



(51) МПК
C07H 17/08 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013142898/04, 20.02.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 20.02.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 21.02.2011 JP 2011-034578

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2015 Бюл. № 9

(45) Опубликовано: 10.10.2016 Бюл. № 28

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: EA 002440 B1, 25.04.2002. RU 2144541 C1, 20.01.2000. RU 2192427 C2, 10.11.2002. WO 9950276 A1, 07.10.1999. WO 2008106224 A1, 04.09.2008.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 23.09.2013

(86) Заявка РСТ:
 JP 2012/054677 (20.02.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2012/115256 (30.08.2012)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры"

(72) Автор(ы):

СУГИМОТО Томохиро (JP),
 САСАМОТО Наоки (JP),
 КУРОСАКА Дзун (JP),
 ХАЯСИ Масато (JP),
 ЯМАМОТО Канако (JP),
 КАСИМУРА Масато (JP),
 УСИКИ Ясунобу (JP),
 ОГИТА Харухиса (JP),
 МИУРА Томоаки (JP),
 КАНЕМОТО Кенити (JP),
 КУМУРА Коу (JP),
 ЙОСИДА Сатоси (JP),
 ТАМУРА Кейдзи (JP),
 СИТАРА Еики (JP)

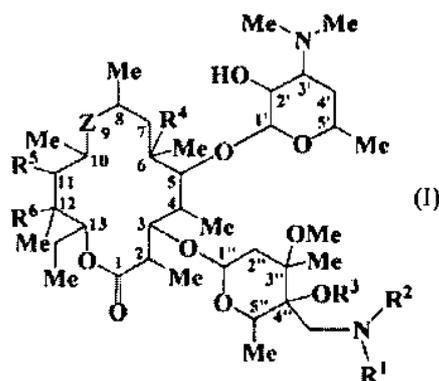
(73) Патентообладатель(и):

МЕЙДЗИ СЕЙКА ФАРМА КО., ЛТД. (JP),
 ТАЙСО ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.
 (JP)

(54) МАКРОЛИДНОЕ ПРОИЗВОДНОЕ, ЗАМЕЩЕННОЕ ПО С-4"-ПОЛОЖЕНИЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению формулы (I) и его фармацевтически приемлемым солям



где Me представляет собой метильную группу, R¹ представляет собой атом водорода, C₁₋₆алкильную группу (C₁₋₆алкильная группа может быть замещена одним заместителем, выбранным из гидроксигруппы, C₁₋₆алкоксигруппы, диC₁₋₆алкиламиногруппы и группы, представленной формулой -NR⁷⁸COR⁷⁹ или формулой -NR⁸⁰SO₂R⁸¹, где R⁷⁸ и R⁸⁰ представляют собой атом водорода и R⁷⁹ и R⁸¹, которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу) или C₁₋₆алкилсульфонильную группу, R² представляет собой атом водорода, 4-8-членную насыщенную гетероциклическую группу с одним гетероатомом, выбранным из атома азота (насыщенная гетероциклическая группа может быть замещена одним заместителем, выбранным из фенилC₁₋₆алкильной группы и C₁₋₆алкильной группы), C₁₋₆алканоильную группу (C₁₋₆алканоильная группа может быть замещена аминогруппой или диC₁₋₆алкиламиногруппой) или C₁₋₆алкильную группу, которая может быть

замещена 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей 1, или R¹ и R² могут быть объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-8-членной насыщенной азотсодержащей гетероциклической группы, которая может дополнительно содержать 1 гетероатом, выбранный из атома азота (насыщенная азотсодержащая гетероциклическая группа может быть замещена 1 заместителем, выбранным из гидроксигруппы, аминогруппы, диC₁₋₆алкиламиногруппы и C₁₋₆алкильной группы (C₁₋₆алкильная группа может быть замещена диC₁₋₆алкиламиногруппой)). Значения других заместителей представлены в формуле изобретения. Изобретение также относится к лекарственному средству в качестве макролидного антибиотика для профилактики и/или терапевтического лечения различных микробных инфекционных заболеваний, содержащему в качестве активного ингредиента соединение изобретения, и к соединению формулы (VIII). Технический результат: получены новые соединения, обладающие сильной антибактериальной активностью. 3 н. и 17 з.п. ф-лы, 22 табл., 576 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07H 17/08 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2013142898/04, 20.02.2012

(24) Effective date for property rights:
20.02.2012

Priority:

(30) Convention priority:
21.02.2011 JP 2011-034578

(43) Application published: 27.03.2015 Bull. № 9

(45) Date of publication: 10.10.2016 Bull. № 28

(85) Commencement of national phase: 23.09.2013

(86) PCT application:
JP 2012/054677 (20.02.2012)(87) PCT publication:
WO 2012/115256 (30.08.2012)Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

SUGIMOTO Tomokhiro (JP),
SASAMOTO Naoki (JP),
KUROSAKA Dzun (JP),
KHAYASI Masato (JP),
YAMAMOTO Kanako (JP),
KASIMURA Masato (JP),
USIKI Yasunobu (JP),
OGITA KHarukhisa (JP),
MIURA Tomoaki (JP),
KANEMOTO Keniti (JP),
KUMURA Kou (JP),
JOSIDA Satoshi (JP),
TAMURA Kejzdi (JP),
SITARA Eiki (JP)

(73) Proprietor(s):

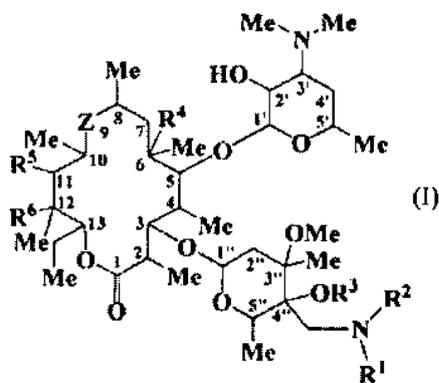
MEJDZI SEJKA FARMA KO., LTD. (JP),
TAJSO FARMASYUTIKAL KO., LTD. (JP)

(54) C-4" POSITION SUBSTITUTED MACROLIDE DERIVATIVE

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof



where Me denotes a methyl group, R¹ is a hydrogen atom, C₁₋₆alkyl group (C₁₋₆alkyl group can be substituted with one substitute selected from hydroxy

group, C₁₋₆alkoxy group, diC₁₋₆alkylamino group and group, presented by formula -NR⁷⁸COR⁷⁹ or formula -NR⁸⁰SO₂R⁸¹, where R⁷⁸ and R⁸⁰ represent a hydrogen atom and R⁷⁹ and R⁸¹, which can be identical or different, denote a hydrogen atom or C₁₋₆alkyl group) or C₁₋₆alkylsulphonyl group, R² represents a hydrogen atom, 4-8-member saturated heterocyclic group with one heteroatom selected from nitrogen atoms (saturated heterocyclic group can be substituted with one substitute selected from phenyl C₁₋₆alkyl group and C₁₋₆alkyl group), C₁₋₆alkanoyl group (C₁₋₆alkanoyl group can be substituted with an amino group or diC₁₋₆alkylamino group) or C₁₋₆alkyl group which can be substituted with 1-3 substitutes selected from a group of substitutes 1, or R¹ and R² may be combined together with a nitrogen atom to which they are bonded to form a 4-8-member saturated nitrogen-containing heterocyclic group, which

can additionally contain 1 heteroatom selected from a nitrogen atom (saturated nitrogen-containing heterocyclic group can be substituted with 1 substitute selected from hydroxy group, amino group, diC₁₋₆alkylamino group and C₁₋₆alkyl group (C₁₋₆alkyl group can be substituted with diC₁₋₆alkylamino group)). Values of other substitutes are given in patent claim.

Invention also relates to a medicinal agent as a macrolide antibiotic for prevention and/or therapeutic treatment of various microbial infectious diseases, containing disclosed compound as an active ingredient, and to a compound of formula (VIII).

EFFECT: technical result is obtaining novel compounds having strong antibacterial activity.

20 cl, 22 tbl, 576 ex

R U 2 5 9 9 7 1 8 C 2

R U 2 5 9 9 7 1 8 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новому антибиотику, характеризующемуся подобной эритромицину структурой. Более конкретно, настоящее изобретение относится к макролидному соединению, содержащему в 4''-положении кладинозы метильную группу, замещенную содержащим атом азота заместителем, и к промежуточному продукту его синтеза.

Предпосылки создания настоящего изобретения

Эритромицин А представляет собой антибиотик, который широко использовался в качестве терапевтического средства для лечения инфекционных заболеваний, вызванных грамположительными бактериями, микоплазмами и т.п. Однако эритромицин характеризуется недостаточно устойчивой фармакокинетикой вследствие его расщепления желудочным соком. Поэтому были исследованы производные эритромицина, обладающие большей устойчивостью к кислотам. В результате были разработаны обладающие стабильной фармакокинетикой макролиды, такие как кларитромицин, азитромицин (патентные документы 1 и 2) и рокситромицин. Указанные макролидные средства применялись в терапии респираторных инфекционных заболеваний у амбулаторных пациентов, а потому требуется, чтобы они обладали мощной антибактериальной активностью, особенно в отношении пневмококков, стрептококков и *Haemophilus influenzae*, которые часто выделяются в клинике. Кроме того, поскольку у пациентов с приобретенной пневмонией очень часто выделялись резистентные к макролидам пневмококки, крайне важным считается тот факт, что они эффективны в отношении резистентных пневмококков.

В результате различных исследований в течение последних лет, Agouridas et al. в 1995 году обнаружили НМR3647 (телитромицин, патентный документ 3), а затем Or et al. в 1998 году обнаружили АВТ-773 (цетромицин, патентный документ 4), в качестве макролидов, эффективных в отношении как резистентных к эритромицину пневмококков, так и резистентных к эритромицину стрептококков. Затем сообщалось о 2-фторкетолиде (патентный документ 5), эффективность которого была еще более усилена.

Однако большая часть макролидных соединений, содержащих в 4''-положении кладинозы метильную группу, замещенную содержащим атом азота заместителем, представляют собой соединения азалидного типа, структурно характеризующиеся наличием атома азота в лактоновом кольце (патентный документ 6), и почти не сообщалось о соединениях, характеризующихся структурой, отличной от азалидной.

Документы предшествующего уровня техники

Патентные документы

Патентный документ 1: Патент США № 4474768

Патентный документ 2: Патент США № 4517359

Патентный документ 3: EP 680967

Патентный документ 4: WO 98/09978

Патентный документ 5: WO 02/32919

Патентный документ 6: WO 98/56801

Раскрытие настоящего изобретения

Цель, поставленная в настоящем изобретении

Целью настоящего изобретения является предоставление структурно нового соединения, которое является эффективным в отношении резистентных к эритромицину бактерий (например, резистентные пневмококки, стрептококки и микоплазмы), а также в отношении бактерий, традиционно чувствительных к эритромицину.

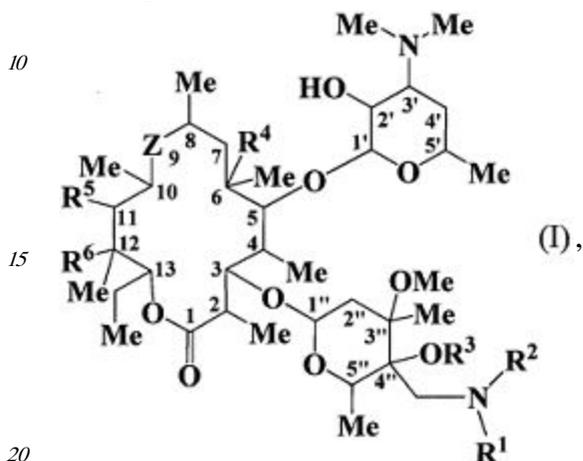
Средства достижения поставленной цели

Авторы настоящего изобретения провели различные исследования новых макролидных соединений, и в результате обнаружили, что описанные ниже соединения обладают улучшенной антибактериальной активностью, оформив тем самым настоящее изобретение.

Таким образом, настоящее изобретение предоставляет:

(1) Соединение, представленное следующей формулой (I):

Формула 1



где в формуле

Me представляет собой метильную группу,

R^1 представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу (C_{1-6} алкильная группа может быть замещена одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксигруппы, C_{1-6} алкоксигруппы, аминогруппы, C_{1-6} алкиламиногруппы и группы, представленной формулой $-NR^{78}COR^{79}$ или формулой $-NR^{80}SO_2R^{81}$, где R^{78} и R^{80} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкильную

группу, и где R^{79} и R^{81} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой C_{1-6} алкильную группу) или C_{1-6} алкилсульфонильную группу,

R^2 представляет собой атом водорода, 4-8-членную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа может быть замещена одним или двумя заместителями, выбранными из C_{7-12} аралкильной группы и C_{1-6} алкильной группы),

C_{1-6} алканоильную группу (C_{1-6} алканоильная группа может быть замещена аминогруппой или C_{1-6} алкиламиногруппой) или C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей 1, или

R^1 и R^2 могут быть объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-8-членной насыщенной азотсодержащей гетероциклической группы (насыщенная азотсодержащая гетероциклическая группа может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, аминогруппы, C_{1-6} алкиламиногруппы и C_{1-6} алкильной группы (C_{1-6} алкильная группа может быть замещена аминогруппой или C_{1-6} алкиламиногруппой)),

группа заместителей 1 представляет собой группу, состоящую из C_{1-6} алкилсульфонильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы, C_{3-6} циклоалкильной группы, гидроксигруппы, фенильной группы (фенильная группа может быть замещена 1-3

C_{1-6} -алкоксигруппами), 4-8-членной насыщенной гетероциклической группы (насыщенная гетероциклическая группа может быть замещена 1-3 C_{1-6} -алкильными группами), и группу, представленную формулой $-CONR^7R^8$, формулой $-SO_2NR^9R^{10}$, формулой $-NR^{11}COR^{12}$, формулой $-NR^{13}CO_2R^{14}$, формулой $-NR^{15}SO_2R^{16}$ или формулой $-NR^{17}R^{18}$, $R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}$ и R^{15} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода или C_{1-6} -алкильную группу,

R^{12} представляет собой фенильную группу (фенильная группа может быть замещена 1-3 C_{1-6} -алкоксигруппами),

R^{16} представляет собой C_{1-6} -алкильную группу или фенильную группу (фенильная группа может быть замещена 1-3 C_{1-6} -алкоксигруппами),

R^{17} и R^{18} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода, C_{1-6} -алкильную группу (C_{1-6} -алкильная группа может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, C_{1-6} -алкоксигруппы и C_{3-6} -циклоалкильной группы), C_{2-6} -алкенильную группу, C_{3-6} -циклоалкильную группу, C_{1-6} -алканоильную группу, C_{7-12} -аралкильную группу (C_{7-12} -аралкильная группа может быть замещена 1-3 C_{1-6} -алкоксигруппами) или гетероаралкильную группу (гетероаралкильная группа может быть замещена 1-3 C_{1-6} -алкоксигруппами), или

R^{17} и R^{18} могут быть объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-8-членной насыщенной азотсодержащей гетероциклической группы, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей 2, или 6-членной частично насыщенной азотсодержащей гетероциклической группы, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей 2,

группа заместителей 2 представляет собой группу, состоящую из гидроксигруппы, C_{1-6} -алкоксигруппы, оксогруппы, C_{1-6} -алкоксииминогруппы, аминогруппы, C_{1-6} -алкиламиногруппы, группы, представленной формулой $-CONR^{19}R^{20}$ (R^{19} и R^{20} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода или C_{1-6} -алкильную группу), C_{1-6} -галогеналкильной группы и C_{1-6} -алкильной группы (C_{1-6} -алкильная группа может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, C_{1-6} -алкоксигруппы, аминогруппы и C_{1-6} -алкиламиногруппы),

R^3 представляет собой атом водорода, или

R^3 и R^1 могут быть объединены вместе с образованием карбонильной группы,

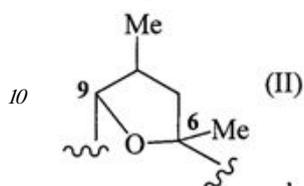
R^4 представляет собой гидроксигруппу, C_{1-6} -алкоксигруппу или группу, представленную формулой $OCOR^{21}R^{22}$ (R^{21} и R^{22} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода, C_{1-6} -алкильную группу или C_{2-6} -алкенильную группу, замещенную одной гетероарильной группой),

Z представляет собой группу, представленную формулой CHR^{23} (R^{23} представляет собой гидроксильную группу или аминогруппу), формулой $C(=O)$ или формулой $C(=N-OR^{24})$,

R^{24} представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу (C_{1-6} алкильная группа может быть замещена C_{1-6} алкоксигруппой, аминогруппой или C_{1-6} алкиламиногруппой) или 4-8-членную насыщенную гетероциклическую группу, или

5 R^4 и Z могут быть объединены вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием циклической структуры, представленной формулой (II):

Формула 2



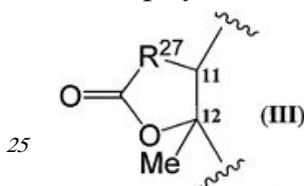
R^5 представляет собой гидроксигруппу, C_{1-6} алкоксигруппу или группу,

15 представленную формулой $CONR^{25}R^{26}$ (R^{25} и R^{26} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу),

R^6 представляет собой атом водорода или гидроксигруппу, или

20 R^5 и R^6 могут быть объединены вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием циклической структуры, представленной формулой (III):

Формула 3



R^{27} представляет собой атом кислорода или группу, представленную формулой CHR^{28} или формулой NR^{29} ,

30 R^{28} представляет собой атом водорода, цианогруппу или C_{1-6} алкилсульфанильную группу (C_{1-6} алкилсульфанильная группа может быть замещена гетероарильной группой, которая может быть замещена одной аминогруппой),

35 R^{29} представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, C_{1-6} алкоксигруппу (C_{1-6} алкоксигруппа может быть замещена фенильной группой), 4-8-членную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа может быть замещена C_{1-6} алкилсульфонильной группой или дифенилметильной группой),

группу, представленную формулой $-NR^{30}R^{31}$, формулой $-NR^{32}CSNR^{33}R^{34}$, формулой

40 $-NR^{32}CO_2R^{35}$, формулой $-NR^{32}COR^{36}$, формулой $-NR^{32}SO_2R^{37}$, формулой

$-NR^{32}CONR^{38}R^{39}$, формулой $-NR^{32}SO_2NR^{40}R^{41}$ или формулой $-N=C-NR^{42}R^{43}$, или C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей 3,

45 R^{30} и R^{31} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (C_{1-6} алкильная группа может быть замещена C_{1-6} алкилсульфонильной группой, фенильной группой или гетероарильной группой),

$R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{37}, R^{40}, R^{41}, R^{42}$ и R^{43} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу,

R^{35} представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу или C_{7-12} аралкильную группу,

R^{36} представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу (C_{1-6} алкильная группа может быть замещена C_{1-6} алкилсульфонильной группой) или C_{7-12} аралкильную группу,

R^{38} и R^{39} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу (C_{1-6} алкильная группа может быть замещена C_{3-6} циклоалкильной группой), C_{2-6} алкильную группу, C_{7-12} аралкильную группу (C_{7-12} аралкильная группа может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, C_{1-6} алкильной группы и C_{1-6} алкоксигруппы) или гетероаралкильную группу,

группа заместителей 3 представляет собой группу, состоящую из гидроксигруппы, C_{1-6} алкоксигруппы, C_{3-6} циклоалкильной группы, C_{1-6} алкилсульфанильной группы, C_{1-6} алкилсульфинильной группы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы, фенильной группы, феноксигруппы, бензилоксигруппы, фенилсульфанильной группы, фенилсульфонильной группы, цианогруппы, C_{7-12} аралкильной группы, 4-8-членной насыщенной гетероциклической группы (насыщенная гетероциклическая группа может быть замещена C_{1-6} алкилсульфонильной группой или дифенилметильной группой),

гетероарильной группы (гетероарильная группа может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из C_{1-6} алкильной группы, C_{7-12} аралкильной группы, фенильной группы и гетероарильной группы) и группы, представленной формулой $-NR^{44}CO_2R^{45}$, формулой $-OSO_2NR^{46}R^{47}$, формулой $-NR^{49}SO_2NR^{50}R^{51}$, формулой $-CONR^{52}SO_2NR^{53}R^{54}$; формулой $-OCONR^{55}R^{56}$, формулой $-NR^{57}COR^{58}$, формулой $-CONR^{59}R^{60}$, формулой $-NR^{61}CONR^{62}R^{63}$, формулой $-OCOR^{64}$, формулой $-SO_2NR^{65}R^{66}$, формулой $-NR^{67}SO_2R^{68}$, формулой $-NR^{69}R^{70}$ или формулой $CONR^{71}SO_2R^{72}$,

$R^{44} - R^{57}, R^{61}, R^{67}, R^{71}$ и R^{72} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу,

R^{58} представляет собой C_{1-6} алкильную группу, C_{1-6} галогеналкильную группу или фенильную группу,

R^{59} и R^{60} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу, фенильную группу, C_{7-12} аралкильную группу или гетероаралкильную группу,

R^{62} и R^{63} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (C_{1-6} алкильная группа может быть замещена аминогруппой или C_{1-6} алкиламиногруппой),

R^{64} представляет собой C_{1-6} алкильную группу или фенильную группу,

R^{65} и R^{66} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу или фенильную группу,

R^{68} представляет собой C_{1-6} алкильную группу, C_{1-6} галогеналкильную группу, C_{3-6} циклоалкильную группу, фенильную группу (фенильная группа может быть

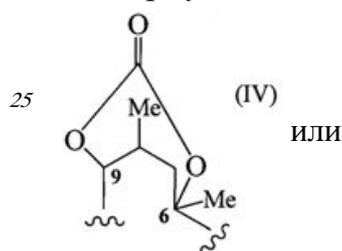
5 C_{1-6} алкилсульфонильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы, цианогруппы и карбоксигруппы) или гетероарильную группу, которая может быть замещена 1-3 C_{1-6} алкильными группами,

10 R^{69} и R^{70} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу, фенильную группу, гетероарильную группу, которая может быть замещена одной цианогруппой, C_{7-12} аралкильную группу или гетероаралкильную группу, или

15 R^{69} и R^{70} могут быть объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-8-членной насыщенной азотсодержащей гетероциклической группы (насыщенная азотсодержащая гетероциклическая группа может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из C_{1-6} алкильной группы и оксогруппы),

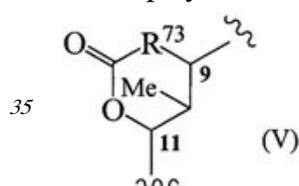
20 если R^{27} представляет собой атом кислорода, то R^4 и Z могут быть объединены вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием циклической структуры, представленной формулой (IV):

Формула 4



30 R^5 и Z могут быть объединены вместе с получением циклической структуры, представленной формулой (V):

Формула 5

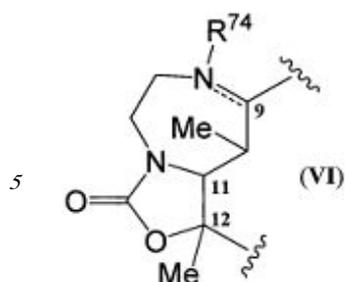


R^{73} представляет собой атом кислорода или группу, представленную формулой NH, или

40 R^5 , R^6 и Z могут быть объединены вместе с получением циклической структуры, представленной формулой (VI):

Формула 6

45



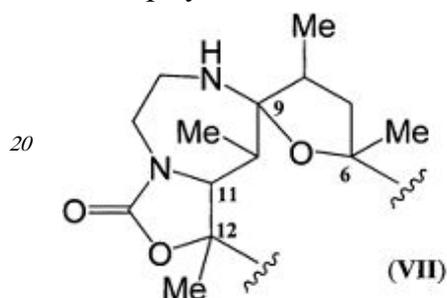
двойная связь, содержащая прерывистую линию, представляет собой простую связь или двойную связь,

и

R^{74} существует только если двойная связь, содержащая прерывистую линию, представляет собой простую связь с наличием атома водорода, или

15 R^5 , R^6 , Z и R^4 могут быть объединены вместе с получением циклической структуры, представленной формулой (VII):

Формула 7



25 при условии, что если R^1 и R^3 оба представляют собой атомы водорода, R^4 представляет собой метокси группу, Z представляет собой группу, представленную формулой $C(=O)$, и R^5 и R^6 оба представляют собой гидроксигруппы, то R^2 не представляет собой 2-аминоэтильную группу, 2-(N-2-метоксибензиламино)этильную группу или 2-(N-изобутил-N-метоксибензиламино)этильную группу, или его соль, или его гидрат или сольват.

В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления вышеупомянутого изобретения, предоставлены:

35 (2) Упомянутое выше соединение согласно пункту (1) или его соль, или его гидрат или сольват, где R^1 представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу или C_{1-6} алкилсульфонильную группу,

40 R^2 представляет собой 4-8-членную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа может быть замещена одним или двумя заместителями, выбранными из C_{7-12} аралкильной группы и C_{1-6} алкильной группы), C_{1-6} алканоильную группу (C_{1-6} алканоильная группа может быть замещена аминогруппой или C_{1-6} алкиламиногруппой) или C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей 1, или R^1 и R^2 могут быть объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-8-членной насыщенной азотсодержащей гетероциклической группы (насыщенная азотсодержащая гетероциклическая группа может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, аминогруппы, C_{1-6} алкиламиногруппы

45

и C_{1-6} -алкильной группы (C_{1-6} -алкильная группа может быть замещена аминогруппой или C_{1-6} -алкиламиногруппой)), и

R^{38} и R^{39} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода, C_{1-6} -алкильную группу (C_{1-6} -алкильная группа может быть замещена C_{3-6} -циклоалкильной группой), C_{7-12} -аралкильную группу (C_{7-12} -аралкильная группа может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, C_{1-6} -алкильной группы и C_{1-6} -алкоксигруппы) или гетероаралкильную группу;

(3) Упомянутое выше соединение согласно пунктам (1) или (2) или его соль, или его гидрат или сольват, где R^2 представляет собой C_{1-6} -алкильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей 1;

(4) Упомянутое выше соединение согласно пунктам (1) или (2) или его соль, или его гидрат или сольват, где R^2 представляет собой C_{1-6} -алкильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей 4, и группа заместителей 4 представляет собой группу, состоящую из гидроксигруппы и группы, представленной формулой $-NR^{17}R^{18}$;

(5) Упомянутое выше соединение согласно пункту (4) или его соль, или его гидрат или сольват, где R^{17} и R^{18} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода или C_{1-6} -алкильную группу (C_{1-6} -алкильная группа может быть замещена C_{3-6} -циклоалкильной группой);

(6) Упомянутое выше соединение согласно любому из пунктов (1)-(5) или его соль, или его гидрат или сольват, где R^5 и R^6 образуют вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, циклическую структуру, представленную формулой (III);

(7) Упомянутое выше соединение согласно пункту (6) или его соль, или его гидрат или сольват, где R^{27} представляет собой группу, представленную формулой NR^{29} ;

(8) Упомянутое выше соединение согласно пункту (7) или его соль, или его гидрат или сольват, где R^{29} представляет собой атом водорода, группу, представленную формулой $-NR^{30}R^{31}$, формулой $-NR^{32}CO_2R^{35}$, формулой $-NR^{32}SO_2R^{37}$, формулой $-NR^{32}CONR^{38}R^{39}$ или формулой $-NR^{32}SONR^{40}R^{41}$, или C_{1-6} -алкильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей 3;

(9) Упомянутое выше соединение согласно пункту (7) или его соль, или его гидрат или сольват, где R^{29} представляет собой C_{1-6} -алкильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей 5, и группа заместителей 5 представляет собой группу, состоящую из гидроксигруппы, C_{1-6} -алкилсульфонильной группы, 4-8-членной насыщенной гетероциклической группы (насыщенная гетероциклическая группа может быть замещена C_{1-6} -алкилсульфонильной группой) и группы, представленной формулой $-OSO_2NR^{46}R^{47}$, формулой $-NR^{49}SO_2NR^{50}R^{51}$, формулой $-CONR^{59}R^{60}$, формулой $-SO_2NR^{65}R^{66}$, формулой $-NR^{67}SO_2R^{68}$ или формулой $-NR^{69}R^{70}$;

(10) Упомянутое выше соединение согласно пункту (7) или его соль, или его гидрат

или сольват, где R^{29} представляет собой C_{1-6} алкильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей б, и группа заместителей б представляет собой группу, состоящую из C_{1-6} алкилсульфонильной группы и группы, представленной формулой $-OSO_2NR^{46}R^{47}$, формулой $-SO_2NR^{65}R^{66}$ или формулой $-NR^{67}SO_2R^{68}$;

(11) Упомянутое выше соединение согласно пункту (7) или его соль, или его гидрат или сольват, где R^{29} представляет собой C_{1-6} алкильную группу, замещенную C_{1-6} алкилсульфонильной группой;

(12) Упомянутое выше соединение согласно любому из пунктов (1)-(11) или его соль, или его гидрат или сольват, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкильную группу;

(13) Упомянутое выше соединение согласно любому из пунктов (1)-(12) или его соль, или его гидрат или сольват, где R^4 представляет собой гидроксигруппу или C_{1-6} алкоксигруппу;

(14) Упомянутое выше соединение согласно любому из пунктов (1)-(12) или его соль, или его гидрат или сольват, где R^4 представляет собой метоксигруппу;

(15) Упомянутое выше соединение согласно любому из пунктов (1)-(14) или его соль, или его гидрат или сольват, где R^3 представляет собой атом водорода;

(16) Упомянутое выше соединение согласно любому из пунктов (1)-(15) или его соль, или его гидрат или сольват, где Z представляет собой группу, представленную формулой $C(=O)$, или группу, представленную формулой $C(=N-OR^{24})$; и

(17) Упомянутое выше соединению согласно любому из пунктов (1)-(15) или его соль, или его гидрат или сольват, где Z представляет собой группу, представленную формулой $C(=O)$.

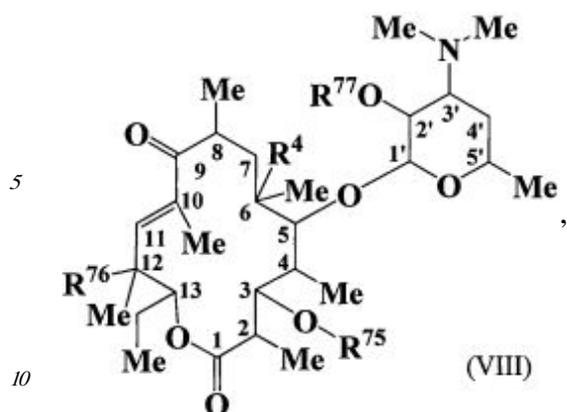
Согласно другому аспекту настоящего изобретения, предоставлены:

(18) Лекарственное средство, содержащее в качестве активного ингредиента вещество, выбранное из группы, состоящей из упомянутого выше соединения согласно любому из пунктов (1)-(17), его соли, его гидрата и сольвата; и

(19) Упомянутое выше лекарственное средство согласно пункту (18), которое используют для профилактического и/или терапевтического лечения инфекционного заболевания.

Кроме того, предоставлено соединение, представленное следующей формулой (VIII), или его соль, его гидрат или сольват, в качестве промежуточного соединения для получения упомянутого выше соединения согласно пункту (1) или его соли, или его гидрата или сольвата.

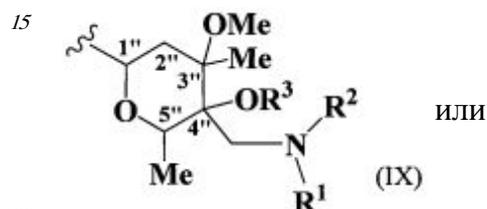
(20) Соединение, представленное следующей формулой (VIII):
Формула 8



где в формуле

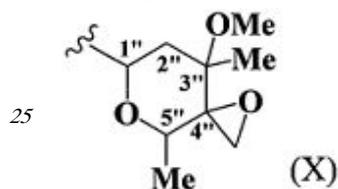
R^{75} представляет собой группу, представленную формулой (IX):

Формула 9



группу, представленную формулой (X):

Формула 10



R^{76} представляет собой гидроксигруппу или имидазолкарбонилксигруппу,

R^{77} представляет собой атом водорода или защитную группу гидроксигруппы, и

35 Me , R^1 , R^2 , R^3 и R^4 характеризуются теми же значениями, что и определенные в пункте 1,

или его соль, или его гидрат или сольват.

40 Согласно упомянутым выше предпочтительным вариантам осуществления изобретения согласно пункту (20), также предоставлены упомянутые ниже пункты (21) и (22):

(21) Упомянутое выше соединение согласно пункту (20) или его соль, или его гидрат или сольват, где R^1 представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу или C_{1-6} алкилсульфонильную группу,

45 R^2 представляет собой 4-8-членную насыщенную гетероциклическую группу (насыщенная гетероциклическая группа может быть замещена одним или двумя заместителями, выбранными из C_{7-12} аралкильной группы и C_{1-6} алкильной группы), C_{1-6} алканоильную группу (C_{1-6} алканоильная группа может быть замещена аминогруппой или C_{1-6} алкиламиногруппой) или C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей 1, или

R^1 и R^2 могут быть объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены,

с образованием 4-8-членной насыщенной азотсодержащей гетероциклической группы (насыщенная азотсодержащая гетероциклическая группа может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, аминогруппы, C₁₋₆алкиламиногруппы и C₁₋₆алкильной группы (C₁₋₆алкильная группа может быть замещена аминогруппой или C₁₋₆алкиламиногруппой)); и

(22) Упомянутое выше соединению согласно пунктам (20) или (21) или его соль, или его гидрат или сольват, где R⁷⁷ представляет собой триметилсилильную группу, триэтилсилильную группу, трет-бутилдиметилсилильную группу, ацетильную группу, пропионильную группу, бензоильную группу, бензилоксикарбонильную группу или трет-бутилоксикарбонильную группу.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения, предоставлен макролидный антибиотик, который содержит вещество, выбранное из группы, состоящей из соединения, представленного вышеупомянутой формулой (I), его физиологически приемлемой соли, его гидрата и сольвата. Настоящее изобретение также предоставляет лекарственное средство, предпочтительно, лекарственное средство для профилактического и/или терапевтического лечения инфекционного заболевания, содержащее в качестве активного ингредиента вещество, выбранное из группы, состоящей из соединения, представленного вышеупомянутой формулой (I), его физиологически приемлемой соли, его гидрата и сольвата.

Кроме того, настоящее изобретение предоставляет противомикробное средство, содержащее в качестве активного ингредиента вещество, выбранное из группы, состоящей из соединения, представленного вышеупомянутой формулой (I), его физиологически приемлемой соли, его гидрата и сольвата, и средство для профилактики и/или терапии инфекционного заболевания, содержащее в качестве активного ингредиента вещество, выбранное из группы, состоящей из соединения, представленного вышеупомянутой формулой (I), его физиологически приемлемой соли, его гидрата и сольвата.

В дополнение к этому, настоящее изобретение также обеспечивает использование вещества, выбранного из группы, состоящей из соединения, представленного вышеупомянутой формулой (I), его физиологически приемлемой соли, его гидрата и сольвата, для изготовления вышеупомянутого лекарственного средства, и способ профилактического и/или терапевтического лечения инфекционного заболевания, который предусматривает стадию введения млекопитающему, включая человека, эффективного количества вещества, выбранного из группы, состоящей из соединения, представленного вышеупомянутой формулой (I), его физиологически приемлемой соли, его гидрата и сольвата.

Эффект настоящего изобретения

Соединения согласно настоящему изобретению, их соли, сольваты и гидраты характеризуются антибактериальной активностью в отношении широкого спектра микроорганизмов, предпочтительно аэробных или анаэробных бактерий, таких как грамположительные или грамотрицательные бактерии, микоплазмы, хламидии и т.п., и, в частности, характеризуются тем, что также обладают улучшенной антибактериальной активностью в отношении резистентных к эритромицину бактерий (например, резистентные пневмококки, стрептококки и микоплазмы) и т.п., в отношении которых традиционные макролидные антибиотики не могут продемонстрировать значимую антибактериальную активность.

Наилучший способ осуществления настоящего изобретения

Согласно настоящему изобретению, обозначение «C_{x-y}» означает, что упомянутая после него группа содержит от x до y атомов углерода.

«Атом галогена» представляет собой фтор, хлор, бром или иод.

5 «Алкильная группа» представляет собой неразветвленную или разветвленную алкильную группу, и примеры включают в себя, например, метильную группу, этильную группу, n-пропильную группу, изопропильную группу, n-бутильную группу, 2-бутильную группу, трет-бутильную группу, n-пентильную группу, изопентильную группу, 1,1-диметилпропильную группу, n-гексильную группу, и т.п. В настоящем описании метильная группа иногда может быть обозначена как «Me».

10 «Алкенильная групп» представляет собой неразветвленную или разветвленную алкенильную группу, соответствующую вышеупомянутой «алкильной группе», содержащей одну или несколько двойных связей в произвольных положениях, и примеры включают в себя, например, винильную группу, 1-пропенильную группу, 2-пропенильную группу, 1-бутенильную группу, 1,3-бутадиенильную группу, 2-пентенильную группу, 3-пентенильную группу, 2-гексенильную группу, и т.п.

15 «Алкоксигруппа» представляет собой неразветвленную или разветвленную алкоксигруппу, и примеры включают в себя, например, метоксигруппу, этоксигруппу, 1-пропоксигруппу, изопропоксигруппу, 1-бутоксигруппу, 1-метил-1-пропоксигруппу, трет-бутоксигруппу, 1-пентилоксигруппу, и т.п.

20 «Алкоксииминогруппа» представляет собой неразветвленную или разветвленную алкоксииминогруппу, и примеры включают в себя, например, метоксииминогруппу, этоксииминогруппу, 1-пропоксииминогруппу, изопропоксииминогруппу, 1-бутоксииминогруппу, 1-метил-1-пропоксииминогруппу, трет-бутоксииминогруппу, 1-пентилоксииминогруппу, и т.п.

25 «Галогеналкильная группа» представляет собой алкильную группу, соответствующую вышеупомянутой «алкильной группе», в которой один или два или более атомов водорода замещены одним или двумя или более атомами галогена, и примеры включают в себя, например, фторметильную группу, дифторметильную группу, трифторметильную группу, 2,2,2-трифторэтильную группу, 2,2,2-трихлорэтильную группу, 30 пентафторэтильную группу, 3,3,3-трифторпропильную группу, перфторпропильную группу, 4-фторбутильную группу, 4-хлорбутильную группу, 4-бромбутильную группу, перфторгексильную группу, и т.п.

35 «Алкиламиногруппа» представляет собой группу, образованную связыванием одной или двух вышеупомянутых «алкильных групп» и аминогруппы, и примеры включают в себя, например, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, диэтиламиногруппу, N-этил-N-метиламиногруппу, и т.п.

40 «Алкилсульфанильная группа» представляет собой неразветвленную или разветвленную алкилсульфанильную группу, и примеры включают в себя, например, метилсульфанильную группу, этилсульфанильную группу, 1-пропилсульфанильную группу, изопропилсульфанильную группу, 1-бутилсульфанильную группу, 1-метил-1-пропилсульфанильную группу, трет-бутилсульфанильную группу, 1-пентилсульфанильную группу, и т.п.

