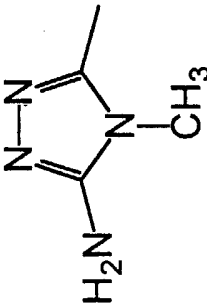
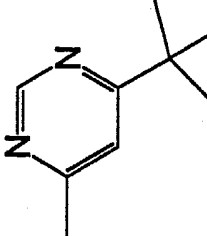
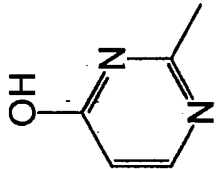
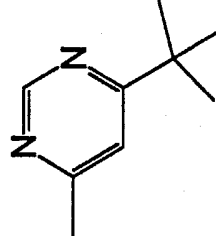
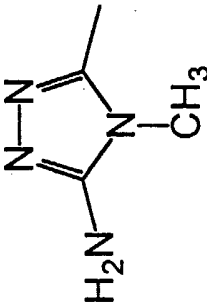
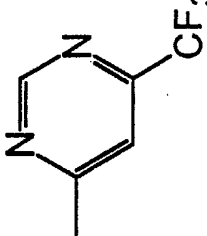
Прим. №	Ar ¹	A	Ar ²	Т.Т. [°C]
470		$-(\text{CH}_2)_4-$		235 - 236 (фумарат)
471		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		92 - 98
472		$-\text{S}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-$		87 - 90
473		$-(\text{CH}_2)_4-$		112 - 115 (фумарат)

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т.т. [°C]
474		—(CH ₂) ₆ —		101 - 105 (оксалат)
475		—(CH ₂) ₄ —		127 - 129 (оксалат)
476		—S-(CH ₂) ₃ —		
477		—S-(CH ₂) ₃ —		

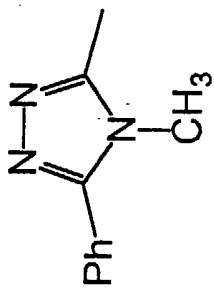
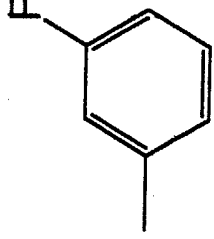
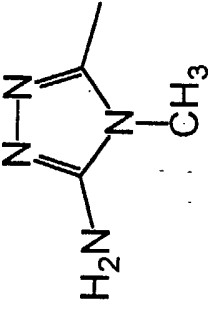
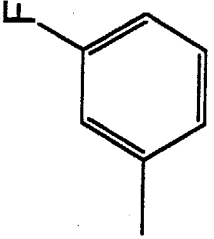
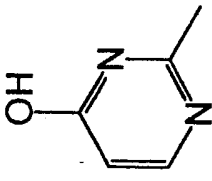
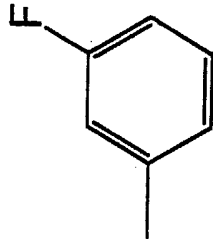
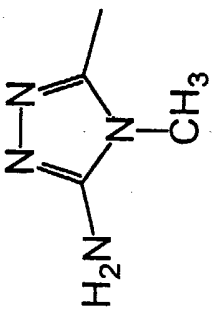
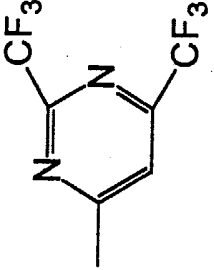
Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т.т. [°C]
478		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		126 - 128 (фумарат)
479		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		150 - 156 (фумарат)
480		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		158 - 165 (фумарат)
481		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		

Ph = фенил

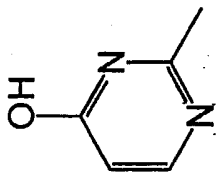
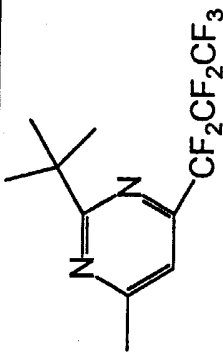
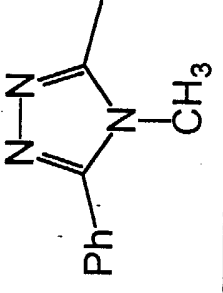
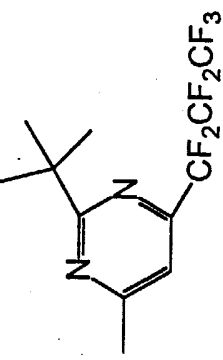
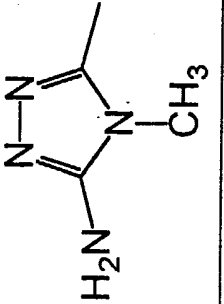
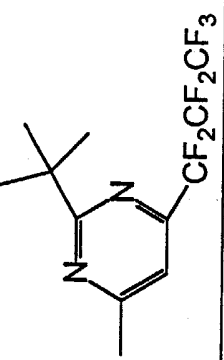
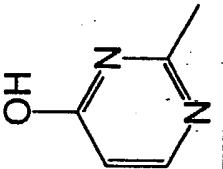
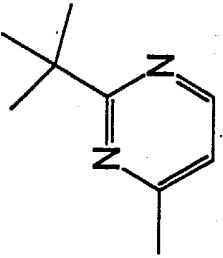
Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т. т. [°C]
482		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		184 - 188 (оксалат)
483		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		185 - 187 (оксалат)
484		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
485		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		127

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	T. T. [°C]
486		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		128
487		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		123
488		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		120
489		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		187 - 191 (оксалат)

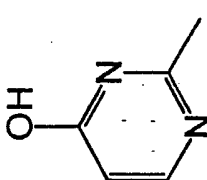
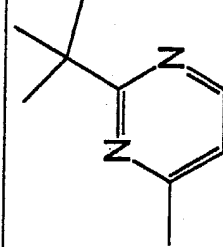
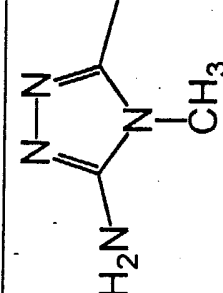
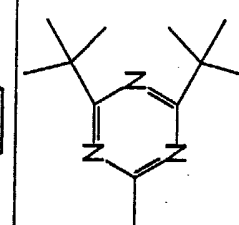
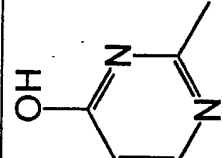
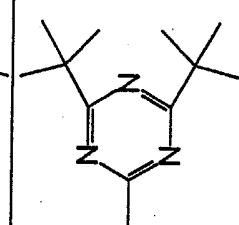
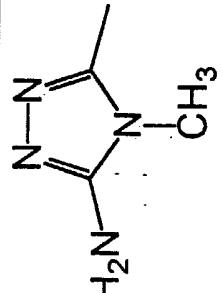
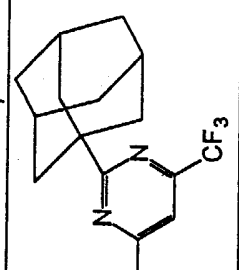
Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	T. T., [°C]
490		—S—(CH ₂) ₃ —		187 - 191 (оксалат)
491		—S—(CH ₂) ₃ —		
492		—S—(CH ₂) ₃ —		
493		—S—(CH ₂) ₃ —		

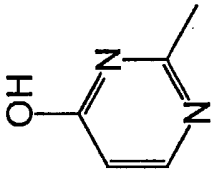
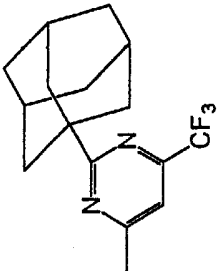
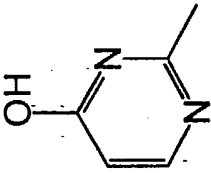
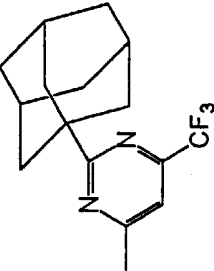
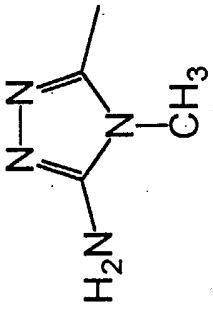
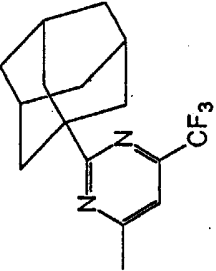
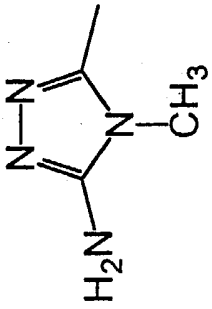
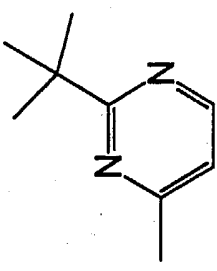
Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	T. T.	[°C]
494		—S—(CH ₂) ₃ —		93 - 94 (оксалат)	
495		—S—(CH ₂) ₃ —			
496		—S—(CH ₂) ₃ —		168 - 170 (фумарат)	
497		—S—(CH ₂) ₃ —			

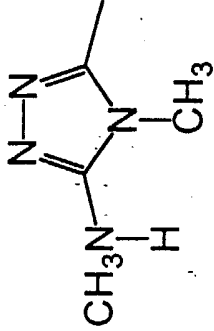
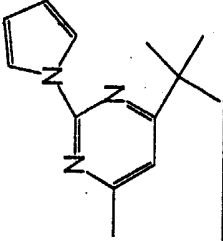
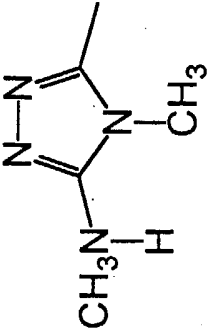
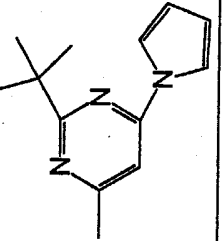
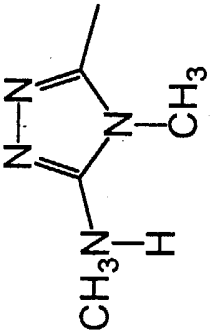
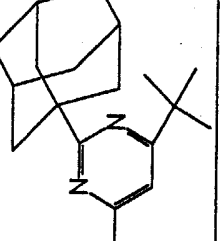
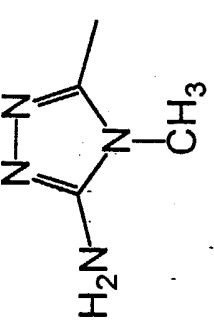
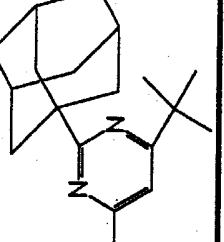
Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	T. T.	[°C]
498		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$			
499		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$			
500		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$			
501		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$			