45 «Алкилсульфинильная группа» представляет собой неразветвленную или разветвленную алкилсульфинильную группу, и примеры включают в себя, например, метилсульфинильную группу, этилсульфинильную группу, 1-пропилсульфинильную группу, изопропилсульфинильную группу, 1-бутилсульфинильную группу, 1-метил-1-пропилсульфинильную группу, трет-бутилсульфинильную группу, 1-пентилсульфинильную группу, и т.п.

«Алкилсульфонильная группа» представляет собой неразветвленную или разветвленную алкилсульфонильную группу, и примеры включают в себя, например, метилсульфонильную группу, этилсульфонильную группу, 1-пропилсульфонильную группу, изопропилсульфонильную группу, 1-бутилсульфонильную группу, 1-метил-1-пропилсульфонильную группу, трет-бутилсульфонильную группу, 1-пентилсульфонильную группу, и т.п.

Примеры «циклоалкильной группы» включают в себя, например, циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, и т.п.

«Аралкильная группа» представляет собой алкильную группу, соответствующую вышеупомянутой «алкильной группе», в которой один атом водорода замещен фенильной группой или нафтильной группой, и примеры включают в себя, например, бензильную группу, фенэтильную группу, нафтален-1-илметильную группу, нафтален-2-илметильную группу, и т.п.

«Гетероарильная группа» содержит от 1 до 4 атомов, произвольно выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы, в качестве составляющих кольцо атомов, и примеры включают в себя, например, пиридилльную группу, пиридазинильную группу, пиримидинильную группу, пиразинильную группу, хинолинилльную группу (например, 2-хинолинилльную группу, 3-хинолинилльную группу, 4-хинолинилльную группу, 5-хинолинилльную группу), изохинолинилльную группу, тиенилльную группу (например, 2-тиенилльную группу, 3-тиенилльную группу), пирролилльную группу (например, 1-пирролилльную группу, 2-пирролилльную группу, 3-пирролилльную группу), тиазолилльную группу (например, 2-тиазолилльную группу, 4-тиазолилльную группу, 5-тиазолилльную группу), изотиазолилльную группу (например, 3-изотиазолилльную группу, 4-изотиазолилльную группу, 5-изотиазолилльную группу), пиразолилльную группу (например, 1-пиразолилльную группу, 3-пиразолилльную группу, 4-пиразолилльную группу), имидазолилльную группу (например, 1-имидазолилльную группу, 2-имидазолилльную группу, 3-имидазолилльную группу), фурилльную группу (например, 2-фурилльную группу, 3-фурилльную группу), оксазолилльную группу (например, 2-оксазолилльную группу, 4-оксазолилльную группу, 5-оксазолилльную группу), изоксазолилльную группу (например, 3-изоксазолилльную группу, 4-изоксазолилльную группу, 5-изоксазолилльную группу), оксадиазолилльную группу (например, 1,2,3-оксадиазолилльную группу, 1,3,4-оксадиазолилльную группу), тиадиазолилльную группу (например, 1,2,3-тиадиазолилльную группу, 1,3,4-тиадиазолилльную группу), триазолилльную группу (например, 1,2,4-триазолилльную группу), тетразолилльную группу, бензофуранильную группу (например, 2-бензофуранильную группу, 3-бензофуранильную группу, 4-бензофуранильную группу, 5-бензофуранильную группу), бензотиенилльную группу (например, 2-бензотиенилльную группу, 3-бензотиенилльную группу, 4-бензотиенилльную группу, 5-бензотиенилльную группу), индолилльную группу (например, 2-индолилльную группу, 3-индолилльную группу, 4-индолилльную группу, 5-индолилльную группу), бензоксазолилльную группу (например, 2-бензоксазолилльную группу, 4-бензоксазолилльную группу, 5-бензоксазолилльную группу, 6-бензоксазолилльную группу), бензизоксазолилльную группу (например, 3-бензо[с]изоксазолилльную группу, 4-бензо[с]изоксазолилльную группу, 5-бензо[с]изоксазолилльную группу, 6-бензо[с]изоксазолилльную группу, 3-бензо[d]изоксазолилльную группу, 4-бензо[d]изоксазолилльную группу, 5-бензо[d]изоксазолилльную группу, 6-бензо[d]изоксазолилльную группу), индазолилльную группу (например, 3-индазолилльную группу, 4-индазолилльную группу, 5-индазолилльную группу, 6-индазолилльную группу), бензимидазолилльную группу (например, 2-бензимидазолилльную

группу, 4-бензимидазолильную группу, 5-бензимидазолильную группу, 6-бензимидазолильную группу), бензооксидазолильную группу (например, 4-бензо[1,2,5]оксидазолильную группу, 5-бензо[1,2,5]оксидазолильную группу, 4-бензо[1,2,3]оксидазолильную группу, 5-бензо[1,2,3]оксидазолильную группу),

5 бензотиадиазолильную группу (например, 4-бензо[1,2,5]тиадиазолильную группу, 5-бензо[1,2,5]тиадиазолильную группу, 4-бензо[1,2,3]тиадиазолильную группу, 5-бензо[1,2,3]тиадиазолильную группу), индолидинильную группу (например, 1-индолидинильную группу, 2-индолидинильную группу, 3-индолидинильную группу, 5-индолидинильную группу), тиенопиридильную группу (например, 2-тиено[2,3-b]

10 пиридильную группу, 3-тиено[2,3-b]пиридильную группу, 5-тиено[2,3-b]пиридильную группу, 6-тиено[2,3-b]пиридильную группу, 2-тиено[3,2-b]пиридильную группу, 3-тиено[3,2-b]пиридильную группу, 5-тиено[3,2-b]пиридильную группу, 6-тиено[3,2-b]пиридильную группу), пиразолопиридильную группу (например, 2-

15 пиразолопиридильную группу, 3-пиразолопиридильную группу, 5-пиразолопиридильную группу, 6-пиразолопиридильную группу), имидазопиридильную группу (например, 1-имидазо[1,5-a]пиридильную группу, 3-имидазо[1,5-a]пиридильную группу, 5-имидазо[1,5-a]пиридильную группу, 7-имидазо[1,5-a]пиридильную группу, 2-имидазо[1,2-a]

20 пиридильную группу, 3-имидазо[1,2-a]пиридильную группу, 5-имидазо[1,2-a]пиридильную группу, 7-имидазо[1,2-a]пиридильную группу), имидазопиразильную

25 группу (например, 1-имидазо[1,5-a]пиразильную группу, 3-имидазо[1,5-a]пиразильную группу, 5-имидазо[1,5-a]пиразильную группу, 8-имидазо[1,5-a]пиразильную группу, 2-имидазо[1,2-a]пиразильную группу, 3-имидазо[1,2-a]пиразильную группу, 5-имидазо[1,2-a]пиразильную группу, 8-имидазо[1,2-a]пиразильную группу),

30 пиразолопиримидильную группу (например, 2-пиразоло[1,5-a]пиримидильную группу, 3-пиразоло[1,5-a]пиримидильную группу, 5-пиразоло[1,5-a]пиримидильную группу, 6-пиразоло[1,5-a]пиримидильную группу, 2-пиразоло[1,5-c]пиримидильную группу, 3-

35 пиразоло[1,5-c]пиримидильную группу, 4-пиразоло[1,5-c]пиримидильную группу, 5-пиразоло[1,5-c]пиримидильную группу), триазолопиримидильную группу (например, 3-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиримидильную группу, 5-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиримидильную

40 группу, 6-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиримидильную группу, 3-[1,2,3]триазоло[1,5-c]пиримидильную группу, 4-[1,2,3]триазоло[1,5-c]пиримидильную группу, 5-[1,2,3]триазоло[1,5-c]пиримидильную группу, 2-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидильную группу, 5-[1,2,4]

45 триазоло[1,5-a]пиримидильную группу, 6-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидильную группу, 7-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидильную группу, 2-[1,2,4]триазоло[1,5-c]пиримидильную

50 группу, 5-[1,2,4]триазоло[1,5-c]пиримидильную группу, 7-[1,2,4]триазоло[1,5-c]пиримидильную группу, 8-[1,2,4]триазоло[1,5-c]пиримидильную группу), тиенотиенильную группу (например, 2-тиено[2,3-b]тиенильную группу, 3-тиено[2,3-b]тиенильную

55 группу, 2-тиено[3,2-b]тиенильную группу, 3-тиено[3,2-b]тиенильную группу), имидазотиазолильную группу (например, 2-имидазо[2,1-b]тиазолильную группу, 3-

60 имидазо[2,1-b]тиазолильную группу, 5-имидазо[2,1-b]тиазолильную группу, 2-имидазо[5,1-b]тиазолильную группу, 3-имидазо[5,1-b]тиазолильную группу, 5-имидазо[5,1-b]тиазолильную группу), и т.п.

«4-8-членная насыщенная гетероциклическая группа» представляет собой 4-8-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 атомов, произвольно

45 выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы (который может быть окислен), в качестве составляющих кольцо атомов, и могут иметь структуру с поперечными связями, и примеры включают в себя азетидинильную группу, оксэтанильную группу, пирролидинильную группу, имидазолидинильную группу,

пиразолидинильную группу, оксоланильную группу, тиоланильную группу, тетрагидротиенильную группу, диоксотетрагидротиенильную группу, изотиазолидинильную группу, диоксоизотиазолидинильную группу, оксазолидинильную группу, тиадиазолидинильную группу, диоксотиадiazолидинильную группу, 5 тетрагидропиранильную группу, тетрагидротиопиранильную группу, диоксотетрагидротиопиранильную группу, пиперидинильную группу, пиперазинильную группу, морфолинильную группу, тиоморфолинильную группу, диоксотиморфолинильную группу, 7-азабицикло[2.2.1]гептанильную группу, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанильную группу, и т.п. «4-8-членная насыщенная 10 гетероциклическая группа» может быть замещена оксогруппой, и примеры включают в себя, например, 2,5-диоксоимидазолидинильную группу, 2-оксооксазолидинильную группу и 2-оксоимидазолидинильную группу.

«4-8-членная насыщенная азотсодержащая гетероциклическая группа» представляет собой вышеупомянутую «4-8-членную насыщенную гетероциклическую группу», 15 содержащую по меньшей мере один атом азота в качестве составляющего кольца атома.

«6-членная частично насыщенная азотсодержащая гетероциклическая группа» представляет собой 6-членную частично насыщенную азотсодержащую гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 атомов азота в качестве составляющих 20 кольцо атомов, и примеры включают в себя, например, тетрагидропиридильную группу, и т.п.

«Гетероаралкильная группа» представляет собой алкильную группу, соответствующую вышеупомянутой «алкильной группе», в которой один атом водорода 25 замещен вышеупомянутой «гетероарильной группой». Примеры «гетероаралкильной группы» включают в себя, например, пиридилметильную группу, и т.п.

«Алканоильная группа» представляет собой группу, содержащую атом водорода или алкильную группу, связанную посредством карбонильной группы, и примеры 30 включают в себя, например, формильную группу, ацетильную группу, пропионильную группу, бутирильную группу, изобутирильную группу, пивалоильную группу, и т.п.

«Алкиленовая группа» представляет собой неразветвленную или разветвленную 35 алкиленовую группу, и примеры включают в себя, например, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-(\text{CH}_2)_6-$, и т.п.

В вышеупомянутой формуле (I) предпочтительные примеры R^1-R^6 и Z являются 40 следующими. Соединения, в которых один из R^1-R^6 и Z соответствует любому из представленных ниже предпочтительных примеров R^1-R^6 и Z, представляют собой предпочтительные соединения, а соединения с двумя или более примерами R^1-R^6 и Z представляют собой более предпочтительные соединения. Однако объем настоящего 45 изобретения не ограничивается следующими предпочтительными примерами.

Предпочтительно, если R^1 представляет собой C_{1-6} алкильную группу, и более предпочтительно, если R^1 представляет собой метильную группу.

Предпочтительно, если R^2 представляет собой C_{1-6} алкильную группу, замещенную 45 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей 1, более предпочтительно, если R^2 представляет собой C_{1-6} алкильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей 4, и еще более предпочтительно, если R^2

представляет собой C₁₋₆алкильную группу, замещенную группой, представленной формулой -NR¹⁷R¹⁸. В этом случае, предпочтительно, если R¹⁷ и R¹⁸, которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу (C₁₋₆алкильная группа может быть замещена C₃₋₆циклоалкильной группой).

Предпочтительно, если R³ представляет собой атом водорода.

Предпочтительно, если R⁴ представляет собой гидроксигруппу или C₁₋₆алкоксигруппу, и более предпочтительно, если R⁴ представляет собой метоксигруппу.

Предпочтительно, если R⁵ и R⁶ объединены вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием циклической структуры, представленной формулой (III). В этом случае, предпочтительно, если R²⁷ представляет собой группу, представленную формулой NR²⁹, и предпочтительно, если R²⁹ представляет собой атом водорода, группу, представленную формулой -NR³⁰R³¹, формулой -NR³²CO₂R³⁵, формулой -NR³²SO₂R³⁷, формулой -NR³²CONR³⁸R³⁹ или формулой -NR³²SO₂NR⁴⁰R⁴¹, или C₁₋₆алкильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей 3, более предпочтительно C₁₋₆алкильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей 5, еще более предпочтительно C₁₋₆алкильную группу, замещенную C₁₋₆алкилсульфонильной группой.

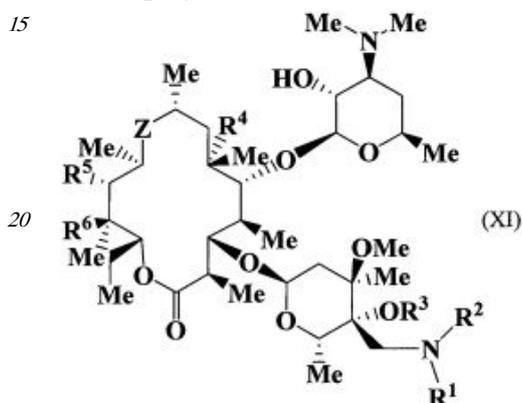
Предпочтительно, если Z представляет собой группу, представленную формулой C(=O).

Соль соединения, представленного вышеупомянутой формулой (I), может представлять собой кислотно-аддитивную соль или основно-аддитивную соль. Примеры кислотно-аддитивной соли включают в себя, например, соли кислоты, например, такой как уксусная кислота, пропионовая кислота, масляная кислота, муравьиная кислота, трифторуксусная кислота, малеиновая кислота, виннокаменная кислота, лимонная кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, этилянтарная кислота, лактобионовая кислота, глюконовая кислота, глюкогептоновая кислота, бензойная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, пара-толуолсульфоновая кислота, лаурилсерная кислота, яблочная кислота, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, адипиновая кислота, цистеин, N-ацетилцистеин, соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, иодистоводородная кислота, никотиновая кислота, щавелевая кислота, пикриновая кислота, тиоциановая кислота, ундекановая кислота, полимер акриловой кислоты и карбоксивиниловый полимер, и примеры основно-аддитивной соли включают в себя соли неорганического основания, такие как соли натрия, соли калия и соли кальция, соли органического амина, такого как морфолин и пиперидин, и соли аминокислот, однако указанными солями соли не ограничиваются. Среди них предпочтительными являются физиологически приемлемые соли.

Соединения согласно настоящему изобретению, представленные вышеупомянутой формулой (I), и их соли могут существовать в виде гидратов или произвольно выбранных сольватов, и такие гидраты и сольваты также подпадают под объем настоящего изобретения. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению, представленные вышеупомянутой формулой (I), содержат два или более асимметрических атомов углерода, и такие асимметрические атомы углерода могут

находиться в произвольно выбранных конфигурациях. Стереизомеры, такие как оптические изомеры и диастереоизомеры в чистом виде на основе таких асимметрических атомов углерода, произвольные смеси стереоизомеров, рацематов и т.п., охватываются объемом настоящего изобретения. Более того, соединения согласно настоящему изобретению, представленные вышеупомянутой формулой (I), могут содержать одну или несколько двойных связей, и также могут существовать их геометрические изомеры, возникающие по двойной связи или в кольцевой структуре. Следует понимать, что любые геометрические изомеры в чистом виде или произвольные смеси геометрических изомеров подпадают под объем настоящего изобретения. Ниже представлен один класс предпочтительных стереоизомеров. Однако соединения согласно настоящему изобретению не ограничиваются следующим конкретным типом стереоизомеров. Представленные в последующих структурных формулах конфигурации являются абсолютными конфигурациями, и представлены с обычными указателями.

Формула 11



Соединения согласно настоящему изобретению, представленные вышеупомянутой формулой (I), их соли, их гидраты и сольваты характеризуются улучшенной безопасностью. Безопасность может быть определена в различных тестах, например, в цитотоксическом тесте, тесте с hERG, тесте ингибирования активности цитохрома P-450 (CYP), и т.п.

Соединения согласно настоящему изобретению, представленные вышеупомянутой формулой (I), их соли, их гидраты и сольваты, характеризуются улучшенной метаболической стабильностью. Метаболическая стабильность может быть определена в различных тестах, например, в тесте метаболической стабильности к действию микросом гепатоцитов человека, и т.п.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы, например, следующими способами. Однако способы получения соединений согласно настоящему изобретению не ограничиваются представленными способами.

Хотя все соединения согласно настоящему изобретению являются новыми соединениями и не были описаны в литературе, они могут быть получены способами, описанными в литературе известными, или подобными способами. Примеры такой литературы включают в себя S.R. Sandler et al., Organic Functional Group Preparations, Academic Press Inc., New York and London, 1968; S.R. Wagner et al., Synthetic Organic Chemistry, John Wiley, 1961; R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 1989; L.A. Paquette et al., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, 1995; Compendium of Organic Synthetic Methods, и т.п.

Если не указано иное, то в последующих пояснениях термин «основание» означает, например, органическое основание (например, амин, такой как триэтиламин, диизопропилэтиламин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен, пиридин и 4-

диметиламинопиридин, алкоксид металла, такой как метоксид натрия, и т.п.) или неорганическое основание (например, карбонат щелочного металла, такой как карбонат натрия и карбонат калия, карбонат щелочноземельного металла, такой как карбонат кальция, гидроксид металла, такой как гидроксид натрия и гидроксид калия, и т.п.),
5 однако основание не ограничивается указанными основаниями.

Если не указано иное, то термин «растворитель» означает, например, полярный растворитель (например, воду, спиртовой растворитель, такой как метанол, и т.п.), инертный растворитель (например, галогенированный углеводородный растворитель, такой как хлороформ и хлористый метилен, эфирный растворитель, такой как
10 диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и диоксан, амидный растворитель, такой как диметилформамид и диметилацетамид, апротонный растворитель, такой как диметилсульфоксид и ацетонитрил, ароматический углеводородный растворитель, такой как толуол, углеводород, такой как циклогексан, и т.п.) или смешанные из них растворители, но растворитель не ограничивается указанными растворителями.

Если не указано иное, то «конденсирующий агент» означает, например, сложный эфир хлормуравьиной кислоты (например, изобутилхлорформиат, этилхлорформиат, метилхлорформиат, и т.п.), хлорангидрид (например, пивалоилхлорид, оксалилхлорид, 2,4,6-трихлорбензоилхлорид, и т.п.), агент дегидратации-конденсации (например, карбодиимидный реагент, такой как гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)
15 карбодиимида и дициклогексилкарбодиимид, 1,1'-карбонилдиимидазол, иодид 2-хлор-1-метилпиридиния, и т.п.), и т.п., но конденсирующий агент не ограничивается указанными агентами.

В последующих пояснениях R представляет собой атом водорода или защитную группу. В качестве защитной группы предпочтительными являются сильная защитная
25 группа, такая как триметилсилильная группа, триэтилсилильная группа и трет-бутилдиметилсилильная группа, ацильная защитная группа, такая как ацетильная группа, пропионильная группа и бензоильная группа, эфирная защитная группа, такая как бензильная группа, пара-метоксибензильная группа и 2-хлорбензильная группа, ацетальная защитная группа, такая как тетрагидропиранильная группа,
30 тетрагидрофуранильная группа и 1-этоксиэтильная группа, карбонатная защитная группа, такая как бензилоксикарбонильная группа и трет-бутилоксикарбонильная группа, и т.п., и более предпочтительные примеры включают в себя ацетильную группу, пропионильную группу, бензоильную группу, триметилсилильную группу и триэтилсилильную группу. Однако защитная группа не ограничивается
35 вышеупомянутыми защитными группами и включает в себя защитные группы, описанные в Protective Groups in Organic Synthesis (Third Edition, 1999, Ed. by p. G.M. Wuts, T. Green), и т.п.

Упомянутый в формулах соединений R может быть желаемым образом взаимно преобразован между атомом водорода и защитной группой способами, описанными
40 ниже. Однако способы преобразования не ограничиваются указанными способами.

Если R представляет собой ацильную защитную группу, то группа может быть преобразована в атом водорода следующим образом. Более конкретно, защитная группа может быть преобразована в атом водорода путем проведения реакции в спиртовом растворителе (например, предпочтительным является метанол) в присутствии
45 или в отсутствие основания (примеры включают в себя, например, 1,8-диазабицикло [5.4.0]-7-ундецен, и т.п.). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от 0°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения растворителя.

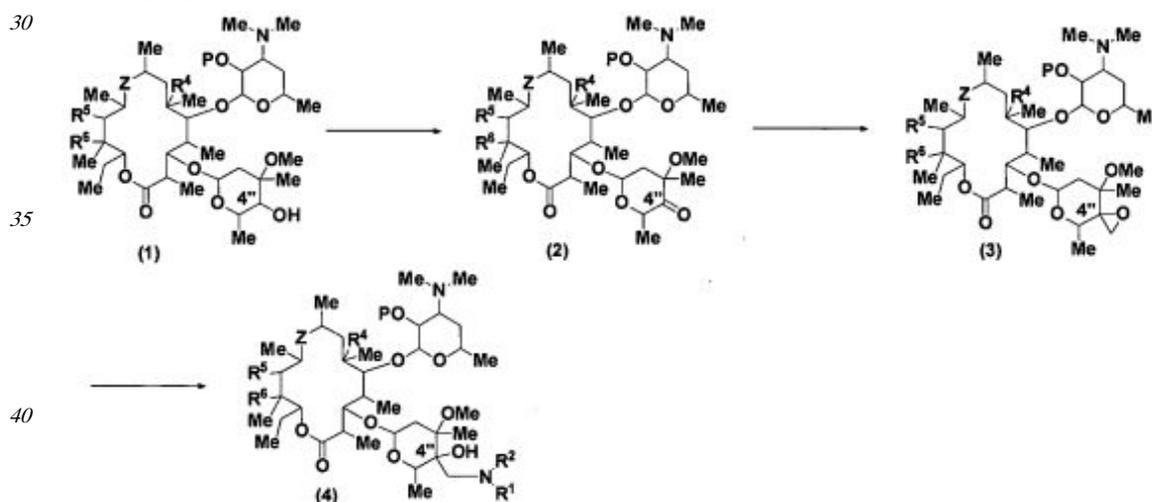
Если R представляет собой атом водорода, то атом водорода может быть преобразован в ацильную защитную группу следующим образом. Более конкретно, водород может быть преобразован в ацильную защитную группу путем осуществления взаимодействия с ангидридом карбоновой кислоты или галогенидом карбоновой кислоты в растворителе (примеры включают в себя, например, ацетон, хлороформ, дихлорметан, и т.п.) в присутствии или в отсутствие основания (примеры включают в себя, например, триэтиламин, диизопропиламин, пиридин, и т.п.) и в присутствии или в отсутствие 4-диметиламинопиридина. Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от -20°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Если R представляет собой силильную защитную группу, то группа может быть преобразована в атом водорода следующим образом. Более конкретно, защитная группа может быть преобразована в атом водорода путем проведения реакции во фторирующем агенте (примеры включают в себя, например, фтороводород, фторид тетрабутиламмония, и т.п.) и растворителе (примеры включают в себя, например, тетрагидрофуран, и т.п.). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от -20°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Если R представляет собой атом водорода, то атом водорода может быть преобразован в силильную защитную группу следующим образом. Более конкретно, атом водорода может быть преобразован в силильную защитную группу путем осуществления взаимодействия с силильным галогенидом в растворителе (примеры включают в себя, например, хлороформ, диметилформаид, и т.п.) в присутствии или в отсутствие основания (примеры включают в себя, например, имидазол, триэтиламин, и т.п.). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от -20°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Схема 1

Формула 12



(обозначения Me, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , P и Z характеризуются в формулах теми же значениями, что и определенные выше).

Соединения, представленные формулой (1), могут быть синтезированы, например, способом, подобным описанным в литературе (например, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2003, vol. 46, p. 2706; *Tetrahedron*, 2003, vol. 59, p. 7033; *Journal of Organic Chemistry*, 1988, vol. 53, p. 2340; *The Journal of Antibiotics*, 1984, vol. 37, p. 182; *The Journal of Antibiotics*,

1990, vol. 43, p. 544; The Journal of Antibiotics, 1993, vol. 46, p. 647; The Journal of Antibiotics, 2001, vol. 54, p. 664; The Journal of Antibiotics, 2003, vol. 56, p. 1062; Polish Journal of Chemistry, 1979, vol. 53, p. 2551; международная патентная публикация WO 97/31929, нерассмотренная японская патентная публикация № 6/247996, международные патентные публикации WO 99/21867, WO 02/016380, WO 04/106354, европейские патенты №№ 284203, 216169, 180415, 248279, и т.п.).

Соединения, представленные формулой (2), могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (1), в качестве исходного вещества согласно способу, подобному описанным в литературе (Tetrahedron, 1978, vol. 34, p. 1651; Journal of American Chemical Society, 1965, vol. 87, p. 5661; Journal of American Chemical Society, 1972, vol. 94, p. 7586), в частности, путем окисления соединения по Свон, по Моффату или по Кори-Ким. Среди них особо предпочтительным является окисление по Кори-Ким; и соединения, представленные формулой (2), могут быть получены путем активации сульфидного реагента (например, предпочтительными являются диметилсульфид, додецилметилсульфид, и т.п.) активирующим агентом (например, предпочтительным является N-хлорсукцинимид, и т.п.) в инертном растворителе (например, предпочтительными являются хлороформ и дихлорметан), с последующим добавлением соединения, представленного формулой (1) и органического основания (например, предпочтительным является триэтиламин, и т.п.) для проведения реакции. Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от -78°C до комнатной температуры, и особенно предпочтительной является температура от -40°C до 0°C .

Соединения, представленные формулой (3), могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (2), в качестве исходного вещества согласно способу, подобному описанным в литературе (Journal of American Chemical Society, 1965, vol. 87, p. 1353; Journal of American Chemical Society, 1962, vol. 84, p. 867), в частности, в реакции по Кори-Чайковскому, и т.п.

Представленные формулой (3) соединения, в которых стерическая конфигурация 4''-положения представляет собой (R)-конфигурацию, могут быть получены способом, подобным описанным в литературе (например, международная патентная публикация WO 98/56801), в частности, путем осуществления взаимодействия соединения, представленного формулой (2), с $(\text{CH}_3)_3\text{S}(\text{O})\text{W}^1$ (примеры W^1 включают в себя, например, галоген, $-\text{BF}_4$ и $-\text{PF}_6$, и предпочтительным является иод) в растворителе (примеры включают в себя, например, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диметилформамид, диметилсульфоксид, и т.п., и два или более из указанных типов растворителей могут быть использованы в виде смеси) в присутствии органического основания или неорганического основания (например, предпочтительным является гидрид натрия). Температуру вышеупомянутой реакции выбирают из диапазона, например, от 0°C до 60°C , и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Представленные формулой (3) соединения, в которых стерическая конфигурация 4''-положения представляет собой (S)-конфигурацию, могут быть получены способом, подобным описанным в литературе (например, международная патентная публикация WO 98/56801), в частности, путем осуществления взаимодействия соединения, представленного формулой (2), с $(\text{CH}_3)_3\text{S}(\text{O})\text{W}^2$ (примеры W^2 включают в себя, например, галоген, $-\text{BF}_4$ и $-\text{PF}_6$, и предпочтительным является $-\text{BF}_4$) в растворителе (примеры включают в себя, например, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диметилформамид, диметилсульфоксид, и т.п., и два или более из указанных типов

растворителей могут быть использованы в виде смеси) в присутствии органического основания или неорганического основания. Температуру вышеупомянутой реакции выбирают из диапазона, например, от -50 до 60°C , и предпочтительной является температура в диапазоне от -30°C до комнатной температуры.

5 Представленные формулой (4) соединения могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения, представленного формулой (3), и соответствующего амина в присутствии или в отсутствие соли, содержащей ион галогена (например, иодид калия, хлорид аммония, гидрохлорид пиридина, и т.п.) или кислоту Льюиса (например, трифлат иттербия), в присутствии или в отсутствие основания (например, предпочтительным является диизопропилэтиламин, и т.п.), и в присутствии или в отсутствие растворителя (например, предпочтительными являются этанол, бутанол, диметилформамид, и т.п.).
10 Температура реакции предпочтительно находится в диапазоне, например, от комнатной температуры до 120°C . Хотя такая реакция может быть проведена при обычном давлении, она также может быть проведена в герметично закрытой пробирке. Указанную
15 реакцию также можно проводить с использованием микроволнового устройства, и в этом случае температура реакции предпочтительно находится в диапазоне, например, от температуры кипения растворителя до 200°C . Используемый в вышеупомянутой реакции амин может представлять собой кислотно-аддитивную соль, и предпочтительной кислотно-аддитивной солью является, например, соль соляной кислоты, и т.п.

20 Соединения, представленные на схеме 1 формулами (1), (2), (3) или (4), где R^4 представляет собой группу, представленную формулой $-\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ (R^{21} и R^{22} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода, C_{1-6} -алкильную группу или алкенильную группу, замещенную одной гетероарильной
25 группой), могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения, представленного формулой (1), (2), (3) или (4), где R^4 представляет собой гидроксигруппу, и соответствующего изоцианата в растворителе в присутствии основания. Вышеупомянутые соединения, где R^4 представляет собой группу,
30 представленную формулой $-\text{CONH}_2$, могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения, представленного формулой (1), (2), (3) или (4), где R^4 представляет собой гидроксигруппу, и трихлорацетилизотиоцианата в растворителе (например, предпочтительными являются хлороформ и дихлорметан), с последующим осуществлением взаимодействия полученного вещества со спиртом (например,
35 предпочтительным является метанол) в растворителе (например, предпочтительным является смешанный из метанола и воды растворитель) в присутствии основания (например, предпочтительным является триэтиламин). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от 0°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от комнатной температуры до
40 температуры кипения растворителя.

Соединения, представленные на схеме 1 формулами (1), (2), (3) или (4), где R^5 и R^6 объединены вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием циклической структуры, представленной формулой (III), и R^{27} представляет собой атом
45 кислорода, могут быть получены, например, путем осуществления взаимодействия соединения, представленного формулой (1), (2), (3) или (4), где R^5 и R^6 представляют собой гидроксигруппы, способами, подобными описанному в литературе (например, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, vol. 46, p. 2706). В частности, они могут быть

получены путем осуществления взаимодействия соединения в растворителе (например, предпочтительными являются хлороформ и дихлорметан) в присутствии карбонирующего агента (например, предпочтительным является трифосген) и основания (например, предпочтительным является пиридин). Температуру реакции выбирают из

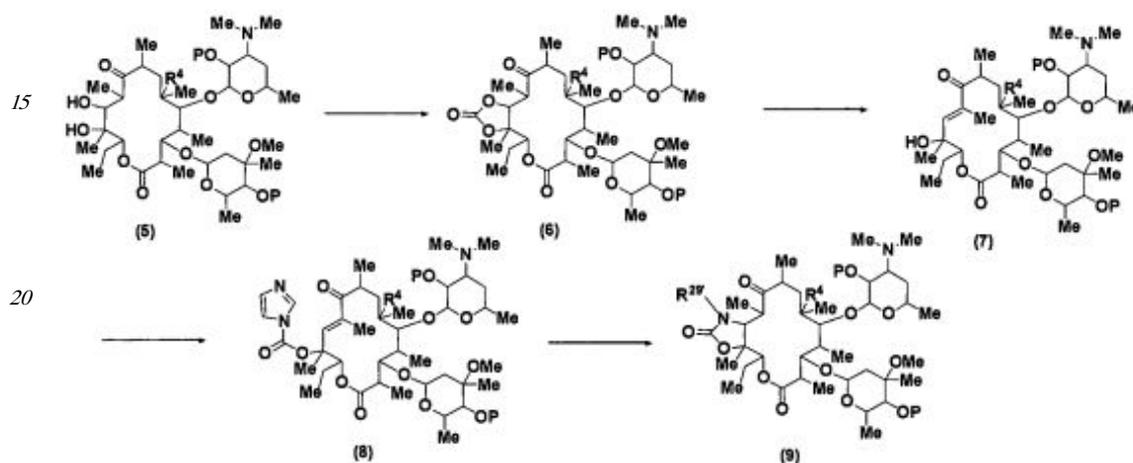
5 диапазона, например, от -20°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Кроме того, соединения, представленные на схеме 2, из числа соединений, представленных на схеме 1 формулой (1), могут быть получены в соответствии со стадиями, представленными на схеме 2, а также в соответствии со стадиями,

10 представленными на схеме 1.

Схема 2

Формула 13



25 (в формулах, R^{29} представляет собой гидроксигруппу, C_{1-6} алкоксигруппу (C_{1-6} алкоксигруппа может быть замещена фенильной группой), группу, представленную формулой $-NR^{30}R^{31}$, или C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена 1-3

30 заместителями, выбранными из группы заместителей 3, и Me, R^{30} , R^{31} , R^4 и P характеризуются теми же значениями, что и определенные выше).

Соединения, представленные формулой (6), могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения, представленного формулой (5), с карбонирующим агентом (примеры включают в себя, например, трифосген и диэтилкарбонат, и среди них предпочтительным является трифосген) в инертном

35 растворителе (предпочтительными являются хлороформ и дихлорметан) в присутствии или в отсутствие органического основания (например, предпочтительным является амин, такой как пиридин). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от -20°C до температуры кипения растворителя, и в пределах этого диапазона

40 предпочтительной является температура от 0°C до комнатной температуры.

Соединения, представленные формулой (7), могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения, представленного формулой (6), в растворителе (например, предпочтительным является диметилформаид) в присутствии

45 или в отсутствие основания (например, предпочтительным является 1,1,3,3-тетраметилгуанидин). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от 0°C до температуры кипения растворителя, и особенно предпочтительной являлась температура от комнатной температуры до 100°C .

Соединения, представленные формулой (8), могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (7), в качестве исходного вещества согласно

способу, подобному описанным в литературе (например, Journal of Organic Chemistry, 1988, vol. 53, p. 2340; европейский патент № 248279, и т.п.), например, путем осуществления взаимодействия соединения с 1,1'-карбонилдиимидазолом в растворителе (примеры включают в себя, например, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диметилформамид, диметилсульфоксид, и т.п., и два или более из указанных типов растворителей могут быть использованы в виде смеси) в присутствии основания (например, предпочтительным является гидрид натрия). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от -20°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура от 0°C до комнатной температуры.

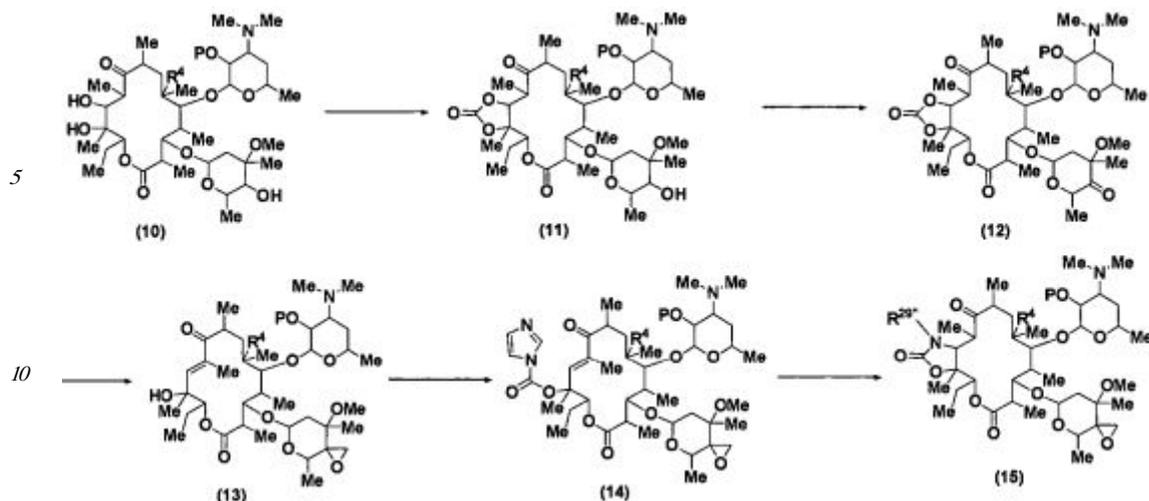
В качестве альтернативы, соединения, представленные формулой (8), могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (5), путем осуществления взаимодействия соединения, например, с 1,1'-карбонилдиимидазолом в растворителе (примеры включают в себя, например, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диметилформамид, диметилсульфоксид, и т.п., и два или более из указанных типов растворителей могут быть использованы в виде смеси) в присутствии или в отсутствие основания (примеры включают в себя, например, гидрид натрия, 1,8-диазабицикло [5.4.0]-7-ундецен и т.п.). Температура реакции предпочтительно находится в диапазоне, например, от комнатной температуры до температуры кипения растворителя.

Соединения, представленные формулой (9), могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (8), в качестве исходного вещества согласно способу, подобному описанным в литературе (например, Journal of Organic Chemistry, 1988, vol. 53, p. 2340; европейский патент № 248279, международная патентная публикация WO 97/31929, и т.п.), в частности, путем осуществления взаимодействия соединения с соответствующим амином, соответствующим соединением, представленным формулой H_2NOR^{24} или формулой $H_2NNR^{30}R^{31}$, в растворителе (примеры включают в себя, например, ацетонитрил, тетрагидрофуран, диметилформамид, этилацетат, и т.п.) в присутствии или в отсутствие основания (например, 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен, 1,1,3,3-тетраметилгуанидин, и т.п.). Вышеупомянутый амин, соответствующее соединение, представленное формулой H_2NOR^{24} или формулой $H_2NNR^{30}R^{31}$, может представлять собой кислотно-аддитивную соль, и предпочтительной кислотно-аддитивной солью является, например, соль соляной кислоты, и т.п. Температуру вышеупомянутой реакции выбирают в диапазоне, например, от -20°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Кроме того, соединения, представленные на схеме 3, из числа соединений, представленных на схеме 1 формулой (3), могут быть получены в соответствии со стадиями, представленными на схеме 3, а также в соответствии со стадиями, представленными на схеме 1.

Схема 3

Формула 14



(в формулах R²⁹ представляет собой гидроксигруппу, C₁₋₆алкоксигруппу (C₁₋₆алкоксигруппа может быть замещена фенильной группой), группу, представленную формулой -NR³⁰R³¹, или C₁₋₆алкильную группу, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей 3, и Me, R⁴, R³⁰, R³¹ и P характеризуются теми же значениями, что и определенные выше).

Соединения, представленные формулой (11), могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения, представленного формулой (10), с карбонирующим агентом (примеры включают в себя, например, трифосген и диэтилкарбонат, и среди них предпочтительным является трифосген) в инертном растворителе (предпочтительными являются хлороформ и дихлорметан) в присутствии или в отсутствие органического основания (например, предпочтительным является амин, такой как пиридин). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от -20°C до температуры кипения растворителя, и в пределах этого диапазона предпочтительной является температура от 0°C до комнатной температуры.