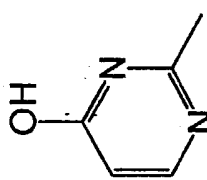
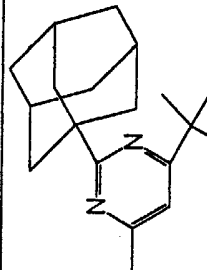
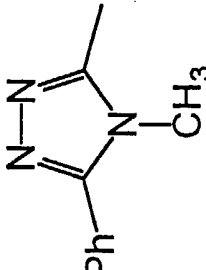
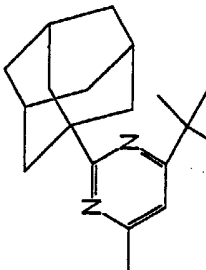
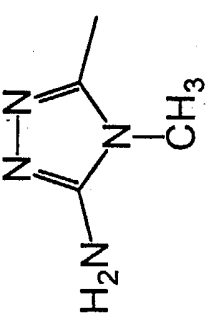
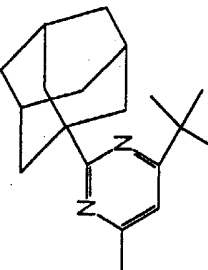
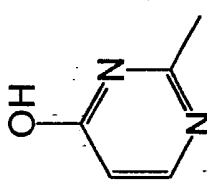
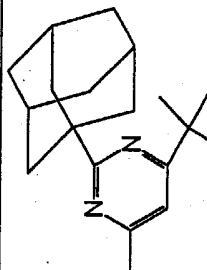
Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	T.T. [°C]
502		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
503		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
504		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
505		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		

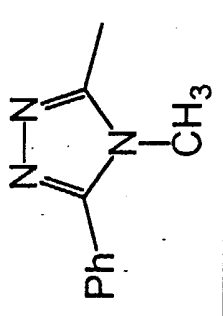
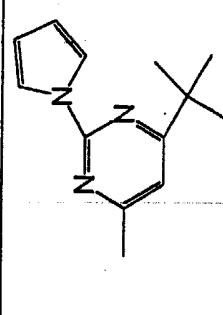
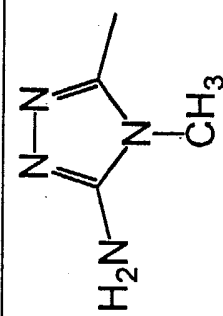
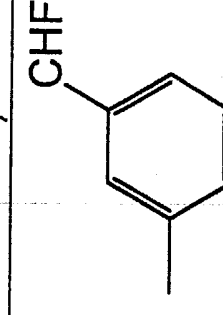
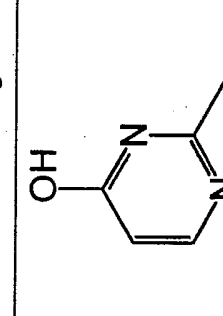
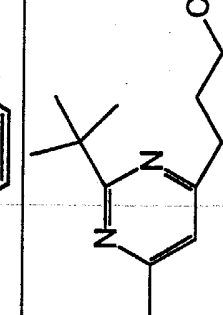
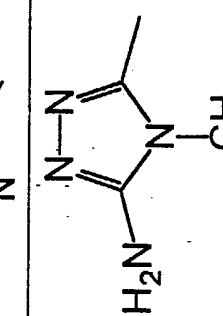
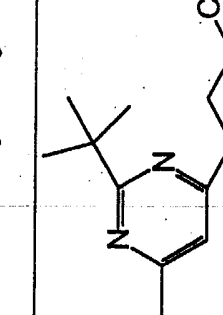
Прим. No.	Ar ¹	A	Ar ²	T. t.	[°C]
506		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$			
507		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$			
508		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$			
509		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$			

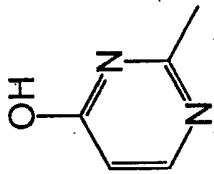
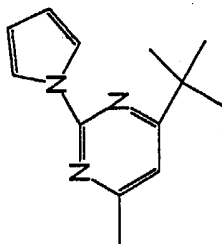
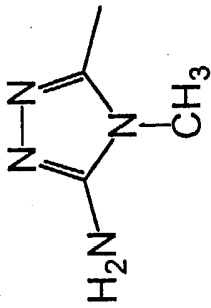
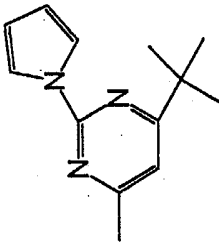
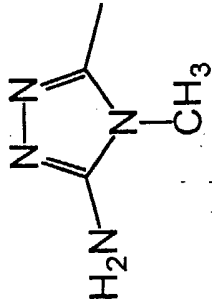
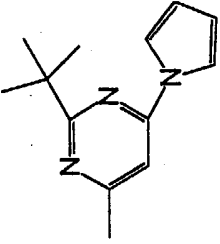
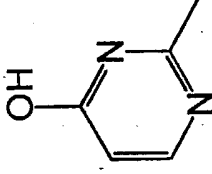
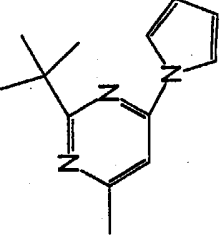
Прим. No	Аз ¹	А	Аз ²	T.T.	[°C]
510		$\text{—S—CH}_2\text{—C(=CH}_2\text{)—CH}_2\text{—}$			
511		$\text{—S—(CH}_2\text{)}_3\text{—}$			
512		$\text{—S—(CH}_2\text{)}_3\text{—}$			
513		$\text{—S—CH}_2\text{—C(=CH}_2\text{)—CH}_2\text{—}$			

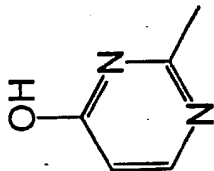
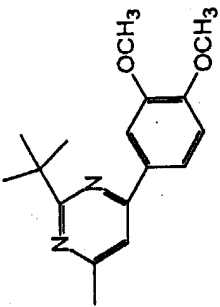
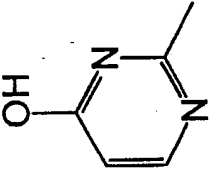
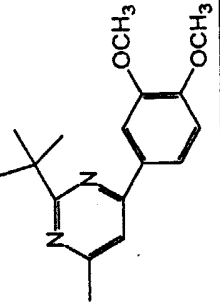
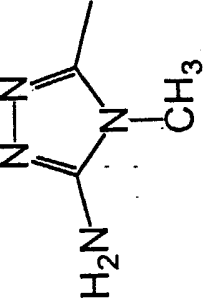
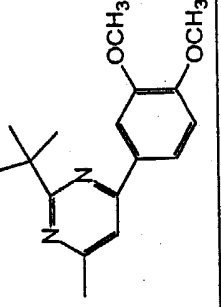
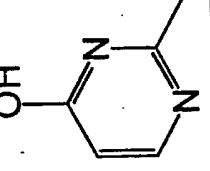
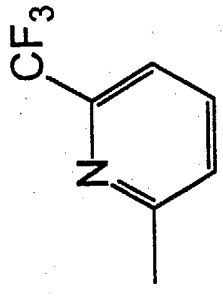
Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	T.T.	[°C]
514		$\text{—S—CH}_2\text{—C(=CH}_2\text{)—CH}_2\text{—}$			
515		$\text{—S—(CH}_2\text{)}_3\text{—}$			
516		$\text{—S—(CH}_2\text{)}_3\text{—}$		81 - 85	
517		$\text{—S—CH}_2\text{—C(=CH}_2\text{)—CH}_2\text{—}$			

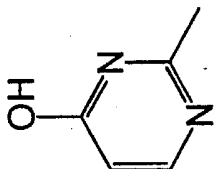
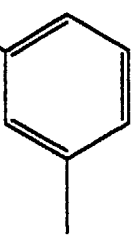
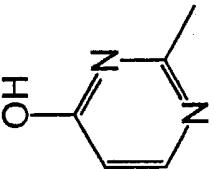
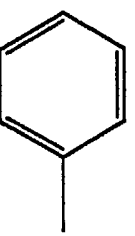
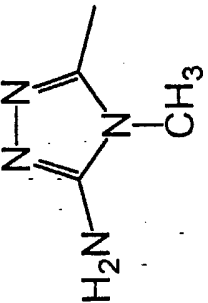
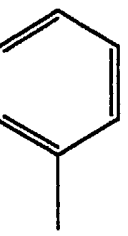
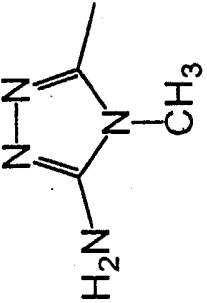
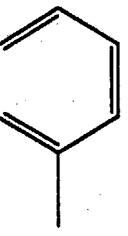
Прим. №	АГ ¹	А	АГ ²	Т. Т.	[°C]
518		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$			
519		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$			
520		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		75 - 80	
521		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		110 - 112 (гидрохлорид)	

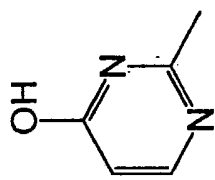
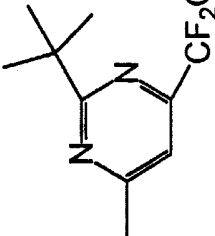
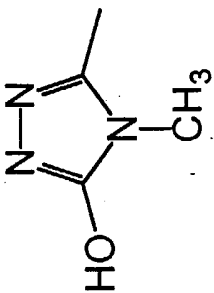
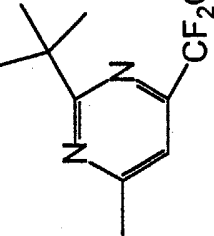
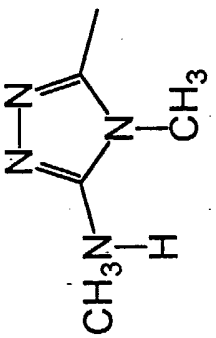
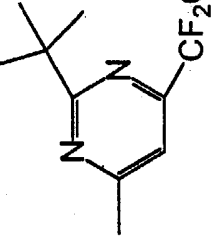
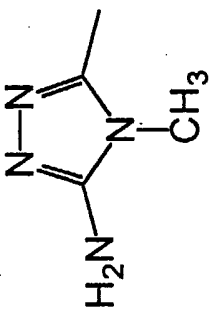
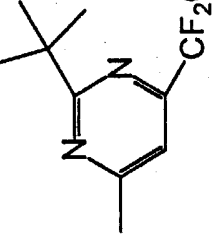
Прим. №	Ar ¹	A	Ar ²	Т.Т. [°C]
522		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		78 - 80
523		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		95 - 97 (гидрохлорид)
524		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		142 - 145
525		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		80 - 91

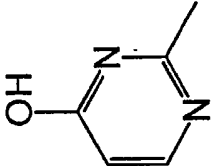
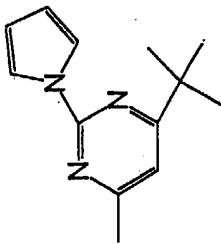
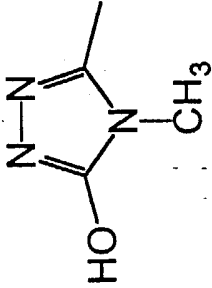
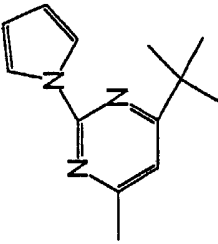
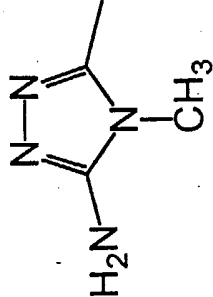
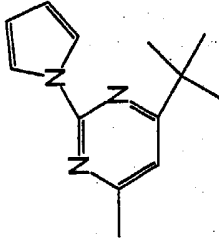
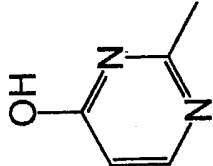
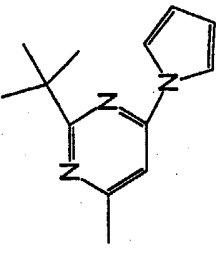
Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	T. T.	[°C]
526		$\text{—S—CH}_2\text{—C(=CH}_2\text{)—CH}_2\text{—}$		оксалат	
527		$\text{—S—(CH}_2\text{)}_8\text{—}$		гидрохлорид	
528		$\text{—S—(CH}_2\text{)}_3\text{—}$		оксалат	
529		$\text{—S—(CH}_2\text{)}_3\text{—}$		дихидрохлорид	

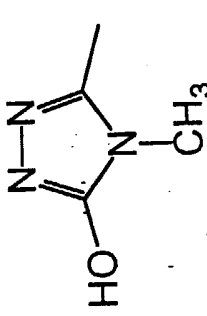
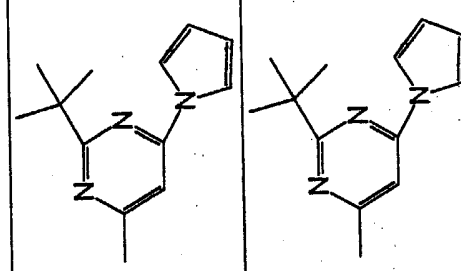
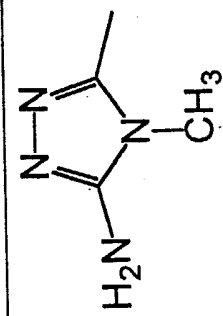
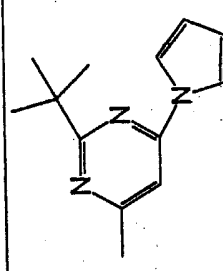
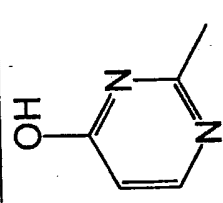
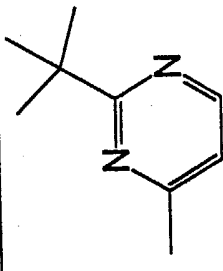
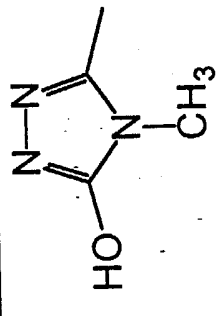
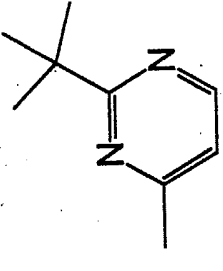
Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т.т. [°C]
530		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		оксалат
531		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
532		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
533		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	T.T.	[°C]
534		$\text{—S—CH}_2\text{—C(=CH}_2\text{)—CH}_2\text{—}$		95 - 96	
535		$\text{—S—(CH}_2\text{)}_3\text{—}$		92	
536		$\text{—S—(CH}_2\text{)}_3\text{—}$		90	
537		$\text{—S—CH}_2\text{—C(=CH}_2\text{)—CH}_2\text{—}$		97	

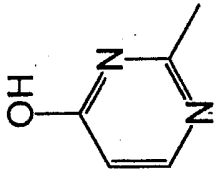
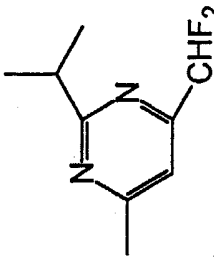
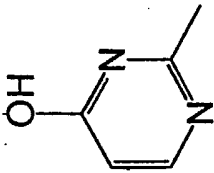
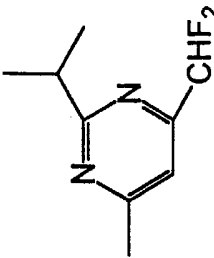
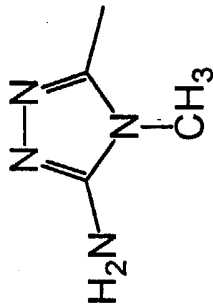
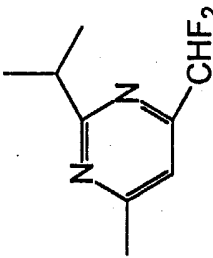
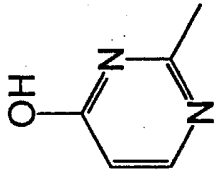
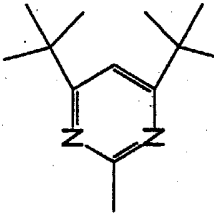
Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	T.T. [°C]
538		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		98 - 100
539		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
540		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
541		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		66 - 72

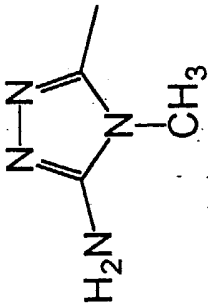
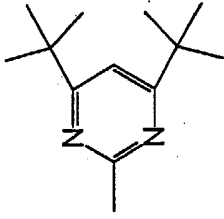
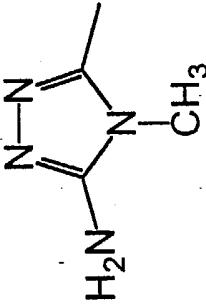
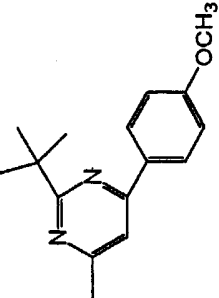
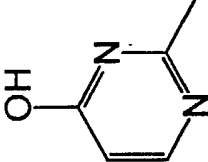
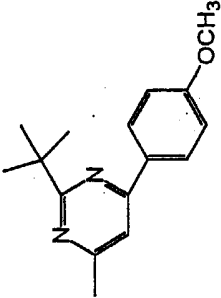
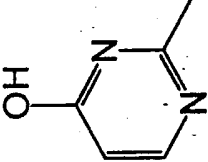
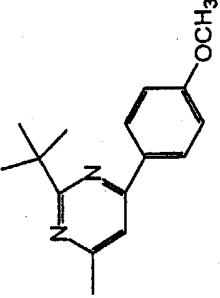
Прим. No	А ¹	А	А ²	Т.Т.	[°C]
542		—S—(CH ₂) ₃ —			
543		—S—(CH ₂) ₃ —			
544		—S—(CH ₂) ₃ —			
545		—S—(CH ₂) ₃ —			

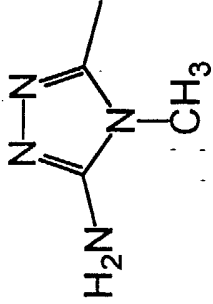
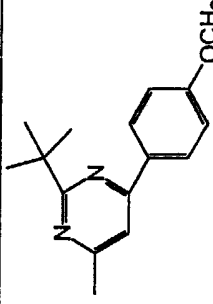
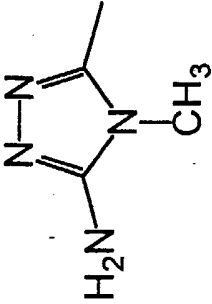
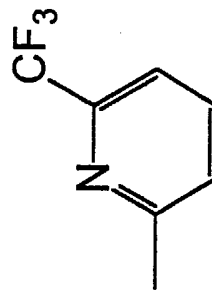
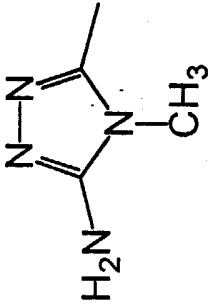
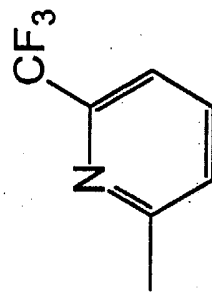
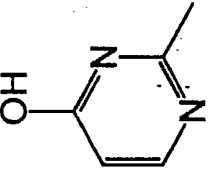
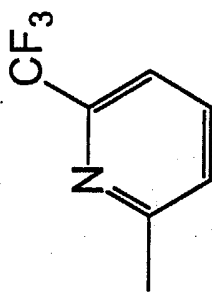
Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	T. T.	[°C]
546		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$			
547		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$			
548		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$			
549		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$			

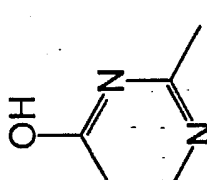
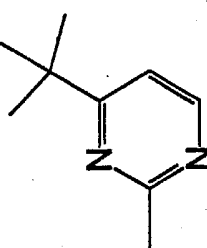
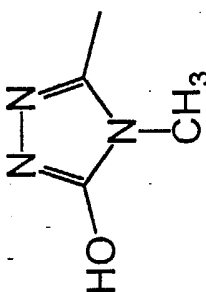
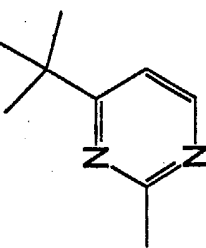
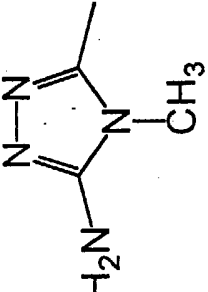
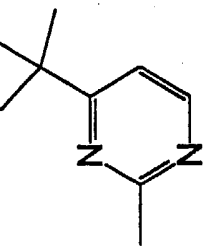
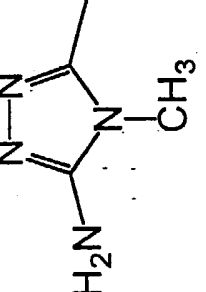
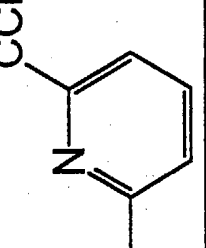
Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	T.T. [°C]
550		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		
551		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		
552		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
553		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		