Соединения, представленные формулой (12), могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (11), в качестве исходного вещества согласно способу, подобному описанному в литературе (Tetrahedron, 1978, vol. 34, p. 1651; Journal of American Chemical Society, 1965, vol. 87, p. 5661; Journal of American Chemical Society, 1972, vol. 94, p. 7586), в частности, путем окисления соединения по Свон, по Моффату, по Кори-Ким, и т.п. Среди них особо предпочтительным является окисление по Кори-Ким, и соединения, представленные формулой (12), могут быть получены путем активации сульфидного реагента (например, предпочтительными являются диметилсульфид, додецилметилсульфид, и т.п.) активирующим агентом (например, предпочтительным является N-хлорсукцинимид, и т.п.) в инертном растворителе (например, предпочтительными являются хлороформ и дихлорметан), с последующим добавлением соединения, представленного формулой (11), и органического основания (например, предпочтительным является триэтиламин, и т.п.) для проведения реакции. Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от -78°C до комнатной температуры, и особенно предпочтительной является температура от -40°C до 0°C.

Соединения, представленные формулой (13), могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения, представленного формулой (12), с (CH₃)₃S(O)W³ (примеры W³ включают в себя, например, галоген, -BF₄ и -PF₆, и предпочтительным является иод) в растворителе (примеры включают в себя, например,

тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диметилформаид, диметилсульфоксид, и т.п., и два или более из указанных типов растворителей могут быть использованы в виде смеси) в присутствии органического основания или неорганического основания (например, предпочтительным является гидрид натрия). Температуру вышеупомянутой реакции выбирают в диапазоне, например, от -50 до 60°C, и предпочтительной является температура в диапазоне от -30°C до комнатной температуры.

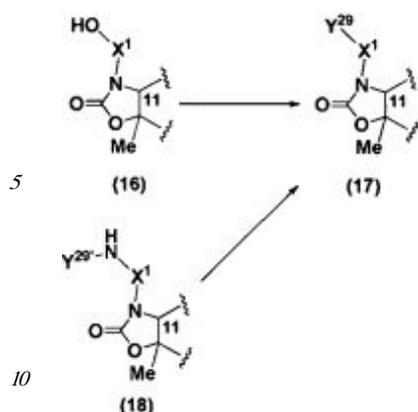
Соединения, представленные формулой (14), могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (13), в качестве исходного вещества согласно способу, подобному описанным в литературе (например, *Journal of Organic Chemistry*, 1988, vol. 53, p. 2340; европейский патент № 248279, и т.п.), например, путем осуществления взаимодействия соединения с 1,1'-карбонилдиимидазолом в растворителе (примеры включают в себя, например, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диметилформаид, диметилсульфоксид, и т.п., и два или более из указанных типов растворителей могут быть использованы в виде смеси) в присутствии основания (например, предпочтительным является гидрид натрия). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от -20°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Соединения, представленные формулой (15), могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (14), в качестве исходного вещества согласно способу, подобному описанным в литературе (например, *Journal of Organic Chemistry*, 1988, vol. 53, p. 2340; европейский патент № 248279; международная патентная публикация WO 97/31929, и т.п.), в частности, путем осуществления взаимодействия соединения с соответствующим амином, соединением, представленным формулой H_2NOY' или формулой $H_2NNR^{30}R^{31}$, в растворителе (примеры включают в себя, например, ацетонитрил, тетрагидрофуран, диметилформаид, этилацетат, и т.п.) в присутствии или в отсутствие основания (примеры включают в себя, например, 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен, 1,1,3,3-тетраметилгуанидин, и т.п.). Вышеупомянутый амин, соединение, представленное формулой H_2NOY' или формулой $H_2NNR^{30}R^{31}$, может представлять собой кислотно-аддитивную соль, и предпочтительной кислотно-аддитивной солью может являться, например, соль соляной кислоты, и т.п. Температуру вышеупомянутой реакции выбирают в диапазоне, например, от -20°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до 50°C. Y' представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (C_{1-6} алкильная группа может быть замещена фенильной группой).

Кроме того, соединения, представленные на схеме 4, из числа соединений, представленных на схеме 1 формулами (1)-(4), могут быть получены в соответствии со стадиями, представленными на схеме 4, а также в соответствии со стадиями, представленными на схеме 1.

Схема 4

Формула 15



(формулами (16)-(18) представлено преобразование структурного фрагмента циклического карбамата в 11- и 12-положениях соединений формул (1), (2), (3) и (4), представленных на схеме 1, где R⁵ и R⁶ формируют, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, группу, представленную формулой (III), причем в формулах

X¹ представляет собой C₁₋₆алкиленовую группу или простую связь,

если X¹ представляет собой C₁₋₆алкиленовую группу, то

Y²⁹ представляет собой C₁₋₆алкоксигруппу, феноксигруппу, бензилоксигруппу, группу, представленную формулой -OSO₂NR⁴⁶R⁴⁷, формулой -OCONR⁵⁵R⁵⁶, формулой OCOR⁶⁴, формулой -NR⁴⁴CO₂R⁴⁵, формулой -NR⁴⁹SO₂NR⁵⁰R⁵¹, формулой -NR⁵⁷COR⁵⁸, формулой -NR⁶¹CONR⁶²R⁶³, формулой -NR⁶⁷SO₂R⁶⁸ или формулой -NR⁶⁹R⁷⁰;

Y^{29'} представляет собой группу, представленную R⁴⁴, R⁴⁹, R⁵⁷, R⁶¹, R⁶⁷ или R⁶⁹, и если X¹ представляет собой простую связь, то

Y²⁹ представляет собой группу, представленную формулой -NR³⁰R³¹; формулой -NR³²CSNR³³R³⁴; формулой -NR³²CO₂R³⁵, формулой -NR³²COR³⁶, формулой -NR³²SO₂R³⁷, формулой -NR³²CONR³⁸R³⁹, формулой -NR³²SO₂NR⁴⁰R⁴¹ или формулой -N=C-NR⁴²R⁴³,

Y^{29'} представляет собой группу, представленную R³⁰ или R³², и

R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁶¹, R⁶², R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁷, R⁶⁸, R⁶⁹ и R⁷⁰ характеризуются теми же значениями, что и определенные выше).

Соединения, представленные формулой (17), где Y²⁹ представляет собой группу, представленную формулой -OCOR⁶⁴, могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (16), в качестве исходного вещества путем осуществления взаимодействия соединения с соответствующим галогенидом карбоновой кислоты или ангидридом карбоновой кислоты в растворителе (предпочтительными являются хлороформ и дихлорметан) в присутствии или в отсутствие 4-диметиламинопиридина и в присутствии или в отсутствие основания (например, предпочтительным является триэтиламин), или путем осуществления взаимодействия соединения с соответствующей карбоновой кислотой в присутствии агента дегидратации-конденсации. Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от -20°C до 60°C, и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Соединения, представленные формулой (17), где Y^{29} представляет собой группу, представленную формулой $-OCONR^{55}R^{56}$, могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (16), в качестве исходного вещества путем осуществления взаимодействия соединения с соответствующим изоцианатом в растворителе (например, предпочтительным является толуол) в присутствии основания (предпочтительным является 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан). Кроме того, соединения, где Y^{29} представляет собой группу, представленную формулой $-OCONH_2$, могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (16), в качестве исходного вещества путем осуществления взаимодействия соединения в растворителе (например, предпочтительными являются хлороформ и дихлорметан) в присутствии трихлорацетилизотиоцианата, и путем осуществления взаимодействия полученного трихлорацетиламидного соединения в растворителе (примеры включают в себя метанол, воду, и т.п., и два или более из указанных типов растворителей могут быть использованы в виде смеси) в присутствии основания (например, предпочтительным является карбонат калия или триэтиламин). Температура реакции предпочтительно находится в диапазоне от 0°C до точки кипения растворителя.

Соединения, представленные формулой (17), где Y^{29} представляет собой группу, представленную формулой $-OSO_2NR^{46}R^{47}$, могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (16), в качестве исходного вещества путем осуществления взаимодействия соединения с соответствующим сульфоамидхлоридом в растворителе в присутствии основания. Кроме того, соединения, где Y^{29} представляет собой группу, представленную формулой $-OSO_2NH_2$, могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (16), в качестве исходного вещества путем осуществления взаимодействия соединения с хлорсульфонилизотиоцианатом в растворителе (например, предпочтительным является ацетонитрил или N,N-диметилацетамид) в присутствии муравьиной кислоты. Температура реакции предпочтительно находится в диапазоне от 0°C до температуры кипения растворителя.

Соединения, представленные формулой (17), где Y^{29} представляет собой группу, представленную формулой $-NR^{57}COR^{58}$ или формулой $-NR^{32}COR^{26}$, могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (18), в качестве исходного вещества путем осуществления реакции амидирования соединения в присутствии соответствующей карбоновой кислоты и агента дегидратации-конденсации, или с использованием соответствующего ангидрида карбоновой кислоты или соответствующего галогенида карбоновой кислоты. Примеры агента дегидратации-конденсации включают в себя 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид, дициклогексилкарбодиимид, дифенилфосфорилазид, 1,1'-карбонилдимидазол, и т.п., и при необходимости может быть использован активирующий агент, такой как 1-гидроксibenзотриазол и гидроксисукцинимид. Примеры реакционного растворителя в таком случае включают в себя дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, диметилформамид, тетрагидрофуран, диоксан, толуол, этилацетат, смешанный из них растворитель, и т.п. Эта реакция может быть проведена с использованием основания, и примеры основания включают в себя органический амин, такой как триэтиламин и диизопропилэтиламин, соль органической кислоты, такую как 2-этилгексаноат натрия и 2-этилгексаноат калия, неорганическое основание, такое как карбонат калия, и т.п. Кроме того, реакция может быть проведена в

присутствии или в отсутствие 4-диметиламинопиридина. Температура реакции предпочтительно находится в диапазоне, например, от -50°C до температуры кипения реакционного растворителя. Кроме того, ангидрид карбоновой кислоты также может быть получен путем осуществления взаимодействия соответствующей карбоновой кислоты и активирующего агента (например, предпочтительным является изобутилхлороформиат), и соединения могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения, представленного формулой (18), и ангидрида карбоновой кислоты в основании (например, предпочтительным является триэтиламин) и растворителе (например, предпочтительным является тетрагидрофуран). Температуру реакции выбирают из диапазона от -78°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от -78°C до комнатной температуры. Кроме того, при использовании галогенида карбоновой кислоты реакция может быть проведена в основании (например, предпочтительным является триэтиламин) с использованием растворителя (например, предпочтительным является хлороформ) в присутствии галогенида карбоновой кислоты. Температуру реакции выбирают из диапазона от -30°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Соединения, представленные формулой (17), где Y^{29} представляет собой группу, представленную формулой $-\text{NR}^{69}\text{R}^{70}$ или формулой $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения, представленного формулой (18), и соответствующего альдегида в растворителе (например, предпочтительными являются хлороформ, метанол и т.п.) в присутствии гидридного восстановителя (например, триацетоксиборгидрид натрия, цианоборгидрид натрия, и т.п.). Температура вышеупомянутой реакции предпочтительно находится в диапазоне, например, от 0°C до 50°C .

Соединения, представленные формулой (17), где Y^{29} представляет собой группу, представленную формулой $-\text{NR}^{61}\text{CONR}^{62}\text{R}^{63}$ или формулой $-\text{NR}^{32}\text{CONR}^{38}\text{R}^{39}$, могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (18), в качестве исходного вещества, и путем осуществления взаимодействия соединения с соответствующим изоцианатом или с соответствующим амином в присутствии трифосгена. При использовании изоцианата соединения могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединений в растворителе (предпочтительным является толуол) в присутствии основания (предпочтительным является 1,4-диазабикло[2.2.2]октан). Температура реакции предпочтительно находится в диапазоне, например, от 0°C до комнатной температуры. При использовании трифосгена соединения могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения, представленного формулой (18), и трифосгена в растворителе (предпочтительным является хлороформ) в присутствии основания (предпочтительным является пиридин), с последующим добавлением соответствующего амина. Температура реакции предпочтительно находится в диапазоне, например, от 0°C до комнатной температуры.

Кроме того, соединения также могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (18), в качестве исходного вещества, путем активации соединения в растворителе (предпочтительным является пиридин) в присутствии бис(4-нитрофенил)карбоната с последующим добавлением соответствующего амина для проведения реакции. Температуру реакции выбирают из диапазона от 0°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной являлась температура от комнатной температуры до 80°C . Используемый в вышеупомянутой реакции амин

может представлять собой кислотно-аддитивную соль, и предпочтительной кислотно-аддитивной солью является, например, соль соляной кислоты.

Соединения, представленные формулой (17), где Y^{29} представляет собой группу, представленную формулой $-NR^{67}SO_2R^{68}$ или формулой $-NR^{32}SO_2R^{37}$, могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (18), в качестве исходного вещества, путем осуществления взаимодействия соединения в растворителе (предпочтительными являются хлороформ и дихлорметан) в присутствии соответствующего сульфонилогалогенида и в присутствии или в отсутствие основания (например, предпочтительным является триэтиламин). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от 0°C до 60°C , и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Соединения, представленные формулой (17), где Y^{29} представляет собой группу, представленную формулой $-NR^{32}CSNR^{33}R^{34}$, могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (18), в качестве исходного вещества, путем осуществления взаимодействия соединения в растворителе (предпочтительным является толуол) в присутствии соответствующего тиоизоцианата и в присутствии или в отсутствие основания (например, предпочтительными являются пиридин, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, и т.п., и они могут быть использованы совместно). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от 0°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от комнатной температуры до 80°C .

Соединения, представленные формулой (17), где Y^{29} представляет собой группу, представленную формулой $-N=CNR^{42}R^{43}$, могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (18), в качестве исходного вещества, путем осуществления взаимодействия соединения в растворителе (предпочтительным является толуол) в присутствии соответствующего формамида и диметилсульфамоилхлорила и в присутствии или в отсутствие основания (например, предпочтительным является 4-диметиламинопиридин) с последующим осуществлением взаимодействия полученного вещества в основании (предпочтительным является 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан) и растворителе (предпочтительным является метанол). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от 0°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от комнатной температуры до 80°C .

Соединения, представленные формулой (17), где Y^{29} представляет собой группу, представленную формулой $-NR^{32}SO_2NR^{40}R^{41}$ или формулой $-NR^{49}SO_2NR^{50}R^{51}$, могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (18), в качестве исходного вещества, путем осуществления взаимодействия соединения в растворителе (предпочтительным является хлороформ) в присутствии соответствующего сульфамойлогалогенида, в присутствии или в отсутствие основания (предпочтительным является триэтиламин) и в присутствии или в отсутствие 4-диметиламинопиридина. Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от 0°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

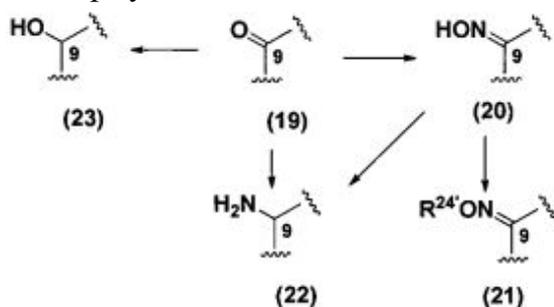
Соединения, представленные формулой (17), где Y^{29} представляет собой группу,

представленную формулой $-NR^{32}CO_2R^{35}$ или формулой $-NR^{44}CO_2R^{45}$, могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (18), в качестве исходного вещества, путем осуществления взаимодействия соединения в растворителе (предпочтительным является тетрагидрофуран) в присутствии соответствующего сложного эфира галогенмуравьиной кислоты и в присутствии или в отсутствие основания (например, предпочтительным является пиридин). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от 0°C до 60°C , предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Кроме того, соединения, представленные на схеме 5, из числа соединений, представленных на схеме 1 формулами (1)-(4), могут быть получены в соответствии со стадиями, представленными на схеме 5, а также в соответствии со стадиями, представленными на схеме 1.

Схема 5

Формула 16



(формулами (19)-(23) представлено преобразование фрагмента Z соединений формул (1), (2), (3) и (4), представленных на схеме 1, где в формуле $R^{24'}$ представляет собой R^{24} , за исключением атома водорода, и R^{24} характеризуется тем же значением, что и определенное выше).

Соединения, представленные формулой (20), могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения, представленного формулой (19), и гидроксилamina в растворителе (например, предпочтительным является метанол) в присутствии или в отсутствие основания (например, предпочтительным является имидазол). Температура вышеупомянутой реакции предпочтительно находится в диапазоне, например, от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Используемый в вышеупомянутой реакции гидроксилamin может представлять собой кислотно-аддитивную соль, и предпочтительной кислотно-аддитивной солью является, например, соль соляной кислоты, и т.п.

Соединения, представленные формулой (21), могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения, представленного формулой (19), и соединения, представленного формулой $H_2NOR^{24'}$, в растворителе (например, предпочтительным является метанол) в присутствии или в отсутствие основания (например, предпочтительным является имидазол). Температура вышеупомянутой реакции предпочтительно находится в диапазоне, например, от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Используемое в вышеупомянутой реакции соединение, представленное формулой $H_2NOR^{24'}$, может представлять собой кислотно-аддитивную соль, и предпочтительной кислотно-аддитивной солью является, например, соль соляной кислоты, и т.п. Кроме того, соединения, представленные формулой (21), также могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения,

представленного формулой (20), и соответствующего алкилгалогенида, и т.п., в растворителе (примеры включают в себя, например, тетрагидрофуран, и т.п.) в присутствии или в отсутствие основания (примеры включают в себя, например, гидроксид калия, и т.п.). Температуру вышеупомянутой реакции выбирают в диапазоне, например, от -20°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

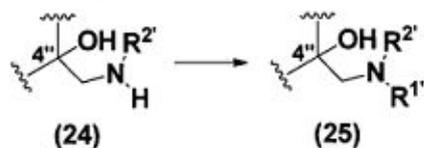
Соединения, представленные формулой (22), могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения, представленного формулой (19), с восстановителем (примеры включают в себя, например, триацетоксиборгидрид натрия, цианоборгидрид натрия и боргидрид натрия, и предпочтительным является цианоборгидрид натрия) в растворителе (например, предпочтительными являются метанол, хлороформ и т.п.) в присутствии соли аммония (примеры включают в себя, например, ацетат аммония, карбонат аммония, хлорид аммония, и т.п., и предпочтительным является ацетат аммония). Температура вышеупомянутой реакции предпочтительно находится в диапазоне, например, от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. В качестве альтернативы, соединения также могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (19), в качестве исходного вещества согласно способу, подобному описанному в литературе (Tetrahedron Letters, 1971, vol. 2, p. 195; Tetrahedron Letters, 1972, vol. 1, p. 29), в частности, путем осуществления взаимодействия карбонильной группы с гидразином в полярном растворителе для преобразования в гидразиновую группу, и путем осуществления взаимодействия гидразиновой группы с нитритом натрия, и т.п., или с использованием соединения, представленного формулой (20), в качестве исходного вещества путем осуществления взаимодействия соединения с хлоридом титана, и т.п., и путем восстановления полученного иминосоединения гидридным восстановителем, и т.п.

Соединения, представленные формулой (23), могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения, представленного формулой (19), и восстановителя (предпочтительным является боргидрид натрия) в растворителе (примеры включают в себя, например, тетрагидрофуран, метил-трет-бутиловый эфир, метанол, и т.п., и два или более из указанных типов растворителей могут быть использованы в виде смеси). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от -20°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Кроме того, соединения, представленные на схеме 6, из числа соединений, представленных на схеме 1 формулой (4), могут быть получены в соответствии со стадией, представленной на схеме 6, а также в соответствии со стадиями, представленными на схеме 1.

Схема 6

Формула 17



(формулами (24) и (25) представлено преобразование фрагмента в $4''$ -положении соединений формулы (4), представленных на схеме 1, причем в формулах $R^{1'}$ представляет собой C_{1-6} алкилсульфонильную группу, $R^{2'}$ представляет собой R^2 , за исключением C_{1-6} алканоильной группы (C_{1-6} алканоильная группа может быть замещена

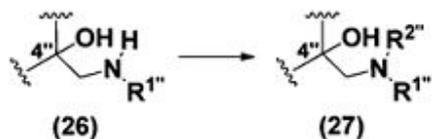
аминогруппой или C_{1-6} алкиламиногруппой), и R^2 характеризуется тем же значением, что и определенное выше).

Соединения, представленные формулой (25), могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (24), в качестве исходного вещества путем осуществления взаимодействия соединения в растворителе (предпочтительными являются хлороформ и дихлорметан) в присутствии соответствующего сульфонилгалогенида и в присутствии или в отсутствие основания (например, предпочтительным является триэтиламин). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от 0°C до 60°C , и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Кроме того, соединения, представленные на схеме 7, из числа соединений, представленных на схеме 1 формулой (4), могут быть получены в соответствии со стадией, представленной на схеме 7, а также в соответствии со стадиями, представленными на схеме 1.

Схема 7

Формула 18



(формулами (26) и (27) представлено преобразование фрагмента в $4''$ -положении соединений формулы (4), представленных на схеме 1, где в формулах

$R^{1''}$ представляет собой R^1 , за исключением C_{1-6} алкилсульфонильной группы,

$R^{2''}$ представляет собой C_{1-6} алканоильную группу (C_{1-6} алканоильная группа может быть замещена аминогруппой или C_{1-6} алкиламиногруппой), и

R^1 характеризуется тем же значением, что и определенное выше).

Соединения, представленные формулой (27), могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (26), в качестве исходного вещества путем осуществления реакции амидирования соединения в присутствии соответствующей карбоновой кислоты и агента дегидратации-конденсации или с использованием соответствующего ангидрида карбоновой кислоты или соответствующего галогенида карбоновой кислоты. Примеры агента дегидратации-конденсации включают в себя гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида,

дициклогексилкарбодиимид, дифенилфосфорилазид, 1,1'-карбонилдиимидазол, и т.п., и при необходимости может быть использован активирующий агент, такой как 1-гидроксибензотриазол и гидроксисукцинимид. Примеры реакционного растворителя в таком случае включают в себя дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан,

диметилформамид, тетрагидрофуран, диоксан, толуол, этилацетат, смешанный из них растворитель, и т.п. Эта реакция может быть проведена с применением основания, и примеры основания включают в себя органический амин, такой как триэтиламин и диизопропилэтиламин, соль органической кислоты, такую как 2-этилгексаноат натрия и 2-этилгексаноат калия, неорганическое основание, такое как карбонат калия, и т.п.

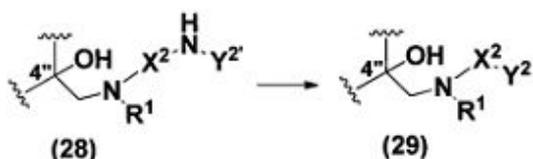
Кроме того, реакция может быть проведена в присутствии или в отсутствие 4-диметиламинопиридина. Температура реакции предпочтительно находится в диапазоне, например, от -50°C до температуры кипения реакционного растворителя. Кроме того, ангидрид карбоновой кислоты также может быть получен путем осуществления

взаимодействия соответствующей карбоновой кислоты и активирующего агента (например, предпочтительным является изобутилхлороформиат), и соединения могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения, представленного формулой (26), и ангидрида карбоновой кислоты в основании (например, предпочтительным является триэтиламин) и растворителя (например, предпочтительным является тетрагидрофуран). Температуру реакции выбирают из диапазона от -78°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от -78°C до комнатной температуры. Кроме того, при использовании галогенида карбоновой кислоты реакция может быть проведена в основании (например, предпочтительным является триэтиламин) с использованием растворителя (например, предпочтительным является хлороформ) в присутствии галогенида карбоновой кислоты. Температуру реакции выбирают из диапазона от -30°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Кроме того, соединения, представленные на схеме 8, из числа соединений, представленных на схеме 1 формулой (4), могут быть получены в соответствии со стадией, представленной на схеме 8, а также в соответствии со стадиями, представленными на схеме 1.

Схема 8

Формула 19



(формулами (28) и (29) представлено преобразование фрагмента в $4''$ -положении соединений формулы (4), представленных на схеме 1, причем в формулах

X^2 представляет собой C_{1-6} алкиленовую группу,

Y^2 представляет собой

группу, представленную формулой $-NR^{11}COR^{12}$,

группу, представленную формулой $-NR^{13}CO_2R^{14}$,

группу, представленную формулой $-NR^{15}SO_2R^{16}$ или

группу, представленную формулой $-NR^{17}R^{18}$,

$Y^{2'}$ представляет собой R^{11} , R^{13} , R^{15} или R^{17} , и

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{18} характеризуются теми же значениями, что и определенные выше).

Соединения, представленные формулой (29), где Y^2 представляет собой группу, представленную формулой $-NR^{11}COR^{12}$, могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (28), где $Y^{2'}$ представляет собой R^{11} , в качестве исходного вещества путем осуществления реакции амидирования соединения в присутствии соответствующей карбоновой кислоты и агента дегидратации-конденсации или с использованием соответствующего ангидрида карбоновой кислоты или соответствующего галогенида карбоновой кислоты. Примеры агента дегидратации-конденсации включают в себя гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида, дициклогексилкарбодиимид, дифенилфосфорилазид, 1,1'-

карбонилдиимидазол, и т.п., и при необходимости может быть использован активизирующий агент, такой как 1-гидроксibenзотриазол и гидроксисукцинимид. Примеры реакционного растворителя в таком случае включают в себя дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, диметилформамид, тетрагидрофуран, диоксан, толуол, этилацетат, смешанный из них растворитель, и т.п. Эта реакция может быть проведена с использованием основания, и примеры основания включают в себя органический амин, такой как триэтиламин и диизопропилэтиламин, соль органической кислоты, такую как 2-этилгексаноат натрия и 2-этилгексаноат калия, неорганическое основание, такое как карбонат калия, и т.п. Кроме того, реакция может быть проведена в присутствии или в отсутствие 4-диметиламинопиридина. Температура реакции предпочтительно находится в диапазоне, например, от -50°C до температуры кипения реакционного растворителя. Кроме того, ангидрид карбоновой кислоты также может быть получен путем осуществления взаимодействия соответствующей карбоновой кислоты и активизирующего агента (например, предпочтительным является изобутилхлороформат), и соединения могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения, представленного формулой (28), и ангидрида карбоновой кислоты в основании (например, предпочтительным является триэтиламин) и растворителе (например, предпочтительным является тетрагидрофуран). Температуру реакции выбирают из диапазона от -78°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от -78°C до комнатной температуры. Кроме того, при использовании галогенида карбоновой кислоты реакция может быть проведена в основании (например, предпочтительным является триэтиламин) с применением растворителя (например, предпочтительным является хлороформ) в присутствии галогенида карбоновой кислоты. Температуру реакции выбирают из диапазона от -30°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Соединения, представленные формулой (29), где Y^2 представляет собой группу, представленную формулой $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$, могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (28), где $Y^{2'}$ представляет собой R^{13} , в качестве исходного вещества путем осуществления взаимодействия соединения в растворителе (предпочтительными являются хлороформ и дихлорметан) в присутствии соответствующего сложного эфира галогенмуравьиной кислоты и в присутствии или в отсутствие основания (например, предпочтительным является триэтиламин). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от 0°C до 60°C , и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Соединения, представленные формулой (29), где Y^2 представляет собой группу, представленную формулой $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}$, могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (28), где $Y^{2'}$ представляет собой R^{15} , в качестве исходного вещества путем осуществления взаимодействия соединения в растворителе (предпочтительными являются хлороформ и дихлорметан) в присутствии соответствующего сульфонилгалогенида и в присутствии или в отсутствие основания (например, предпочтительным является триэтиламин). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от 0°C до 60°C , и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

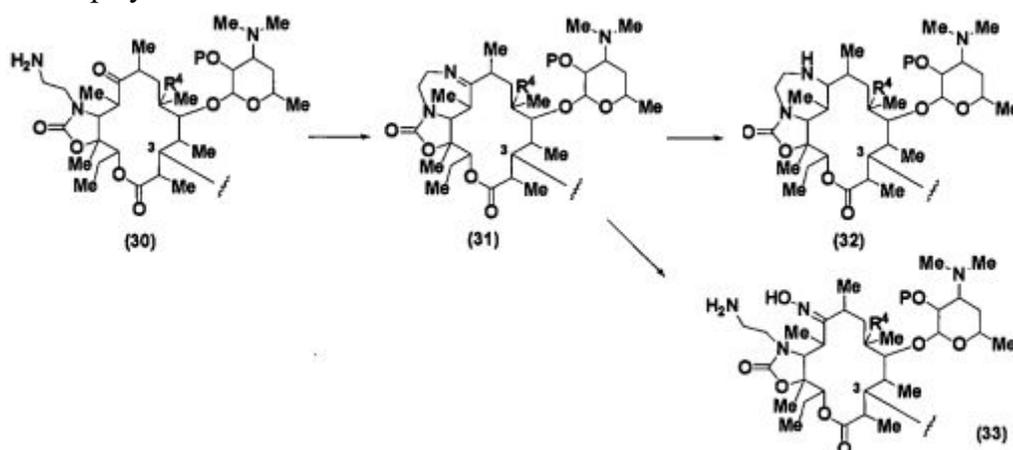
Соединения, представленные формулой (29), где Y^2 представляет собой группу,

представленную формулой $-NR^{17}R^{18}$, могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (28), где $Y^{2'}$ представляет собой R^{17} , в качестве исходного вещества путем осуществления взаимодействия соединения с соответствующим альдегидом в растворителе (примеры включают в себя, например, хлороформ, метанол, и т.п.) в присутствии гидридного восстановителя (например, триацетоксиборгидрид натрия, цианоборгидрид натрия, и т.п.). Температура вышеупомянутой реакции предпочтительно находится в диапазоне, например, от 0°C до 50°C .

Кроме того, соединения, представленные на схеме 9, из числа соединений, представленных на схеме 1 формулами (1)-(4), могут быть получены в соответствии со стадиями, представленными на схеме 9, а также в соответствии со стадиями, представленными на схеме 1.

Схема 9

Формула 20



(формулами (30)-(33) представлено преобразование частичной структуры в составе каждого из соединений формул (1), (2), (3) и (4), представленных на схеме 1, за исключением заместителя в 3-положении, причем R^4 и P характеризуются в формулах теми же значениями, что и определенные выше).

Соединения, представленные формулой (31), могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (30), в качестве исходного вещества путем осуществления взаимодействия соединения в растворителе (например, предпочтительным является толуол) в присутствии или в отсутствие кислоты (например, предпочтительной является уксусная кислота, и т.п.). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от 0°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения растворителя.

Соединения, представленные формулой (32), могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (31), в качестве исходного вещества путем осуществления взаимодействия соединения в растворителе (например, предпочтительным является этанол, и т.п.) в присутствии или в отсутствие восстановителя (например, предпочтительным является цианоборгидрид натрия) и кислоты (например, предпочтительной является уксусная кислота, и т.п.). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от 0°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения растворителя.

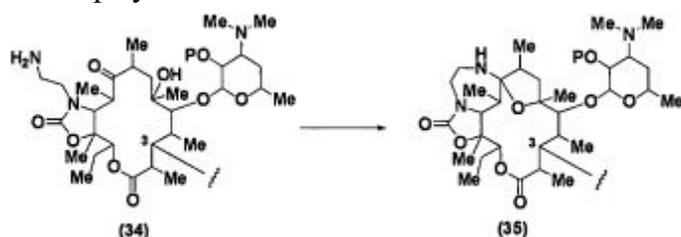
Соединения, представленные формулой (33), могут быть получены с использованием

соединения, представленного формулой (31), в качестве исходного вещества путем осуществления взаимодействия соединения с гидроксиламином в растворителе (например, предпочтительным является метанол) в присутствии или в отсутствие основания (например, предпочтительным является имидазол). Используемый в вышеупомянутой реакции гидроксиламин может представлять собой кислотно-аддитивную соль, и предпочтительной кислотно-аддитивной солью является, например, соль соляной кислоты. Температура вышеупомянутой реакции предпочтительно находится в диапазоне, например, от комнатной температуры до температуры кипения растворителя.

Кроме того, соединения, представленные на схеме 10, из числа соединений, представленных на схеме 1 формулами (1)-(4), могут быть получены в соответствии со стадией, представленной на схеме 10, а также в соответствии со стадиями, представленными на схеме 1.

Схема 10

Формула 21



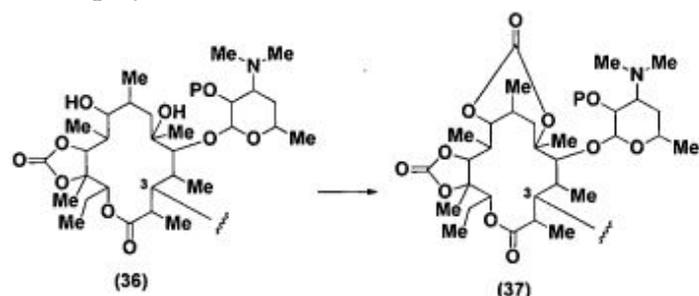
(формулами (34) и (35) представлено преобразование частичной структуры в составе каждого из соединений формул (1), (2), (3) и (4), представленных на схеме 1, за исключением заместителя в 3-положении, причем Р характеризуется в формулах тем же значением, что и определенное выше).

Соединения, представленные формулой (35), могут быть получены, например, способом, подобным описанным в литературе (например, *Journal of Antibiotics*, 2003, vol. 56, p. 1062). В частности, они могут быть получены с использованием в качестве исходного вещества соединения, представленного формулой (34), путем осуществления взаимодействия соединения в растворителе (предпочтительным является этанол) в присутствии или в отсутствие кислоты (например, предпочтительной является уксусная кислота, и т.п.). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от 0°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от комнатной температуры до 60°C.

Кроме того, соединения, представленные на схеме 11, из числа соединений, представленных на схеме 1 формулами (1)-(4), могут быть получены в соответствии со стадией, представленной на схеме 11, а также в соответствии со стадиями, представленными на схеме 1.

Схема 11

Формула 22



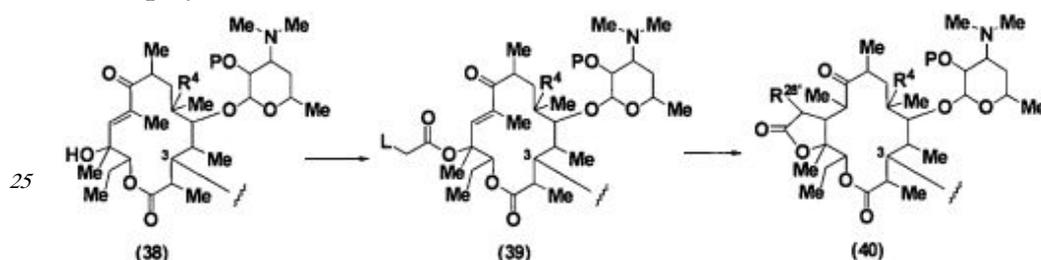
(формулами (36) и (37) представлено преобразование частичной структуры в составе каждого из соединений формул (1), (2), (3) и (4), представленных на схеме 1, за исключением заместителя в 3-положении, причем R характеризуется в формулах тем же значением, что и определенное выше).

5 Соединения, представленные формулой (37), могут быть получены, например, способом, подобным описанным в литературе (например, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, vol. 46, p. 2706). В частности, они могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (36), в качестве исходного вещества путем осуществления взаимодействия соединения в растворителе (например, 10 предпочтительными являются хлороформ и дихлорметан) в присутствии карбонирующего агента (например, предпочтительным является трифосген) и основания (например, предпочтительным является пиридин). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от -20°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

15 Кроме того, соединения, представленные на схеме 12, из числа соединений, представленных на схеме 1 формулами (1)-(4), могут быть получены в соответствии со стадиями, представленными на схеме 12, а также в соответствии со стадиями, представленными на схеме 1.

Схема 12

20 Формула 23



30 (формулой (40) представлена частичная структура в составе каждого из соединений формул (1), (2), (3) и (4), представленных на схеме 1, за исключением заместителя в 3-положении, причем в формуле

R^{28} представляет собой R^{28} , за исключением атома водорода,

L представляет собой атом галогена, и

R^4 , R^{28} и P характеризуются теми же значениями, что и определенные выше).

35 Соединения, представленные формулой (39), могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (38), в качестве исходного вещества путем осуществления взаимодействия соединения в растворителе (например, предпочтительным является дихлорметан) в присутствии ангидрида галогенуксусной кислоты (например, предпочтительным является ангидрид хлоруксусной кислоты), в присутствии или в 40 отсутствие основания (например, предпочтительным является пиридин) и в присутствии или в отсутствие 4-диметиламинопиридина. Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от -20°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

45 Соединения, представленные формулой (40), где R^{28} представляет собой цианогруппу, могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (39), в качестве исходного вещества путем осуществления взаимодействия α -цианокетонного соединения, которое может быть получено путем осуществления взаимодействия исходного материала и цианирующего агента (например, предпочтительным является

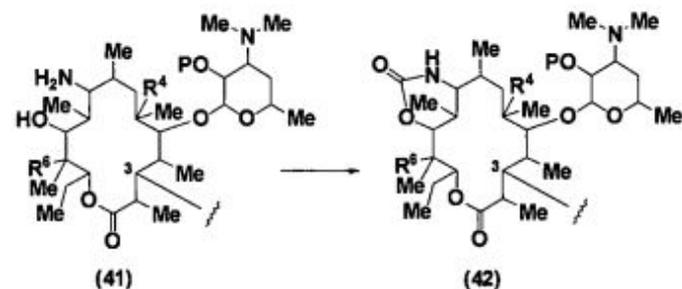
цианид натрия) в растворителе (например, предпочтительным является диметилформамид), с основанием (например, предпочтительным является трет-бутоксид калия) в растворителе (примеры включают в себя, например, тетрагидрофуран, диметилформамид, и т.п., и предпочтительным является смешанный из них растворитель, и т.п.). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от -20°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Соединения, представленные формулой (40) где $\text{R}^{28'}$ представляет собой C_{1-6} -алкилсульфанильную группу, могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (39), в качестве исходного вещества путем осуществления взаимодействия α -тиокетонного соединения, которое может быть получено путем осуществления взаимодействия исходного материала с соответствующим тиолом и основанием (например, предпочтительным является гидрид натрия) в растворителе (например, предпочтительным является диметилформамид), с основанием (например, предпочтительным является гидрид натрия) в растворителе (примеры включают в себя, например, тетрагидрофуран, диметилформамид, и т.п., и предпочтительным является смешанный из них растворитель, и т.п.). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от -20°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Кроме того, соединения, представленные на схеме 13, из числа соединений, представленных на схеме 1 формулами (1)-(4), могут быть получены в соответствии со стадией, представленной на схеме 13, а также в соответствии со стадиями, представленными на схеме 1.

Схема 13

Формула 24



(формулами (41) и (42) представлена частичная структура в составе каждого из соединений формул (1), (2), (3) и (4), представленных на схеме 1, за исключением заместителя в 3-положении, причем R^4 , R^6 и P характеризуются в формулах теми же значениями, что и определенные выше).

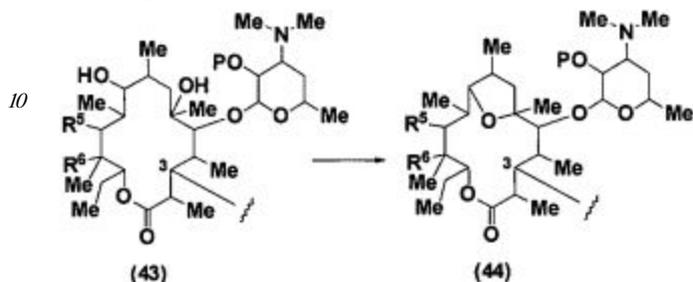
Соединения, представленные формулой (42), могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (41), в качестве исходного вещества путем осуществления взаимодействия соединения, которое может быть получено путем осуществления взаимодействия исходного вещества с ди-трет-бутилдикарбонатом, бензилхлороформиатом, и т.п., в растворителе (например, предпочтительным является смешанный из хлороформа и воды растворитель) в присутствии или в отсутствие основания (например, предпочтительным является гидрокарбонат натрия, и т.п.) в растворителе (например, предпочтительным является изопропанол), в присутствии или в отсутствие основания (например, предпочтительным является карбонат калия). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от 0°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от комнатной

температуры до температуры кипения растворителя.

Кроме того, соединения, представленные на схеме 14, из числа соединений, представленных на схеме 1 формулами (1)-(4), могут быть получены в соответствии со стадией, представленной на схеме 14, а также в соответствии со стадиями, представленными на схеме 1.

Схема 14

Формула 25



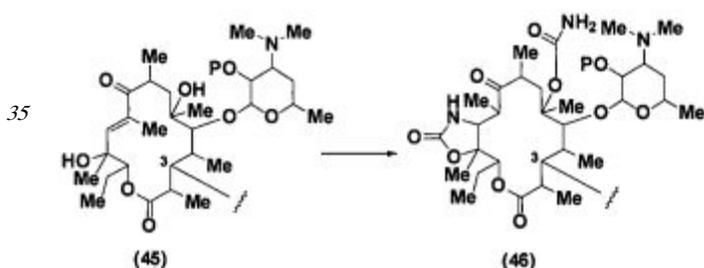
(формулами (43) и (44) представлена частичная структура в составе каждого из соединений формул (1), (2), (3) и (4), представленных на схеме 1, за исключением заместителя в 3-положении, причем R^5 , R^6 и P характеризуются в формулах теми же значениями, что и определенные выше).

Соединения, представленные формулой (44), могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (43), в качестве исходного вещества путем осуществления взаимодействия соединения в растворителе (например, предпочтительным является хлороформ) в присутствии трифосгена и основания (например, предпочтительным является пиридин). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от -78°C до комнатной температуры, и предпочтительной является температура в диапазоне от -50°C до 0°C .

Кроме того, соединения, представленные на схеме 15, из числа соединений, представленных на схеме 1 формулами (1)-(4), могут быть получены в соответствии со стадией, представленной на схеме 15, а также в соответствии со стадиями, представленными на схеме 1.

Схема 15

Формула 26



(формулой (46) представлена частичная структура в составе каждого из соединений формул (1), (2), (3) и (4), представленных на схеме 1, за исключением заместителя в 3-положении, причем P характеризуется в формуле тем же значением, что и определенное выше).

Соединения, представленные формулой (46), могут быть получены, например, с использованием соединения, представленного формулой (45), получаемого способом, подобным описанным в литературе (например, международная патентная публикация WO 02/046204), в качестве исходного вещества путем осуществления взаимодействия соединения в растворителе (например, предпочтительными являются хлороформ и

дихлорметан) в присутствии трихлорацетилизотиоцианата и путем осуществления взаимодействия полученного вещества со спиртом (например, предпочтительным является метанол) в растворителе (например, предпочтительным является смешанный из метанола и воды растворитель) в присутствии основания (например, предпочтительным является триэтиламин). Температуру реакции выбирают из

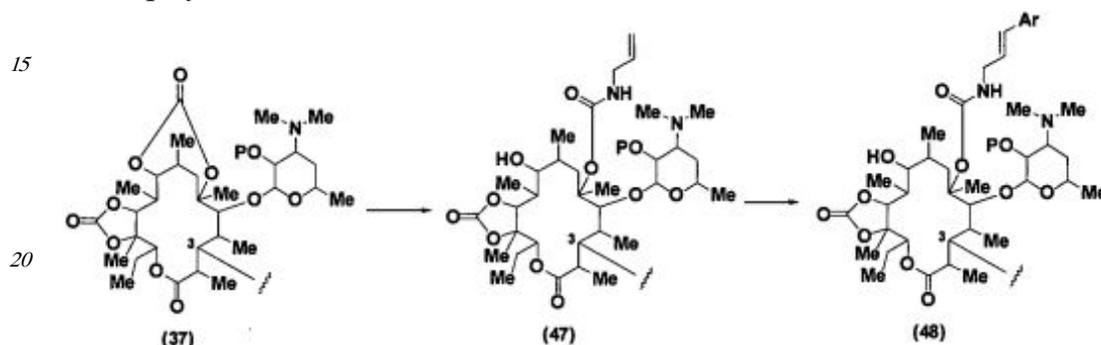
5 диапазона, например, от 0°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Кроме того, соединения, представленные на схеме 16, из числа соединений, представленных на схеме 1 формулами (1)-(4), могут быть получены в соответствии со

10 стадиями, представленными на схеме 16, а также в соответствии со стадиями, представленными на схеме 1.

Схема 16

Формула 27



(формулами (47) и (48) представлена частичная структура в составе каждого из соединений формул (1), (2), (3) и (4), представленных на схеме 1, за исключением

25 заместителя в 3-положении, причем в формулах Ar представляет собой гетероарильную группу, и R характеризуется тем же значением, что и определенное выше).

Соединения, представленные формулой (47), могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (37), в качестве исходного вещества путем

30 осуществления взаимодействия соединения в растворителе (например, предпочтительным является тетрагидрофуран) в присутствии аллиламина. Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от 0°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Соединения, представленные формулой (48), могут быть получены в реакции Мизороки-Хека с использованием соединения, представленного формулой (47), в

35 качестве исходного вещества. В частности, они могут быть получены путем осуществления взаимодействия исходного вещества с основанием (например, предпочтительным является триэтиламин) в растворителе (например, предпочтительным является ацетонитрил) в присутствии арилгалогенида, палладия с нулевой валентностью или двухвалентного палладия и фосфинового лиганда. Температуру реакции выбирают

40 из диапазона, например, от 0°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Кроме того, эта реакция также может быть проведена с использованием микроволнового устройства. Подробный обзор реакции Мизороки-Хека представлен в *Angewandte Chemie International Edition*, 1994, vol. 33, p. 2379 и *Chemical Reviews*, 2000, vol. 100, p. 3009.

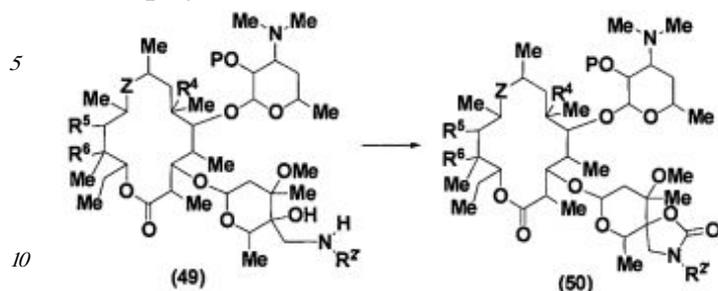
Кроме того, соединения, представленные на схеме 17, из числа соединений, представленных на схеме 1 формулами (1)-(4), также могут быть получены в соответствии со

стадией, представленной на схеме 17, а также в соответствии со

стадиями, представленными на схеме 1.

Схема 17

Формула 28



(обозначения $R^{2'}$, R^4 , R^5 , R^6 , P и Z характеризуются в формулах теми же значениями, что и определенные выше, и P характеризуется тем же значением, что и определенное выше).

15 Соединения, представленные формулой (50), могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой (49) в качестве исходного вещества путем осуществления взаимодействия соединения в растворителе (например, предпочтительным является хлороформ или дихлорметан) в присутствии карбонирующего агента (например, предпочтительным является трифосген, и т.п.) и в присутствии или в
20 отсутствие основания (например, предпочтительным является пиридин). Температуру реакции выбирают из диапазона, например, от -20°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительной является температура в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Гидроксигруппы, аминогруппы, карбоксигруппы и оксимные группы, которые
25 содержатся в соединениях, представленных формулами (1)-(50), упоминаемых в этих способах синтеза, могут быть защищены выборочно удаляемыми защитными группами, известными в данной области техники, и путем их удаления на необходимой стадии могут быть получены промежуточные соединения для синтеза соединений,
представленных формулой (I). Примеры защитной группы включают в себя сильную
30 защитную группу, такую как триметилсилильная группа, триэтилсилильная группа и трет-бутилдиметилсилильная группа, ацильную защитную группу, такую как ацетильная группа, пропионильная группа и бензоильная группа, эфирную защитную группу, такую как бензильная группа, 4-метоксибензильная группа и 2-хлорбензильная группа, ацетальную защитную группу, такую как тетрагидропиранильная группа,
35 тетрагидрофуранильная группа и 1-этоксиэтильная группа, карбонатную защитную группу, такую как бензилоксикарбонильная группа и трет-бутилоксикарбонильная группа, и т.п. Тем не менее, помимо упомянутых выше, также могут быть использованы защитные группы, описанные в *Protective Groups in Organic Syntheses (Third Edition, 1999, Ed. by p. G.M. Wuts, T. Green)*, и т.п. Кроме того, упомянутые в описанных способах
40 синтеза заместители соединений, представленных формулами (1)-(50), могут быть взаимозаменяемо преобразованы известными способами.

Промежуточные соединения и целевые соединения, упомянутые в упомянутых выше способах получения, могут быть выделены и очищены способами очистки, традиционно используемыми в химии органического синтеза, например, путем нейтрализации,
45 фильтрования, экстрагирования, промывания, сушки, концентрирования, перекристаллизации с растворителем, таким как этилацетат, этилацетат/гексан, изопропиловый спирт, этанол, водный этанол, ацетон, водный ацетон, и т.п., различными хроматографическими методиками, и т.п. Промежуточные соединения могут быть

также использованы в последующих реакциях без отдельной очистки.

Вещество, выбранное из группы, состоящей из соединений, представленных вышеупомянутой формулой (I), их физиологически приемлемых солей и их гидратов и сольватов, может быть использовано в качестве лекарственного средства для профилактического и/или терапевтического лечения микробиального инфекционного заболевания, в качестве нового макролидного антибиотика. Предпочтительно, фармацевтическая композиция, содержащая вышеупомянутое вещество вместе с одним или несколькими видами обычно используемых фармацевтических добавок, может быть приготовлена и введена в качестве профилактического и/или терапевтического лечения микробиального инфекционного заболевания у млекопитающих, включая человека. Путь введения конкретно не ограничен, и может быть выбран пероральный путь или парентеральный путь введения. Примеры фармацевтической композиции, подходящей для перорального введения, включают, например, таблетки, капсулы, порошки, гранулы, сиропы и т.п., и примеры фармацевтической композиции, подходящей для парентерального введения, включают, например, инъеклируемые препараты для подкожной инъекции, внутримышечной инфекции или внутривенной инъекции, капельницы, суппозитории и т.п., но фармацевтическая композиция не ограничивается указанными примерами. Инъеклируемые препараты и капельницы могут быть также приготовлены в виде фармацевтической композиции в форме лиофилизированного препарата. Для производства твердых препаратов, таких как таблетки и капсулы, могут соответствующим образом применяться обычно используемые наполнители, стабилизаторы, связующие вещества, покровные средства и т.п., для производства инъекционных препаратов, капельниц и т.п. могут соответствующим образом применяться обычно используемые фармацевтические добавки, например, наполнители, модификаторы рН, успокаивающие средства, стабилизаторы, растворяющие средства и т.п., и указанные вещества могут быть соответствующим образом выбраны специалистом в данной области техники.

Хотя тип микробиального инфекционного заболевания, как объекта применения лекарственного средства согласно настоящему изобретению, конкретно не ограничен, предпочтительные примеры включают бактериальные инфекционные заболевания, микоплазменные инфекционные заболевания, хламидийные инфекционные заболевания и т.п. Примеры бактериальных инфекционных заболеваний включают грамположительные или грамотрицательные бактериальные инфекционные заболевания, и лекарственное средство согласно настоящему изобретению может использоваться в отношении вышеуказанных заболеваний тем же способом, что и традиционно используемые макролиды. Однако лекарственное средство согласно настоящему изобретению характеризуется улучшенной антибактериальной активностью, в частности, даже в отношении резистентных к эритромицину бактерий (например, резистентные пневмококки, стрептококки и микоплазмы), в отношении которых традиционные макролиды не могут продемонстрировать значимую антибактериальную активность, и обладает чрезвычайно широким антибактериальным спектром. Поэтому лекарственное средство применимо даже при инфекционном заболевании, когда вызывающая заболевание бактерия не определена.

Лекарственное средство согласно настоящему изобретению может быть использовано для профилактического и/или терапевтического лечения инфекционных заболеваний, вызванных, например, микроорганизмами родов *Staphylococcus* и *Streptococcus*, пневмококками, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, микроорганизмами родов *Legionella*, *Campylobacter*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*,

Chlamydia, Chlamydophila и Mycoplasma и т.п., и может быть использовано без ограничения при поверхностной кожной инфекции, глубокой кожной инфекции, лимфангите и лимфадените, хронической пиодермии, вторичной посттравматической инфекции, термальном ожоге, операционной ране и т.п., перианальном абсцессе, фарингите и ларингите (ларингофарингите), тонзиллите, остром бронхите, пневмонии, абсцессе легкого, вторичной инфекции при хронических респираторных заболеваниях (включая хронический бронхит и диффузный панбронхиолит), бронхиэктазии, уретрите, цервиците, инфекционном энтерите, воспалении среднего уха, синусите, скарлатине, коклюше, периодонтите, перикороните, воспалении челюсти, сопровождающем синдромом приобретенного иммунодефицита (AIDS) диссеминированном заболевании Mycobacterium avium complex (MAC), инфекционном заболевании Helicobacter pylori при язве желудка и язве двенадцатиперстной кишки, и т.п.

Доза лекарственного средства согласно настоящему изобретению конкретно не ограничена, и доза может быть соответствующим образом выбрана в зависимости от типа инфекционного заболевания, цели введения (профилактическое или терапевтическое лечения), возраста, веса пациента и т.п., тяжести инфекционного заболевания и т.п. Например, в случае перорального введения, в качестве суточной дозы может быть введено от 100 до 1000 мг однократно или несколько раз в виде отдельных порций. Кроме того, лекарственное средство согласно настоящему изобретению может быть введено вместе с одним или несколькими видами других антибактериальных средств или антибиотиков.

ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение будет более подробно разъяснено со ссылкой на справочные примеры, примеры и тестовый пример. Тем не менее, объем настоящего изобретения не ограничивается указанными примерами.

Справочный пример 1: Синтез N-метил-2-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]этанамин

(1) Сложный трет-бутиловый эфир метил-(2-оксоэтил)карбаминовой кислоты (11,2 г) растворяли в хлороформе (200 мл), к раствору добавляли (R)-2-метилпирролидин (5,0 г) и триацетоксиборгидрид натрия (18,7 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Органический слой фильтровали с использованием фазового сепаратора для дополнительного разделения слоев, и концентрировали полученный органический слой в условиях пониженного давления с получением остатка. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 20/1/0,1 → 10/1/0,1) с получением алкильного соединения (11,8 г).

(2) К соединению (3,0 г), полученному на описанной выше стадии (1), при охлаждении на льду добавляли 4M раствор соляной кислоты в этилацетате (10,0 мл), и перемешивали полученную смесь в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку для нейтрализации добавляли 15% водный гидроксид натрия, и экстрагировали смесь диоксаном. Полученный органический слой сушили над карбонатом калия и фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением остатка. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 20/1/0,1 → 5/1/0,1) с получением указанного в заголовке соединения (790 мг).

МС (ESI) $m/z = 143,2 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,08 (д, $J=5,96$ Гц, 3H), 1,35-1,43 (м, 1H), 1,62-1,79

(м, 2H), 1,86-1,94 (м, 1H), 2,08 (кв, J=8,71 Гц, 1H), 2,12-2,19 (м, 1H), 2,25-2,33 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,63-2,75 (м, 2H), 2,91-2,99 (м, 1H), 3,12 (тд, J=8,71, 2,75 Гц, 1H)

Справочный пример 2: Синтез 2-(1,1-диоксидо-1,2-тиазолидин-2-ил)-N-метилэтанамин

5 (1) Сложный трет-бутиловый эфир N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбаминовой кислоты (1,0 г) растворяли в тетрагидрофуране (60 мл), к раствору добавляли диизопропилэтиламин (1,2 мл), затем к смеси добавляли 3-хлорпропансульфонилхлорид (768 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия и
10 этилацетат, разделяли слои, полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением сульфонамидного соединения (1,35 г).

(2) Соединение (1,33 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в
15 диметилформамиде (42 мл), к раствору добавляли 70% гидрид натрия (173,8 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия и этилацетат, разделяли слои, органический слой трижды промывали дистиллированной водой, а затем сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат
20 концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ → хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением циклизованного соединения (460 мг).

(3) Указанное в заголовке соединение (89 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, стадия (2), путем использования соединения (460
25 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 179,1 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 2,25-2,49 (м, 5H), 2,76-2,84 (м, 2H), 3,11-3,22 (м, 4H), 3,30 (т, J=6,59 Гц, 2H)

30 Справочный пример 3: Синтез N-бутил-N-этил-N'-метилэтан-1,2-диамина

Указанное в заголовке соединение (2,38 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, путем использования N-этил-N-бутиламина (2,34 г) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 159,2 [M+H]^+$

35 ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 0,83-1,06 (м, 6H), 1,19-1,50 (м, 4H), 2,35-2,67 (м, 1H)

(Справочный пример 4: Синтез N-этил-N'-метил-N-(пропан-2-ил)этан-1,2-диамина

40 Указанное в заголовке соединение (2,1 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, путем использования N-этил-N-изопропиламина (2,0 г) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 145,2 [M+H]^+$

45 ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 0,94-1,06 (м, 9H), 2,39-2,63 (м, 9H), 2,86-3,01 (м, 1H)

Справочный пример 5: Синтез N-(циклопропилметил)-N-этил-N'-метилэтан-1,2-диамина

(1) Алкильное соединение (5,4 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, стадия (1), путем использования циклопропилметиламина (4,85

г) в качестве исходного вещества.

(2) Указанное в заголовке соединение (2,74 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, путем использования соединения (5,4 г), полученного на описанной выше стадии (1), и ацетальдегида (6,35 мл) в качестве исходных веществ.

МС (ESI) $m/z = 157,2 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0,04-0,14 (м, 2H), 0,43-0,55 (м, 2H), 0,77-0,93 (м, 1H), 1,02 (т, $J=7,25$ Гц, 3H), 2,34 (д, $J=6,59$ Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,55-2,68 (м, 6H)

Справочный пример 6: Синтез N-метил-2-[2-(трифторметил)пирролидин-1-ил]этанамин

Указанное в заголовке соединение (0,51 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, путем использования 2-(трифторметил)пирролидина (500 мг) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 197,2 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,74-2,01 (м, 4H), 2,36-2,53 (м, 1H), 2,59-2,77 (м, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,98-3,44 (м, 5H)

Справочный пример 7: Синтез N,N-диэтил-N'-метилглицинамида

(1) N-Метилбензиламин (2,02 г) растворяли в тетрагидрофуране (70 мл), к раствору добавляли 2-хлор-N,N-диэтилацетамид (1,0 г), и перемешивали полученную смесь при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли этилацетат и насыщенный водный хлорид аммония, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 50/1/0,1 \rightarrow 10/1/0,1) с получением алкильного соединения (1,83 г).

(2) Соединение (1,0 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в метаноле (1 мл), к раствору добавляли 20% гидроксид палладия на угле (100 мг), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре под давлением 1 атм водорода. Реакционную смесь фильтровали, затем фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 50/1/0,1) с получением указанного в заголовке соединения (808 мг).

МС (ESI) $m/z = 145,2 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,13 (т, $J=7,11$ Гц, 3H), 1,18 (т, $J=7,11$ Гц, 3H), 2,44 (с, 3H), 3,26 (кв, $J=7,34$ Гц, 2H), 3,36 (с, 2H), 3,40 (кв, $J=7,34$ Гц, 2H)

Справочный пример 8: Синтез N-метил-2-(пропан-2-илокси)этанамин

(1) К раствору 2-аминоэтилизопропилового эфира (0,9 г) в хлороформе (9 мл) при комнатной температуре добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (2,09 г), и перемешивали смесь в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ \rightarrow хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 20/1/0,1) с получением защищенного соединения (2,3 г).

(2) Соединение (2,3 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в диметилформамиде (45 мл), к раствору добавляли 70% гидрид натрия (370 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 15 минут. К

реакционной смеси добавляли метилиодид (672 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. К смеси дополнительно добавляли 70% гидрид натрия (370 мг) и метилиодид (672 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и при 50°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем к реакционной смеси добавляли дистиллированную воду, этилацетат и толуол, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением метильного соединения.

(3) Указанное в заголовке соединение (650 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, стадия (2), путем использования соединения, полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 118,2 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 1,12-1,19 (м, 6H), 2,46 (с, 3H), 2,71-2,77 (м, 2H), 3,54 (т, J=5,27 Гц, 2H), 3,58 (дт, J=12,26, 6,02 Гц, 1H)

Справочный пример 9: Синтез N,N-диэтил-2-(метиламино)этансульфонамида

(1) Диэтиламин (1,0 г) растворяли в хлороформе (60 мл), к раствору добавляли триэтиламин (3,8 мл), к смеси при охлаждении на льду по каплям добавляли 2-фталимидоэтан-сульфонилхлорид (3,74 г), и перемешивали полученную смесь в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли дистиллированную воду, и разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия, а затем фильтровали с использованием фазового сепаратора для разделения слоев, полученный органический слой концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат = 3/1 → 1/1) с получением сульфонамидного соединения (3,34 г).

(2) Соединение (3,3 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в этаноле (110 мл), к раствору добавляли гидразина моногидрат (1,65 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и при нагревании с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, а затем фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 500/1/0,1 → 50/1/0,1) с получением аминсоединения (1,35 г).

(3) Указанное в заголовке соединение (650 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 8, стадии (1) и (2), и справочном примере 1, стадия (2), путем использования соединения (1,35 г), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 195,2 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 1,21 (т, J=7,11 Гц, 6H), 2,45 (с, 3H), 3,01-3,05 (м, 2H), 3,08-3,13 (м, 2H), 3,30 (кв, J=6,88 Гц, 4H)

Справочный пример 10: Синтез 1-[2-(метиламино)этил]пирролидин-2-она

(1) Сульфонамидное соединение (3,8 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 9, стадия (1), путем использования N-бензил-N-метилэтаноламина (5,0 г) и метансульфонилхлорида (258 мкл) в качестве исходных веществ.

(2) 2-Пирролидон (349,8 мг) растворяли в диметилформамиде (20 мл), к раствору добавляли 70% гидрид натрия (141 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 минут. К реакционной смеси добавляли соединение

(500 мг), полученное на описанной выше стадии (1), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат, толуол и дистиллированную воду, и разделяли слои. Органический слой дважды промывали дистиллированной водой, затем сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол = 50/1 → 10/1) с получением замещенного соединения (287 мг).

(3) Указанное в заголовке соединение (210 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 7, стадия (2), путем использования полученного выше соединения (280 мг) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 143,2 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,98-2,07 (м, 2H), 2,39 (т, $J=8,25$ Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,74-2,77 (м, 2H), 3,37-3,46 (м, 4H)

Справочный пример 11: Синтез 1-метил-3-[2-(метиламино)этил]имидазолидин-2,4-диона

Указанное в заголовке соединение (205 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 10, стадия (2), и справочном примере 7, стадия (2), путем использования 1-метилгидантоина (468,9 мг) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 172,2 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,44 (с, 3H), 2,83 (т, $J=6,15$ Гц, 2H), 3,00 (с, 3H), 3,65 (т, $J=6,15$ Гц, 2H), 3,88 (с, 2H)

Справочный пример 12: Синтез 3-[2-(метиламино)этил]-1,3-оксазолидин-2-она

Указанное в заголовке соединение (41 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 10, стадия (2), и справочном примере 7, стадия (2), путем использования 2-оксазолидона (357,9 мг) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 145,1 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,45 (с, 3H), 2,80 (т, $J=6,19$ Гц, 2H), 3,39 (т, $J=6,19$ Гц, 2H), 3,59-3,67 (м, 2H), 4,29-4,37 (м, 2H)

Справочный пример 13: Синтез 3-[2-(метиламино)этил]имидазолидин-2,4-диона

Указанное в заголовке соединение (200 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 10, стадия (2), и справочном примере 7, стадия (2), путем использования гидантоина (411,3 мг) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 158,2 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,44 (с, 3H), 2,84 (т, $J=6,19$ Гц, 2H), 3,66 (т, $J=6,19$ Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 5,44 (ушир.с, 1H)

Справочный пример 14: Синтез 2-(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)-N-метилэтанамин

Указанное в заголовке соединение (884 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, путем использования тиоморфолин-1,1-диоксида (780 мг) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 193,1 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,45 (с, 3H), 2,67 (с, 4H), 2,96-3,11 (м, 8H)

Справочный пример 15: Синтез N-метил-2-(морфолин-4-ил)этанамин

Указанное в заголовке соединение (905 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, путем использования морфолина (503 мг) в качестве

исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 145,1 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 2,39-2,53 (м, 6H), 2,45 (с, 3H), 2,62-2,72 (м, 2H),
5 3,65-3,76 (м, 4H)

Справочный пример 16: Синтез N-метил-2-(тиоморфолин-4-ил)этанамин

Указанное в заголовке соединение (451 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, путем использования тиоморфолина (328 мг) в качестве исходного вещества.

10 МС (ESI) $m/z = 161,1 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 2,44 (с, 3H), 2,48-2,54 (м, 2H), 2,57-2,76 (м, 10H)

Справочный пример 17: Синтез N-метил-2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)этанамин

15 Указанное в заголовке соединение (24 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, путем использования 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана (40 мг), полученного способом, описанным в международной патентной публикации WO 10/120854, в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 171,1 [M+H]^+$

20 ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 1,80-1,90 (м, 4H), 2,34-2,46 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,58-2,67 (м, 2H), 3,01 (ушир.с, 2H), 3,44-3,55 (м, 2H), 3,63-3,72 (м, 2H)

Справочный пример 18: Синтез 1-[(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]-N-метилметанамин

25 (1) Защищенное вещество получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 8, стадия (1), путем использования (S)-(-)-2-аминометил-1-этилпирролидина (500 мг) в качестве исходного вещества.

(2) К суспензии алюмогидрида лития (590,5 мг) в тетрагидрофуране (20 мл) по каплям добавляли раствор соединения, полученного на описанной выше стадии (1), в тетрагидрофуране (10 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной
30 температуре в течение 0,5 часа и при нагревании с обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем при охлаждении на льду к реакционной смеси добавляли дистиллированную воду, 25% водный гидроксид натрия и дистиллированную воду в указанном порядке, и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа.
35 Реакционную смесь фильтровали через целит, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (510 мг).

МС (ESI) $m/z = 143,0 [M+H]^+$

40 ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 1,10 (т, J=7,25 Гц, 3H), 1,55-1,97 (м, 4H), 2,05-2,32 (м, 2H), 2,39-2,58 (м, 5H), 2,60-2,94 (м, 2H), 3,08-3,21 (м, 1H)

Справочный пример 19: Синтез N,N'-диметил-N-пропилэтан-1,2-диамина

(1) Алкильное соединение получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, стадия (1), путем использования пропиламина (3,41 г) в качестве исходного вещества.

45 (2) Соединение, полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в хлороформе (30 мл), к раствору добавляли 37% водный формальдегид (9,4 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (3,67 г), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Органический слой фильтровали с

использованием фазового сепаратора для дополнительного разделения слоев, и концентрировали полученный органический слой в условиях пониженного давления с получением алкильного соединения.

(3) Соединение, полученное на описанной выше стадии (2), растворяли в хлороформе (1,5 мл), к раствору добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли насыщенный водный карбонат калия и хлороформ, и разделяли слои. Органический слой фильтровали с использованием фазового сепаратора для дополнительного разделения слоев, полученный органический слой концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ → хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением указанного в заголовке соединения (880 мг).

МС (ESI) $m/z = 131,0 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0,89 (т, $J=8,35$ Гц, 4H), 1,37-1,63 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,24-2,35 (м, 2H), 2,40-2,52 (м, 5H), 2,59-2,70 (м, 2H)

Справочный пример 20: Синтез N,N' -диметил- N -(пропан-2-ил)этан-1,2-диамина
Указанное в заголовке соединение (58 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 19, стадия (3), путем использования N -изопропилметиламина (844,7 мг) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 131,0 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0,99 (д, $J=6,59$ Гц, 6H), 2,19 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,46-2,94 (м, 5H)

Справочный пример 21: Синтез N,N' -диметил- N -(проп-2-ен-1-ил)этан-1,2-диамина
Указанное в заголовке соединение (246 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 19, стадия (3), путем использования N -аллилметиламина (821,5 мг) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 129,0 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,21 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,45-2,52 (м, 2H), 2,61-2,70 (м, 2H), 3,00 (дт, $J=6,59, 1,32$ Гц, 2H), 5,07-5,23 (м, 2H), 5,74-5,97 (м, 1H)

Справочный пример 22: Синтез N -бутил- N,N' -диметилэтан-1,2-диамина
Указанное в заголовке соединение (612 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 19, стадия (3), путем использования N -бутилметиламина (1,0 г) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 145,0 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0,84-0,96 (м, 3H), 1,20-1,54 (м, 4H), 2,20 (с, 3H), 2,28-2,38 (м, 2H), 2,41-2,49 (м, 5H), 2,59-2,69 (м, 2H)

Справочный пример 23: Синтез N -трет-бутил- N,N' -диметилэтан-1,2-диамина
Указанное в заголовке соединение (75 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 19, стадия (3), путем использования N -метил-трет-бутиламина (580,0 мг) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 145,0 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,05 (с, 9H), 2,18 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,48-2,52 (м, 2H), 2,59-2,63 (м, 2H)

Справочный пример 24: Синтез N-(бутан-2-ил)-N,N'-диметилэтан-1,2-диамина

Указанное в заголовке соединение (810 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 19, стадии (2) и (3), путем использования втор-бутиламина (844,7 мг) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 145,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0,81-0,96 (м, 6H), 1,08-1,60 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,45-2,65 (м, 5H)

Справочный пример 25: Синтез N,N'-диметил-N-(2-метилпропил)этан-1,2-диамина

Указанное в заголовке соединение (170 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 19, стадия (3), путем использования N-метилизобутиламина (1,01 г) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 145,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0,85-0,90 (м, 6H), 1,61-1,85 (м, 1H), 2,06 (д, $J=7,47$ Гц, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,39-2,48 (м, 5H), 2,58-2,66 (м, 2H)

Справочный пример 26: Синтез N-циклопропил-N,N'-диметилэтан-1,2-диамина

Указанное в заголовке соединение (575 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 19, стадии (2) и (3), путем использования циклопропиламина (3,30 г) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 129,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Справочный пример 27: Синтез N-(циклопропилметил)-N,N'-диметилэтан-1,2-диамина

Указанное в заголовке соединение (868 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 19, стадии (2) и (3), путем использования циклопропилметиламина (4,11 г) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 143,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0,05-0,16 (м, 1H), 0,44-0,57 (м, 2H), 0,79-1,01 (м, 1H), 2,25 (д, $J=6,59$ Гц, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,49-2,57 (м, 2H), 2,62-2,71 (м, 2H)

Справочный пример 28: Синтез N-циклобутил-N,N'-диметилэтан-1,2-диамина

Указанное в заголовке соединение (1,16 г) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 19, стадии (2) и (3), путем использования циклобутиламина (821,5 мг) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 142,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,57-2,05 (м, 6H), 2,05-2,07 (м, 3H), 2,32-2,35 (м, 2H), 2,42-2,45 (м, 3H), 2,61-2,65 (м, 2H), 2,72-2,79 (м, 1H)

Справочный пример 29: Синтез N-циклопентил-N,N'-диметилэтан-1,2-диамина

Указанное в заголовке соединение (126 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 19, стадии (2) и (3), путем использования циклопентиламина (983,5 мг) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 157,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,34-1,42 (м, 2H), 1,47-1,55 (м, 2H), 1,60-1,69 (м, 2H), 1,76-1,83 (м, 2H), 2,19-2,21 (м, 3H), 2,43-2,45 (м, 3H), 2,51 (т, $J=6,30$ Гц, 2H), 2,64-2,71

(м, 3H)

Справочный пример 30: Синтез N-метил-2-(пиперидин-1-ил)этанамин

Указанное в заголовке соединение (120 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 19, стадия (3),
5 путем использования пиперидина (983,5 мг) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 143,0 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,36-1,71 (м, 10H), 2,32-2,49 (м, 11H), 2,61-2,71 (м,
2H)

10 Справочный пример 31: Синтез 2-(3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-N-метилэтанамин

Указанное в заголовке соединение (855 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 19, стадия (3),
путем использования 1,2,3,6-тетрагидропиридина (960,2 мг) в качестве исходного
вещества.

15 МС (ESI) $m/z = 141,0 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,08-2,24 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,50-2,62 (м, 4H),
2,65-2,78 (м, 2H), 2,92-3,02 (м, 2H), 5,60-5,82 (м, 2H)

Справочный пример 32: Синтез 2-{метил[2-(метиламино)этил]амино}этанола

20 Указанное в заголовке соединение (740 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 19, стадия (3),
путем использования 2-(метиламино)этанола (867,5 мг) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 133,0 [M+H]^+$

25 ^1H -ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,30 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,53-2,58 (м, 4H), 2,66-2,70
(м, 2H), 3,58-3,62 (м, 2H)

Справочный пример 33: Синтез N-(2-метоксиэтил)-N,N'-диметилэтан-1,2-диамина

30 Указанное в заголовке соединение (681 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 19, стадия (3),
путем использования N-(2-метоксиэтил)метиламина (1029,5 мг) в качестве исходного
вещества.

МС (ESI) $m/z = 147,0 [M+H]^+$

35 ^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,28 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,48-2,70 (м, 6H), 3,33-3,37
(м, 3H), 3,47 (т, $J=5,93$ Гц, 2H)

Справочный пример 34: Синтез (2R)-2-амино-3-(диметиламино)пропан-1-ола

40 (1) N-(трет-бутоксикарбонил)-O-бензил-L-серин (2,5 г) растворяли в хлороформе (100 мл), к раствору добавляли 50% водный диметиламин (3 мл), 4-диметиламинопиридин (2,07 г), N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (3,25 г) и 1-
гидроксибензотриазол (2,29 г), и перемешивали полученную смесь при комнатной
температуре в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный
гидрокарбонат натрия, и экстрагировали полученную смесь хлороформом. Полученный
органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат
концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток
методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ \rightarrow хлороформ/метанол
45 = 100/1) с получением амидного соединения (2,02 г).

(2) К соединению, полученному на описанной выше стадии (1), добавляли 2 М раствор
соляной кислоты в изопропанол (20 мл), и перемешивали полученную смесь при
комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали в

условиях пониженного давления, и для экстрагирования добавляли к полученному остатку 10% водный гидроксид натрия и хлороформ. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения со снятой защитой (1,36 г).

5 (3) Аминосоединение (1,3 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 18, стадия (2), путем использования соединения (1,36 г), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

(4) Указанное в заголовке соединение (0,23 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 7, стадия (2), путем использования полученного
10 выше соединения (1,3 г) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 119,0 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,27 (с, 6H), 2,30-2,49 (м, 3H), 3,56 (д, $J=5,71$ Гц, 2H)

15 Справочный пример 35: Синтез N-этил-N-[2-(метиламино)этил]ацетамида

(1) Алкильное соединение (1,35 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, стадия (1), путем использования этиламина (43,3 мл) в качестве исходного вещества.

(2) Соединение (300 мг), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в
20 пиридине (1 мл), при охлаждении на льду к раствору добавляли ацетилхлорид (159 мкл), и перемешивали полученную смесь при той же температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли ацетилхлорид (159 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, затем к полученному остатку добавляли
25 дистиллированную воду и хлороформ, и разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ \rightarrow хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением
30 амидного соединения (338 мг).

(3) Указанное в заголовке соединение (134 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 19, стадия (3), путем использования соединения (338 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 145,1 [M+H]^+$

35 ^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,06-1,24 (м, 3H), 2,07-2,15 (м, 3H), 2,41-2,49 (м, 3H), 2,70-2,81 (м, 2H), 3,27-3,51 (м, 4H)

Справочный пример 36: Синтез метилэтил[2-(метиламино)этил]карбамата

40 Указанное в заголовке соединение (171 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 35, стадия (2), и справочном примере 19, стадия (3), путем использования соединения (300 мг), полученного в справочном примере 35, стадия (1), и метилхлороформиата (342 мкл) в качестве исходных веществ.

МС (ESI) $m/z = 161,1 [M+H]^+$

45 ^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,12 (т, $J=7,25$ Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,73 (т, $J=6,59$ Гц, 2H), 3,26-3,43 (м, 4H), 3,70 (с, 3H)

Справочный пример 37: Синтез 1-[2-(метиламино)этил]пиперидин-4-ола

Смесь (8,0 г), содержащую главным образом указанное в заголовке соединение, получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и

справочном примере 19, стадия (3), путем использования 4-гидроксипиперидина (1,0 г) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 159,1 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 1,47-1,69 (м, 2H), 2,07-2,26 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,46-2,84 (м, 8H), 3,64-3,81 (м, 1H)

Справочный пример 38: Синтез N-(циклопропилметил)-N-этил-N'-метилэтан-1,2-диамина

(1) Алкильное соединение получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, стадия (1), путем использования циклопропилметиламина (1,23 г) в качестве исходного вещества.

(2) Указанное в заголовке соединение (156 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 19, стадия (3), путем использования соединения, полученного на описанной выше стадии (1), и ацетальдегида (1,4 мл) в качестве исходных веществ.

МС (ESI) $m/z = 157,2 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 0,04-0,14 (м, 2H), 0,43-0,54 (м, 2H), 0,78-0,94 (м, 1H), 1,02 (т, J=7,25 Гц, 3H), 2,34 (д, J=6,59 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,54-2,68 (м, 6H)

Справочный пример 39: Синтез N-этил-N-(пирролидин-3-илметил)этанамина

(1) Алкильное соединение получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, стадия (1), путем использования 1-трет-бутоксикарбонил-3-формилпирролидина (500 мг) и диэтиламина (285 мкл) в качестве исходных веществ.

(2) К соединению, полученному на описанной выше стадии (1), добавляли 2М раствор соляной кислоты в этаноле (20 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и для экстрагирования добавляли к полученному остатку 10% водный гидроксид натрия и хлороформ. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на NH-силикагеле (гексан/хлороформ = 1/1 → хлороформ → хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением указанного в заголовке соединения (95 мг).

МС (ESI) $m/z = 157,1 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 1,00 (т, J=7,25 Гц, 6H), 1,22-2,00 (м, 3H), 2,15-2,38 (м, 3H), 2,46-2,59 (м, 4H), 2,85-3,11 (м, 3H)

Справочный пример 40: Синтез 1-(1-этилпирролидин-3-ил)-N-метилметанамина

(1) Алкильное соединение (0,25 г) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 39, стадия (2), путем использования 1-трет-бутоксикарбонил-3-формилпирролидина (250 мг) и N-метилбензиламина (180 мкл) в качестве исходных веществ.