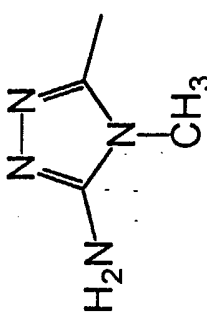
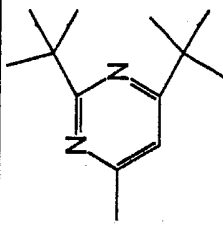
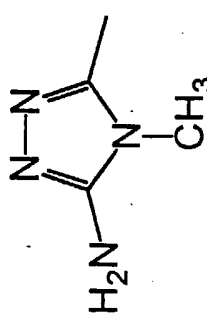
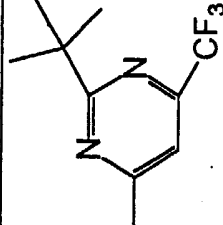
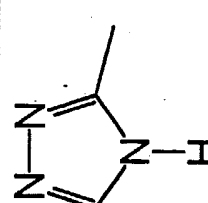
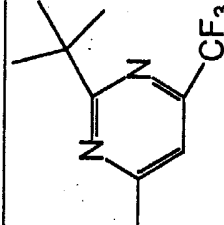
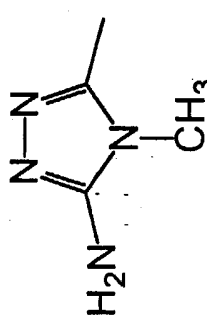
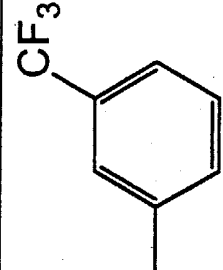
Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	T. T. [°C]
554		$\text{—S—CH}_2\text{—C(=CH}_2\text{)—CH}_2\text{—}$		
555		$\text{—S—CH}_2\text{—C(=CH}_2\text{)—CH}_2\text{—}$		
556		$\text{—S—CH}_2\text{—C(=CH}_2\text{)—CH}_2\text{—}$		
557		$\text{—S—CH}_2\text{—C(=CH}_2\text{)—CH}_2\text{—}$		

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	T.T. [°C]
558		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		100 - 103
559		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		
560		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		109 - 112
561		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	T. T. [°C]
562		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
563		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
564		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		
565		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$		84 - 85

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	T. T. [°C]
566		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
567		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		
568		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		
569		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		

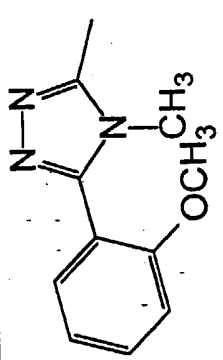
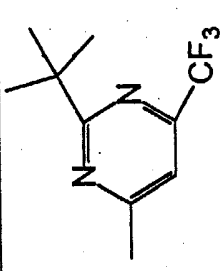
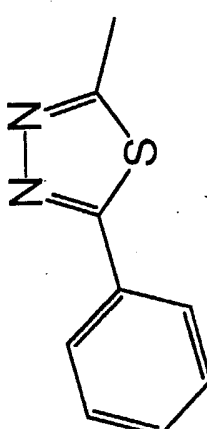
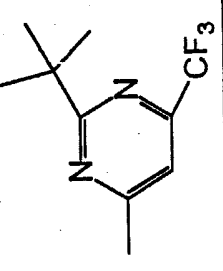
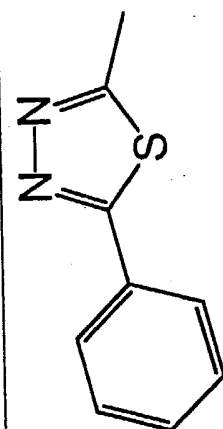
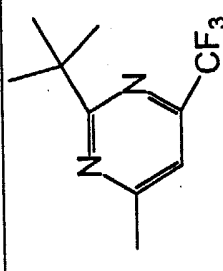
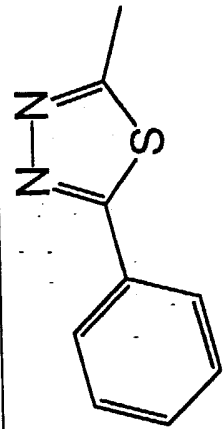
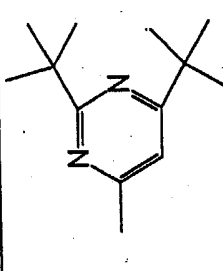
Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	T. T.	[°C]
570		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$			
571		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$			
572		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$			
573		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		185 - 190	

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т.Т. [°C]
574		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		145 - 148
575		$\text{---S---CH}_2\text{---C(CH}_3\text{)=CH---CH}_2\text{---}$		120 - 122
576		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		70 - 80 (оксалат)
577		$\text{---S---CH}_2\text{---CH(CH}_3\text{)---CH}_2\text{---}$		155 - 160 (гидрохлорид)

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т.т. [°C]
578		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		97 - 98 (гидрохлорид)
579		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		141 - 143 (фумарат)
580		$\text{---S---CH}_2\text{---CH(CH}_3\text{)---CH}_2\text{---}$		105 - 108 (гидрохлорид)
581		$\text{---S---CH}_2\text{---CH(CH}_3\text{)---CH}_2\text{---}$		139 - 143 (гидрохлорид)

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т. Т. [°C]
582		$\text{---S---CH(CH}_3\text{)---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$		89 - 95
583		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		160 - 165 (оксалат)
584		$\text{---(CH}_2\text{)}_4\text{---}$		62 - 64
585		$\text{---(CH}_2\text{)}_4\text{---}$		148 - 149

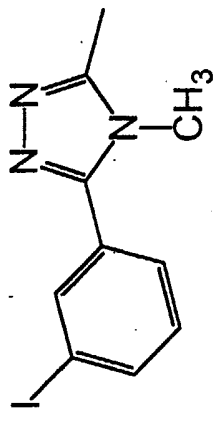
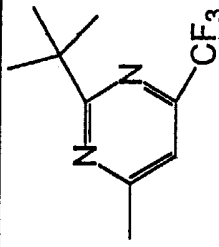
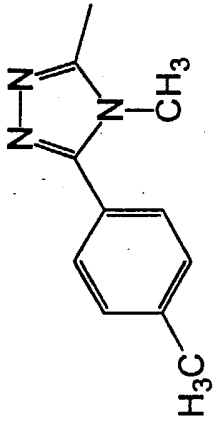
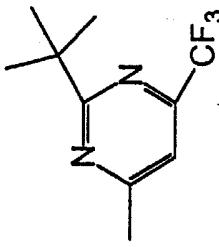
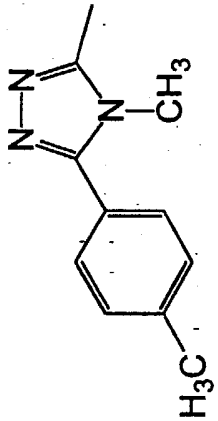
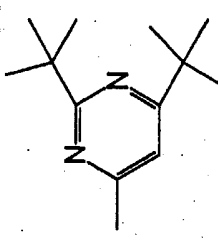
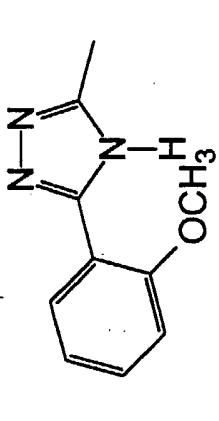
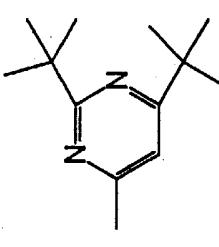
Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	T.T. [°C]
586		$-(CH_2)_4-$		38 - 41
587		$-CH=CH-(CH_2)_2-$		01
588		$-S-(CH_2)_3-$		90 (разлагане) (хидрохлорид)
589		$-S-(CH_2)_3-$		90 - 93 (фумарат)

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т.т. [°C]
590		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		75 - 78 (фумарат)
591		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		масло
592		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		130 - 133 (гидрохлорид)
593		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		масло

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т.т. [°C]
594		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		126 - 130 (гидрохлорид)
595		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		90 - 95 (разлагане) (гидрохлорид)
596		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		01
597		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		01

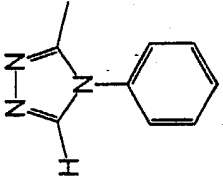
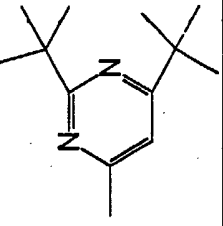
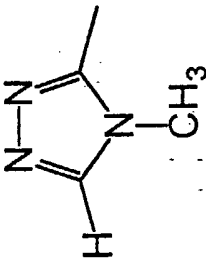
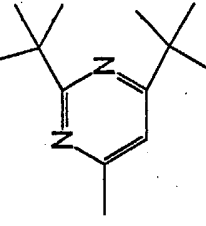
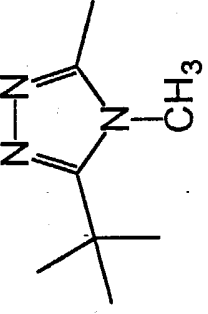
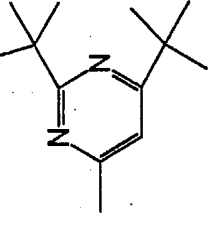
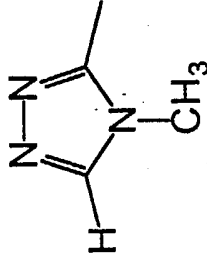
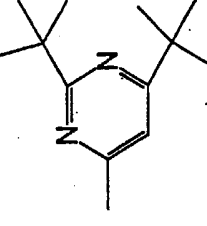
Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т. т. [°C]
598		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		106 (хидрохлорид)
599		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		148 (хидрохлорид)
600		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		137 - 139 (хидрохлорид)
601		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{C}}{\parallel}}-\text{CH}_2-$		109 - 115 (хидрохлорид)

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т. т. [°C]
602		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		90 (разлагане) (гидрохлорид)
603		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		132 (разлагане) (гидрохлорид)
604		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		103 - 105 (гидрохлорид)
605		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		142 - 144

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т.т. [°C]
606		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		масло
607		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		масло
608		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		120 - 123 (гидрохлорид)
609		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		187 - 189 (фумарат)

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т. т. [°C]
610		$\text{—S—CH}_2\text{—C(=CH}_2\text{)—CH}_2\text{—}$		95 - 98 (фумарат)
611		$\text{—S—CH}_2\text{—C(=CH}_2\text{)—CH}_2\text{—}$		68 - 72 (фумарат)
612		$\text{—S—(CH}_2\text{)}_3\text{—}$		240 (гидрохлорид)
613		$\text{—S—CH}_2\text{—C(=CH}_2\text{)—CH}_2\text{—}$		190 (гидрохлорид)

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т.т. [°C]
614	<p style="text-align: center;">H₃C</p>	—S—(CH ₂) ₃ —		243 (гидрохлорид)
615	<p style="text-align: center;">NC</p>	—S—(CH ₂) ₃ —		101 - 104
616	<p style="text-align: center;">NC</p>	—S—(CH ₂) ₃ —		масло
617	<p style="text-align: center;">NC</p>			90 - 94 (разлагане) (гидрохлорид)

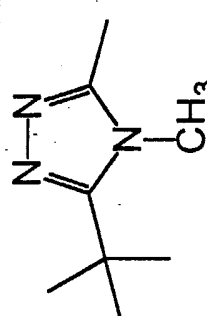
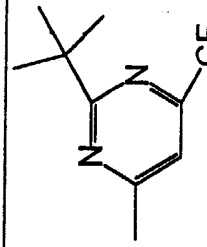
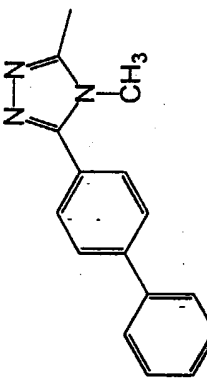
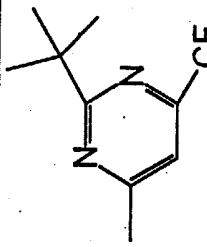
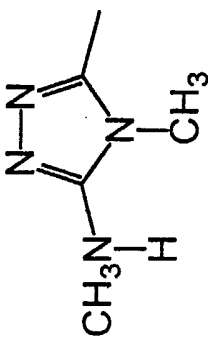
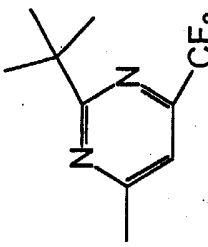
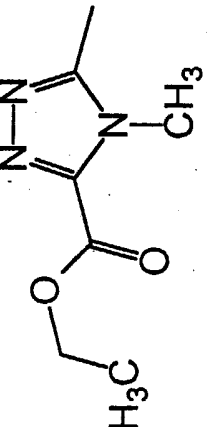
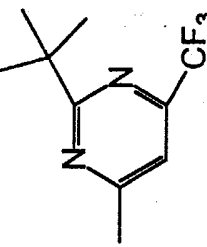
Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т.т. [°C]
618		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		152 (гидрохлорид)
619		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		Ö1
620		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		Ö1
621		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		152 (гидрохлорид)

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т.т. [°C]
622		—S—(CH ₂) ₃ —		110 (гидрохлорид)
623		—S—(CH ₂) ₃ —		126 - 131 (гидрохлорид)
624		—S—(CH ₂) ₃ —		91 (гидрохлорид)
625		—S—(CH ₂) ₃ —		116 - 120 (гидрохлорид)

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т. т. [°C] (гидрохлорид)
626		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		103 (гидрохлорид)
627		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		150 (гидрохлорид)
628		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		140 (гидрохлорид)
629		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		130 (гидрохлорид)

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т.Т. [°C]
630		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		98 - 104 (гидрохлорид)
631		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		65 - 68 (гидрохлорид)
632		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		131 - 136 (гидрохлорид)
633		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		105 (гидрохлорид)

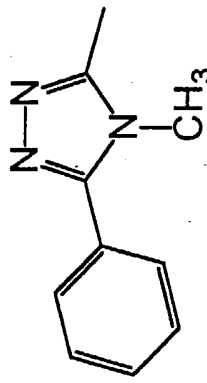
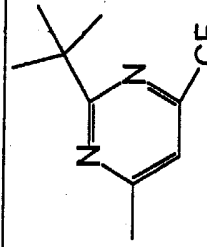
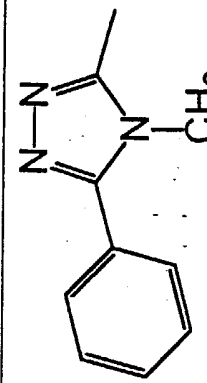
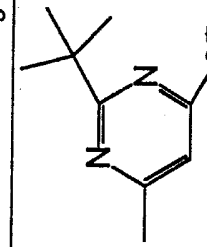
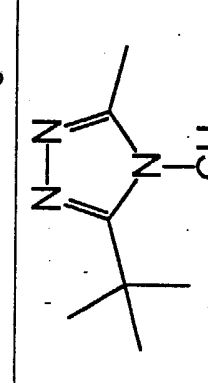
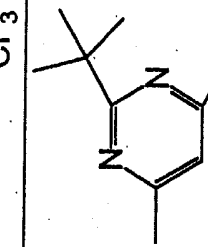
Прим. №	Ar ¹	A	Ar ²	Т. Т. [°C]
634		$\text{—S—CH}_2\text{—C(=CH}_2\text{)—CH}_2\text{—}$		132 (хидрохлорид)
635		$\text{—S—CH}_2\text{—C(=CH}_2\text{)—CH}_2\text{—}$		92 (хидрохлорид)
636		$\text{—S—CH}_2\text{—C(=CH}_2\text{)—CH}_2\text{—}$		95 (хидрохлорид)
637		$\text{—S—CH}_2\text{—C(=CH}_2\text{)—CH}_2\text{—}$		102 (хидрохлорид)

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т.Т. [°C]
638		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		214 - 216 (гидрохлорид)
639		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		160 - 162 (гидрохлорид)
640		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		73 - 75 (Фумарат)
641		$-\text{S}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_2}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$		178

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	T. T. [°C]
642		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		155
643		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		125 - 128 (хидрохлорид)
644		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		102 (хидрохлорид)
645		$-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$		88 (хидрохлорид)

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т.т. [°C]
646		—S—(CH ₂) ₃ —		132 (гидрохлорид)
647				190 (гидрохлорид)
648		—S—(CH ₂) ₃ —		134 - 138 (гидрохлорид)
649		—S—(CH ₂) ₃ —		170 - 174 (гидрохлорид)

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т.т. [°C]
650		—S—(CH ₂) ₃ —		115 (гидрохлорид)
651		—S—(CH ₂) ₃ —		117 (гидрохлорид)
652				151 - 155
653				158 - 161 (гидрохлорид)

Прим. No	Ar ¹	A	Ar ²	Т. т. [°C]
654		$\text{---S---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$		184 - 185 (гидрохлорид)
655		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		194 - 195 (гидрохлорид)
656		$\text{---S---CH}_2\text{---C(=CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$		114 (гидрохлорид)

Посочените съединения, които не са охарактеризирани
чрез точка на топене, имат следните NMR-спектри (d_6 -DMSO):

Прим. No	
476	1,8-2,1 (m, 4H); 2,6-2,7 (m, 4H); 2,8 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 3,5-3,7 (b, 2H); 3,7-3,9 (b, 2H); 4,5 (d, 2H); 5,1 (t, 1H); 5,2 (s, 1H); 6,1 (d, 1H); 6,2 (m, 2H); 7,3 (m, 5H); 7,7 (m, 2H); 7,8 (d, 1H)
477	1,8-1,9 (m, 4H); 2,5-2,6 (m, 4H); 2,7 (t, 2H); 3,0 (t, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,5-3,8 (b, 4H); 4,2 (s, 2H); 4,5 (d, 2H); 5,1 (t, 1H); 5,2 (s, 1H); 6,2 (m, 2H); 7,3-7,4 (m, 5H); 7,7 (m, 2H)
481 оксалат	2,1 (b, 4H); 3,2-3,4 (m, 8H); 3,6 (s, 3H); 3,7 (b, 2H); 6,6-6,8 (m, 3H); 7,2 (t, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 2H)
484 оксалат	2,0 (b, 2H); 2,8-3,0 (b, 4H); 3,4-3,5 (m, 4H); 3,6-3,7 (b, 2H); 3,9 (s, 2H); 5,3 (d, 2H); 6,1 (d, 1H); 6,5-6,8 (m, 3H); 7,21 (t, 1H); 7,9 (d, 1H);
491 оксалат	2,0-2,3 (b, 4H); 3,0-3,4 (b, 8H); 3,6 (s, 3H); 3,9 (b, 2H); 4,1 (b, 2H); 7,1-7,3 (b, 1H); 7,5 (m, 3H); 7,6 (m, 2H); 8,6 (s, 1H);
492	1,7-1,9 (m, 4H); 2,6 (b, 2H); 2,8 (b, 2H); 3,1 (t, 2H); 3,6-3,9 (b, 4H); 6,1 (d, 1H); 7,0 (d, 1H); 7,8 (d, 1H); 8,5 (s, 1H);
493 оксалат	1,9-2,1 (b, 4H); 2,7 (s, 3H); 2,8 (t, 2H); 3,0-3,3 (b, 6H); 3,3 (s, 3H); 3,4 (t, 2H); 3,7 (b, 2H); 6,3 (b, 1H); 6,4-6,5 (m, 3H); 7,0 (m, 1H);

- 495 **фумарат** 1,6-1,8 (b,4H); 2,6 (m,2H); 2,7 (t,2H); 3,2 (s,3H); 3,3-3,5 (m,4H); 5,9 (s,2H); 6,2-6,5 (m,3H); 7,0 (m,1H);
- 497 **фумарат** 1,6-1,8 (m,2H); 1,8-2,0 (b,2H); 2,5-2,7 (b,4H); 2,8-2,9 (m,4H); 3,2 (s,3H); 3,7-3,9 (m,4H); 5,9 (b,2H); 6,5 (s,2H); 7,4 (d,1H);
- 498 **фумарат** 1,3 (s,9H); 1,8-2,1 (b,4H); 2,7-3,0 (b,6H); 3,3 (s,3H); 3,5-3,8 (b,6H); 6,1 (b,2H); 6,6 (s,2H); 6,7 (s,1H);
- 499 **хидро-хлорид** 1,3 (s,9H); 1,9 (b,2H); 2,2 (s,2H); 2,5 (b,2H); 2,7 (b,2H); 3,1 (s,2H); 3,4 (s,3H); 3,7 (s,2H); 3,8 (s,3H); 3,9 (s,3H); 5,0 (d,2H); 6,5 (s,1H); 6,9 (d,1H); 7,5 (d,1H); 7,7 (s,1H); 11,3 (b,1H);
- 500 **фумарат** 1,3 (s,9H); 1,7-1,9 (b,4H); 2,5-2,7 (b,4H); 2,8-2,9 (b,2H); 3,1 (t,2H); 3,6-3,7 (b,2H); 3,8-4,0 (b,2H); 6,1 (d,1H); 6,6 (s,2H); 6,9 (d,1H); 7,8 (d,1H)
- 501 1,3 (s,9H); 1,8-2,0 (m,4H); 2,6 (m,4H); 2,8 (b,2H); 3,1 (t,2H); 3,4 (s,3H); 3,5 (b,2H); 3,9-4,1 (b,2H); 4,4 (b,2H); 6,5 (s,1H)
- 502 **фумарат** 1,3 (s,9H); 1,8-1,9 (b,2H); 2,5-2,6 (b,2H); 2,7 (b,2H); 3,1 (s,2H); 3,6-3,7 (b,2H); 3,7-4,0 (m,4H); 5,1 (s,1H); 5,2 (s,1H); 6,1 (d,1H); 6,6 (s,2H); 6,9 (d,1H); 7,8 (d,1H)