(2) Указанное в заголовке соединение (66 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 7, стадия (2), путем использования соединения (0,25 г), полученного на описанной выше стадии (1), и ацетальдегида (0,4 мл) в качестве исходных веществ.

¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 1,11 (т, J=7,25 Гц, 3H), 1,31-1,54 (м, 2H), 1,89-2,24 (м, 2H), 2,26-2,86 (м, 10H)

Справочный пример 41: Синтез N-метил-2-(2-метилпирролидин-1-ил)этанамина
Указанное в заголовке соединение (0,55 г) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 39, стадия (2), путем использования 2-метилпирролидина (680 мкл) в качестве исходного вещества.

5 МС (ESI) $m/z = 143,0 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,08 (д, $J=5,71$ Гц, 3H), 1,30-1,52 (м, 1H), 1,61-1,97 (м, 3H), 1,99-2,38 (м, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,64-2,74 (м, 2H), 2,88-3,18 (м, 2H)

10 Справочный пример 42: Синтез N,N-диметил-1-[2-(метиламино)этил]пролинамида
(1) Амидное соединение (136 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 34, стадия (1), и справочном примере 7, стадия (2), путем использования 1-[(бензилокси)карбонил]пирролидин-2-карбоновой кислоты (500 мг) и 50% водного диметиламина (2,5 мл) в качестве исходных веществ.

15 (2) Указанное в заголовке соединение (0,15 г) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 39, стадия (2), путем использования соединения (136 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 200,1 [M+H]^+$

20 ^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,75-2,17 (м, 4H), 2,26-2,41 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,49-2,80 (м, 4H), 2,95 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 3,17-3,42 (м, 2H)

Справочный пример 43: Синтез {(2R)-1-[2-(метиламино)этил]пирролидин-2-ил} метанола

25 Указанное в заголовке соединение (0,17 г) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 39, стадия (2), путем использования D-пролинола (500 мг) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 159,0 [M+H]^+$

30 ^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,59-1,93 (м, 4H), 2,27-2,42 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,46-2,58 (м, 1H), 2,61-2,97 (м, 4H), 3,10-3,23 (м, 1H), 3,32-3,43 (м, 1H), 3,53-3,64 (м, 1H)

Справочный пример 44: Синтез {(2S)-1-[2-(метиламино)этил]пирролидин-2-ил} метанола

35 Указанное в заголовке соединение (0,22 г) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 39, стадия (2), путем использования L-пролинола (500 мг) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 159,0 [M+H]^+$

40 ^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,57-2,04 (м, 4H), 2,27-2,42 (м, 1H), 2,42-2,46 (м, 3H), 2,45-2,58 (м, 1H), 2,60-2,75 (м, 3H), 2,76-2,97 (м, 1H), 3,10-3,23 (м, 1H), 3,31-3,43 (м, 1H), 3,54-3,64 (м, 1H)

Справочный пример 45: Синтез 2-[(2R)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-N-метилэтанамина

45 Указанное в заголовке соединение (0,45 г) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 39, стадия (2), путем использования O-метил-D-пролинола (500 мг) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 173,1 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,58-1,96 (м, 4H), 2,12-2,26 (м, 1H), 2,33-2,47 (м, 4H), 2,54-2,72 (м, 3H), 2,94-3,17 (м, 2H), 3,20-3,43 (м, 2H), 3,35 (с, 3H)

Справочный пример 46: Синтез (3R)-1-[2-(метиламино)этил]пирролидин-3-ола
 Указанное в заголовке соединение (210 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 19, стадия (3), путем использования (R)-3-гидрокси-пирролидина (2,0 г) в качестве исходного вещества.

5 МС (ESI) $m/z = 145,0 [M+H]^+$

Справочный пример 47: Синтез (3S)-1-[2-(метиламино)этил]пирролидин-3-ола
 Указанное в заголовке соединение (195 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 19, стадия (3), путем использования (S)-3-гидрокси-пирролидина (1,0 г) в качестве исходного вещества.

10 МС (ESI) $m/z = 145,0 [M+H]^+$

Справочный пример 48: Синтез (3R)-N,N-диметил-1-[2-(метиламино)этил]пирролидин-3-амина

15 Указанное в заголовке соединение (123 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 19, стадия (3), путем использования (3R)-(+)-3-(диметиламино)пирролидина (200 мг) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 172,1 [M+H]^+$

20 ^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,59-1,80 (м, 1H), 1,86-2,07 (м, 1H), 2,21 (с, 6H), 2,26-2,89 (м, 9H), 2,44 (с, 3H)

Справочный пример 49: Синтез (3S)-N,N-диметил-1-[2-(метиламино)этил]пирролидин-3-амина

25 Указанное в заголовке соединение (80 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 19, стадия (3), путем использования (3S)-(-)-3-(диметиламино)пирролидина (200 мг) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 172,1 [M+H]^+$

30 ^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,59-2,12 (м, 2H), 2,21 (с, 6H), 2,27-2,88 (м, 9H), 2,44 (с, 3H)

Справочный пример 50: Синтез 2-{(2R)-2-[(диметиламино)метил]пирролидин-1-ил}-N-метилэтанамин

35 (1) Амидное соединение (1,23 г) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 34, стадия (1), и справочном примере 7, стадия (2), путем использования N-карбобензилокси-D-пролина (3,0 г) и 50% водного диметиламина (2,5 мл) в качестве исходных веществ.

(2) Аминосоединение получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 18, стадия (2), путем использования соединения (500 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

40 (3) Указанное в заголовке соединение (0,17 г) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 39, стадия (2), путем использования соединения, полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

45 МС (ESI) $m/z = 186,1 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,54-1,62 (м, 1H), 1,70-1,77 (м, 2H), 1,93-2,01 (м, 1H), 2,11-2,22 (м, 2H), 2,23 (с, 6H), 2,31-2,37 (м, 2H), 2,43-2,51 (м, 4H), 2,62-2,73 (м, 2H), 2,99-3,05 (м, 1H), 3,09-3,13 (м, 1H)

Справочный пример 51: Синтез 2-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]-N-метилэтанамин
 (1) (R)-3-гидроксипирролидин (0,65 г) растворяли в хлороформе (16 мл), к раствору добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия (16 мл) и ди-трет-
 5 бутилдикарбонат (2,45 г), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Слои реакционной смеси разделяли, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ → хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением защищенного соединения (1,51 г).

10 (2) Соединение со снятой защитой (0,13 г) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 8, стадия (2), и справочном примере 39, стадия (2), путем использования соединения, полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

15 (3) Указанное в заголовке соединение (0,10 г) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 39, стадия (2), путем использования соединения (0,13 г), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 159,2 [M+H]^+$

20 Справочный пример 52: Синтез 2-[(2S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-N-метилэтанамин

(1) Соединение со снятой защитой (0,31 г) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 51, стадия (1), справочном примере 8, стадия (2), и справочном примере 39, стадия (2), путем использования L-пролинола (0,5 г) в качестве
 25 исходного вещества.

(2) Указанное в заголовке соединение (0,32 г) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 39, стадия (2), путем использования соединения (0,31 г), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве
 30 исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 173,2 [M+H]^+$

Справочный пример 53: Синтез N-метил-2-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]этанамин

Указанное в заголовке соединение (0,34 г) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 39, стадия (2), путем использования (S)-2-метилпирролидина (250 мг) в качестве исходного вещества.

35 МС (ESI) $m/z = 143,2 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 1,08 (д, J=6,15 Гц, 3H), 1,32-1,46 (м, 1H), 1,62-2,36 (м, 6H), 2,45 (с, 3H), 2,65-2,75 (м, 2H), 2,86-3,20 (м, 2H)

40 Справочный пример 54: Синтез 2-[3-(метоксиимино)пирролидин-1-ил]-N-метилэтанамин

(1) Алкильное соединение (1,15 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, стадия (1), путем использования (S)-3-гидроксипирролидина (1,0 г) в качестве исходного вещества.

45 (2) Соединение (1,0 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в хлороформе (100 мл), к раствору добавляли N-этил-N'-(3-диметиламинопропил) карбодиимида гидрохлорид (2,35 г), трифторацетат пиридина (2,37 г) и диметилсульфоксид (3,16 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным

сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 20/1/0,1 → 12,5/1/0,1) с получением кетонового соединения (0,50 г).

5 (3) Соединение (0,50 г), полученное на описанной выше стадии (2), растворяли в пиридине (8,34 мл), к раствору добавляли О-метилгидроксиламина гидрохлорид (861,7 мг), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли дистиллированную воду и этилацетат, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат
10 концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 100/1/0,1 → 20/1/0,1) с получением метоксимного соединения.

(4) Указанное в заголовке соединение (254 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 19, стадия (3), путем использования соединения,
15 полученного на описанной выше стадии (3), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 272,3 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,48 (с, 3H), 2,51-2,79 (м, 8H), 3,20 (с, 1H), 3,31 (с, 1H), 3,85 (д, $J=1,32$ Гц, 3H)

20 Справочный пример 55: Синтез 2-(2-этилпирролидин-1-ил)-N-метилэтанамин

(1) Сложный трет-бутиловый эфир метил-(2-оксоэтил)-карбаминовой кислоты (280 мг) растворяли в хлороформе (15 мл), к раствору добавляли 2-этилпирролидина гидрохлорид (200 мг), триэтиламин (230 мкл) и триацетоксиборгидрид натрия (773 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К
25 реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ → хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением алкильного соединения (0,46 г).

30 (2) Указанное в заголовке соединение (0,15 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 39, стадия (2), путем использования соединения (0,46 г), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 157,2 [M+H]^+$

35 ^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0,81-0,94 (м, 3H), 1,09-2,25 (м, 9H), 2,45 (с, 3H), 2,64-2,74 (м, 2H), 2,88-3,20 (м, 2H)

Справочный пример 56: Синтез 2-(2,5-диметилпирролидин-1-ил)-N-метилэтанамин

Указанное в заголовке соединение (0,17 г) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 39, стадия (2),
40 путем использования 2,5-диметилпирролидина (200 мг) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 157,2 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,08 (с, 3H), 1,09-1,12 (м, 3H), 1,32-1,44 (м, 2H), 1,74-1,89 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,52-2,67 (м, 6H)

45 Справочный пример 57: Синтез 2-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)-N-метилэтанамин

Указанное в заголовке соединение (1,25 г) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 19, стадия (3), путем использования 2,2-диметилпирролидина (1,0 г) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 157,2 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0,97 (с, 6H), 1,53-1,84 (м, 4H), 2,44 (с, 3H), 2,47-2,78 (м, 6H)

5 Справочный пример 58: Синтез 2-метокси-N-[2-(метиламино)этил]бензолсульфонамида

(1) N-трет-бутоксикарбонил-N-метилэтилендиамин (500 мг) и триэтиламин (1,2 мл) растворяли в хлороформе (30 мл), к раствору добавляли 2-метоксибензолсульфонилхлорид (770,8 мг), и перемешивали полученную смесь при 10 комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной 15 хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 20/1/0,1) с получением сульфонамидного соединения.

(2) Соединение, полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в метаноле (10 мл), к раствору добавляли 4 М раствор соляной кислоты в диоксане (10 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали 20 полученный остаток методом колоночной хроматографии на NH-силикагеле (хлороформ \rightarrow хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением указанного в заголовке соединения (212 мг).

МС (ESI) $m/z = 245,1 [M+H]^+$

25 ^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,31 (с, 3H), 2,62-2,71 (м, 2H), 2,88-2,98 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 6,98-7,14 (м, 2H), 7,54 (ддд, $J=8,35, 7,47, 1,76$ Гц, 1H), 7,92 (дд, $J=7,47, 1,76$ Гц, 1H)

Справочный пример 59: Синтез N-[2-(метиламино)этил]метансульфонамида

Указанное в заголовке соединение (260 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 58, путем использования N-трет-бутоксикарбонил- 30 N-метилэтилендиамина (500 мг) и метансульфонилхлорида (289 мкл) в качестве исходных веществ.

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,42 (с, 3H), 2,75-2,83 (м, 2H), 2,97 (с, 21H), 3,16-3,24 (м, 2H)

35 Справочный пример 60: Синтез N-метил-3-(морфолин-4-ил)пропан-1-амина

Указанное в заголовке соединение (57 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 51, стадия (1), справочном примере 8, стадия (2), и справочном примере 19, стадия (3), путем использования N-(3-аминопропил)морфолина (1,0 г) в качестве исходного вещества.

40 МС (ESI) $m/z = 159,1 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,58-1,77 (м, 2H), 2,32-2,50 (м, 9H), 2,62 (т, $J=7,03$ Гц, 2H), 3,65-3,76 (м, 4H)

Справочный пример 61: Синтез N,N,N'-триметилпропан-1,2-диамина

45 Указанное в заголовке соединение (493 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 51, стадия (1), и справочном примере 18, стадия (2), путем использования N,N-диметилпропан-1,2-диамина (2,0 г) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 117,0 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 0,98 (д, J=6,15 Гц, 3H), 1,97-2,08 (м, 2H), 2,21 (с, 6H), 2,41 (д, J=0,88 Гц, 3H), 2,50-2,68 (м, 1H)

Справочный пример 62: Синтез N-этил-N,N'-диметилэтан-1,2-диамина

Указанное в заголовке соединение (62 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 19, стадия (3), путем использования N-этилметиламина (682,7 мг) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) m/z = 117,0 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 1,05 (т, J=7,25 Гц, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,36-2,52 (м, 6H), 2,61-2,70 (м, 2H)

Справочный пример 63: Синтез 4-[4-(пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил]бутан-1-амина

(1) 70% Гидрид натрия (827 мг) суспендировали в диметилформамиде (20 мл), к суспензии при охлаждении на льду добавляли раствор 4-(3-пиридинил)-1H-имидазола (3,0 г), полученного способом, описанным в международной патентной публикации WO 00/02875, в диметилформамиде (10 мл), и перемешивали полученную смесь при той же температуре в течение 5 минут. К реакционной смеси добавляли раствор N-(4-бромбутил)фталимида (5,84 г) в диметилформамиде (10 мл), и перемешивали полученную смесь при 60°C в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли дистиллированную воду, и экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывали водным гидрокарбонатом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, полученный остаток растворяли в этилацетате, и добавляли к раствору гексан для осаждения твердого вещества. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования с получением фталимидного соединения (3,16 г).

(2) Указанное в заголовке соединение (1,94 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 9, стадия (2), путем использования соединения (3,16 г), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) m/z = 217,0 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 1,39-1,57 (м, 2H), 1,81-1,99 (м, 2H), 2,75 (т, J=6,81 Гц, 2H), 4,01 (т, J=7,03 Гц, 2H), 7,28-7,35 (м, 2H), 7,54 (д, J=1,32 Гц, 1H), 8,09 (дт, J=7,90, 2,00 Гц, 1H), 8,47 (дд, J=4,83, 1,76 Гц, 1H), 8,92-8,99 (м, 1H)

Справочный пример 64: Синтез 4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)бутан-1-амина

(1) 4-Метилимидазол (5,0 г) и N-(4-бромбутил)фталимид (17,2 г) растворяли в диметилформамиде (250 мл), к раствору добавляли триэтиламин (25,5 мл), и перемешивали полученную смесь при 120°C в течение 3 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем к реакционной смеси добавляли этилацетат и дистиллированную воду, и разделяли слои. Органический слой промывали дистиллированной водой, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и растворяли полученный остаток в этилацетате. Реакционную смесь перемешивали, выпавшее в осадок твердое вещество удаляли путем фильтрования, и концентрировали полученный фильтрат в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол = 20/1). К полученному грубо очищенному продукту добавляли смесь этилацетата и гексана, полученную смесь перемешивали при нагревании для растворения грубо очищенного продукта, а затем постепенно охлаждали до комнатной температуры для осаждения твердого вещества. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования

с получением фталимидного соединения (324 мг).

(2) Указанное в заголовке соединение (183 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 9, стадия (2), путем использования соединения (324 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

5 MC (ESI) $m/z = 154,2 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,33-1,55 (м, 2H), 1,70-1,90 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,71 (т, $J=7,00$ Гц, 2H), 3,87 (т, $J=7,03$ Гц, 2H), 6,61 (с, 1H), 7,34 (с, 1H)

Справочный пример 65: Синтез 4-(1H-имидазол-1-ил)бутан-1-амина

10 Указанное в заголовке соединение (0,37 г) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 63, стадия (1), и справочном примере 9, стадия (2), путем использования имидазола (2,00 г) в качестве исходного вещества.

MC (ESI) $m/z = 140,2 [M+H]^+$

15 ^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,36-1,54 (м, 2H), 1,75-1,93 (м, 2H), 2,73 (т, $J=7,03$ Гц, 2H), 3,96 (т, $J=7,03$ Гц, 2H), 6,91 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,47 (с, 1H)

Справочный пример 66: Синтез N-фенил- β -аланинамида гидрохлорида

(1) β -аланин (3,0 г) растворяли в хлороформе (50 мл), к раствору добавляли 5% водный гидроксид натрия (50 мл) и раствор ди-трет-бутилдикарбоната (7,3 г) в хлороформе, и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли 1н соляную кислоту для подкисления остатка, и экстрагировали водный слой этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. К полученному остатку добавляли гексан для осаждения твердого вещества, и собирали выпавшее в осадок твердое вещество путем фильтрования с получением защищенного соединения (365 мг).

(2) Соединение (150 мг), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в хлороформе (2 мл), к раствору добавляли 4-диметиламинопиридин (145 мг), анилин (110 мг) и N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (228 мг), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/ этилацетат = 1/1) с получением амидного соединения.

35 (3) Соединение, полученное на описанной выше стадии (2), растворяли в 4М растворе соляной кислоты в диоксане (6 мл), и перемешивали раствор в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли метанол, и концентрировали полученную смесь в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (130 мг).

40 MC (ESI) $m/z = 165,2 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CD_3OD) δ (м.д.): 2,68-2,94 (м, 2H), 3,12-3,26 (м, 2H), 7,03-7,72 (м, 5H)

45 Справочный пример 67: Синтез N-фенилпропан-1,3-диамина гидрохлорида

(1) 3-(трет-Бутоксикарбониламино)-1-пропанол (500 мг) растворяли в хлороформе (20 мл), к раствору добавляли реактив Десса-Мартина (1,21 г), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия и водный тиосульфат

натрия, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат = 1/1) с получением альдегидного соединения.

5 (2) Указанное в заголовке соединение (424 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 1, стадия (1), и справочном примере 66, стадия (3), путем использования соединения, полученного на описанной выше стадии (1), и анилина (398 мг) в качестве исходных веществ.

МС (ESI) $m/z = 151,2 [M+H]^+$

10 ^1H -ЯМР (200 МГц, DMCO_{d-6}) δ (м.д.): 1,85-2,19 (м, 2H), 2,78-3,03 (м, 2H), 3,30 (т, $J=7,47$ Гц, 2H), 7,09-7,64 (м, 5H)

Справочный пример 68: Синтез 6-[(4-аминобутил)амино]-пиридин-3-карбонитрила
6-Хлор-3-пиридинкарбонитрил (5,0 г) растворяли в 1,4-диаминобутане (50 мл), и
15 перемешивали раствор при нагревании при 170°C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли диэтиловый эфир и дистиллированную воду, разделяли слои, и экстрагировали водный слой диэтиловым эфиром. Водный слой насыщали хлоридом натрия, и экстрагировали полученную смесь хлороформом. Полученный органический
20 слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (4,77 г).

МС (ESI) $m/z = 191,2 [M+H]^+$

25 ^1H -ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,50-1,60 (м, 2H), 1,64-1,73 (м, 2H), 2,64-2,76 (м, 4H), 3,30-3,38 (м, 2H), 5,59 (ушир.с, 1H), 6,32-6,36 (м, 1H), 7,53 (д, $J=8,71$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=1,83$ Гц, 1H)

Справочный пример 69: Синтез 3-(4-аминобутил)-1-метилимидазолидин-2,4-диона
Указанное в заголовке соединение (1,38 г) получали теми же способами, что и
описанные в справочном примере 63, стадия (1), и справочном примере 9, стадия (2),
30 путем использования 1-метилгидантоина (2,8 г) в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 186,2 [M+H]^+$

35 ^1H -ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,43-1,49 (м, 2H), 1,63-1,69 (м, 2H), 2,72 (т, $J=7,11$ Гц, 2H), 3,00 (с, 3H), 3,52 (т, $J=7,34$ Гц, 2H), 3,84-3,86 (м, 2H)

Справочный пример 70: Синтез 2-(1,1-диоксидо-1,2-тиазолидин-2-ил)этанамина
(1) N-трет-бутоксикарбонилэтилендиамин (1,0 г) и N,N-диизопропилэтиламин (1,30
мл) растворяли в тетрагидрофуране (62 мл), к раствору при охлаждении на льду по
каплям добавляли раствор 3-хлорпропансульфонилхлорида (0,84 мл) в
тетрагидрофуране (5 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре
40 в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и дистиллированную воду, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением сульфонамидного соединения (2,17 г).

(2) Соединение (2,17 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в
45 диметилформамиде (75 мл), к раствору при охлаждении на льду медленно добавляли 70% гидрид натрия (0,5 г), и перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при нагревании до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли этилацетат, и разделяли слои. Органический слой промывали дистиллированной водой и насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и

фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением циклизованного соединения.

(3) Указанное в заголовке соединение (0,89 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, стадия (2), путем использования соединения, полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 165,1 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,35-2,41 (м, 2H), 2,86-2,98 (м, 2H), 3,09-3,13 (м, 2H), 3,16-3,20 (м, 2H), 3,28-3,32 (м, 2H)

Справочный пример 71: Синтез 2-(1H-тетразол-5-ил)этанамина

(1) 3-Аминопропионитрил (2,00 г) растворяли в тетрагидрофуране (40 мл), к раствору добавляли водный раствор (40 мл) гидроксида натрия (0,68 г) и бензилхлороформат (5,0 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1,75 часа. К реакционной смеси добавляли водный раствор (20 мл) гидроксида натрия (0,8 г), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением защищенного соединения (6,20 г).

(2) Соединение (2,00 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в толуоле (90 мл), к раствору добавляли азид натрия (1,27 г) и гидрохлорид триэтиламина (2,70 г), и перемешивали полученную смесь при нагревании при 100°C в течение 22 часов. К реакционной смеси добавляли дистиллированную воду, разделяли слои, и добавляли к водному слою 1н соляную кислоту для подкисления водного слоя и, в результате, осаждения твердого вещества. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования с получением циклизованного соединения (1,28 г).

(3) Указанное в заголовке соединение (877 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 7, стадия (2), путем использования соединения (1,28 г), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 114,1 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CD_3OD) δ (м.д.): 3,38-3,67 (м, 2H), 4,82-5,15 (м, 2H)

Справочный пример 72: Синтез N-[(2S)-1-амино-3-(бензилокси)пропан-2-ил] метансульфонамида

(1) Амидное соединение (1,96 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 34, стадия (1), путем использования O-бензил-N-(трет-бутоксикарбонил)-D-серина (2,74 г) и 28% водного аммиака (6,3 мл) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (1,96 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в этаноле (15 мл), к раствору добавляли концентрированную соляную кислоту (5 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. К реакционной смеси добавляли концентрированную соляную кислоту (2 мл), и перемешивали полученную смесь при 55°C в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли 15% водный гидроксид натрия и хлороформ, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ \rightarrow хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением соединения со снятой защитой (0,93 г).

(3) Соединение (0,93 г), полученное на описанной выше стадии (2), растворяли в

тетрагидрофуране (50 мл), к раствору добавляли триэтиламин (1,2 мл) и метансульфонилхлорид (0,69 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия и хлороформ, и собирали осадок путем фильтрования. Фильтрат экстрагировали хлороформом, и промывали полученный органический слой насыщенным водным хлоридом аммония и насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, полученный остаток и упомянутый выше осадок объединяли и промывали хлороформом с получением сульфонамидного соединения (1,11 г).

(4) Указанное в заголовке соединение (0,29 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 18, стадия (2), путем использования соединения (1,11 г), полученного на описанной выше стадии (3), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 259,2 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,88 (д, $J=4,83$ Гц, 2H), 2,97 (с, 3H), 3,48-3,60 (м, 3H), 3,83-3,91 (м, 1H), 4,53 (с, 2H), 7,28-7,39 (м, 5H)

Справочный пример 73: Синтез (3R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-амина

Указанное в заголовке соединение (0,98 г) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 58, стадия (1), и справочном примере 39, стадия (2), путем использования (R)-(+)-3-(трет-бутоксикарбониламино)пирролидина (2,0 г) и метансульфонилхлорида (1 мл) в качестве исходных веществ.

МС (ESI) $m/z = 165,1 [M+H]^+$

Справочный пример 74: Синтез (3S)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-амина

Указанное в заголовке соединение (1,03 г) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 58, стадия (1), и справочном примере 39, стадия (2), путем использования (S)-(-)-3-(трет-бутоксикарбониламино)пирролидина (2,0 г) и метансульфонилхлорида (1 мл) в качестве исходных веществ.

МС (ESI) $m/z = 165,1 [M+H]^+$

Справочный пример 75: Синтез 1-[1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил]метанамина

Указанное в заголовке соединение (0,78 г) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 58, стадия (1), и справочном примере 39, стадия (2), путем использования 3-(трет-бутоксикарбониламинометил)пирролидина (1,0 г) и метансульфонилхлорида (0,48 мл) в качестве исходных веществ.

МС (ESI) $m/z = 179,1 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,59-1,80 (м, 1H), 2,02-2,20 (м, 1H), 2,24-2,42 (м, 1H), 2,72-2,79 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 3,02-3,13 (м, 1H), 3,23-3,57 (м, 3H)

Справочный пример 76: Синтез 3-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-1-тиола

(1) Алкильное соединение (2,61 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 63, стадия (1), путем использования аденина (2,7 г) и 1-бром-3-хлорпропана (3,5 г) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (1,50 г), полученное на описанной выше стадии (1), и тиоацетат калия (0,82 г) растворяли в ацетоне (40 мл), и перемешивали полученную смесь при нагревании с обратным холодильником в течение 10 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол = 30/1) с получением замещенного соединения (1,76 г).

(3) К соединению (1,0 г), полученному на описанной выше стадии (2), добавляли 2М раствор аммиака в метаноле (40 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 суток. Осадок собирали путем фильтрования, и промывали остаток фильтрования смесью хлороформа и метанола (10/1) с получением указанного в заголовке соединения (0,46 г).

^1H -ЯМР (600 МГц, DMCO_{d-6}) δ (м.д.): 2,13-2,21 (м, 1H), 2,47-2,53 (м, 4H), 2,66-2,72 (м, 1H), 4,18-4,25 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 8,13 (д, $J=1,83$ Гц, 1H)

Справочный пример 77: Синтез 2-амино-*N,N*-диметилэтансульфонамида

(1) 2-Фталимидоэтансульфонилхлорид (3,04 г) растворяли в тетрагидрофуране (40 мл), к раствору при комнатной температуре по каплям добавляли 50% водный диметиламин (2,5 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли этилацетат и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол = 97/1) с получением фталимидного соединения (1,60 г).

(2) Указанное в заголовке соединение (840 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 9, стадия (2), путем использования соединения (1,58 г), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 153$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,89 (с, 6H), 3,05 (т, $J=6,0$ Гц, 3H), 3,22 (т, $J=6,0$ Гц, 3H)

Справочный пример 78: Синтез *N*-(2-аминоэтил)-*N*-метилэтансульфонамида

(1) *N*-Метилэтилендиамин (2,12 г) растворяли в хлороформе (21,2 мл), при охлаждении на льду к раствору добавляли трифторуксусную кислоту (2,12 мл), а затем к смеси добавляли диметилформамид (4 мл). К реакционной смеси добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната (3,26 г) в хлороформе (21,2 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия (20 мл) и карбонат калия (18 г), и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ \rightarrow хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 5/1/0,1) с получением защищенного соединения (560 мг).

(2) Сульфонамидное соединение (731 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 58, стадия (1), путем использования соединения (560 мг), полученного на описанной выше стадии (1), и метансульфонилхлорида (249 мкл) в качестве исходных веществ.

(3) Соединение (731 мг), полученное на описанной выше стадии (2), растворяли в метаноле (7,3 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли 5н соляную кислоту (7,3 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли 8н водный гидроксид калия (10 мл) и хлороформ (10 мл), и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (409 мг).

МС (ESI) $m/z = 153 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,84 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 2,89 (т, $J=5,86$ 2H), 3,18 (т, $J=5,86$ 2H)

5 Справочный пример 79: Синтез 3-амино-N,N-диметилпропанамида

(1) N-карбобензилокси- β -аланин (1,50 г) растворяли в диметилформамиде (40 мл), к раствору добавляли 50% водный диметиламин (2,4 мл), гидроксibenзотриазол (3,63 г) и N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (5,15 г), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 23 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и 1н соляную кислоту, разделяли слои, и экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенный органический слой дважды промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия и дважды насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением амидного соединения (1,57 г).

(2) Соединение (1,57 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в этаноле (12 мл) и этилацетате (12 мл), к раствору в атмосфере аргона добавляли 5% палладированный уголь (160 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов под давлением 1 атм водорода. Реакционную смесь фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (825 мг).

МС (ESI) $m/z = 117 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 3,19-3,24 (м, 2H), 3,28-3,33 (м, 2H), 5,21 (ушир.с, 2H)

25 Справочный пример 80: Синтез метил-2-аминоэтил(метил)карбамата

(1) трет-Бутил-(2-гидроксиэтил)метилкарбамат (2 г), полученный описанным в литературе способом (Synthetic Communications, 1993, p. 2443), фталимид (2,02 г) и трифенилфосфин (3,59 г) растворяли в тетрагидрофуране (40 мл), затем к раствору добавляли толуол (2 мл), и охлаждали полученную смесь на льду. К реакционной смеси добавляли 2,2 М раствор диэтилазодикарбоксилата в толуоле (6,23 мл), и перемешивали полученную смесь при той же температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат = 10/1 \rightarrow 1/1) с получением защищенного соединения (2,67 г).

(2) К соединению (2,67 г), полученному на описанной выше стадии (1), добавляли 5М раствор соляной кислоты в метаноле (27 мл) и тетрагидрофуране (4 мл), и перемешивали реакционную смесь при 55°C в течение 2 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться, а затем концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения со снятой защитой (2,3 г).

(3) Соединение (700 мг), полученное на описанной выше стадии (2), растворяли в хлороформе (7 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли триэтиламин (2,03 мл) и метилхлороформиат (270 мкл), и перемешивали полученную смесь при той же температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный хлорид аммония, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле

(гексан/этилацетат = 10/1→1/1) с получением метоксикарбонильного соединения (562 мг).

(4) Указанное в заголовке соединение (99,5 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 9, стадия (2), путем использования соединения (562 мг), полученного на описанной выше стадии (3), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 133 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,81-2,89 (м, 2H), 2,89-2,99 (м, 3H), 3,26-3,39 (м, 2H), 3,70 (с, 3H)

Справочный пример 81: Синтез 2-аминоэтансульфонамида

(1) 2-Фталимидоэтансульфонилхлорид (2,42 г) растворяли в тетрагидрофуране (40 мл), к раствору при комнатной температуре по каплям добавляли концентрированный хлорид аммония (1,08 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли этанол (27 мл) и гидразина моногидрат (593 мкл), и перемешивали смесь при нагревании с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали через целит, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. К полученному остатку добавляли диоксан (20 мл), дистиллированную воду (10 мл), триэтиламин (2,02 мл) и N-(бензилоксикарбонил)сукцинимид (2,69 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и собирали полученные кристаллические вещества путем фильтрования с получением бензилоксикарбонильного соединения (618 мг).

(2) Соединение (618 мг), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в метаноле (18 мл), к раствору в атмосфере аргона добавляли 10% палладированный уголь (120 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа под давлением 1 атм водорода. Реакционную смесь фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (287 мг).

МС (ESI) $m/z = 125 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 3,19-3,24 (м, 2H), 3,28-3,33 (м, 2H), 5,21 (ушир.с, 2H)

Справочный пример 82: Синтез 2-амино-N-метилэтансульфонамида

Указанное в заголовке соединение (298 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 81, путем использования 2-фталимидоэтансульфонилхлорида (2,42 г) и 40% раствора метиламина в метаноле (1,48 мл) в качестве исходных веществ.

МС (ESI) $m/z = 139 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO_{d-6}) δ (м.д.): 2,55 (с, 3H), 2,86 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,05 (т, $J=6,8$ Гц, 2H)

Справочный пример 83: Синтез 4-(метилсульфонил)бутан-1-амин

(1) Тиометоксид натрия (300 мг) растворяли в метаноле (20 мл), к раствору добавляли

N-(4-бромбутил)фталимид (1,0 г), и перемешивали полученную смесь при 65°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли этилацетат и дистиллированную воду, и разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением фталиimidного соединения (778 мг).

(2) Соединение (775 мг), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в хлористом метиле (23 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли метаклорпербензойную кислоту (2,06 г), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 17 часов. К реакционной смеси добавляли 10% водный тиосульфат натрия, разделяли слои, органический слой промывали 10% водным тиосульфатом натрия, насыщенным водным гидрокарбонатом натрия, дистиллированной водой и насыщенным водным хлоридом натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением окисленного соединения (854 мг).

(3) Указанное в заголовке соединение (256 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 9, стадия (2), путем использования соединения (850 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 152 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD) δ (м.д.): 1,64-1,98 (м, 4H), 2,84 (т, $J=7,56$ Гц, 2H), 2,93 (с, 3H), 3,15 (т, $J=7,56$ Гц, 2H)

Справочный пример 84: Синтез 2-(этилсульфонил)этанамин

(1) N-(2-бромэтил)фталимид (500 мг) растворяли в метаноле (7 мл), к раствору добавляли этилмеркаптаннатрий (199 мг), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при нагревании с обратным холодильником. К реакционной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои.

Органический слой дважды промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением сульфидного соединения (348 мг).

(2) Указанное в заголовке соединение (200 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 83, стадия (2), и справочном примере 9, стадия (2), путем использования соединения (346 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 138 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,42 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 3,06-3,12 (м, 4H), 3,25-3,29 (м, 2H)

Справочный пример 85: Синтез 2-амино-N-фенилэтансульфонамида

(1) 2-Фталиimidоэтансульфонилхлорид (500 мг) растворяли в хлороформе (5 мл), к раствору при комнатной температуре добавляли анилин (448 мкл), и перемешивали полученную смесь при нагревании с обратным холодильником в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат, дистиллированную воду и 1n соляную кислоту, и разделяли слои. Органический слой промывали дистиллированной водой, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением сукцинимидного соединения (464 мг).

(2) Указанное в заголовке соединение (239 мг) получали тем же способом, что и

описанный в справочном примере 9, стадия (2), путем использования соединения (460 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 201 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 2,86 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,11 (т, J=6,8 Гц, 2H), 7,06 (дт, J=7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=7,2, 1,2 Гц, 2H), 7,31 (дд, J=7,2, 1,2 Гц, 1H)

Справочный пример 86: Синтез сульфамойлхлорида

Хлорсульфонилоцианат (1,22 мл) растворяли в хлористом метиле (3 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли раствор (3 мл) муравьиной кислоты (533 мкл) в хлористом метиле, полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры, а затем перемешивали при 40°C в течение 3 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, а затем концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (1,68 г).

Справочный пример 87: Синтез метилсульфамойлхлорида

Метилсульфамовую кислоту (2 г) растворяли в толуоле (20 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли пентоксид фосфора (3,75 г), и перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали, затем фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и подвергали полученный остаток дистилляции в условиях пониженного давления (1,9 мм рт.ст., точка кипения: 67°C) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г).

Справочный пример 88: Синтез 2-амино-N-бензилацетамида

(1) N-(трет-бутоксикарбонил)глицин (1,0 г) и бензиламин (624 мкл) растворяли в хлороформе (10 мл), и охлаждали раствор на льду. К раствору добавляли гидроксibenзотриазол (874 мг) и N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (1,09 г), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 19 часов. К реакционной смеси добавляли 1н водный гидросульфат калия, полученную смесь фильтровали, и разделяли органический слой. К органическому слою добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат = 1/1 → 1/4) с получением амидного соединения (1,6 г).

(2) Указанное в заголовке соединение (802 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 78, стадия (3), путем использования соединения (1,6 г), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 165 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 3,41 (с, 2H), 4,48 (д, J=6,10 Гц, 2H), 7,27-7,37 (м, 5H), 7,59 (с, 1H)

Справочный пример 89: Синтез 2-аминоацетанилида

(1) N-(трет-бутоксикарбонил)глицин (384 мг) и анилин (204 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), к раствору добавляли N,N'-дициклогексилкарбодиимид (471 мг), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли этилацетат, и фильтровали полученную смесь. Затем к фильтрату добавляли 0,1н соляную кислоту, и разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением амидного соединения (520 мг).

(2) Соединение (395 мг), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в хлористом метиле (10 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл), перемешивали полученную смесь при той же температуре в течение 30 минут, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли смесь хлороформа и изопропанола (5/1) и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Затем водный слой дважды экстрагировали смесью хлороформа и изопропанола (5/1). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (171 мг).

МС (ESI) $m/z = 151 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 3,48 (с, 2H), 7,08-7,13 (м, 1H), 7,31-7,36 (м, 2H), 7,58-7,62 (м, 2H), 9,40 (ушир.с, 1H)

Справочный пример 90: Синтез 2-амино-N-(пиридин-3-илметил)ацетамида

Указанное в заголовке соединение (892 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 88, стадия (1), и справочном примере 78, стадия (3), путем использования N-(трет-бутоксикарбонил)глицина (1,0 г) и 3-пиколиламина (577 мкл) в качестве исходных веществ.

МС (ESI) $m/z = 166 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 3,42 (с, 2H), 4,50 (д, $J=6,35$ Гц, 2H), 7,25-7,29 (м, 1H), 7,63-7,67 (м, 1H), 7,70-7,81 (м, 1H), 8,53 (дд, $J=4,88, 1,71$ Гц, 1H), 8,56 (д, $J=1,71$ Гц, 1H)

Справочный пример 91: Синтез 2-амино-N-(метилсульфонил)ацетамида

(1) N-(бензилоксикарбонил)глицин (1,0 г) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл), к раствору при комнатной температуре добавляли карбонилдиимидазол (780 мг), перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, к реакционной смеси добавляли метансульфонамид (460 мг), и перемешивали полученную смесь в течение 10 минут. Затем к реакционной смеси добавляли раствор 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецена (715 мкл) в тетрагидрофуране (5 мл), и дополнительно перемешивали полученную смесь в течение 21 часа. Реакционную смесь при охлаждении на льду вливали в 0,8н соляную кислоту, полученный осадок собирали путем фильтрования и промывали дистиллированной водой с получением метансульфониламидного соединения (753 мг).

(2) Соединение (753 мг), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в метаноле (10 мл), к раствору в атмосфере аргона добавляли 5% палладированный уголь (100 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов под давлением 1 атм водорода. Реакционную смесь фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (420 мг).