- 503 **фумарат** 1,3 (s,9H); 1,8-1,9 (b,2H); 2,5-2,6 (b,2H); 2,7-2,8 (b,2H); 3,2 (s,2H); 3,6 (s,3H); 3,6-3,7 (b,2H); 3,7 (s,2H); 3,8-4,0 (b,2H); 5,0 (s,1H); 5,1 (s,1H); 6,6 (s,2H); 6,9 (d,1H); 7,6 (m,3H); 7,7 (m,2H)
- 504 **фумарат** 1,3 (s,9H); 1,8-1,9 (b,2H); 2,5 (b,2H); 2,6-2,7 (b,2H); 3,1 (s,2H); 3,3 (s,3H); 3,4 (s,2H); 3,5-3,7 (b,2H); 3,8-4,0 (b,2H); 4,9 (d,2H); 6,0 (s,2H); 6,6 (s,2H); 6,9 (d,1H)
- 505 **фумарат** 1,3 (s,9H); 1,7-1,9 (b,4H); 2,5-2,7 (b,4H); 2,8 (t,2H); 3,1 (t,2H); 3,4-4,0 (b,4H); 6,1 (d,1H); 6,5 (d,1H); 6,6 (s,2H); 7,8 (d,1H); 8,2 (d,1H)
- 506 1,4 (s,9H); 1,8 (m,2H); 2,1-2,2 (b,2H); 2,6 (m,4H); 2,7 (t,2H); 3,0 (t,2H); 3,4 (s,3H); 3,5-4,0 (b,4H); 4,6 (b,2H); 6,2 (d,1H); 8,2 (d,1H)
- 507 0,9 (t,3H); 1,3 (s,9H); 1,4 (m,2H); 1,7 (m,2H); 2,1 (b,2H); 2,6 (t,2H); 2,7 (t,2H); 2,8 (t,2H); 3,3 (s,2H); 3,6-3,7 (b,2H); 3,8 (s,2H); 3,9-4,0 (b,2H); 5,1 (s,1H); 5,2 (s,1H); 6,1 (s,1H); 6,2 (d,1H); 7,8 (d,1H)
- 508 0,9 (t,3H); 1,3 (s,9H); 1,4 (m,2H); 1,7 (m,2H); 1,9 (m,2H); 2,6 (m,4H); 2,7 (t,2H); 3,1 (d,3H); 3,2 (s,2H); 3,3 (s,3H); 3,6 (m,1H); 3,7 (s,2H); 3,6-3,8 (b,4H); 5,0 (d,2H); 6,0 (s,1H)

- 509 **дихидро-** 0,9 (t,3H); 1,3 (m,2H); 1,4 (s,9H); 1,7 (m,2H);
хлорид 2,4-2,5 (b,2H); 2,9 (t,2H); 3,2-3,4 (b,4H); 3,5
(s,3H); 3,7-3,8 (b,2H); 3,9 (s,2H); 3,9-4,2
(b,2H); 4,1 (s,2H); 5,4 (s,2H); 6,9 (s,1H); 8,5
(s,2H); 11,7 (b,1H); 14,0 (b,1H)
- 510 1,3 (s,9H); 2,0-2,1 (b,2H); 2,7 (t,2H); 2,8
(t,2H); 3,3 (s,2H); 3,5-3,8 (b,2H); 3,8 (s,2H);
3,8-4,1 (b,2H); 5,1 (s,1H); 5,2 (s,1H); 6,2
(m,2H); 7,8 (d,1H); 8,2 (d,1H)
- 511 1,3 (s,18H); 1,6-1,9 (b,4H); 2,4 (b,2H); 2,7
(b,2H); 2,8 (t,2H); 3,2 (s,3H); 3,7 (m,4H); 5,8
(s,1H);
- 512 1,3 (s,18H); 1,7-1,8 (m,4H); 2,5 (b,2H); 2,7
(b,2H); 3,0 (t,2H); 3,7-3,8 (m,4H); 6,0 (d,1H);
7,8 (d,1H);
- 513 1,6-2,1 (m,17H); 2,7 (s,2H); 3,1 (s,2H); 3,3-3,6
(b,6H); 3,4 (s,3H); 3,8-3,9 (b,2H); 4,8 (b,2H);
6,0 (b,2H); 6,8 (s,1H);
- 514 1,6-2,0 (m,17H); 2,5 (s,2H); 2,6 (s,2H); 3,0
(s,2H); 3,5-3,9 (b,6H); 5,0 (d,2H); 6,0 (d,1H);
6,8 (d,1H); 7,8 (d,1H);
- 515 1,7-2,0 (m,19H); 2,5 (b,2H); 2,7 (s,2H); 3,0
(t,2H); 3,5-3,8 (b,4H); 6,0 (d,1H); 6,8 (d,1H);
7,8 (d,1H);

- 517 **дихидро-** 1,4 (s,9H); 2,4-2,5 (b,2H); 3,3-3,6 (b,4H); 3,5
хлорид (s,3H); 3,7-3,8 (b,2H); 3,8-3,9 (b,2H); 3,9-4,2
(b,4H); 5,4 (s,2H); 7,1 (d,1H); 8,3 (d,1H); 8,5
(s,2H); 11,7 (b,1H); 14,5 (b,1H)
- 518 1,3 (s,9H); 1,8-2,0 (b,2H); 2,6 (t,2H); 2,7
(t,2H); 3,0 (d,3H); 3,2 (s,2H); 3,3 (s,3H); 3,6
(s,2H); 3,6-3,9 (b,5H); 5,0 (d,2H); 6,2 (s,1H);
6,3 (m,2H); 7,8 (m,2H)
- 519 1,4 (s,9H); 1,9 (m,2H); 2,6 (t,2H); 2,7 (t,2H);
3,0 (d,3H); 3,2 (s,2H); 3,3 (s,3H); 3,7 (s,2H);
3,6-3,9 (b,5H); 5,0 (d,2H); 6,1 (s,1H); 6,3
(m,2H); 7,6 (m,2H)
- 527 **хидро-** 1,2-1,5 (b,10H); 1,5-1,8 (b,4H); 3,1 (m,4H); 3,5
хлорид (m,4H); 3,8-4,0 (b,4H); 6,8 (t,1H); 6,9 (b,3H);
7,1 (t,1H); 10,5 (b,1H);
- 526 **оксалат** 1,3 (s,9H); 1,9-2,1 (b,2H); 2,7-3,0 (b,4H); 3,4
(b,2H); 3,6 (s,3H); 3,6-3,8 (b,2H); 3,8 (s,2H);
3,9-4,1 (b,2H); 5,2 (d,2H); 6,2 (m,2H); 6,4
(s,1H); 7,6 (m,3H); 7,7 (m,4H)
- 528 **оксалат** 0,9 (t,3H); 1,3 (s,9H); 1,4 (m,2H); 1,6 (m,2H);
1,9-2,2 (b,4H); 2,5 (m,2H); 3,0-3,2 (b,4H); 3,2-
3,4 (b,4H); 3,5-3,7 (b,2H); 3,9-4,1 (b,2H); 6,1
(d,1H); 6,4 (s,1H); 7,8 (d,1H)

- 529 **дихидро-хлорид** 0,9 (t, 3H); 1,3 (m, 2H); 1,4 (s, 9H); 1,7 (m, 2H); 2,2 (b, 3H); 3,0 (t, 2H); 3,2 (b, 5H); 3,5 (s, 3H); 3,5-4,2 (b, 7H); 4,5-4,7 (b, 1H); 7,0 (d, 1H); 8,6 (s, 2H); 11,7 (b, 1H); 14,2 (b, 1H)
- 530 **оксалат** 1,3 (s, 9H); 1,9-2,1 (b, 2H); 2,7-3,0 (b, 4H); 2,3-2,4 (b, 2H); 2,6-4,1 (b, 4H); 3,9 (s, 2H); 5,2 (s, 1H); 5,3 (s, 1H); 6,1 (d, 1H); 6,2 (m, 2H); 6,4 (s, 1H); 7,7 (m, 2H); 7,8 (d, 1H)
- 531 1,3 (s, 9H); 1,9 (m, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 3,2 (s, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 3,6-3,9 (b, 4H); 4,3 (s, 2H); 5,0 (d, 2H); 6,2 (s, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,8 (m, 2H)
- 533 1,3 (s, 9H); 2,1 (m, 2H); 2,7 (m, 2H); 2,9 (m, 2H); 3,3 (s, 2H); 3,6-3,8 (b, 2H); 3,8 (s, 2H); 3,9-4,1 (b, 2H); 5,1 (s, 1H); 5,2 (s, 1H); 6,1 (s, 1H); 6,2 (d, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,5 (m, 2H); 7,8 (d, 1H)
- 532 1,3 (s, 9H); 1,9 (m, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 3,2 (s, 2H); 3,3 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 3,6-3,6 (b, 4H); 4,3 (s, 2H); 5,0 (s, 2H); 6,1 (s, 1H); 6,3 (m, 2H); 7,6 (m, 2H)
- 539 **хидро-хлорид** 2,2-2,3 (b, 2H); 3,0-3,2 (b, 2H); 3,5-4,0 (b, 8H), 4,2 (s, 2H); 5,5 (d, 2H); 6,2 (d, 1H); 6,9-7,0 (m, 3H); 7,0 (t, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,9 (d, 1H); 10,9 (b, 1H);
- 540 **хидро-хлорид** 2,4 (b, 2H); 3,2 (b, 4H); 3,4 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 3,7 (b, 4H); 4,0 (s, 2H); 5,3 (d, 2H); 6,8-7,1 (m, 4H); 7,2-7,4 (m, 3H);

- 542 1,3 (s,9H); 1,9 (m,2H); 1,9-2,1 (b,2H); 2,6 (m,4H); 2,8 (b,2H); 3,2 (t,2H); 3,5-3,7 (b,2H); 3,9-4,2 (b,2H); 6,2 (d,1H); 6,5 (s,1H); 6,8 (d,1H)
- 543 1,3 (s,9H); 1,9 (m,2H); 1,9-2,0 (b,2H); 2,6-2,7 (b,4H); 2,8 (b,2H); 3,1 (t,2H); 3,2 (s,3H); 3,5-3,6 (b,2H); 3,9-4,1 (b,2H); 6,5 (s,1H); 10,8 (b,1H)
- 544 1,3 (s,9H); 1,8-2,0 (b,4H); 2,6 (m,4H); 2,7-2,8 (b,2H); 3,0 (m,5H); 3,3 (s,3H); 3,5-3,6 (b,2H); 3,9-4,1 (b,3H); 6,5 (s,1H)
- 545 **хидро-хлорид** 1,3 (s,9H); 2,1-2,2 (b,3H); 2,5-2,6 (b,1H); 3,1-3,3 (b,6H); 3,4 (s,3H); 3,4-3,8 (b,4H); 4,0-4,1 (b,1H); 4,6-4,7 (b,1H); 7,0 (s,1H); 8,6 (s,2H); 11,3 (b,1H)
- 546 1,3 (s,9H); 1,9 (m,2H); 2,1 (m,2H); 2,7 (m,4H); 2,9 (m,2H); 3,2 (t,2H); 3,8-3,9 (b,2H); 3,9-4,0 (b,2H); 6,2 (d,2H); 6,3 (m,2H); 7,8 (m,3H)
- 547 1,3 (s,9H); 1,9 (m,4H); 2,6 (m,4H); 2,8 (t,2H); 3,1 (t,2H); 3,2 (s,3H); 3,6-4,0 (b,4H); 6,2 (s,1H); 6,3 (m,2H); 7,8 (m,2H); 9,2 (s,1H)
- 548 1,3 (s,9H); 1,9 (m,4H); 2,6 (t,4H); 2,8 (t,2H); 3,1 (t,2H); 3,3 (s,3H); 3,5-3,9 (b,4H); 4,1 (s,2H); 6,2 (s,1H); 6,3 (m,2H); 7,8 (m,2H)

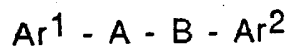
- 549 1,4 (s,9H); 1,9 (m,2H); 2,0-2,1 (b,2H); 2,7 (m,4H); 2,9 (m,2H); 3,2 (t,2H); 3,6-3,8 (b,2H); 3,8-4,1 (b,2H); 6,1 (s,1H); 6,2 (d,1H); 6,3 (m,2H); 7,6 (m,2H), 7,8 (d,1H)
- 550 1,4 (s,9H); 1,9 (m,4H); 2,6 (m,4H); 2,8 (b,2H); 3,1 (t,2H); 3,2 (s,3H); 3,6-4,0 (b,4H); 6,1 (s,1H); 6,3 (m,2H); 7,5 (m,2H); 10,0 (b,1H)
- 551 1,4 (s,9H); 1,9 (m,4H); 2,6 (m,4H); 2,8 (b,2H); 3,1 (t,2H); 3,4 (s,3H); 3,5-4,0 (b,4H); 4,3 (s,2H); 6,1 (s,1H); 6,3 (m,2H); 7,5 (m,2H)
- 552 1,3 (s,9H); 2,1 (m,2H); 2,8 (m,2H); 2,9 (m,2H); 3,3 (s,2H); 3,8 (s,2H); 3,9 (t,2H); 4,1 (b,2H); 5,1 (s,1H); 5,2 (s,1H); 6,2 (d,1H); 6,5 (d,1H); 7,8 (d,1H); 8,2 (d,1H)
- 553 **хидро-хлорид** 1,3 (s,9H); 2,2-2,3 (b,1H); 2,5-2,7 (b,1H); 3,1 (s,3H); 3,0-3,2 (b,2H); 3,5-3,7 (b,3H); 3,8-4,1 (m,6H); 4,4-4,5 (b,1H); 5,4 (d,2H); 6,8 (d,1H); 8,3 (d,1H); 11,2 (b,1H); 11,9 (s,1H)
- 554 1,3 (s,9H); 1,9 (m,2H); 2,6 (t,2H); 2,7 (t,2H); 3,2 (s,2H); 3,4 (s,3H); 3,7 (s,2H); 3,8 (m,4H); 4,4 (s,2H); 5,0 (s,2H); 6,5 (d,1H); 8,2 (d,1H)
- 555 1,3 (s,18H); 2,1 (m,2H); 2,8 (t,2H); 3,0 (t,2H); 3,3 (s,2H); 3,8 (s,2H); 3,9 (t,2H); 4,1 (t,2H); 5,1 (s,1H); 5,2 (s,1H); 6,2 (d,1H); 6,5 (s,1H); 7,8 (d,1H)

- 556 1,3 (s,18H); 1,9 (m,2H); 2,6 (t,2H); 2,7 (t,2H);
3,2 (s,2H); 3,4 (s,3H); 3,6 (s,2H); 3,9 (m,4H);
4,2 (s,2H); 5,0 (s,2H); 6,5 (s,1H)
- 557 гидро-
хлорид 1,3 (d,6H); 2,2 (b,1H); 2,6 (b,1H); 3,0 (b,4H);
3,4 (s,3H); 3,5-3,7 (b,4H); 3,8 (s,2H); 4,1
(s,2H); 5,4 (s,2H); 6,8 (t,1H); 6,9 (s,1H); 8,5
(b,2H); 11,6 (b,1H);
- 559 гидро-
хлорид 1,2 (d,6H); 2,1 (b,4H); 3,0-3,2 (b,8H); 3,5-4,2
(b,4H); 6,1 (d,1H); 6,8 (t,1H); 6,9 (b,1H); 7,8
(d,1H); 11,3 (b,1H);
- 561 1,3 (s,18H); 1,9 (m,2H); 2,0 (m,2H); 2,7 (t,2H);
2,8 (t,2H); 3,0 (t,2H); 3,2 (t,2H); 3,9 (t,2H);
4,0 (t,2H); 6,1 (d,1H); 6,5 (s,1H); 7,8 (d,1H)
- 562 1,3 (s,18H); 1,9 (m,4H); 2,6 (m,4H); 2,8 (t,2H);
3,0 (t,2H); 3,4 (s,3H); 3,8 (t,2H); 3,9 (t,2H);
4,3 (s,2H); 6,5 (s,1H)
- 564 оксалат 1,3 (s,9H); 2,0 (b,2H); 2,2 (b,2H); 3,1-3,4
(b,8H); 3,3 (b,2H); 3,8 (s,3H); 4,0 (b,2H); 6,1
(d,2H); 6,9 (s,1H); 7,0 (d,1H); 7,8 (d,1H); 8,1
(d,1H);
- 563 оксалат 1,3 (s,9H); 1,9 (b,2H); 2,2 (b,2H); 2,9 (t,2H);
3,1 (t,2H); 3,3 (b,4H); 3,4 (s,3H); 3,7 (b,2H);
3,8 (s,3H); 4,0 (b,2H); 5,3 (b,2H); 6,8 (s,1H);
6,9 (d,1H); 8,0 (d,1H);

- 566 1,4 (s,9H); 1,9 (b,2H); 2,5 (b,2H); 2,8 (b,2H);
3,2 (s,2H); 3,3 (s,3H); 3,6 (s,2H); 3,6-3,8
(b,4H); 3,8 (s,3H); 4,8 (b,2H); 5,0 (s,2H); 6,5
(s,1H); 7,0 (d,1H); 8,0 (d,1H);
- 567 оксалат 2,0 (b,2H); 2,8 (b,2H); 3,0 (b,2H); 3,3 (s,3H);
3,4 (s,2H); 3,6 (b,4H); 3,8 (b,2H); 5,1 (s,2H);
5,5 (b,2H); 7,0 (m,2H); 7,7 (t,1H);
- 568 оксалат 2,0 (b,2H); 2,2 (b,2H); 3,0 (t,2H); 3,1 (m,2H);
3,2 (b,4H); 3,4 (s,3H); 3,6 (m,2H); 3,9 (b,2H);
6,7 (b,2H); 7,0 (t,2H); 7,7 (t,1H);
- 569 оксалат 2,0-2,2 (b,4H); 3,0-3,4 (m,8H); 3,5 (m,2H); 3,9
(b,2H); 6,1 (d,1H); 6,5 (b,2H); 7,0 (t,2H); 7,7
(t,1H); 7,8 (d,1H);
- 570 гидро- 1,3 (s,9H); 2,0-2,2 (b,3H); 2,3-2,4 (b,1H); 3,2
хлорид (m, 6H); 3,4-4,0 (b,5H); 4,3-4,5 (b,1H); 6,2
(d,1H); 6,8 (d,1H); 7,9 (d,1H); 8,3 (d,1H); 10,8
(b,1H)
- 571 гидро- 1,3 (s,9H); 2,0-2,2 (b,3H); 2,3-2,4 (b,1H); 3,1
хлорид (s,3H); 3,0-3,2 (m,6H); 3,4-4,0 (b,5H); 4,3-4,5
(b,1H); 6,8 (d,1H); 8,3 (d,1H); 10,9 (b,1H);
11,9 (s,1H)
- 572 1,3 (s,9H); 1,9-2,0 (m,4H); 2,6 (m,4H); 2,8
(t,2H); 3,0 (t,2H); 3,4 (s,3H); 3,8 (t,2H); 3,9
(b,2H); 4,6 (b,2H); 6,5 (d,1H); 8,2 (d,1H)

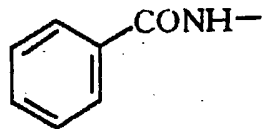
ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединения с обща формула

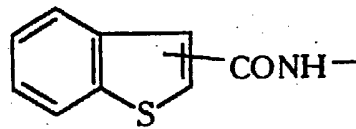


в която

Ar^1 означава остатъците



или



или един 5- или 6-членен хетероароматен моноцикъл с 1, 2 или 3 хетероатома, които независимо един от друг са избрани от O, N или S, при което Ar^1 в даден случай може да има 1, 2, 3 или 4 заместителя, които независимо един от друг са избрани от OR^1 , алкил, който в даден случай е заместен с OH, $\text{OC}_1\text{-C}_8$ -алкил или халоген, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкинил, циклоалкил, халоген, циано, CO_2R^1 , NO_2 , NR^1R^2 , SR^1 , CF_3 , CHF_2 , фенил, който в даден случай е заместен с $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, $\text{OC}_1\text{-C}_6$ -алкил, ацил, фенил, амино, нитро, циано или халоген, фенокси, който в даден случай е заместен с $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, $\text{OC}_1\text{-C}_6$ -алкил или халоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алканоил или бензоил;

R^1 е водород, алкил, в даден случай заместен с OH, $\text{OC}_1\text{-C}_6$ -алкил, фенил или халоген;

R^2 има значенията, посочени за R^1 или означава групата COR^1 или CO_2R^1 ;