МС (ESI) $m/z = 153 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, D_2O) δ (м.д.): 2,92 (с, 3H), 3,49 (с, 2H)

Справочный пример 92: Синтез 2-амино-N-(N,N-диметилсульфамойл)ацетамида

(1) N-(бензилоксикарбонил)глицин (500 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл),

к раствору при комнатной температуре добавляли карбонилдиимидазол (390 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 1 часа.

5 Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, к реакционной смеси добавляли N,N-диметилсульфамид (297 мг), и перемешивали полученную смесь в течение 10 минут. Затем к реакционной смеси добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен (360 мкл), и дополнительно перемешивали полученную смесь в течение 16 часов. К реакционной смеси при охлаждении на льду добавляли 0,8н соляную кислоту, и экстрагировали полученную смесь хлороформом. Органический слой промывали
10 дистиллированной водой и насыщенным водным хлоридом аммония, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол = 25/1→20/1) с получением сульфамидного соединения (640 мг).

15 (2) Указанное в заголовке соединение (109 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 91, стадия (2), путем использования соединения (635 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 182 [M+H]^+$

20 ^1H -ЯМР (400 МГц, D_2O) δ (м.д.): 2,51 (с, 6H), 3,50 (с, 2H)

Справочный пример 93: Синтез 2-амино-N-бензил-N-метилацетамида

Указанное в заголовке соединение (740 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 88, стадия (1), и справочном примере 78, стадия (3), путем использования N-(трет-бутоксикарбонил)глицина (1,0 г) и N-метилбензиламина
25 (736 мкл) в качестве исходных веществ.

МС (ESI) $m/z = 179 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,86-3,00 (м, 3H), 3,50-3,52 (м, 2H), 4,46-4,62 (м, 2H), 7,13-7,39 (м, 5H)

30 Справочный пример 94: Синтез 2-амино-N-этилацетамида

Указанное в заголовке соединение (116 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 89, путем использования N-(трет-бутоксикарбонил)глицина (384 мг) и 70% водного этиламина (147 мкл) в качестве исходных веществ.

МС (ESI) $m/z = 103 [M+H]^+$

35 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,17 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,38 (ушир.с, 2H), 3,29-3,37 (м, 4H), 7,20 (ушир.с, 1H)

Справочный пример 95: Синтез 2-амино-N-(N-метилсульфамоил)ацетамида

40 (1) N-Метилбензиламин (335 мкл) растворяли в хлороформе (6 мл), к раствору добавляли триэтиламин (1,09 мл), и охлаждали полученную смесь на льду. К реакционной смеси добавляли соединение (600 мг), полученное в справочном примере 86, и перемешивали полученную смесь при той же температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, к смеси добавляли 4-диметиламинопиридин (31,7 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной
45 температуре в течение 19 часов. Затем к реакционной смеси добавляли 1н соляную кислоту, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат = 10/1→1/1) с получением сульфамидного соединения (262 мг).

(2) Указанное в заголовке соединение (125 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 91, путем использования соединения (262 мг), полученного на описанной выше стадии (1), и N-(бензилоксикарбонил)глицина (273 мг) в качестве исходных веществ.

5 MC (ESI) $m/z = 168 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, D_2O) δ (м.д.): 2,44 (с, 3H), 3,55 (с, 2H)

Справочный пример 96: Синтез гидрохлорида (2-метансульфонилэтил)гидразина

(1) Метилвинилсульфон (200 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл), к раствору
10 добавляли трет-бутилкарбазат (747 мг) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен (844 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 26 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия и хлороформ, разделяли слои, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали
15 полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ \rightarrow хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1), а затем снова очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат \rightarrow этилацетат/тетрагидрофуран = 10/1) с получением N-алкильного соединения (234 мг).

(2) К соединению (234 мг), полученному на описанной выше стадии (1), добавляли
20 4M раствор соляной кислоты в диоксане (4,68 мл), к полученной смеси дополнительно добавляли метанол (1 мл) и дистиллированную воду (800 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (180 мг).

25 MC (ESI) $m/z = 139 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (м.д.): 3,06 (с, 3H), 3,41 (с, 4H)

Справочный пример 97: гидрохлорид 4-нитробензил-(R)-3-(аминоокси)пиперидин-1-карбоксилата

(1) (S)-3-гидроксипиперидина гидрохлорид растворяли в дистиллированной воде (2,5
30 мл), к раствору добавляли гидрокарбонат натрия (889 мг), к смеси при комнатной температуре медленно добавляли раствор (2,5 мл) 4-нитробензилхлороформиата (836 мг) в ацетоне, и перемешивали полученную смесь в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и дистиллированную воду, и разделяли слои. Органический
35 слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан \rightarrow гексан/этилацетат = 1/2) с получением защищенного соединения (971 мг).

(2) Соединение (971 мг), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в
40 тетрагидрофуране, к раствору добавляли N-гидроксифталимид (848 мг) и трифенилфосфин (1,36 г). К реакционной смеси при охлаждении на льду добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,02 мл), а затем перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной
45 хроматографии на силикагеле (гексан \rightarrow гексан/этилацетат = 1/2) с получением фталимидного соединения (1,52 г).

(3) Соединение (1,52 г), полученное на описанной выше стадии (2), растворяли в этаноле (10 мл) и хлороформе (10 мл), к раствору при нагревании с обратным

холодильником добавляли гидразина моногидрат (638 мкл), и перемешивали полученную смесь в течение 1,5 часов. Реакционную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан → гексан/этилацетат = 1/2), затем к очищенному остатку добавляли 4М раствор соляной кислоты в диоксане (866 мкл), и концентрировали полученную смесь в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (825 мг).

МС (ESI) $m/z = 296 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 1,40-1,53 (м, 1H), 1,67-1,85 (м, 3H), 3,14-3,72 (м, 4H), 3,72-4,05 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 5,28-5,49 (м, 2H), 7,48-7,57 (м, 2H), 8,20-8,24 (м, 2H)

Справочный пример 98: Синтез N,N-диизопропил-N-метилэтан-1,2-диамина

(1) N,N-диизопропилэтан-1,2-диамин (3,0 г) растворяли в хлороформе (30 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (4,3 мл), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, затем к полученному остатку добавляли этилацетат и дистиллированную воду, и разделяли слои. Органический слой трижды промывали дистиллированной водой, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением защищенного соединения (4,6 г).

(2) Указанное в заголовке соединение (2,3 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 18, стадия (2), путем использования соединения (4,6 г), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 159 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 0,99 (д, J=1,71 Гц, 6H), 1,00 (д, J=1,71 Гц, 6H), 2,43 (с, 3H), 2,54-2,57 (м, 4H), 2,96-3,03 (м, 2H)

Справочный пример 99: Синтез N-метил-2-(пирролидин-1-ил)этанамин

(1) Алкильное соединение (475 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, стадия (1), путем использования пирролидина (0,24 мл) в качестве исходного вещества.

(2) Указанное в заголовке соединение (183 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 78, стадия (3), путем использования соединения (462 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 129 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 1,75-1,79 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,48-2,52 (м, 4H), 2,59 (т, J=6,35 Гц, 2H), 2,70 (т, J=6,35 Гц, 2H)

Справочный пример 100: Синтез 2-(2-метоксифенил)пропан-2-амина

2-Метоксибензонитрил (6 г) растворяли в диэтиловом эфире (140 мл), к раствору добавляли 3М раствор метилмагнийбромида в диэтиловом эфире (45 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли тетраизопропоксид титана (13,1 мл), и перемешивали полученную смесь при нагревании с обратным холодильником в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли 10% водный гидроксид натрия (160 мл) и этилацетат (160 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит, а затем разделяли слои фильтрата. Водный слой экстрагировали хлороформом, а органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного

давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 40/1/0,1 → 10/1/0,1) с получением указанного в заголовке соединения (2,76 г).

МС (ESI) $m/z = 166 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 1,53 (с, 6H), 3,89 (с, 3H), 6,89-6,94 (м, 2H), 7,19-7,25 (м, 1H), 7,32-7,36 (м, 1H)

Справочный пример 101: Синтез 2-метокси-N-метил-N-[2-(метиламино)этил]бензамида

(1) Алкильное соединение (440 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, стадия (1), путем использования бензиламина (375 мг) в качестве исходного вещества.

(2) Метильное соединение (445 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 19, стадия (2), путем использования соединения (435 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Дебензилированное соединение (207 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 91, стадия (2), путем использования соединения (324 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

(4) Соединение (201 мг), полученное на описанной выше стадии (3), растворяли в хлороформе (2,5 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли триэтиламин (225 мкл) и раствор 2-метоксибензоилхлорида (237 мг) в хлороформе (1,5 мл), и перемешивали полученную смесь в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия и этилацетат, и разделяли слои. Органический слой промывали дистиллированной водой и насыщенным водным хлоридом аммония, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат = 1/1 → 1:4) с получением амидного соединения (335 мг).

(5) Соединение (420 мг), полученное на описанной выше стадии (4), растворяли в хлористом метиле (8 мл), к раствору добавляли анизол (690 мкл) и трифторуксусную кислоту (1,2 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли 5н соляную кислоту и этилацетат, и разделяли слои. Водный слой нейтрализовали добавлением карбоната калия, а затем экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (270 мг).

МС (ESI) $m/z = 223 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 2,27 и 2,50 (каждый с, 3H), 2,60-2,73 (м, 1H), 2,85 и 3,12 (каждый с, 3H), 2,89 и 3,27 (каждый т, J=6,59 Гц, 3H), 3,83 и 3,84 (каждый с, 3H), 6,91 (д, J=8,30 Гц, 1H), 6,95-7,03 (м, 1H), 7,18-7,40 (м, 2H)

Справочный пример 102: Синтез N-этил-N-[(1S)-1-(2-метоксифенил)этил]этан-1,2-диамина

(1) (1S)-1-(2-метоксифенил)этиламин (8,86 г), полученный способом, описанным в не прошедшей экспертизу публикации заявки на выдачу патента Японии № 54/154724) растворяли в хлороформе (100 мл), к раствору добавляли уксусный ангидрид (12,0 г) и 4-диметиламинопиридин (14,3 г), и перемешивали полученную смесь при 70°C в течение 30 минут. Реакционную смесь оставляли охлаждаться, а затем последовательно промывали 1н соляной кислотой и 10% водным гидроксидом натрия. Органический

слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением ацетильного соединения (11,23 г).

5 (2) N-этильное соединение (10,86 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 18, стадия (2), путем использования соединения (11,2 г), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

10 (3) Фталимидаоацетальдегид (125 мг), полученный описанным в литературе способом (Tetrahedron Letters, 2001, vol. 42, p. 315), растворяли в хлороформе (20 мл), к раствору добавляли соединение (0,6 г), полученное на описанной выше стадии (2), и
15 триацетоксиборгидрид натрия (1,06 г), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия и хлороформ, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной
20 хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат = 2/1) с получением фталимидного соединения (0,93 г).

(4) Указанное в заголовке соединение (484 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 9, стадия (2), путем использования соединения (0,93 г), полученного на описанной выше стадии (3), в качестве исходного вещества.

20 MS (ESI) $m/z = 223,2 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0,98 (т, $J=7,03$ Гц, 3H), 1,29 (д, $J=7,03$ Гц, 3H), 2,38-2,72 (м, 6H), 3,82 (с, 3H), 4,37 (кв, $J=7,03$ Гц, 1H), 6,83-6,97 (м, 2H), 7,15-7,25 (м, 1H), 7,36 (дд, $J=7,47, 1,76$ Гц, 1H)

25 Справочный пример 103: Синтез (2R)-2-амино-3-{этил[(1S)-1-(2-метоксифенил)этил]амино}пропан-1-ола

(1) N-трет-бутоксикарбонил-O-бензил-(L)-серин (2,14 г) и гидроксibenзотриазол (980 мг) растворяли в диметилформамиде (20 мл), к раствору добавляли
30 дициклогексилкарбодиимид (1,50 г), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 минут. Затем к реакционной смеси добавляли соединение (1,0 г), полученное в справочном примере 102, стадия (2), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат, полученную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. К полученному остатку добавляли этилацетат и насыщенный
35 водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия и насыщенным водным хлоридом натрия, а затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан \rightarrow гексан/этилацетат = 4/
40 1) с получением амидного соединения (1,76 г).

(2) Дебензилированное соединение (155 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 81, стадия (2), путем использования соединения (197 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

45 (3) Указанное в заголовке соединение (68,6 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 101, стадия (5), и справочном примере 18, стадия (2), путем использования соединения (155 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

MS (FAB) $m/z = 253 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,36 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,37-2,57 (м, 3H), 2,63-2,75 (м, 1H), 3,02-3,11 (м, 1H), 3,47-3,58 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 4,45 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,96 (дт, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,21-7,31 (м, 2H)

Справочный пример 104: Синтез N-[2-(2-метоксифенил)пропан-2-ил]-N,N'-диметилэтан-1,2-диамина

(1) Алкильное соединение (1,24 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, стадия (1), путем использования соединения (1,50 г), полученного в справочном примере 100, в качестве исходного вещества.

(2) Алкильное соединение (299 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 19, стадия (2), путем использования соединения (300 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Соединение (295 мг), полученное на описанной выше стадии (2), растворяли в метаноле (2 мл), к раствору добавляли 5-10% раствор соляной кислоты в метаноле (5 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 суток. К реакционной смеси добавляли 10н водный гидроксид натрия, и экстрагировали полученную смесь хлороформом. Органический слой концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением указанного в заголовке соединения (130,5 мг).

МС (ESI) m/z = 237,2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 1,45 (с, 6H), 2,13 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,48-2,63 (м, 4H), 3,82 (с, 3H), 6,83-6,95 (м, 2H), 7,14-7,25 (м, 1H), 7,41 (дд, J=7,91, 1,76 Гц, 1H)

Справочный пример 105: Синтез N-[2-(2-метоксипиридин-3-ил)пропан-2-ил]-N,N'-диметилэтан-1,2-диамина

(1) 2-Хлор-3-цианопиридин (10,0 г) растворяли в метаноле (200 мл), к раствору добавляли 28% раствор метоксида натрия в метаноле (27,8 г), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали, а затем концентрировали в условиях пониженного давления, и собирали выпавшие в осадок кристаллические вещества путем фильтрования с получением метоксисоединения (4,15 г).

(2) Диметильное соединение (350 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 100, путем использования соединения (4,15 г), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Алкильное соединение (53,8 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, стадия (1), путем использования соединения (50 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

(4) Указанное в заголовке соединение (46,3 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 19, стадия (2), и справочном примере 104, стадия (3), путем использования соединения (290 мг), полученного на описанной выше стадии (3), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) m/z = 238,2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 1,43 (с, 6H), 2,14 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,47-2,69 (м, 4H), 3,96 (с, 3H), 6,84 (дд, J=7,47, 4,83 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=7,47, 2,20 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=4,83, 2,20 Гц, 1H)

Справочный пример 106: Синтез N-[2-(2-метоксифенил)пропан-2-ил]этан-1,2-диамина
Указанное в заголовке соединение (34,7 мг) получали теми же способами, что и

описанные в справочном примере 102, стадия (3), и справочном примере 9, стадия (2), путем использования соединения (480 мг), полученного в справочном примере 100, в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 209,0 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 1,50 (с, 6H), 2,24 (т, J=6,19 Гц, 2H), 2,70 (т, J=6,19 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 6,86-6,94 (м, 2H), 7,19-7,25 (м, 2H)

Справочный пример 107: Синтез (2S)-N-[2-(2-метоксифенил)пропан-2-ил]-N-метилпропан-1,2-диамина

(1) Амидное соединение (1,00 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 88, стадия (1), путем использования соединения (1,18 г), полученного в справочном примере 100, и N-трет-бутоксикарбонил-(L)-аланина (2,70 г) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (1,00 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в тетрагидрофуране (15 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли 1М раствор комплекса боран/тетрагидрофуран в тетрагидрофуране (15 мл), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси при охлаждении на льду добавляли метанол, полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 40/1/0,1 → 20/1/0,1) с получением восстановленного соединения (241 мг).

(3) Указанное в заголовке соединение (21,8 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 19, стадия (2), и справочном примере 104, стадия (3), путем использования соединения (82,8 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 237,2 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 0,94 (д, J=6,42 Гц, 3H), 1,44 (с, 6H), 1,70 (ушир.с, 2H), 2,10 (с, 3H), 2,13 (дд, J=12,38, 3,67 Гц, 1H), 2,19-2,26 (м, 1H), 2,87-2,96 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 6,85-6,90 (м, 2H), 7,16-7,22 (м, 1H), 7,34-7,38 (м, 1H)

Справочный пример 108: Синтез (2S)-N-[2-(2-метоксипиридин-3-ил)пропан-2-ил]-N-метилпропан-1,2-диамина

Указанное в заголовке соединение (23,2 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 103, стадия (1), справочном примере 107, стадия (2), справочном примере 19, стадия (2), и справочном примере 89, стадия (2), путем использования соединения (604 мг), полученного в справочном примере 105, стадия (2), и N-трет-бутоксикарбонил-(L)-аланина (1,37 г) в качестве исходных веществ.

МС (ESI) $m/z = 238,2 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 0,95 (д, J=5,96 Гц, 3H), 1,41 (с, 6H), 2,10 (с, 3H), 2,11-2,26 (м, 2H), 2,84-3,03 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 6,82 (дд, J=7,57, 4,81 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=7,57, 1,83 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=4,81, 1,83 Гц, 1H)

Справочный пример 109: Синтез N,N'-диметил-N'-(2-фенилпропан-2-ил)этан-1,2-диамина

(1) Аминосоединение (505 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, стадия (1), путем использования 2-фенилпропан-2-амина (270 мг) в качестве исходного вещества.

(2) Указанное в заголовке соединение (110 мг) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 19, стадия (2), и справочном примере 101, стадия (5),

путем использования соединения (200 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 207 [M+H]^+$

5 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,35 (с, 6H), 2,15 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,43 (т, $J=5,98$ Гц, 2H), 2,58 (т, $J=5,98$ Гц, 2H), 7,17-7,22 (м, 1H), 7,27-7,33 (м, 2H), 7,47-7,52 (м, 2H)

Справочный пример 110: Синтез (2R)-3-(диметиламино)-2-(метиламино)пропан-1-ола

10 Указанное в заголовке соединение (0,58 г) получали теми же способами, что и описанные в справочном примере 34, стадия (1), справочном примере 107, стадия (2), и справочном примере 7, стадия (2), путем использования N-(трет-бутоксикарбонил)-O-бензил-(L)-серина (2,50 г) и 50% водного диметиламина (3 мл) в качестве исходных веществ.

МС (ESI) $m/z = 132,9 [M+H]^+$

15 ^1H -ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,33 (с, 6H), 2,35-2,39 (м, 1H), 2,70-2,76 (м, 4H), 2,97-3,04 (м, 1H), 3,73 (дд, $J=13,30, 5,96$ Гц, 1H), 3,90 (дд, $J=13,30, 3,21$ Гц, 1H)

Справочный пример 111: Синтез 3-(метилсульфинил)пропан-1-амин гидрохлорида

20 (1) Защищенное соединение (54,0 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 8, стадия (1), путем использования 3-(метилтио)пропиламина (25 г) в качестве исходного вещества.

(2) Соединение (3,0 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в хлороформе (300 мл), к раствору при охлаждении на льду порциями добавляли метаклорпербензойную кислоту (3,88 г), и перемешивали полученную смесь при той же 25 температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли 25% водный гидроксид натрия, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 200/1/0,1 \rightarrow 50/1/0,1) с получением 30 окисленного соединения (2,59 г).

(3) Указанное в заголовке соединение (1,57 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 66, стадия (3), путем использования соединения (2,5 г), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

35 ^1H -ЯМР (200 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.д.): 1,86-2,07 (м, 2H), 2,47-3,27 (м, 7H), 8,15 (ушир.с, 3H)

Справочный пример 112: Синтез N-циклобутил-N-этил-N'-метилэтан-1,2-диамина

(1) Алкильное соединение (6,80 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, стадия (1), путем использования циклобутиламина (10,3 г) в качестве исходного вещества.

40 (2) Указанное в заголовке соединение (358 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, путем использования соединения (3,4 г), полученного на описанной выше стадии (1), и ацетальдегида (3,64 мл) в качестве исходных веществ.

45 МС (ESI) $m/z = 157,2 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0,96 (т, $J=7,02$ Гц, 3H), 1,56-1,71 (м, 2H), 1,81-1,88 (м, 2H), 1,97-2,04 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,47-2,54 (м, 4H), 2,57-2,63 (м, 2H), 3,04-3,11 (м, 1H)

Справочный пример 113: Синтез N-метил-2-(3-метилтиоморфолино)этанамин

(1) Алкильное соединение (337 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, стадия (1), путем использования 3-метилтиоморфолина (163 мг) в качестве исходного вещества.

5 (2) Указанное в заголовке соединение (100,6 мг) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 1, стадия (2), путем использования соединения (200 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 175,1 [M+H]^+$

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,17 (д, $J=6,15$ Гц, 3H), 2,36-3,06 (м, 11H), 2,44 (с, 3H)

Справочный пример 114: Синтез 2-(2-аминоэтил)-1,2,5-тиадиазолидин-1,1-диоксида гидрохлорида

(1) трет-Бутил-{2-[(2-аминоэтил)амино]этил}карбамат (3,00 г) растворяли в пиридине (30 мл), к раствору добавляли сульфамид (1,42 г), и перемешивали полученную смесь 15 при 110°C в течение 6 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия и этилацетат, и разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия и насыщенным водным хлоридом натрия, а затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток 20 методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 100/1/0,1 \rightarrow 20/1/0,1) с получением циклизованного соединения (1,84 г).

(2) Указанное в заголовке соединение (1,35 г) получали тем же способом, что и описанный в справочном примере 66, стадия (3), путем использования соединения (1,84 г), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

25 МС (ESI) $m/z = 166,1 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.д.): 2,96-3,58 (м, 8H)

Справочный пример 115: Синтез 2-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-N-метилэтанамин

(1) Алкильное соединение (150 мг) получали тем же способом, что и описанный в 30 справочном примере 1, стадия (1), путем использования 7-азабицикло[2.2.1]гептана (122 мг) в качестве исходного вещества.

(2) К соединению (145 мг), полученному на описанной выше стадии (1), при охлаждении на льду добавляли 4М раствор соляной кислоты в диоксане (5 мл), и перемешивали полученную смесь в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли 35 насыщенный водный гидрокарбонат натрия и хлороформ, полученную смесь фильтровали с использованием фазового сепаратора для разделения слоев, и концентрировали органический слой в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на NH-силикагеле (гексан/хлороформ = 4/1 \rightarrow 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (20,4 мг).

40 МС (ESI) $m/z = 155,2 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,23-1,29 (м, 4H), 1,61-1,66 (м, 2H), 1,69-1,74 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,48 (т, $J=6,40$ Гц, 2H), 2,66 (т, $J=6,61$ Гц, 2H)

Справочный пример 116: Синтез 3-(этилсульфонил)пропан-1-амин гидрохлорида

45 (1) К этантиолу (2 г) добавляли метоксид натрия (33 мг), к смеси при охлаждении на льду добавляли акрилонитрил (8 мл), затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением нитрильного соединения (3,7 г).

(2) Соединение (1,4 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в хлороформе (19 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли мета-хлорпербензойную кислоту (11 г), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный тиосульфат натрия, и разделяли слои. Затем органический слой промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия и насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением сульфонового соединения (0,74 г).

(3) 1М раствор комплекса боран/тетрагидрофуран в тетрагидрофуране (15 мл) нагревали до 40°C, и медленно добавляли к раствору соединение (0,74 г), полученное на описанной выше стадии (2). Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, затем к реакционной смеси при охлаждении на льду добавляли метанол (10 мл), и перемешивали полученную смесь при нагревании с обратным холодильником в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления, а затем еще дважды повторяли добавление метанола (10 мл) и концентрирование в условиях пониженного давления. К полученному концентрированному остатку при охлаждении на льду добавляли 5М раствор соляной кислоты в метаноле (8 мл), и перемешивали полученную смесь при нагревании с обратным холодильником 1 час. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления, выпавшее в осадок твердое вещество суспендировали в 5 М растворе соляной кислоты в метаноле (7,0 мл), и перемешивали суспензию при нагревании с обратным холодильником в течение 20 минут. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, к смеси по каплям добавляли дихлорметан (10 мл), а затем перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Выпавшие в осадок вещества собирали путем фильтрования аспирацией и промывали дихлорметаном с получением указанного в заголовке соединения (0,43 г).

МС (ESI) $m/z = 152 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O) δ (м.д.): 3,20 (т, J=7,57 Гц, 2H), 3,12 (кв, J=7,45 Гц, 2H), 3,03 (т, J=7,81 Гц, 2H), 2,09-2,02 (м, 2H), 1,21 (т, J=7,45 Гц, 3H)

Справочный пример 117: Синтез 3-метил-2-бутен-1-амин гидрохлорида

2-(3-Метилбут-2-енил)изоиндолин-1,3-дион (5,3 г), полученный способом, описанным в международной патентной публикации WO 09/087395, растворяли в этаноле (53 мл), к раствору при комнатной температуре добавляли 79% гидразина моногидрат (1,2 мл), и перемешивали полученную смесь при нагревании с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, к реакционной смеси добавляли 5н соляную кислоту (5,9 мл), и перемешивали полученную смесь при нагревании с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали, полученный после фильтрования остаток дополнительно промывали дистиллированной водой, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г).

МС (ESI) $m/z = 122 [M+H]^+$

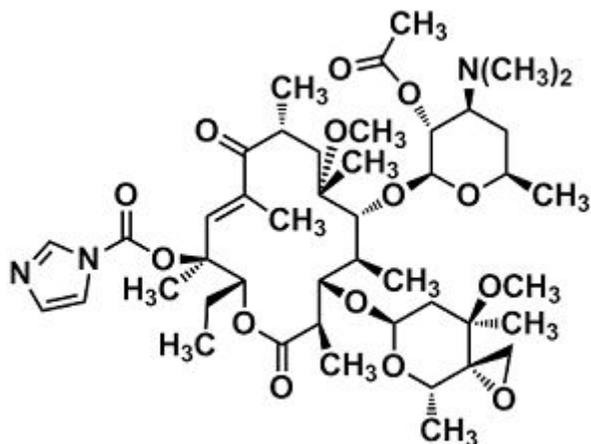
¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃COCD₃) δ (м.д.): 5,27-5,23 (м, 1H), 4,22 (д, J=6,80 Гц, 2H), 1,80 (с, 3H), 1,68 (с, 3H)

Примеры 1-147

Ниже представлены способы получения соединений, представленных формулой (А), и соединений, представленных формулой (В) и характеризующихся значениями R^{29a} и R^2 , определенными в таблице 1.

Формула (А)

Формула 29



Формула (В)

Формула 30

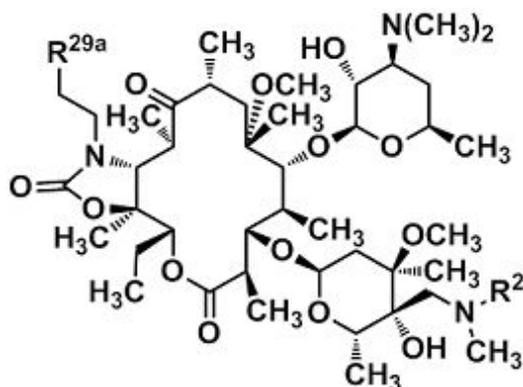
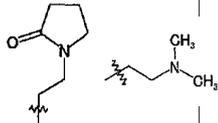


Таблица 1-1

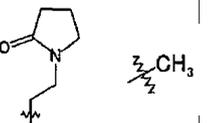
Пример	R^{29a}	R^2	ESI MS (M+H)	1H -ЯМР, $CDCl_3$, δ (м.д.)
1			959,7	(500 МГц): 0,85 (т, J=7,27 Гц, 3H) 0,99-1,07 (м, 9H) 1,08-1,27 (м, 19H) 1,40 (с, 6H) 1,50-2,12 (м, 9H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,63 (м, 10H) 2,83 (д, J=14,53 Гц, 1H) 2,89-2,97 (м, 1H) 3,04-3,14 (м, 4H) 3,19 (дд, J=10,28, 7,27 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,44-3,51 Гц, 1H) 3,65-3,87 (м, 7H) 4,09 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,97-5,06 (м, 2H)
2			1029,7	(600 МГц): 0,79 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,00 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,08-1,11 (м, 3H) 1,11-1,14 (м, 6H) 1,15-1,18 (м, 3H) 1,19-1,25 (м, 7H) 1,35-1,41 (м, 6H) 1,47-1,61 (м, 2H) 1,68-1,75 (м, 3H) 1,83-2,00 (м, 7H) 2,04-2,09 (м, 1H) 2,29 (ушир.с, 6H) 2,36 (с, 6H) 2,39-2,47 (м, 1H) 2,56-2,61 (м, 1H) 2,73 (д, J=15,13 Гц, 1H) 2,87-2,94 (м, 1H) 3,03 (с, 3H) 3,07-3,12 (м, 1H) 3,15-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,39-3,46 (м, 1H) 3,62 (с, 1H) 3,63-3,68 (м, 2H) 3,73 (д, J=9,17 Гц, 1H) 3,75-3,81 (м, 1H) 3,99-4,05 (м, 2H) 4,08-4,13 (м, 1H) 4,38-4,41 (м, 1H) 4,90-4,95 (м, 1H) 4,98 (д, J=5,04 Гц, 1H) 7,26-7,30 (м, 1H) 7,33-7,35 (м, 1H) 7,54-7,58 (м, 1H) 8,05-8,09 (м, 1H) 8,43 (дд, J=4,58, 1,83 Гц, 1H) 8,92-8,97 (м, 1H)
3			1086,7	(600 МГц): 0,79 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,00 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,09 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,12 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,16-1,23 (м, 12H) 1,22-1,25 (м, 1H) 1,38 (с, 6H) 1,48-1,55 (м, 1H) 1,63-1,75 (м, 4H) 1,85-1,96 (м, 5H) 1,95-2,04 (м, 2H) 2,13 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,24 (с, 6H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,36-2,66 (м, 4H) 2,41-2,46 (м, 1H) 2,56-2,61 (м, 1H) 2,81 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,86-2,93 (м, 1H) 3,02 (с, 3H) 3,07-3,12 (м, 1H) 3,15-3,20 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,44-3,50 (м, 1H) 3,63 (с, 1H) 3,64-3,74 (м, 3H) 3,74-3,80 (м, 1H) 3,98-4,05 (м, 2H) 4,09-4,14 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,91-4,95 (м, 1H) 4,96-4,99 (м, 1H) 7,26-7,29 (м, 1H) 7,34 (с, 1H) 7,55 (д, J=1,38 Гц, 1H) 8,04-8,09 (м, 1H) 8,40-8,45 (м, 1H) 8,93-8,96 (м, 1H)

4		1027,0	(600 МГц): 0,82 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,99 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,08 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,11 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,17-1,20 (м, 6H) 1,20-1,24 (м, 1H) 1,22 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,37-1,38 (м, 3H) 1,37-1,40 (м, 1H) 1,38 (с, 3H) 1,48-1,54 (м, 1H) 1,52-1,68 (м, 4H) 1,63-1,68 (м, 1H) 1,72 (д, J=6,88 Гц, 1H) 1,87-2,03 (м, 7H) 2,14 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,24 (ушир.с, 6H) 2,29 (ушир.с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,35-2,37 (м, 1H) 2,36-2,65 (м, 4H) 2,40-2,47 (м, 1H) 2,56-2,61 (м, 1H) 2,81 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,87 (дд,
---	---	--------	---

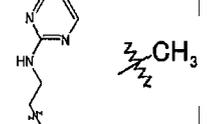
5

			J=9,40, 7,11 Гц, 1H) 3,00 (с, 3H) 3,03-3,09 (м, 1H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,23-3,41 (м, 4H) 3,27 (с, 3H) 3,45-3,51 (м, 1H) 3,55-3,67 (м, 2H) 3,64 (с, 1H) 3,67-3,72 (м, 2H) 4,07-4,12 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,90-5,00 (м, 2H)
--	--	--	---

10

5		969,9	(500 МГц): 0,83 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,00 (д, J=6,86 Гц, 3H) 1,08-1,12 (м, 6H) 1,13 (с, 3H) 1,17 (д, J=6,31 Гц, 3H) 1,20 (д, J=7,13 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,03 Гц, 3H) 1,23-1,27 (м, 1H) 1,38 (с, 3H) 1,39-1,40 (м, 1H) 1,39 (с, 3H) 1,48-1,69 (м, 4H) 1,49-1,56 (м, 1H) 1,64-1,89 (м, 1H) 1,73 (д, J=6,86 Гц, 1H) 1,87-2,09 (м, 7H) 2,30 (с, 6H) 2,34-2,40 (м, 2H) 2,37 (с, 6H) 2,40-2,48 (м, 1H) 2,55-2,63 (м, 1H) 2,74 (д, J=14,53 Гц, 1H) 2,85-2,94 (м, 1H) 3,03 (с, 3H) 3,05-3,10 (м, 1H) 3,19 (дд, J=10,28, 7,27 Гц, 1H) 3,24-3,36 (м, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,36-3,47 (м, 3H) 3,56-3,70 (м, 2H) 3,63 (с, 1H) 3,67 (д, J=7,40 Гц, 1H) 3,73 (д, J=9,32 Гц, 1H) 4,07-4,14 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,93-5,00 (м, 2H)
---	---	-------	---

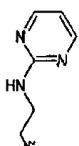
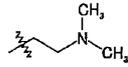
15

6		979,8	(600 МГц): 0,83 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,01 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,08-1,18 (м, 12H) 1,18-1,28 (м, 7H) 1,38-1,40 (м, 6H) 1,48-2,09 (м, 13H) 2,30 (с, 6H) 2,37 (с, 6H) 2,41-2,47 (м, 1H) 2,58-2,64 (м, 1H) 2,74 (д, J=14,67 Гц, 1H)
---	---	-------	---

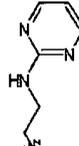
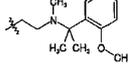
20

			2,86-2,94 (м, 1H) 3,01 (с, 3H) 3,06-3,12 (м, 1H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,49 (м, 3H) 3,60-3,75 (м, 5H) 4,07-4,13 (м, 1H) 4,40 (д, J=6,88 Гц, 1H) 4,96-5,03 (м, 2H) 5,43-5,48 (м, 1H) 6,46 (т, J=4,81 Гц, 1H) 8,25 (д, J=4,59 Гц, 2H)
--	--	--	---

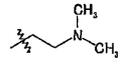
Таблица 1-2

Пример	R ^{29a}	R ²	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
7			1036,8	(600 МГц): 0,83 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,01 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,10 (д, J=7,79 Гц, 3H) 1,13 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,16-1,26 (м, 13H) 1,39 (с, 6H) 1,48-1,78 (м, 8H) 1,88-2,05 (м, 4H) 2,14 (д, J=15,13 Гц, 1H) 2,24 (с, 6H) 2,29 (с, 6H) 2,31-2,48 (м, 6H) 2,51-2,65 (м, 3H) 2,82 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,86-2,92 (м, 1H) 3,00-3,02 (м, 3H) 3,06-3,12 (м, 1H) 3,19 (дд, J=10,09, 7,34 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,44-3,49 (м, 3H) 3,61-3,74 (м, 5H) 4,07-4,14 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,95-5,02 (м, 2H) 5,43-5,48 (м, 1H) 6,46 (т, J=4,81 Гц, 1H) 8,25 (д, J=4,59 Гц, 2H)

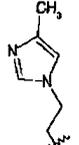
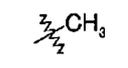
25

8			1171,0	(600 МГц): 0,83 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,01 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,07-1,26 (м, 19H) 1,39 (с, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,43 (ушир.с, 3H) 1,44 (ушир.с, 3H) 1,48-1,85 (м, 7H) 1,87-2,07 (м, 6H) 2,19 (с, 3H) 2,26 (с, 3H) 2,28-2,30 (м, 6H) 2,38-2,65 (м, 6H) 2,82 (д, J=15,13 Гц, 1H) 2,86-2,93 (м, 1H) 3,01 (с, 3H) 3,07-3,12 (м, 1H) 3,18 (дд, J=10,09, 7,34 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,50 (м, 3H) 3,60-3,75 (м, 5H) 3,80 (с, 3H) 4,06-4,12 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,95-5,04 (м, 2H) 5,43-5,48 (м, 1H) 6,45 (т, J=4,81 Гц, 1H) 6,85-6,90 (м, 2H) 7,15-7,20 (м, 1H) 7,58-7,63 (м, 1H) 8,24 (д, J=5,04 Гц, 2H)
---	---	---	--------	---

30

9			1023,9	(600 МГц): 0,82 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,00 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,10 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,13 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,16-1,26 (м, 13H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-1,93 (м, 10H) 1,96-2,05 (м, 2H) 2,14 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,20-2,21 (м, 3H) 2,24 (с, 6H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,21-2,66 (м, 6H) 2,82 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,87-2,93 (м, 1H) 3,01-3,04 (м, 3H) 3,09 (с, 1H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,42-3,51 (м, 2H) 3,58-3,66 (м, 2H) 3,68-3,77 (м, 3H) 3,89 (т, J=7,57 Гц, 2H) 4,10-4,15 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,92-4,96 (м, 1H) 5,00 (д, J=5,04 Гц, 1H) 6,64 (с, 1H) 7,35 (д, J=1,38 Гц, 1H)
---	---	---	--------	--

35

10			966,8	(600 МГц): 0,82 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,00 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,10 (д, J=7,79 Гц, 3H) 1,12-1,14 (м, 6H) 1,16-1,26 (м, 10H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-2,00 (м, 12H) 2,05-2,09 (м, 1H) 2,19-2,22 (м, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,37 (с, 6H) 2,40-2,46 (м, 1H) 2,56-2,62 (м, 1H) 2,74 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,88-2,94 (м, 1H) 3,03 (с, 3H) 3,07-3,12 (м, 1H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,29 (с, 3H) 3,40-3,46 (м, 2H) 3,59-3,69 (м, 3H) 3,71-3,77 (м, 2H) 3,90 (т, J=7,57 Гц, 2H) 4,09-4,15 (м, 1H) 4,40 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,93 (дд, J=11,00, 2,29 Гц, 1H) 5,01 (д, J=5,04 Гц, 1H) 6,64 (с, 1H) 7,36 (с, 1H)
----	---	---	-------	---

40

45

5	11		1051,7	(600 МГц): 0,82 (т, J=7,43 Гц, 3H) 0,98-1,05 (м, 9H) 1,10 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,26 (м, 10H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-1,94 (м, 10H) 1,97-2,06 (м, 2H) 2,09 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,20-2,21 (м, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,38-2,63 (м, 10H) 2,84 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,87-2,93 (м, 1H) 3,02 (с, 3H) 3,07-3,12 (м, 1H) 3,18 (дд, J=10,11, 7,22 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,44-3,50 (м, 1H) 3,59-3,77 (м, 5H) 3,89 (т, J=7,43 Гц, 2H) 4,08-4,13 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,02 Гц, 1H) 4,93 (дд, J=10,73, 2,06 Гц, 1H) 5,01 (д, J=4,54 Гц, 1H) 6,64 (с, 1H) 7,36 (д,
---	----	--	--------	--