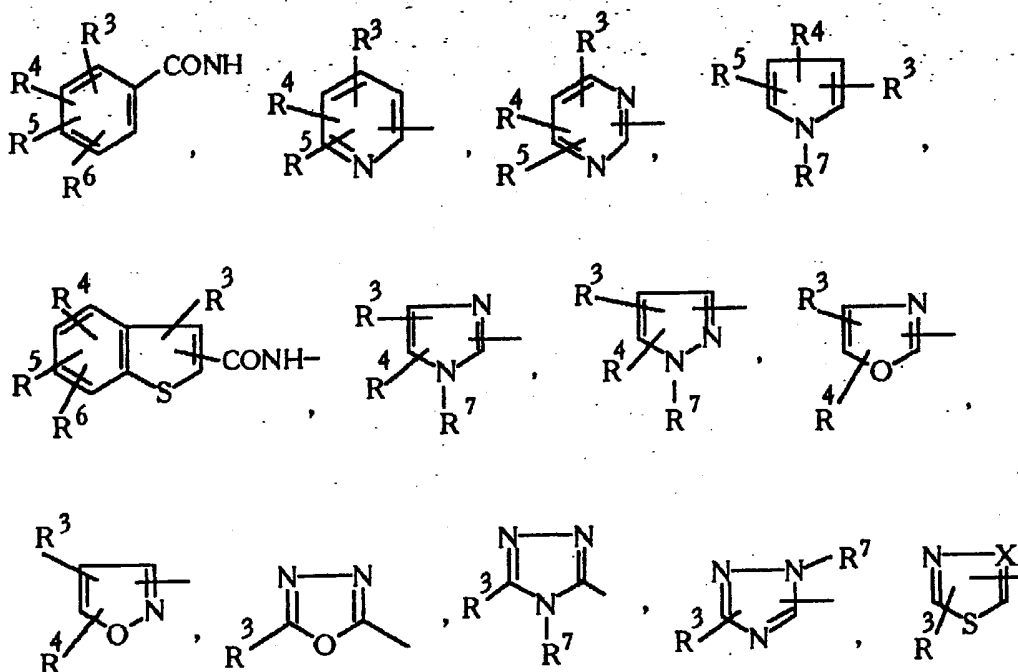
А означава C_3 - C_{15} -алкиленова група в случаите, когато Ar^1 означава групата C_6H_5CONH , или когато Ar^1 означава 5- или 6-членен хетероароматен моноцикъл, А означава C_4 - C_{15} -алкиленова група или C_3 - C_{15} -алкиленова група, които имат най-малко една Z група, която е избрана от O, S, NR^1 , двойна или тройна връзка, при което R^1 има посочените по-горе значения,

В означава 7- или 8-членен наситен пръстен с един или два азотни хетероатома, при което азотните хетероатоми се намират в 1,4- или 1,5-та позиция, а пръстенът е свързан на първа позиция към остатък А и на 4-та или на 5-та позиция към остатък Ar^2 , при което пръстенът освен това може да има една двойна връзка на 3-та или 4-та позиция;

Ar^2 е фенил, пиридил, пиримидинил или триазинил, при което Ar^2 в даден случай е заместен с 1, 2, 3 или 4 заместителя, които независимо един от друг са избрани от OR^1 , алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, алкоксиалкил, халогеналкил, халоген, циано, CO_2R^1 , NO_2 , SO_2R^1 , NR^1R^2 , $SO_2NR^1R^2$, SR^1 , 5- или 6-членен карбоциклен, ароматен или неароматен пръстен и 5- или 6-членен хетероциклен ароматен или неароматен пръстен с 1 до 3 хетероатома, които са избрани от O, S и N, при което карбоцикленият или хетероцикленият пръстен в даден случай са заместени с C_1 - C_8 -алкил, фенил, халоген, OC_1 - C_8 -алкил, OH, NO_2 или CF_3 , и Ar^2 в даден случай може да бъде кондензиран с карбоциклен пръстен, който е от вида, дефиниран по-горе, и при условие, че Ar^2 не може да означава пиримидинилов остатък, който е заместен с 2 хидроксилни групи,

както и солите на тези съединения с физиологично приемливи киселини.

2. Съединения съгласно претенция 1 с формула I, в която Ar^1 означава:



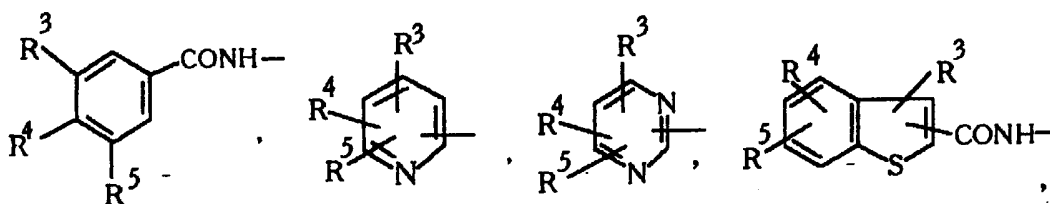
където

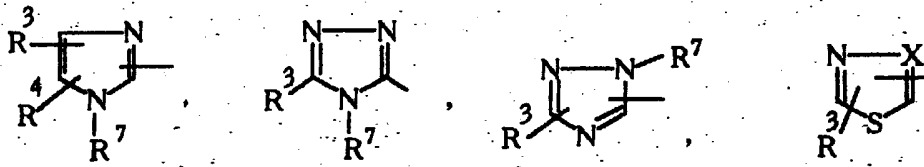
R^3 до R^6 са независимо един от друг H или имат значения, посочени в претенция 1 за заместителите на остатъка Ar^1 ,

R^7 има значенията, посочени в претенция 1 за заместителя R^2 , или означава циклоалкил и

X е N или CH.

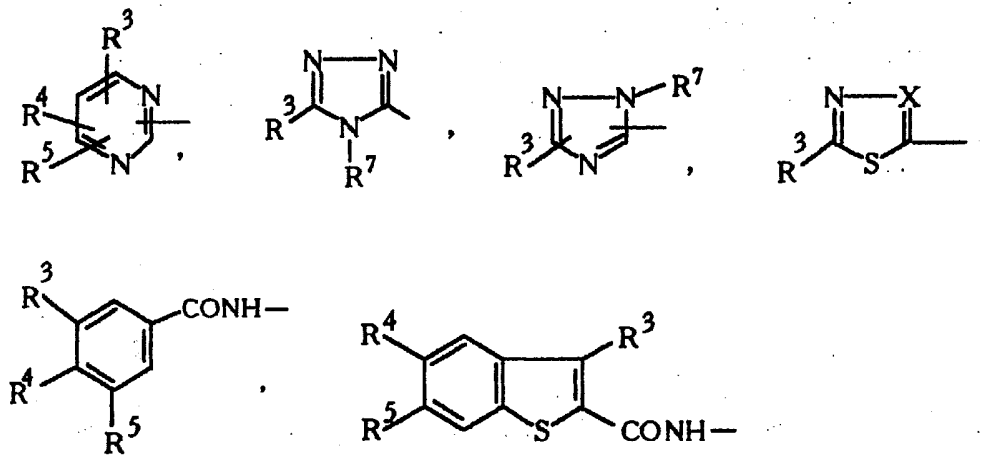
3. Съединения съгласно претенция 1 с формула I, в която Ar^1 означава:





където R^3 до R^5 , R^7 и X имат посочените в претенция 2 значения.

4. Съединения съгласно претенция 3 с формула I, в която Ag^1 означава:



където R^3 до R^5 , R^7 и X имат посочените в претенция 2 значения.

5. Съединения съгласно претенция 4 с формула I, в която R^3 , R^4 и R^5 означават независимо един от друг H , OR^1 , алкил, NR^1R^2 , халоген, фенокси, циано, фенил, в даден случай заместен с C_1 - C_6 -алкил, ацил или халоген, или $COOR^1$,

R^1 и R^2 означават независимо един от друг водород, алкил или бензил,

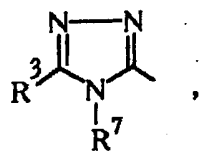
R^7 е водород, алкил или циклоалкил и

X е N или CH .

6. Съединения съгласно претенция 5, в които R^3 до R^6 означават независимо един от друг H, C_1 - C_6 -алкил, OR^1 , NR^1R^2 , фенил, в даден случай заместен с C_1 - C_6 -алкил, ацил или халоген, или халоген, при които R^1 и R^2 имат посочените по-горе значения, R^7 е водород или алкил и X е N.

7. Съединения съгласно претенция 6, в които Ag^1 означава пиримидинил, който в даден случай е заместен с хидроксил, O-алкил или O-бензил.

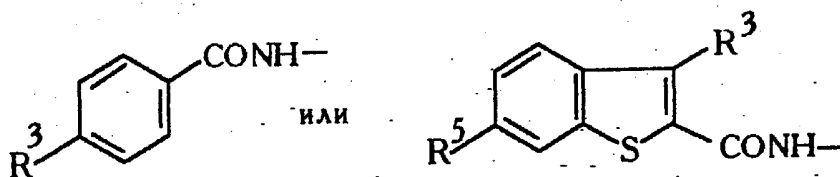
8. Съединения съгласно претенция 6, в които Ag^1 означава:



в която R^3 означава NR^1R^2 , при което R^1 и R^2 имат посочените в претенция 5 значения, и R^7 е водород или алкил.

9. Съединения съгласно претенция 6, в които Ag^1 означава триадиазол, който в даден случай е заместен с NR^1R^2 , при което R^1 и R^2 имат посочените в претенция 5 значения.

10. Съединения съгласно претенция 6, в които Ag^1 означава:



в които R^3 и R^5 независимо един от друг означават водород или халоген, алкил или фенил.

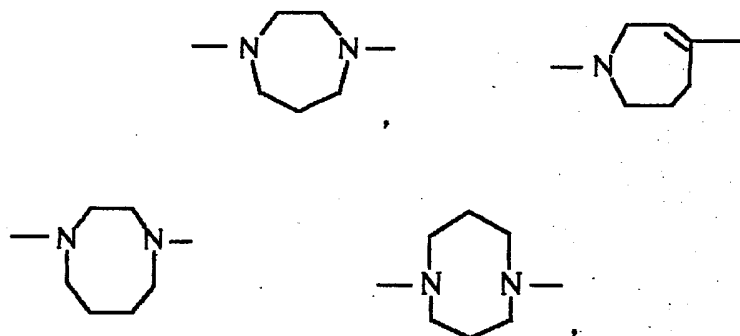
11. Съединения, съгласно претенции от 1 до 10 с формула I, в която A означава -Z- C_3 - C_6 -алкилен, по-специално

-Z- CH_2 - CH_2 - CH_2 -, -Z- CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -, -Z- CH_2 -CH=CH CH_2 -,

Z- CH_2 -C(CH $_3$)=CH CH_2 -, -Z- CH_2 -C(=CH $_2$) CH_2 -,

-Z-CH₂-CH(CH₃)CH₂- или -Z-C₇-C₁₀-алкиленов остатък с права въглеродна верига, при което Z е свързан с Ar¹ и означава CH₂, O или S.

12. Съединения, съгласно претенции от 1 до 11 с формула I, в която B означава:



13. Съединения съгласно претенции от 1 до 12 с формула I, в която Ar² означава фенил, пиридинил или пиримидинил, който в даден случай има един или два заместителя, които независимо един от друг са избрани от C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкинил, халоген, циано, халогеналкил, O-алкил, нитро, фенил, пиролил, имидазолил, пиазолил, тиенил, циклопентил и циклохексил.

14. Съединения съгласно претенция 13 с формула I, в която заместителите, независимо един от друг са избрани от C₁-C₆-алкил, нитро и халогеналкил, по-специално CF₃, CHF₂ и CF₂Cl.

15. Фармацевтично средство, характеризиращо се с това, че съдържа най-малко едно съединение съгласно претенции от 1 до 15, в даден случай заедно с физиологично приемливи носители и/или помощни вещества.

16. Използване на най-малко едно съединение съгласно претенции 1 до 15 за получаване на фармацевтични средства за лечение на заболявания, които се лекуват с допамин-D₃-рецепторни антагонисти, съответно агонисти.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б