10	12		973,7	J=1,24 Гц, 1H) (500 МГц): 0,84 (т, J=7,40 Гц, 3H) 0,99-1,27 (м, 28H) 1,39 (с, 6H) 1,44-1,54 (м, 1H) 1,63-1,80 (м, 3H) 1,88-2,12 (м, 5H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,64 (м, 10H) 2,81-2,91 (м, 2H) 3,04 (с, 3H) 3,06-3,11 (м, 1H) 3,19 (дд, J=10,28, 7,27 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,38 (с, 3H) 3,45-3,51 (м, 1H) 3,61-3,71 (м, 4H) 3,74 (д, J=9,05 Гц, 1H) 3,83-3,95 (м, 2H) 4,10 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,40 Гц, 1H) 5,00 (д, J=4,39 Гц, 1H) 5,10 (дд, J=10,42, 2,74 Гц, 1H)
----	----	--	-------	---

Таблица 1-3

Пример	R ^{29a}	R ²	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
15			968,8	(600 МГц): 0,85 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,98-1,05 (м, 9H) 1,10 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,18-1,22 (м, 6H) 1,23 (д, J=9,17 Гц, 3H) 1,22-1,26 (м, 1H) 1,39 (с, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,51-1,57 (м, 1H) 1,63-1,67 (м, 1H) 1,70-1,77 (м, 2H) 1,82-1,93 (м, 2H) 1,96-2,04 (м, 2H) 2,10 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,61 (м, 8H) 2,41-2,46 (м, 1H) 2,57-2,61 (м, 1H) 2,75-2,86 (м, 3H) 2,87-2,92 (м, 1H) 3,05 (с, 3H) 3,06-3,09 (м, 1H) 3,18 (дд, J=10,09, 7,34 Гц,

20				1H) 3,28 (с, 3H) 3,44 (ушир.с, 1H) 3,46-3,50 (м, 1H) 3,62 (с, 1H) 3,70-3,72 (м, 2H) 3,87-3,94 (м, 1H) 3,95-4,01 (м, 1H) 4,07-4,11 (м, 1H) 4,42 (д, J=6,88 Гц, 1H) 4,93 (дд, J=11,00, 2,29 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,13 Гц, 1H)
----	--	--	--	---

14			1026,7	(500 МГц): 0,85 (т, J=7,45 Гц, 3H) 0,98-1,27 (м, 28H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,47-2,13 (м, 11H) 2,29 (с, 6H) 2,32-2,38 (м, 4H) 2,41-2,64 (м, 10H) 2,80-2,92 (м, 2H) 3,03-3,13 (м, 4H) 3,19 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,57 (м, 5H) 3,61-3,75 (м, 5H) 3,79-3,87 (м, 1H) 4,09 (кв, J=6,12 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,98 (д, J=3,82 Гц, 1H) 5,07 (дд, J=10,89, 2,10 Гц, 1H)
----	--	--	--------	--

15			1035,7	(500 МГц): 0,84 (т, J=7,27 Гц, 3H) 0,98-1,05 (м, 9H) 1,10 (д, J=7,68 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,13 Гц, 3H) 1,15-1,27 (м, 13H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-1,78 (м, 4H) 1,84-2,20 (м, 6H) 2,21-2,31 (м, 7H) 2,35 (с, 3H) 2,38-2,64 (м, 10H) 2,83 (д, J=14,81 Гц, 1H) 2,88-2,96 (м, 4H) 3,03 (с, 3H) 3,06-3,21 (м, 4H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,51 (м, 1H) 3,63 (с, 1H) 3,66-3,77 (м, 3H) 3,87-3,94 (м, 1H) 4,10 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,88 (дд, J=11,11, 2,06 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,39 Гц, 1H)
----	--	--	--------	--

16			1021,7	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,98-1,28 (м, 28H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-1,53 (м, 1H) 1,65 (д, J=12,38 Гц, 1H) 1,73-1,76 (м, 2H) 1,82-1,92 (м, 2H) 1,98-2,02 (м, 2H) 2,09 (д, J=15,13 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,64 (м, 10H) 2,83 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,86-2,93 (м, 1H) 3,02 (с, 3H) 3,05-3,11 (м, 1H) 3,07 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,11 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,58 (м, 3H) 3,63 (с, 1H) 3,69-3,73 (м, 2H) 4,01-4,17 (м, 3H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,96 (дд, J=11,00, 1,83 Гц, 1H) 4,99 (д, J=3,67 Гц, 1H)
----	--	--	--------	---

17			1076,7	(600 МГц): 0,75-0,85 (м, 3H) 0,92-1,27 (м, 28H) 1,39 (ушир.с, 6H) 1,43-2,04 (м, 8H) 2,06-2,13 (м, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,37 (ушир.с, 3H) 2,38-2,64 (м, 10H) 2,79-3,23 (м, 7H) 3,27 (с, 3H) 3,36-4,03 (м, 8H) 4,05-4,12 (м, 1H) 4,37-4,45 (м, 1H) 4,95-5,00 (м, 1H) 5,07-5,14 (м, 1H) 7,32-7,50 (м, 4H)
----	--	--	--------	--

18			1059,7	(600 МГц): 0,79 (т, J=7,22 Гц, 3H) 0,99-1,07 (м, 9H) 1,10 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,14 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,25 (м, 10H) 1,40 (с, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,47-1,79 (м, 4H) 1,85-2,04 (м, 4H) 2,07-2,13 (м, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,38-2,66 (м, 10H) 2,81-2,91 (м, 2H) 3,12 (с, 3H) 3,09-3,14 (м, 1H) 3,16-3,24 (м, 1H)
----	--	--	--------	--

19			971,7	3,28 (с, 3H) 3,39-3,51 (м, 4H) 3,69-3,77 (м, 3H) 4,03-4,17 (м, 3H) 4,40-4,44 (м, 1H) 4,96-5,01 (м, 2H) 7,33 (с, 1H) 7,38 (д, J=8,26 Гц, 2H) 7,86-7,92 (м, 2H) (500 МГц): 0,83 (т, J=7,45 Гц, 3H) 0,95 (т, J=7,45 Гц, 3H) 0,99-1,05 (м, 9H) 1,07-1,27 (м, 19H) 1,30-1,42 (м, 8H) 1,45-1,69 (м, 5H) 1,70-1,76 (м, 2H) 1,88-2,12 (м, 5H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,38-2,65 (м, 10H) 2,80-2,92 (м, 2H) 3,03-3,10 (м, 4H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,44-3,51 (м, 1H) 3,56-3,61 (м, 2H) 3,65 (с, 1H) 3,69 (д, J=7,26 Гц, 1H) 3,74 (д, J=9,17 Гц, 1H) 4,10 (кв, J=6,12 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,95-5,02 (м, 2H)
----	--	--	-------	--

Таблица 1-4

Пример	R ^{29a}	R ²	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
--------	------------------	----------------	--------------	--

				(600 МГц): 0,83 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,99-1,04 (м, 9H) 1,10 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,14-1,26 (м, 13H) 1,38 (с, 3H) 1,39-1,41 (м, 3H) 1,48-1,56 (м, 1H) 1,62-1,67 (м, 1H) 1,72-1,76 (м, 2H) 1,87-2,05 (м, 6H) 2,07-2,13 (м, 4H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,63 (м, 12H) 2,81-2,85 (м, 1H) 2,85-2,91 (м, 1H) 3,05 (с, 3H) 3,06-3,11 (м, 1H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,28
5				(с, 3H) 3,44-3,50 (м, 1H) 3,65 (с, 1H) 3,67-3,75 (м, 4H) 4,10 (кв, J=6,42 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,94-5,01 (м, 2H)
	21		987,7	(500 МГц): 0,84 (т, J=7,45 Гц, 3H) 0,99-1,05 (м, 9H) 1,07-1,14 (м, 6H) 1,14-1,27 (м, 13H) 1,38 (с, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,46-1,68 (м, 2H) 1,72-1,76 (м, 2H) 1,87-2,12 (м, 7H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,64 (м, 10H) 2,80-2,92 (м, 2H) 3,02-3,10 (м, 4H) 3,18 (дд, J=9,94, 7,26 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,32 (с, 3H) 3,39-3,51 (м, 3H) 3,61-3,76 (м, 5H) 4,10 (кв, J=6,24 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,95-5,02 (м, 2H)
10	22		1037,7	(600 МГц): 0,82 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,00 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,01-1,04 (м, 6H) 1,10 (д, J=7,79 Гц, 3H) 1,13 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,20 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,22 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,23-1,26 (м, 1H) 1,24 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-1,56 (м, 1H) 1,58-1,71 (м, 2H) 1,64-1,69 (м, 1H) 1,72-1,76 (м, 2H) 1,79-1,93 (м, 4H) 1,96-2,06 (м, 2H) 2,09 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,60 (м, 8H) 2,41-2,46 (м, 1H) 2,57-2,61 (м, 1H) 2,82-2,85 (м, 1H) 2,87-2,93 (м, 1H) 3,03 (с, 3H) 3,07-3,12 (м, 1H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,41-3,45 (м, 1H) 3,45-3,50 (м, 1H) 3,60-
15				3,67 (м, 1H) 3,63 (с, 1H) 3,69 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,73 (д, J=8,71 Гц, 1H) 3,73-3,78 (м, 1H) 3,96-4,00 (м, 2H) 4,09-4,13 (м, 1H) 4,42 (д, J=6,88 Гц, 1H) 4,92-4,94 (м, 1H) 5,01 (д, J=4,13 Гц, 1H) 6,93-6,94 (м, 1H) 7,03 (с, 1H) 7,48 (с, 1H)
20	23		1065,7	(500 МГц): 0,81 (т, J=7,40 Гц, 3H) 0,98-1,05 (м, 9H) 1,07-1,27 (м, 21H) 1,38 (с, 6H) 1,47-1,68 (м, 2H) 1,73 (д, J=6,86 Гц, 2H) 1,85-2,12 (м, 7H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,64 (м, 9H) 2,80-2,90 (м, 2H) 2,94-3,01 (м, 4H) 3,08 (кв, J=6,76 Гц, 1H) 3,15-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,44-3,50 (м, 1H) 3,64 (с, 1H) 3,67-3,80 (м, 4H) 4,09 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,93 (дд, J=10,97, 2,19 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,11 Гц, 1H) 7,12-7,17 (м, 1H) 7,23-7,28 (м, 2H) 7,35-7,39 (м, 2H)
25	24		1097,7	(500 МГц): 0,80 (т, J=7,40 Гц, 3H), 0,94 (д, J=6,86 Гц, 3H) 1,00-1,12 (м, 12H) 1,15-1,29 (м, 13H) 1,35 (с, 6H) 1,46-2,14 (м, 11H) 2,28 (с, 6H) 2,33-2,37 (м, 3H) 2,40-2,64 (м, 10H) 2,77 (с, 3H) 2,81-2,91 (м, 2H) 3,03-3,08 (м, 1H) 3,14-3,34 (м, 6H) 3,43-3,51 (м, 1H) 3,54 (с, 1H) 3,60-3,69 (м, 3H) 3,73-3,81 (м, 1H) 4,09 (кв, J=6,40 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,77-4,82 (м, 1H) 5,00 (д, J=3,56 Гц, 1H) 7,49-7,55 (м, 2H) 7,61-7,66 (м, 1H) 7,93-
30	25		1049,7	7,98 (м, 2H) (600 МГц): 0,65 (т, J=7,57 Гц, 3H) 1,00-1,05 (м, 9H) 1,09 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,18-1,26 (м, 10H) 1,38 (с, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,41-1,51 (м, 1H) 1,62-1,68 (м, 1H) 1,70-1,79 (м, 2H) 1,81-1,88 (м, 1H) 1,89-1,95 (м, 1H) 1,95-2,05 (м, 2H) 2,10 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,40-2,63 (м, 10H) 2,81-2,90 (м, 2H) 3,04 (с, 3H) 3,10 (кв, J=6,88 Гц, 1H) 3,17-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,45-3,51 (м, 1H) 3,58-3,63 (м, 1H) 3,67-3,77 (м, 4H) 3,88-3,93 (м, 1H) 3,96-4,02 (м, 1H) 4,10 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,58-4,63 (м, 2H) 5,01 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,10 (дд, J=10,55, 2,29 Гц, 1H) 7,20-7,24 (м, 1H) 7,28-7,31 (м, 2H) 7,33-7,36 (м, 2H)
Таблица 1-5				
35	Пример	R ^{29a}	R ²	ESI MS (M+H) ¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
	26			1047,6 (600 МГц): 0,84 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,00 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,06-1,11 (м, 6H) 1,13 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,15 (с, 3H) 1,18-1,20 (м, 6H) 1,21-1,26 (м, 1H) 1,23 (д, J=5,96 Гц, 3H) 1,37-1,42 (м, 7H) 1,51-1,58 (м, 2H) 1,63-1,71 Гц, 2H) 1,72-1,81 (м, 3H) 1,86-1,93 (м, 3H) 1,95-2,05
40				(м, 2H) 2,08-2,19 (м, 4H) 2,22-2,29 (м, 1H) 2,28-2,30 (м, 6H) 2,30-2,35 (м, 1H) 2,36 (с, 3H) 2,39-2,46 (м, 1H) 2,55-2,66 (м, 3H) 2,84-2,93 (м, 3H) 2,93 (с, 3H) 3,03 (с, 3H) 3,08-3,20 (м, 4H) 3,28 (с, 3H) 3,42-3,49 (м, 2H) 3,63 (с, 1H) 3,66-3,75 (м, 3H) 3,86-3,93 (м, 1H) 4,10 (кв, J=6,42 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,85-4,92 (м, 1H) 4,98 (д, J=4,58 Гц, 1H)
45	27			1033,7 (500 МГц): 0,84 (т, J=7,26 Гц, 3H) 1,02 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,07-1,29 (м, 22H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-2,19 (м, 14H) 2,29 (с, 6H) 2,31-2,38 (м, 4H) 2,40-2,47 (м, 1H) 2,56-2,68 (м, 3H) 2,83-2,95 (м, 3H) 3,02 (с, 3H) 3,04-3,22 (м, 6H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,59 (м, 4H) 3,63 (с, 1H) 3,68-3,74 (м, 2H) 3,99-4,19 (м, 3H) 4,42 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,93-5,02 (м, 2H)

5	28		1062,8	(600 МГц): 0,54 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,99-1,05 (м, 9H) 1,11 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,14-1,16 (м, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,18-1,26 (м, 10H) 1,38 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,43-1,51 (м, 2H) 1,63-1,69 (м, 1H) 1,71-1,83 (м, 3H) 1,87-1,93 (м, 1H) 1,97-2,06 (м, 2H) 2,07-2,12 (м, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,38-2,70 (м, 12H) 2,81-2,87 (м, 1H) 2,90-2,97 (м, 1H) 3,11 (с, 3H) 3,14-3,22 (м, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,42-3,51 (м, 2H) 3,69-3,73 (м, 2H) 3,74-3,79 (м, 1H)
10	29		1048,7	(600 МГц): 0,79 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,99-1,03 (м, 9H) 1,09 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,15 (с, 3H) 1,17 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,18-1,24 (м, 7H) 1,38 (с, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,47-1,54 (м, 1H) 1,61-1,66 (м, 1H) 1,70-1,76 (м, 2H) 1,85-2,06 (м, 6H) 2,07-2,11 (м, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,33 (с, 3H) 2,38-2,64 (м, 10H) 2,81-2,85 (м, 1H) 2,86-2,92 (м, 1H) 3,01 (с, 3H) 3,06-3,25 (м, 4H) 3,27 (с, 3H) 3,41 (с, 1H) 3,43-3,49 (м, 1H) 1,87-2,00 (м, 5H) 4,06-4,11 (м, 1H) 4,19-4,23 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,94-4,97 On, 1H) 4,98-5,00 (м, 1H) 6,60-6,66 (м, 3H) 7,11-7,17 (м, 2H)
15	30		1051,6	(600 МГц): 0,83 (т, J=7,57 Гц, 3H) 1,01 (д, (J=6,88 Гц, 3H) 1,10 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,13 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,14 (с, 3H) 1,18-1,21 (м, 6H) 1,22-1,25 (м, 1H) 1,24 (д, J=5,96 Гц, 2H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-1,56 (м, 1H) 1,66-1,70 (м, 1H) 1,72-1,76 (м, 2H) 1,87-2,00 (м, 5H) 2,03-2,11 (м, 2H) 2,12 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,34-2,39 (м, 2H) 2,39-2,42 (м, 1H) 2,41 (с, 3H) 2,42-2,45
20	31		1049,7	(м, 1H) 2,50-2,62 (м, 3H) 2,67-2,73 (м, 1H) 2,86-2,93 (м, 2H) 3,05 (с, 3H) 3,06-3,10 (м, 1H) 3,11-3,21 (м, 5H) 3,24-3,32 (м, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,46 (м, 1H) 3,64 (с, 1H) 3,65-3,75 (м, 4H) 4,12 (кв, J=6,11 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,95 (дд, J=10,55, 2,29 Гц, 1H) 4,99 (д, J=5,04 Гц, 1H)
25	Таблица 1-6			
30	32		1035,7	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,43 Гц, 3H) 0,95-1,07 (м, 12H) 1,09 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,15 (с, 3H) 1,17-1,27 (м, 10H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-1,57 (м, 1H) 1,63-1,70 (м, 1H) 1,72-1,77 (м, 2H) 1,82-1,91 (м, 2H) 1,95-2,09 (м, 3H) 2,30 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,64 (м, 9H) 2,82-2,94 (м, 2H) 3,01 (с, 3H) 3,07 (с, 3H) 3,04-3,11 (м, 1H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,41-3,59 (м, 3H) 3,63 (с, 1H) 3,68-3,74 (м, 2H) 4,01-4,17 (м, 3H) 4,41 (д, J=7,43 Гц, 1H) 4,96 (дд, J=10,94, 1,86 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,54 Гц, 1H)
35	33		1047,7	(600 МГц): 0,46-0,51 (м, 4H) 0,84 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,86-0,90 (м, 1H) 1,01-1,05 (м, 6H) 1,09 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,13 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,20 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,20 (д, J=10,55 Гц, 3H) 1,20 (д, J=10,09 Гц, 3H) 1,20 (д, J=8,71 Гц, 3H) 1,14-1,26 (м, 1H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-1,68 (м, 2H) 1,72-1,76 (м, 2H) 1,83-1,91 (м, 2H) 1,95-2,04 (м, 2H) 2,09 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,49 (с, 3H) 2,30-2,68 (м, 10H) 2,82-2,93 (м, 2H) 3,01 (с, 3H) 3,07 (с, 3H) 3,07-3,10 (м, 1H) 3,16-3,20 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,41-3,50 (м, 2H) 3,52-3,59 (м, 1H)
40	34		1019,6	(500 МГц): 0,79-0,86 (м, 3H) 0,98-1,27 (м, 28H) 1,37-1,42 (м, 6H) 1,48-2,19 (м, 10H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,63 (м, 13H) 2,77-2,94 (м, 4H) 3,00-3,06 (м, 3H) 3,10 (т, J=6,99 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,15, 7,13 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,52 (м, 2H) 3,63 (д, J=10,15 Гц, 1H) 3,66-3,77 (м, 3H) 3,79-3,91 (м, 1H) 4,06-4,14 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,85-4,93 (м, 1H) 4,96-5,02 (м, 1H)
45	35		1083,7	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,00 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,10 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,12-1,15 (м, 6H) 1,17-1,21 (м, 6H) 1,22-1,26 (м, 1H) 1,24 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,53-1,58 (м, 1H) 1,66-1,70 (м, 1H) 1,71-1,77 (м, 2H) 1,86-1,99 (м, 3H) 2,03-2,11 (м, 2H) 2,12-2,20 (м, 1H) 2,23-2,28 (м, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,33-2,45 (м, 5H) 2,41 (с, 3H) 2,56-2,63 (м, 1H) 2,67-2,75 (м, 1H) 2,88-2,93 (м, 2H) 2,93 (с, 3H) 3,03 (с, 3H) 3,08-3,21 (м, 7H) 3,28 (с, 3H) 3,29-3,35 (м, 2H) 3,40-3,44 (м, 1H) 3,63 (с, 1H) 3,66 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,70 (м, 2H) 3,87-3,93 (м, 1H) 4,10-4,14 (м, 1H) 4,39 (д,
				J=7,34 Гц, 1H) 4,86-4,91 (м, 1H) 4,98 (д, J=5,04 Гц, 1H)

36		989,7	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,99-1,05 (м, 9H) 1,09 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,21 (м, 6H) 1,22-1,25 (м, 1H) 1,23 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,38 (с, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,48-1,54 (м, 1H) 1,63-1,67 (м, 1H) 1,72-1,75 (м, 2H) 1,85-2,04 (м, 4H) 2,09 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,16 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,41-2,46 (м, 1H) 2,43-2,59 (м, 8H) 2,57-2,61 (м, 1H) 2,75-2,80 (м, 2H) 2,83 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,86-2,90 (м, 1H) 3,04 (с, 3H) 3,06-3,11 (м, 1H) 3,18 (дд, J=10,09, 7,34 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,42 (ушир.с, 1H) 3,44-3,50 (м, 1H) 3,63 (с, 1H) 3,69 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,72 (д, J=9,63 Гц, 1H) 3,77-3,83 (м, 1H) 3,88-3,94 (м, 1H) 4,06-4,11 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,13 Гц, 1H) 5,13 (дд, J=10,55, 2,29 Гц, 1H)
37		1037,6	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,57 Гц, 3H) 1,02 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,09 (д, J=7,79 Гц, 3H) 1,12-1,15 (м, 6H) 1,18 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,20 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,21-1,25 (м, 1H) 1,24 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,38 (с, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,49-1,53 (м, 1H) 1,65-1,70 (м, 1H) 1,73-1,76 (м, 2H) 1,87-1,99 (м, 3H) 2,03-2,11 (м, 2H) 2,16 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,34-2,39 (м, 2H) 2,40 (с, 3H) 2,42-2,45 (м, 1H) 2,57-

			2,62 (м, 1H) 2,67-2,81 (м, 4H) 2,86-2,91 (м, 2H) 3,03 (с, 3H) 3,06-3,21 (м, 6H) 3,28 (с, 3H) 3,29-3,33 (м, 2H) 3,40-3,46 (м, 1H) 3,62 (с, 1H) 3,66 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,71-3,74 (м, 1H) 3,77-3,84 (м, 1H) 3,89-3,95 (м, 1H) 4,10-4,14 (м, 1H) 4,40 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,98 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,11-5,16 (м, 1H)
--	--	--	---

Таблица 1-7

Пример	R ^{29a}	R ²	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
38			1049,7	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,96 (д, J=6,42 Гц, 3H) 0,99 (с, 3H) 1,01 (с, 3H) 1,04 (т, J=7,11 Гц, 3H) 1,10 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,13 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,15 (с, 3H) 1,18-1,20 (м, 6H) 1,20-1,27 (м, 1H) 1,24 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,51-1,58 (м, 1H) 1,63-1,67 (м, 1H) 1,72-1,75 (м, 2H) 1,85-1,94 (м, 2H) 1,96-2,05 (м, 2H) 2,06 (д, J=15,13 Гц, 1H) 2,11-2,19 (м, 1H) 2,22-2,29 (м, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,36-2,62 (м, 8H) 2,83 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,88-2,97 (м, 2H) 2,93 (с, 3H) 3,04 (с, 3H) 3,08-3,20 (м, 4H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,49 (м, 2H) 3,63 (с, 1H) 3,66-3,76 (м, 3H) 3,87-3,93 (м, 1H) 4,06-4,11 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,89 (дд, J=10,77, 2,06 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,58 Гц, 1H)

39			1061,8	(500 МГц): 0,07-0,11 (м, 2H) 0,47-0,51 (м, 2H) 0,84 (т, J=7,27 Гц, 3H) 0,87-0,91 (м, 1H) 0,99-1,06 (м, 6H) 1,10 (д, J=7,68 Гц, 3H) 1,13 (д, J=6,86 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,18-1,21 (м, 6H) 1,22-1,27 (м, 1H) 1,24 (д, J=6,03 Гц, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-1,56 (м, 1H) 1,62-1,68 (м, 1H) 1,72-1,76 (м, 2H) 1,85-1,94 (м, 2H) 1,95-2,05 (м, 2H) 2,06-2,12 (м, 1H) 2,13-2,26 (м, 2H) 2,29 (с, 6H) 2,31-2,69 (м, 10H) 2,35 (с, 3H) 2,81-2,87 (м, 1H) 2,88-2,92 (м, 1H) 2,92-2,96 (м, 3H) 3,03 (с, 3H) 3,06-3,21 (м, 4H) 3,28 (с, 3H) 3,44-3,49 (м, 1H) 3,63 (с, 1H) 3,66-3,77 (м, 3H) 3,86-3,94 (м, 1H) 4,10 (кв, J=6,03 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,85-4,91 (м, 1H) 4,94-5,00 (м, 1H)
----	--	--	--------	--

40			1063,8	(500 МГц): 0,84 (т, J=7,27 Гц, 3H) 0,90 (т, J=7,27 Гц, 3H) 0,98-1,04 (м, 6H) 1,10 (д, J=7,40 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,13 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,20 (м, 6H) 1,19-1,25 (м, 1H) 1,24 (д, J=6,03 Гц, 3H) 1,25-1,34 (м, 2H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,41-1,46 (м, 2H) 1,47-1,55 (м, 1H) 1,63-1,68 (м, 1H) 1,71-1,78 (м, 2H) 1,85-2,06 (м, 4H) 2,08 (д, J=14,81 Гц, 1H) 2,12-2,20 (м, 1H) 2,21-2,27 (м, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,36-2,64 (м, 10H) 2,83 (д, J=14,81 Гц, 1H) 2,88-2,93 (м, 1H) 2,92-2,95 (м, 3H)
----	--	--	--------	--

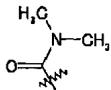
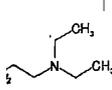
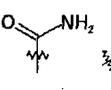
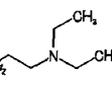
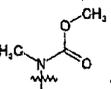
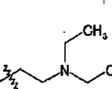
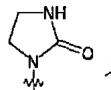
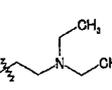
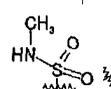
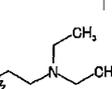
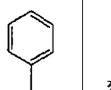
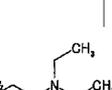
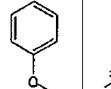
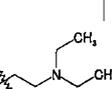
			3,03 (с, 3H) 3,07-3,21 (м, 4H) 3,28 (с, 3H) 3,42-3,50 (м, 1H) 3,63 (с, 1H) 3,66-3,76 (м, 3H) 3,86-3,94 (м, 1H) 4,09 (кв, J=6,22 Гц, 1H) 4,39-4,42 (м, 1H) 4,86-4,91 (м, 1H) 4,98 (д, J=4,39 Гц, 1H)
--	--	--	---

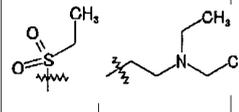
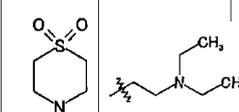
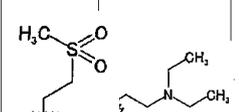
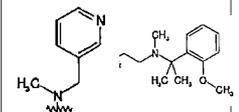
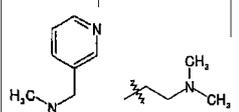
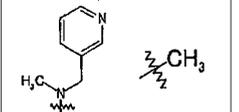
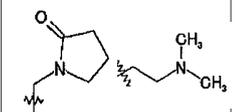
41			1015,6	(600 МГц): 0,83 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,01 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,07-1,10 (м, 6H) 1,12 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,15 (с, 3H) 1,17-1,22 (м, 6H) 1,22-1,24 (м, 3H) 1,23-1,28 (м, 1H) 1,38 (с, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,40-1,44 (м, 1H) 1,48-1,57 (м, 1H) 1,62-1,70 (м, 2H) 1,72-1,80 (м, 3H) 1,87-2,00 (м, 6H) 2,01-2,05 (м, 1H) 2,07-2,18 (м, 3H) 2,12 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,31-2,35 (м, 1H) 2,36 (с, 3H) 2,41-2,46 (м, 1H) 2,50-2,65 (м, 5H) 2,84-2,93 (м, 3H) 3,05 (с, 3H) 3,06-3,11 (м, 1H) 3,12-3,17 (м, 1H) 3,19 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,39-3,43 (м, 1H) 3,44-3,49 (м, 1H) 3,64-3,73 (м, 5H) 4,10 (кв, J=6,42 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,96 (дд, J=11,00, 2,29 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,58 Гц, 1H)
----	--	--	--------	---

42			985,7	(600 МГц): 0,07-0,11 (м, 2H) 0,45-0,52 (м, 2H) 0,82-0,91 (м, 4H) 1,00-1,27 (м, 28H) 1,40 (с, 6H) 1,52-1,58 (м, 1H) 1,63-1,67 (м, 1H) 1,70-1,79 (м, 2H) 1,87-2,04 (м, 4H) 2,10 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,31-2,68 (м, 12H) 2,84 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,89-2,97 (м, 1H) 3,08 (с, 3H)
----	--	--	-------	---

			3,08-3,13 (м, 1H) 3,16-3,22 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,44-3,50 (м, 1H) 3,67-3,86 (м, 5H) 4,09 (кв, J=6,11 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,13 Гц, 1H) 5,04 (дд, J=11,00, 2,29 Гц, 1H)
--	--	--	---

43			1050	(400 МГц): 0,86 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,01 (д, J=7,32 Гц, 3H) 1,02 (т, J=7,32 Гц, 6H) 1,09 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,26 (м, 1H) 1,19 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,21 (д, J=5,62 Гц, 3H) 1,24 (д, J=5,86 Гц, 3H) 1,38 (с, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,48-1,94 (м, 7H) 1,95-2,14 (м, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,38-2,64 (м, 10H) 2,80-2,92 (м, 2H) 2,87 (с, 3H) 2,98 (с, 3H) 3,06 (с, 3H) 3,06-3,11 (м, 1H) 3,19 (дд, J=10,25, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,34-3,56 (м, 4H) 3,63
----	--	--	------	---

				(с, 1H) 3,66-3,78 (м, 3H) 3,86-3,96 (м, 1H) 4,10 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,08 Гц, 1H) 4,93 (д, J=9,52 Гц, 1H) 4,99 (д, J=3,91 Гц, 1H)	
Таблица 1-8					
Пример	R ^{29a}	R ²	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)	
5	44			1014	(400 МГц): 0,88 (т, J=7,1 Гц, 3H) 1,00 (д, J=6,6 Гц, 3H) 1,02 (д, J=6,8 Гц, 3H) 1,08-1,14 (м, 7H) 1,15-1,22 (м, 6H) 1,22-1,27 (м, 3H) 1,29-1,37 (м, 4H) 1,39 (с, 3H)
10					1,50-1,85 (м, 2H) 1,97-2,20 (м, 2H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (д, J=14,1 Гц, 1H) 2,40-2,70 (м, 5H) 2,83-2,95 (м, 3H) 2,99-3,05 (м, 1H) 3,13-3,24 (м, 3H) 3,27-3,43 (м, 8H) 3,47-3,62 (м, 1H) 3,67-3,73 (м, 1H) 3,83 (с, 3H) 3,89-3,93 (м, 1H) 4,15 (кв, J=6,9 Гц, 1H) 4,19-4,31 (м, 1H) 4,45-4,11 (м, 1H) 4,60-4,65 (м, 1H) 4,90-4,991 (м, 1H) 4,99-5,05 (м, 1H) 6,83-6,89 (м, 1H) 6,90-6,96 (м, 1H) 7,18-7,26 (м, 2H)
15	45			986	(400 МГц): 0,87 (т, J=7,0 Гц, 3H) 0,93-1,00 (м, 9H) 1,01 (д, J=6,8 Гц, 3H) 1,06 (д, J=6,4 Гц, 3H) 1,10 (д, J=7,5 Гц, 3H) 1,15 (д, J=5,9 Гц, 3H) 1,24 (д, J=7,1 Гц, 3H) 1,30 (д, J=6,9 Гц, 3H) 1,37 (с, 3H) 1,51-1,70 (м, 2H) 1,92-2,05 (м, 2H) 2,08-2,23 (м, 2H) 2,29 (с, 6H) 2,40-2,62 (м, 1H) 2,77-2,93 (м, 2H) 2,99-3,23 (м, 3H) 3,27 (с, 3H) 3,34 (с, 3H) 3,37-3,474 (м, 1H) 3,56-3,62 (м, 1H) 3,65-3,70 (м, 1H) 3,81 (с, 3H) 3,90 (д, J=6,1 Гц, 1H) 4,14 (кв, J=6,2 Гц, 1H) 4,39-4,51 (м, 2H) 4,63 (т, J=4,4 Гц, 1H) 4,92-5,03 (м, 2H) 6,79-6,86 (м, 1H) 6,87-6,94 (м, 1H) 7,16-7,22 (м, 1H) 7,33-7,36 (м, 1H)
20	46			1030	(400 МГц): 0,84 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,01 (д, J=7,32 Гц, 3H) 1,02 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,10 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,26 (м, 1H) 1,19
25					(д, J=6,10 Гц, 3H) 1,21 (д, J=6,59 Гц, 3H) 1,24 (д, J=5,89 Гц, 3H) 1,38 (с, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,46-1,78 (м, 5H) 1,82-1,96 (м, 2H) 1,96-2,13 (м, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,63 (м, 10H) 2,84 (д, J=14,89 Гц, 1H) 2,84-3,11 (м, 6H) 3,06 (с, 3H) 3,19 (дд, J=10,01, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,82 (м, 9H) 3,68 (с, 3H) 4,10 (кв, J=5,86 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,08 Гц, 1H) 4,92 (д, J=10,50 Гц, 1H) 5,00 (д, J=3,91 Гц, 1H)
30	47			1027	(400 МГц): 0,84 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,01 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,02 (т, J=7,32 Гц, 6H) 1,08 (д, J=7,32 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,18 (д, J=6,59 Гц, 3H) 1,20 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,38 (с, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,44-1,68 (м, 2H) 1,74 (д, J=6,84 Гц, 2H) 1,84-1,96 (м, 2H) 1,96-2,06 (м, 2H) 2,09 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,65 (м, 10H) 2,83 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,84-2,92 (м, 1H) 3,06 (с, 3H) 3,10 (кв, J=6,84 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,3, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,37-3,65 (м, 8H) 3,68 (с, 3H) 3,69-3,77 (м, 3H) 3,78-3,87 (м, 1H) 4,08 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,15 (ушир.с, 1H) 4,42 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,15 Гц, 1H) 5,07 (дд, J=10,6, 1,57 Гц, 1H)
35	48			1036,7	(400 МГц): 0,85 (т, J=7,3 Гц, 3H) 0,99-1,05 (м, 9H) 1,07-1,27 (м, 19H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,46-1,79 (м, 4H) 1,81-1,93 (м, 2H) 1,94-2,05 (м, 2H) 2,06-2,13 (м, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,64 (м, 9H) 2,80-2,86 (м, 4H) 2,86-2,94 (м, 1H) 3,04 (с, 3H) 3,09 (кв, J=6,8 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,3, 7,3 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,37-3,55 (м, 4H) 3,65-3,75 (м, 3H) 3,96-4,05 (м, 1H) 4,09 (кв, J=6,3 Гц, 1H) 4,20 (дт, J=14,9, 5,8 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,96-5,02 (м, 2H) 5,21 (дд, J=11,0, 2,0, 1H)
40	49			1047,7	(400 МГц): 0,82 (т, J=7,3 Гц, 3H) 0,99-1,05 (м, 9H) 1,07-1,26 (м, 19H) 1,39 (с, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,46-1,57 (м, 1H) 1,58-1,78 (м, 7H) 1,86-2,14 (м, 5H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,41-2,68 (м, 12H) 2,82-2,91 (м, 2H) 3,01 (с, 3H) 3,08 (кв, J=6,9 Гц, 1H) 3,19 (дд, J=10,3, 7,3 Гц, 1H) 3,29 (с, 3H) 3,40-3,53 (м, 2H) 3,60-3,71 (м, 4H) 3,74 (д, J=9,5 Гц, 1H) 4,10 (кв, J=6,2 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,1 Гц, 1H) 4,96-5,04 (м, 2H) 7,13-7,28 (м, 5H)
Таблица 1-9					
Пример	R ^{29a}	R ²	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)	
45	50			1049,7	(400 МГц): 0,92 (т, J=7,4 Гц, 3H) 1,03 (д, J=6,6 Гц, 3H) 1,06 (д, J=6,8 Гц, 3H) 1,08(д, J=7,1 Гц, 3H) 1,13 (с, 3H) 1,15-1,28 (м, 11H) 1,39 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,50-1,88 (м, 10H) 1,85 (дд, J=15,0, 5,0 Гц, 1H) 2,03 (д, J=13,2 Гц, 1H) 2,06 (д, J=14,6 Гц, 1H) 2,18 (с, 3H) 2,20-2,34 (м, 10H) 2,38-2,55 (м, 4H) 2,58-2,73 (м, 3H) 2,80 (д, J=14,4 Гц, 1H) 3,19 (дд, J=10,0, 7,4 Гц, 1H) 3,30 (с, 3H) 3,40-3,52 (м, 1H) 3,61 (д, J=10,3 Гц, 1H) 3,81 (с, 3H) 3,91 (д, J=9,8 Гц, 1H) 4,08 (с, 1H) 4,11 (кв, J=6,3 Гц, 1H) 4,33 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,91 (дд, J=9,9, 3,1 Гц, 1H) 5,21 (с, 1H) 5,35 (д, J=4,9 Гц, 1H) 6,84-6,93 (м, 2H) 7,14-7,23 (м, 1H) 7,60 (д, J=7,3 Гц, 1H)

51		1035	(400 МГц): 0,83 (т, J=7,3 Гц, 3H) 1,01 (т, J=7,1 Гц, 6H) 1,02 (д, J=7,3 Гц, 3H) 1,03 (д, J=7,3 Гц, 3H) 1,09 (д, J=7,6 Гц, 3H) 1,12 (д, J=7,1 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,1 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17 (д, J=6,6 Гц, 3H) 1,20 (д, J=7,3 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,1 Гц, 3H) 1,48-1,56 (м, 1H), 1,61-1,68 (м, 2H) 1,71-1,76 (м, 3H) 1,81-1,90 (м, 3H) 1,97-2,04 (м, 3H) 2,08 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,38-2,63 (м, 9H) 2,82 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,86-	
52		1098,7	(400 МГц): 0,82 (т, J=7,3 Гц, 3H) 0,98-1,07 (м, 9H) 1,09-1,27 (м, 19H) 1,40 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,45-1,80 (м, 2H) 1,85-2,23 (м, 7H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,38-2,66 (м, 10H) 2,83 (д, J=14,6 Гц, 1H) 2,85-2,95 (м, 1H) 3,03-3,13 (м, 4H) 3,19 (дд, J=10,1, 7,2 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,41-3,53 (м, 2H) 3,68-3,88 (м, 5H) 4,03 (т, J=6,1 Гц, 2H) 4,09 (кв, J=6,3 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,95-5,01 (м, 2H) 6,87-6,94 (м, 3H) 7,21-7,30 (м, 2H)	
53		1076	(400 МГц): 0,85 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,01 (д, J=7,32 Гц, 3H) 1,02 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,08 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,14 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,21 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,24 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,45-1,70 (м, 3H) 1,72-1,77 (м, 1H) 1,84-1,98 (м, 2H) 1,98-2,03 (м, 1H) 2,08 (д, J=14,6 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,37-2,63 (м, 10H) 2,80-2,90 (м, 4H) 2,90-3,14 (м, 10H) 3,18 (дд, J=10,3, 7,08	
54		1049	(400 МГц): 0,83 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,01 (т, J=6,84 Гц, 6H) 1,03 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,09 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,20 (д, J=6,35 Гц, 6H) 1,24 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,46-1,60 (м, 2H) 1,62-1,70 (м, 1H) 1,71-1,82 (м, 4H) 1,83-1,97 (м, 4H) 1,97-2,03 (м, 1H) 2,10 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,48-2,64 (м, 9H) 2,83 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,90 (с, 3H) 3,03 (с, 3H) 3,06-3,13 (м, 3H) 3,18 (дд, J=10,5, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,51 (м, 2H) 3,58-3,80 (м, 5H) 4,10 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,08 Гц, 1H) 4,92 (дд, J=5,68, 2,26 Гц, 1H) 4,99 (д, J=3,42 Гц, 1H)	
55		1169,8	(600 МГц): 0,75 (т, J=7,43 Гц, 3H) 1,04 (д, J=6,61 Гц, 3H) 1,09 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,11-1,27 (м, 16H) 1,37-1,40 (м, 6H) 1,44 (ушир.с, 6H) 1,48-1,79 (м, 4H) 1,86-2,07 (м, 5H) 2,18 (с, 6H) 2,22-2,63 (м, 16H) 2,77-2,93 (м, 3H) 3,03 (с, 3H) 3,08-3,14 (м, 1H) 3,15-3,23 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,49 (м, 2H) 3,62-3,69 (м, 2H) 3,71-	
			3,84 (м, 5H) 3,84-3,98 (м, 2H) 4,05-4,13 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,43 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,95 Гц, 1H) 5,06-5,13 (м, 1H) 6,84-6,94 (м, 2H) 7,14-7,24 (м, 2H) 7,58-7,63 (м, 1H) 7,72 (д, J=7,84 Гц, 1H) 8,44-8,52 (м, 2H)	
Таблица 1-10				
Пример	R ^{29a}	R ²	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
56			1035,7	(600 МГц): 0,75 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,03 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,09 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,14 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,18-1,26 (м, 10H) 1,39 (с, 6H) 1,48-1,56 (м, 1H) 1,62-1,79 (м, 3H) 1,87-1,98 (м, 3H) 2,00-2,04 (м, 1H) 2,14 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,18 (с, 3H) 2,24 (с, 6H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,35-2,66 (м, 7H) 2,79-2,92 (м, 3H) 3,03 (с, 3H) 3,08-3,13 (м, 1H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,50 (м, 2H) 3,64 (с, 1H) 3,68 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,72-3,74 (м, 1H) 3,75-3,79 (м, 1H) 3,84-3,98 (м, 2H) 4,09-4,14 (м, 1H) 4,41 (д, J=6,88 Гц, 1H) 4,96-5,00 (м, 1H) 5,08-5,12 (м, 1H) 7,20-7,23 (м, 1H) 7,69-7,74 (м, 1H) 8,44-8,47 (м, 1H) 8,49 (с, 1H)
57			978,6	(600 МГц): 0,75 (т, J=7,43 Гц, 3H) 1,03 (д, J=6,61 Гц, 3H) 1,09 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,12 (с, 3H) 1,14 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,16-1,26 (м, 10H) 1,40 (с, 6H) 1,46-1,80 (м,
				4H) 1,87-2,00 (м, 4H) 2,03-2,08 (м, 1H) 2,18 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,37 (с, 6H) 2,40-2,48 (м, 1H) 2,49-2,64 (м, 2H) 2,73 (д, J=14,45 Гц, 1H) 2,83-2,92 (м, 2H) 3,03 (с, 3H) 3,08-3,14 (м, 1H) 3,19 (дд, J=10,11, 7,22 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,39-3,49 (м, 3H) 3,63-3,68 (м, 2H) 3,72-3,80 (м, 2H) 3,85-3,97 (м, 2H) 4,09-4,14 (м, 1H) 4,40 (д, J=7,43 Гц, 1H) 4,99 (д, J=5,37 Гц, 1H) 5,10 (дд, J=10,94, 2,27 Гц, 1H) 7,21 (дд, J=7,84, 4,54 Гц, 1H) 7,70-7,73 (м, 1H) 8,46 (дд, J=4,54, 1,65 Гц, 1H) 8,49 (д, J=1,65 Гц, 1H)
58			1012,9	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,99 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,09 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,12 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,18 (с, 3H) 1,19-1,26 (м, 10H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,47-1,75 (м, 4H) 1,82-2,07 (м, 8H) 2,15 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,25 (с, 6H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,31-2,66 (м, 8H) 2,82 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,85-2,92 (м, 1H) 3,03 (с, 3H) 3,08 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,19 (дд, J=10,09, 7,34 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,30-3,51 (м, 5H) 3,57-3,64 (м, 2H) 3,66-3,73 (м, 3H) 4,09-4,15 (м, 1H) 4,42 (д,

				(с, 1H) 3,64-3,70 (м, 1H) 3,67 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,74 (с, 1H) 3,76-3,82 (м, 1H) 4,07-4,13 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,96 (дд, J=11,00, 2,29 Гц, 1H) 5,01 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,68-5,73 (м, 1H) 6,44 (д, J=8,71 Гц, 1H) 7,56 (дд, J=8,71, 2,29 Гц, 1H) 8,34 (д, J=1,83 Гц, 1H)
5	67		1083,8	(600 МГц): 0,85 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,99 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,02 (т, J=6,88 Гц, 6H) 1,08 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,11 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,18 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,20 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,22-1,25 (м, 1H) 1,23 (д, J=5,96 Гц, 3H) 1,38 (с, 3H) 1,38 (с, 3H) 1,47-1,54 (м, 1H) 1,55-1,74 (м, 5H) 1,70-1,74 (м, 2H) 1,87-1,93 (м, 2H) 1,93-1,99 (м, 1H) 2,01-2,05 (м, 1H) 2,09 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,62 (м, 8H) 2,41-2,46 (м, 1H) 2,57-2,60 (м, 1H) 2,83 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,88 (дд, J=9,63, 7,34 Гц, 1H) 2,96 (с, 3H) 3,00 (с, 3H) 3,06 (кв, J=6,72 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,11 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,50 (м, 1H) 3,52-3,72 (м, 4H) 3,61 (с, 1H) 3,67 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,71 (д, J=9,17 Гц, 1H) 3,79-3,92 (м, 2H) 4,07-4,11 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,91-4,95 (м, 1H) 4,96 (д, J=4,58 Гц, 1H)

10

Таблица 1-12

Пример	R ^{29a}	R ²	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
15	68		1050,7	(400 МГц): 0,84 (т, J=7,3 Гц, 3H) 1,01-1,04 (м, 9H) 1,07-1,25 (м, 19H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-1,77 (м, 5H) 1,84-1,94 (м, 2H) 2,09 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,61 (м, 9H) 2,83 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,87-2,92 (м, 1H) 2,93 (с, 6H) 3,04-3,09 (м, 4H) 3,18 (дд, J=10,1, 7,2 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,34-3,49 (м, 4H) 3,62 (с, 1H) 3,69 (д, J=7,2 Гц, 1H) 3,72 (д, J=10,0 Гц, 1H) 4,13-3,98 (м, 3H) 4,42 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,91-4,95 (м, 1H) 4,99 (д, J=3,7 Гц, 1H)
20	69		1033	(400 МГц): 0,82 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,02 (т, J=6,84 Гц, 6H) 1,04 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,09 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,12 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,20 (д, J=8,79 Гц, 3H) 1,24 (д, J=5,86 Гц, 3H) 1,38 (с, 3H) 1,38 (с, 3H) 1,45-1,60 (м, 1H) 1,62-1,69 (м, 1H) 1,73 (д, J=6,84 Гц, 2H) 1,85-2,07 (м, 5H) 2,10 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,39-2,74 (м, 11H) 2,84 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,85-2,91 (м, 1H) 2,92 (с, 3H) 3,07 (кв, J=6,84 Гц, 1H) 3,19 (дд, J=10,0, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,37-3,51 (м, 2H) 3,60-3,75 (м, 4H) 4,10 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,08 Гц, 1H)

				4,96-5,03 (м, 2H) 7,14-7,34 (м, 5H)
25	70		1022,7	(400 МГц): 0,85 (т, J=7,3 Гц, 3H) 0,99-1,27 (м, 28H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,46-1,79 (м, 4H) 1,81-2,06 (м, 4H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,65 (м, 9H) 2,83 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,87-2,94 (м, 1H) 3,04 (с, 3H) 3,07-3,14 (м, 1H) 3,18 (дд, J=10,1, 7,4 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,38-3,52 (м, 3H) 3,53-3,63 (м, 1H) 3,66-3,75 (м, 3H) 4,05-4,34 (м, 2H) 4,42 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,99 (д, J=3,7 Гц, 1H) 5,08-5,15 (м, 2H) 5,29 (д, J=10,7 Гц, 1H)
30	71		1050,7	(500 МГц): 0,84 (т, J=7,26 Гц, 3H) 0,99-1,06 (м, 9H) 1,10 (д, J=7,64 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,26 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,27 (м, 10H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,50-1,77 (м, 4H) 1,85-2,05 (м, 6H) 2,09 (д, J=14,91 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,67 (м, 10H) 2,80-3,05 (м, 8H) 3,07-3,21 (м, 3H) 3,24-3,33 (м, 5H) 3,42-3,51 (м, 1H) 3,61-3,73 (м, 3H) 3,83-3,91 (м, 1H) 4,07-4,12 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,90 (дд, J=10,89, 2,10 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,20 Гц, 1H) 5,15-5,21 (м, 1H)
	72		1014,7	(600 МГц): 0,81-0,86 (м, 3H) 0,99-1,05 (м, 9H) 1,08-1,11 (м, 3H) 1,12-1,15 (м, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,19 (д,

35				J=6,42 Гц, 10H) 1,39 (с, 6H) 1,49-1,58 (м, 5H) 1,63-2,04 (м, 10H) 2,07-2,12 (м, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,38-2,64 (м, 10H) 2,81-2,93 (м, 2H) 3,02 (с, 3H) 3,08-3,21 (м, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,44-3,51 (м, 1H) 3,59-3,66 (м, 2H) 3,68-3,72 (м, 2H) 3,74-3,79 (м, 1H) 4,06-4,12 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,91-4,95 (м, 1H) 4,97-5,00 (м, 1H) 6,44-6,49 (м, 1H)
40	73		1000,7	(600 МГц): 0,83 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,98-1,06 (м, 9H) 1,09 (д, J=7,79 Гц, 3H) 1,12 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,18-1,26 (м, 10H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-2,05 (м, 12H) 2,08-2,12 (м, 1H) 2,23 (ушир.с, 6H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,63 (м, 10H) 2,80-2,91 (м, 2H) 3,04 (с, 3H) 3,05-3,11 (м, 1H) 3,15-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,50 (м, 1H) 3,60-3,66 (м, 3H) 3,68 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,72 (д, J=9,17 Гц, 1H) 4,07-4,13 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,95-5,02 (м, 2H)
45	74		1064,7	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,43 Гц, 3H) 0,99-1,05 (м, 9H) 1,10 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,26 (м, 10H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,50-1,58 (м, 1H) 1,62-1,76 (м, 7H) 1,86-2,05 (м, 4H) 2,09 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,66 (м, 11H) 2,83 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,87-2,94

				(м, 1H) 2,95 (с, 3H) 3,07 (с, 3H) 3,08-3,25 (м, 4H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,50 (м, 1H) 3,55-3,63 (м, 1H) 3,63 (с, 1H) 3,67-3,74 (м, 3H) 4,09 (кв, J=6,47 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,43 Гц, 1H) 4,70 (с, 1H) 4,94 (дд, J=10,94, 1,86 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,54 Гц, 1H)
--	--	--	--	---

Таблица 1-13

Пример	R ^{29a}	R ²	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
5	75		1028,6	(600 МГц): 0,81-0,87 (м, 3H) 0,99-1,06 (м, 6H) 1,09-1,26 (м, 22H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-2,04 (м, 15H) 2,07-2,12 (м, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,63 (м, 9H) 2,83 (д, J=15,59 Гц, 1H) 2,90-2,96 (м, 1H) 3,03 (с, 3H) 3,08-3,12 (м, 1H) 3,15-3,21 (м, 1H) 3,24-3,37 (м, 5H) 3,41-3,51 (м, 2H) 3,58-3,65 (м, 2H) 3,67-3,77 (м, 3H) 4,06-4,11 (м, 1H) 4,41-4,44 (м, 1H) 4,93-4,99 (м, 2H) 6,27-6,31 (м, 1H)
10	76		1044,7	(600 МГц): 0,80-0,87 (м, 3H) 0,98-1,28 (м, 28H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-2,12 (м, 9H) 2,25-2,64 (м, 20H) 2,81-2,95 (м, 2H) 3,03 (с, 3H) 3,07-3,12 (м, 1H) 3,16-3,35 (м, 7H) 3,44-3,76 (м, 11H) 4,07-4,12 (м, 1H) 4,40-4,44 (м, 1H) 4,93-5,00 (м, 2H) 5,35-5,41 (м, 1H)
15	77		1062,8	(500 МГц): 0,85 (т, J=7,45 Гц, 3H) 0,99-1,07 (м, 9H) 1,09 (д, J=7,26 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,26 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,27 (м, 10H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,47-1,56 (м, 1H) 1,63-1,68 (м, 1H) 1,74 (д, J=6,50 Гц, 2H) 1,85-2,05 (м, 4H) 2,09 (д, J=14,91 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,31-2,38 (м, 5H) 2,40-2,64 (м, 10H) 2,81-2,92 (м, 2H) 3,05 (с, 3H) 3,07-3,55 (м, 9H) 3,28 (с, 3H) 3,65 (с, 1H) 3,66-3,77 (м, 3H) 3,82-3,91 (м, 1H) 4,09 (кв, J=6,50 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,20 Гц, 1H) 5,12 (дд, J=11,08, 2,29 Гц, 1H)
20	78		1062,7	(600 МГц): 0,76 (т, J=7,43 Гц, 3H) 0,99-1,05 (м, 9H) 1,09 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,14 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,16-1,26 (м, 10H) 1,39 (с, 6H) 1,48-1,56 (м, 1H) 1,63-1,68 (м, 1H) 1,70-1,79 (м, 2H) 1,86-2,04 (м, 4H) 2,09 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,19 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,38-2,64 (м, 11H) 2,80-2,89 (м, 3H) 3,02 (с, 3H) 3,07-3,13 (м, 1H) 3,16-3,22 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,37-3,53 (м, 3H) 3,64-3,76 (м, 4H) 3,82-3,95 (м, 2H) 4,07-4,13 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,43 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,95 Гц, 1H) 5,08-5,14 (м, 1H) 7,17-7,23 (м, 1H) 7,24-7,29 (м, 2H) 7,30-7,34 (м, 2H)
25	79		1076,7	(600 МГц): 0,74-0,83 (м, 3H) 0,89-1,26 (м, 28H) 1,28-1,40 (м, 6H) 1,42-2,03 (м, 8H) 2,08 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,27 (с, 6H) 2,33 (ушир.с, 3H) 2,36-2,65 (м, 10H) 2,77-2,92 (м, 5H) 2,99-3,21 (м, 5H) 3,26 (с, 3H) 3,37-4,00 (м, 8H) 4,05-4,11 (м, 1H) 4,36-4,44 (м, 1H) 4,69-4,75 (м, 1H) 4,94-4,99 (м, 1H) 5,06-5,13 (м, 1H) 7,31-7,49 (м, 5H)
30	80		1112,7	(600 МГц): 0,80 (т, J=7,22 Гц, 3H) 0,95 (д, J=7,02 Гц, 3H) 0,96-1,01 (м, 6H) 1,05 (д, J=7,84 Гц, 3H) 1,08 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,13 (с, 3H) 1,14-1,21 (м, 10H) 1,33 (с, 3H) 1,34 (с, 3H) 1,44-1,51 (м, 1H) 1,59-1,63 (м, 1H) 1,66-1,71 (м, 2H) 1,79-1,87 (м, 2H) 1,92-2,02 (м, 2H) 2,06 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,25 (с, 6H) 2,31 (с, 3H) 2,36-2,60 (м, 10H) 2,80 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,83 (с, 3H) 2,83-2,87 (м, 1H) 2,90 (с, 3H) 3,00-3,05 (м, 1H) 3,12-3,20 (м, 2H) 3,24 (с, 3H) 3,33-3,46 (м, 3H) 3,56 (с, 1H) 3,62-3,70 (м, 3H) 3,78-3,86 (м, 1H) 4,03-4,08 (м, 1H) 4,38 (д, J=7,43 Гц, 1H) 4,87-4,93 (м, 1H) 4,95-5,00 (м, 1H) 7,42-7,49 (м, 2H) 7,51-7,57 (м, 1H) 7,81-7,87 (м, 2H)
35	81		1052,7	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,96-1,29 (м, 28H) 1,40 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,45-1,51 (м, 1H) 1,63-1,76 (м, 3H) 1,85-2,15 (м, 7H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,38-2,64 (м, 10H) 2,83 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,87-2,95 (м, 1H) 3,03 (с, 3H) 3,11 (кв, J=7,18 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,11 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,43 (ушир.с, 1H) 3,44-3,50 (м, 1H) 3,66 (с, 1H) 3,67-3,72 (м, 2H) 3,76 (ддд, J=14,67, 8,71, 5,96 Гц, 1H) 3,91 (дт, J=14,67, 5,50 Гц, 1H) 4,09 (кв, J=6,57 Гц, 1H) 4,27-4,34 (м, 1H) 4,34-4,44 (м, 2H) 4,93-5,02 (м, 2H) 5,26 (ушир.с, 2H)

Таблица 1-14

Пример	R ^{29a}	R ²	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
40	82		1062,8	(600 МГц): 0,82 (т, J=7,57 Гц, 3H) 0,98-1,05 (м, 9H) 1,08 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,12 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,15 (с, 3H) 1,16-1,25 (м, 10H) 1,35 (с, 3H) 1,38 (с, 3H) 1,45-1,75 (м, 4H) 1,86-2,04 (м, 6H) 2,07-2,12 (м, 1H) 2,29 (ушир.с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,37-2,63 (м, 10H) 2,80-2,89 (м, 2H) 2,91 (с, 3H) 2,93 (с, 3H) 3,05-3,11 (м, 1H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,36-3,48 (м, 3H) 3,63-3,73 (м, 5H) 4,06-4,12 (м, 1H) 4,38-4,42 (м, 1H) 4,95-4,99 (м, 2H) 6,62-6,67 (м, 1H) 6,71-6,75 (м, 2H)
45	83		1064,8	7,18-7,22 (м, 2H) (600 МГц): 0,06-0,12 (м, 2H) 0,44-0,53 (м, 2H) 0,82-0,91 (м, 4H) 1,00-1,04 (м, 6H) 1,09 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,14 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,25 (м, 10H) 1,39 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,48-1,68 (м, 2H) 1,73-1,78 (м, 2H) 1,87-2,11 (м, 5H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 6H) 2,47-2,69 (м, 7H) 2,82-2,93 (м, 2H) 3,03 (с, 3H) 3,09-3,13 (м, 1H) 3,16-3,20 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,44-3,50 (м, 1H) 3,64-3,72 (м, 3H) 3,90-3,95 (м, 1H) 4,04-4,14 (м, 2H) 4,21-4,25 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,59-4,66 (м, 1H) 4,94 (д, J=4,58 Гц, 1H) 5,20 (дд, J=10,55, 2,75 Гц, 1H) 5,46 (ушир.с, 2H)

93			1064,8	(600 МГц): 0,85 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,90 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,98-1,04 (м, 6H) 1,08-1,33 (м, 21H) 1,37-1,46 (м,
----	--	--	--------	---

5				8H) 1,52-1,76 (м, 4H) 1,83-2,10 (м, 5H) 2,29 (с, 6H) 2,32-2,36 (м, 3H) 2,37-2,63 (м, 10H) 2,83 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,90-2,97 (м, 1H) 2,98 (с, 3H) 3,06 (с, 3H) 3,09-3,21 (м, 2H) 3,25-3,36 (м, 4H) 3,43-3,57 (м, 3H) 3,59 (с, 1H) 3,67-3,73 (м, 2H) 3,77-3,91 (м, 2H) 4,06-4,11 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,94-5,01 (м, 2H) 5,52-5,55 (м, 1H)	
10	94			1050,6	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,27 Гц, 3H) 1,02 (д, J=6,86 Гц, 3H) 1,09-1,24 (м, 25H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,51-2,09 (м, 9H) 2,26-2,31 (м, 6H) 2,35 (д, J=15,63 Гц, 1H) 2,40-2,48 (м, 1H) 2,51-2,62 (м, 4H) 2,91-2,96 (м, 1H) 2,98 (с, 3H) 3,06 (с, 3H) 3,09-3,40 (м, 11H) 3,42-3,48 (м, 2H) 3,49-3,57 (м, 1H) 3,59 (с, 1H) 3,67-3,73 (м, 2H) 3,77-3,92 (м, 2H) 4,12 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,93-5,02 (м, 2H) 5,54 (т, J=5,90 Гц, 1H)

Таблица 1-16

Пример	R ^{29a}	R ²	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)	
15	95			1023,6	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,02 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,08-1,27 (м, 25H) 1,39-1,42 (м, 6H) 1,49-2,06 (м, 8H) 2,08-2,12 (м, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,38 (с,
20				3H) 2,40-2,45 (м, 1H) 2,50-2,78 (м, 3H) 2,87-2,96 (м, 2H) 2,98 (с, 3H) 3,06 (с, 3H) 3,10-3,14 (м, 1H) 3,15-3,20 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,30-3,36 (м, 1H) 3,42-3,60 (м, 6H) 3,68-3,72 (м, 2H) 3,78-3,91 (м, 2H) 4,07-4,13 (м, 1H) 4,38-4,43 (м, 1H) 4,93-5,01 (м, 2H) 5,50-5,55 (м, 1H)	
25	96			1100,6	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,22 Гц, 3H) 1,02 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,09-1,27 (м, 25H) 1,40 (с, 6H) 1,52-1,62 (м, 2H) 1,66-1,77 (м, 3H) 1,83-1,99 (м, 3H) 2,03-2,13 (м, 2H) 2,29 (с, 6H) 2,36 (с, 3H) 2,40-2,46 (м, 1H) 2,56-2,63 (м, 1H) 2,87-3,20 (м, 14H) 3,24-3,35 (м, 8H) 3,39-3,46 (м, 1H) 3,50-3,56 (м, 1H) 3,59 (с, 1H) 3,66-3,72 (м, 2H) 3,78-3,91 (м, 2H) 4,12 (кв, J=6,20 Гц, 1H) 4,39 (д, J=7,02 Гц, 1H) 4,93-4,99 (м, 2H)
30	97			1048,6	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,02 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,09-1,17 (м, 12H) 1,18-1,27 (м, 7H) 1,40 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-1,62 (м, 2H) 1,71-1,75 (м, 2H) 1,85-1,98 (м, 3H) 2,01-2,09 (м, 4H) 2,29-2,46 (м, 11H) 2,56-2,77 (м, 3H) 2,85-2,89 (м, 1H) 2,92-2,95 (м, 1H) 2,98 (с, 3H) 3,05 (с, 3H) 3,11 (кв, J=6,42 Гц, 1H) 3,18-3,22 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,31-3,56 (м, 8H) 3,58 (с, 1H) 3,66-3,72 (м, 2H) 3,76-3,91 (м, 2H)
35	98			1077,6	4,08-4,13 (м, 1H) 4,38-4,42 (м, 1H) 4,93-5,00 (м, 2H) 5,49-5,54 (м, 1H)
40	99			1050,6	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,01-1,04 (м, 3H) 1,09-1,15 (м, 9H) 1,16-1,18 (м, 3H) 1,19-1,26 (м, 7H) 1,40 (с, 6H) 1,47-1,60 (м, 1H) 1,66-2,13 (м, 8H) 2,29 (с, 6H) 2,38-2,45 (м, 4H) 2,56-2,62 (м, 1H) 2,70-2,76 (м, 1H) 2,88-2,96 (м, 2H) 2,98 (с, 3H) 3,05 (с, 3H) 3,09-3,14 (м, 1H) 3,16-3,20 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,29-3,48 (м, 5H) 3,51-3,72 (м, 6H) 3,77-3,91 (м, 2H) 4,10-4,16 (м, 1H) 4,31-4,41 (м, 3H) 4,93-5,00 (м, 2H) 5,49-5,54 (м, 1H)
45	100			1063,6	(600 МГц): 0,85 (т, J=7,34 Гц, 1H) 1,02 (д, J=6,88 Гц, 1H) 1,07-1,15 (м, 12H) 1,17-1,26 (м, 7H) 1,40 (с, 6H) 1,49-1,60 (м, 1H) 1,64-1,78 (м, 3H) 1,81-1,96 (м,
				3H) 2,01-2,09 (м, 2H) 2,29 (с, fiH) 2,44 (с, 4H) 2,56-2,63 (м, 1H) 2,78-2,96 (м, 4H) 2,98 (с, 3H) 3,04 (с, 3H) 3,08-3,14 (м, 1H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,26 (с, 3H) 3,28-3,45 (м, 2H) 3,51-3,73 (м, 6H) 3,77-3,91 (м, 2H) 3,93-4,02 (м, 2H) 4,04-4,11 (м, 1H) 4,34-4,38 (м, 1H) 4,41-4,46 (м, 1H) 4,93-4,97 (м, 2H) 5,49-5,54 (м, 1H)	
	101			1098,6	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,02 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,10 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,12-1,15 (м, 6H) 1,17 (д, J=5,96 Гц, 3H) 1,19-1,26 (м, 7H) 1,38-1,42 (м, 6H) 1,57 (д, J=3,67 Гц, 1H) 1,64-1,67 (м, 1H) 1,72-1,76 (м, 2H) 1,84-2,06 (м, 4H) 2,10 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,36 (с, 3H) 2,40-2,63 (м, 5H) 2,86 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,90-2,96 (м, 1H) 2,99 (с, 3H) 3,00-3,14 (м, 9H) 3,06 (с, 3H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,30-3,36 (м, 1H) 3,41-3,48 (м, 1H) 3,51-

				3,56 (м, 1H) 3,59 (с, 1H) 3,67-3,71 (м, 2H) 3,78-3,83 (м, 1H) 3,85-3,90 (м, 1H) 4,07-4,12 (м, 1H) 4,40 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,94-4,98 (м, 2H) 5,53 (т, J=5,73 Гц, 1H)
--	--	--	--	---

Таблица 1-17

Пример	R ^{29a}	R ²	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
5 102			1050,6	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,02 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,11 (д, J=7,79 Гц, 3H) 1,13 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,20-1,25 (м, 7H) 1,39-1,41 (м, 6H) 1,53-1,59 (м, 1H) 1,63-1,67 (м, 1H) 1,72-1,75 (м, 2H) 1,84-1,95 (м, 2H) 1,97-2,05 (м, 2H) 2,13 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,37-2,49 (м, 7H) 2,52-2,64 (м, 3H) 2,82 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,90-2,96 (м, 1H) 2,98 (с, 3H) 3,05 (с, 3H) 3,09-3,14 (м, 1H) 3,18 (д, J=10,09, 7,34 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,29-3,36 (м, 1H) 3,44-3,50 (м, 1H) 3,51-3,56 (м, 1H) 3,59 (с, 1H) 3,66-3,74 (м, 6H) 3,77-3,83 (м, 1H) 3,85-3,90 (м, 1H) 4,10 (кв, J=6,27 Гц, 1H) 4,42 (д, J=6,88 Гц, 1H) 4,93-4,99 (м, 2H) 5,54 (т, J=5,73 Гц, 1H)
103			1066,6	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,22 Гц, 3H) 1,02 (д, J=6,61 Гц, 3H) 1,11 (д, J=7,84 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,18 (д, J=6,19 Гц, 3H) 1,20-1,26 (м, 7H) 1,39-1,42 (м, 6H) 1,53-1,60 (м, 1H) 1,66 (д, J=11,56 Гц, 1H) 1,72-1,76 (м, 2H) 1,83-1,95 (м, 2H) 1,97-2,04 (м, 2H) 2,10 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H)
15				3H) 2,38-2,47 (м, 3H) 2,48-2,53 (м, 1H) 2,56-2,62 (м, 2H) 2,65-2,76 (м, 8H) 2,82 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,91-2,96 (м, 1H) 2,98 (с, 3H) 3,06 (с, 3H) 3,09-3,14 (м, 1H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,29-3,35 (м, 1H) 3,44-3,49 (м, 1H) 3,51-3,56 (м, 1H) 3,59 (с, 1H) 3,69 (д, J=9,50 Гц, 1H) 3,72 (д, J=7,43 Гц, 1H) 3,77-3,83 (м, 1H) 3,84-3,92 (м, 1H) 4,09 (кв, J=6,19 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,43 Гц, 1H) 4,93-5,01 (м, 2H) 5,54 (т, J=5,57 Гц, 1H)
20 104			1076,6	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,22 Гц, 3H) 1,02 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,11 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,18 (с, 3H) 1,19-1,27 (м, 7H) 1,24 (д, J=6,19 Гц, 3H) 1,38-1,43 (м, 6H) 1,54-1,60 (м, 1H) 1,63-1,68 (м, 1H) 1,72-1,75 (м, 2H) 1,85-1,94 (м, 6H) 1,99-2,02 (м, 2H) 2,11 (д, J=14,45 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,32-2,36 (м, 2H) 2,34-2,35 (м, 3H) 2,41-2,62 (м, 4H) 2,86 (д, J=14,45 Гц, 1H) 2,92-2,95 (м, 1H) 2,97-3,01 (м, 2H) 2,98 (с, 3H) 3,06 (с, 3H) 3,09-3,14 (м, 1H) 3,16-3,20 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,31-3,35 (м, 1H) 3,44-3,50 (м, 3H) 3,51-3,56 (м, 1H) 3,59 (с, 1H) 3,68-3,77 (м, 4H) 3,78-3,83 (м, 1H) 3,85-3,91 (м, 1H) 4,07-4,12 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,43 Гц, 1H) 4,94-5,00 (м, 2H) 5,50-5,56 (м, 1H)
25 105			1043,5	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,00-1,27 (м, 22H) 1,40 (с, 6H) 1,52-1,76 (м, 4H) 1,85-1,99 (м, 3H) 2,03-2,12 (м, 2H) 2,29 (с, 6H) 2,36 (с, 3H) 2,40-2,45 (м, 1H) 2,50-2,62 (м, 2H) 2,87-2,96 (м, 2H) 2,98 (с, 3H) 3,04-3,14 (м, 5H) 3,15-3,20 (м, 1H) 3,26-3,35 (м, 7H) 3,39-3,48 (м, 2H) 3,51-3,57 (м, 1H) 3,59 (с, 1H) 3,66-3,72 (м, 2H) 3,77-3,91 (м, 2H) 4,10-4,15 (м, 2H) 4,39 (д, J=6,88 Гц, 1H) 4,93-4,99 (м, 2H) 5,50-5,53 (м, 1H)
30 106			1062,8	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,90-0,96 (м, 1H) 0,97-1,05 (м, 10H) 1,09-1,26 (м, 21H) 1,40 (с, 6H) 1,52-2,04 (м, 9H) 2,09 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,63 (м, 10H) 2,80-2,85 (м, 1H) 2,90-2,97 (м, 1H) 3,06 (с, 3H) 3,10-3,21 (м, 2H) 3,25-3,35 (м, 4H) 3,44-3,50 (м, 1H) 3,52-3,61 (м, 2H) 3,68 (д, J=10,09 Гц, 1H) 3,72 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,75-3,80 (м, 1H) 3,90-3,97 (м, 1H) 4,09 (кв, J=6,11 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,96-5,01 (м, 2H) 5,60 (т, J=6,19 Гц, 1H)
35 107			1050,7	(600 МГц): 0,85 (т, J=7,34 Гц, 2H) 1,00-1,05 (м, 9H) 1,11 (д, J=7,79 Гц, 3H) 1,13 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,18-1,27 (м, 10H) 1,35 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,50-1,68 (м, 2H) 1,72-1,76 (м, 2H) 1,83-2,04 (м, 4H) 2,07-2,12 (м, 1H) 2,29 (с, 6H)
40				2,34 (с, 3H) 2,39-2,63 (м, 10H) 2,81-2,86 (м, 1H) 2,91-2,96 (м, 1H) 3,03-3,20 (м, 7H) 3,27 (с, 3H) 3,43-3,56 (м, 3H) 3,59 (с, 1H) 3,67-3,89 (м, 4H) 4,06-4,12 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,96-5,01 (м, 2H) 5,49 (т, J=5,73 Гц, 1H)

Таблица 1-18

Пример	R ^{29a}	R ²	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
45 108			1176,7	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,92 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,00-1,10 (м, 12H) 1,17 (с, 3H) 1,18-1,26 (м, 10H) 1,33 (с, 3H) 1,37 (с, 3H) 1,46-1,72 (м, 4H) 1,80-1,90 (м, 2H) 1,95-2,05 (м, 2H) 2,08-2,12 (м, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,39-2,65 (м, 10H) 2,84 (д, J=15,13 Гц, 2H) 2,89 (с, 3H) 3,01-3,05 (м, 1H) 3,15-3,25 (м, 2H) 3,27 (с, 3H) 3,32-3,38 (м, 1H) 3,38-3,41 (м, 4H) 3,43-3,50 (м, 1H) 3,57 (с, 1H) 3,58-3,67 (м, 3H) 3,74-3,81 (м, 1H) 4,06-4,11 (м, 1H) 4,40 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,91-4,97 (м, 2H) 7,76-7,80 (м, 2H) 8,25-8,33 (м, 2H)

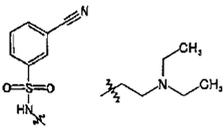
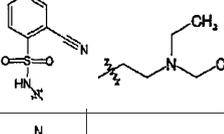
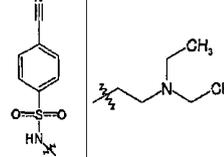
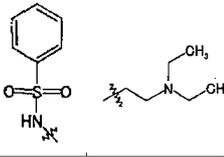
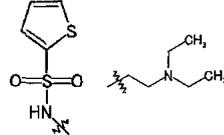
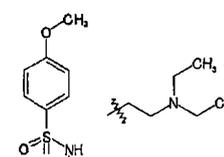
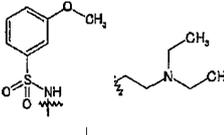
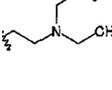
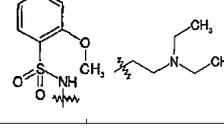
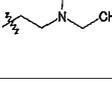
109		1123,7	(500 МГц): 0,84 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,93 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,00-1,28 (м, 25H) 1,37 (с, 6H) 1,50-2,12 (м, 9H) 2,28 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,39-2,64 (м, 10H) 2,80-2,97 (м, 5H) 3,03-3,08 (м, 1H) 3,15-3,29 (м, 5H) 3,37-3,52
5			(м, 3H) 3,62-3,77 (м, 4H) 4,06-4,11 (м, 1H) 4,40 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,82-4,85 (м, 1H) 4,97-5,00 (м, 1H) 6,24 (т, J=5,04 Гц, 1H) 7,62-7,66 (м, 1H) 7,80-7,83 (м, 1H) 8,10-8,13 (м, 1H) 8,17-8,19 (м, 1H)
110		1123,7	(500 МГц): 0,75-1,31 (м, 31H) 1,34-1,45 (м, 6H) 1,46-2,14 (м, 9H) 2,26-2,36 (м, 9H) 2,39-2,71 (м, 10H) 2,81-3,30 (м, 11H) 3,40-4,43 (м, 10H) 4,79-5,26 (м, 2H) 7,61-8,85 (м, 4H)
10			
111		1123,7	(500 МГц): 0,82 (т, J=7,40 Гц, 3H) 0,93 (д, J=6,86 Гц, 3H) 1,00-1,27 (м, 25H) 1,36 (с, 3H) 1,37 (с, 3H) 1,50-2,14 (м, 9H) 2,28 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,39-2,64 (м, 10H) 2,78-2,97 (м, 5H) 3,02-3,09 (м, 1H) 3,13-3,24 (м, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,34-3,52 (м, 3H) 3,64-3,80 (м, 4H) 4,09 (кв, J=6,22 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,85 (дд, J=10,97, 1,92 Гц, 1H) 5,01 (д, J=3,29 Гц, 1H) 6,31-6,45 (м, 1H) 7,78-7,81 (м, 2H) 7,99-8,03 (м, 2H)
15			
112		1098,7	(500 МГц): 0,83 (т, J=7,40 Гц, 3H) 0,93 (д, J=7,13 Гц, 3H) 1,00-1,11 (м, 12H) 1,14-1,26 (м, 13H) 1,34 (с, 3H) 1,36 (с, 3H) 1,47-2,12 (м, 9H) 2,28 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,38-2,64 (м, 10H) 2,77-2,81 (м, 3H) 2,84 (д, J=14,81 Гц, 1H) 2,88-2,96 (м, 1H) 3,02-3,09 (м, 1H) 3,12-3,20 (м, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,30-3,37 (м, 1H) 3,42-
20			
			3,52 (м, 2H) 3,59-3,71 (м, 3H) 3,72-3,81 (м, 1H) 4,08 (д, J=6,31 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,89 (дд, J=10,83, 2,06 Гц, 1H) 5,00 (д, J=3,57 Гц, 1H) 6,03 (т, J=6,03 Гц, 1H) 7,43-7,55 (м, 3H) 7,85-7,95 (м, 2H)
113		1104,6	(500 МГц): 0,85 (т, J=7,27 Гц, 3H) 0,96 (д, J=6,86 Гц, 3H) 1,01-1,05 (м, 6H) 1,10 (т, J=7,13 Гц, 6H) 1,14-1,27 (м, 13H) 1,36 (с, 3H) 1,37-1,38 (м, 3H) 1,48-2,12 (м, 9H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,39-2,64 (м, 10H) 2,80-2,95 (м, 5H) 3,04-3,11 (м, 1H) 3,15-3,30 (м, 5H) 3,38-3,50 (м, 2H) 3,53 (с, 1H) 3,62-3,73 (м, 3H) 3,76-3,84 (м, 1H) 4,08 (кв, J=6,22 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,90 (дд, J=10,97, 1,92 Гц, 1H) 4,99 (д, J=3,84 Гц, 1H) 6,22 (ушир.с, 1H) 7,05 (дд, J=4,94, 3,84 Гц, 1H) 7,53 (дд, J=4,94, 1,37 Гц, 1H) 7,62 (дд, J=3,84, 1,37 Гц, 1H)
25			
114		1128,7	(600 МГц): 0,83 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,91-1,26 (м, 28H) 1,35 (с, 3H) 1,36 (с, 3H) 1,48-1,57 (м, 1H) 1,62-1,75 (м, 3H) 1,79-1,92 (м, 2H) 1,97-2,05 (м, 2H) 2,09 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,38-2,64 (м, 10H) 2,83 (д, J=10,09 Гц, 1H) 2,85 (с, 3H) 2,88-2,95 (м, 1H) 3,06 (кв, J=6,88 Гц, 1H) 3,10-3,20 (м, 2H) 3,25-3,34 (м, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,40-3,46 (м, 1H) 3,58-
30			
			3,73 (м, 4H) 3,76 (с, 1H) 3,86 (с, 3H) 4,08 (кв, J=6,42 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,89 (дд, J=11,00, 2,29 Гц, 1H) 4,99 (д, J=3,67 Гц, 1H) 5,92 (т, J=5,96 Гц, 1H) 6,94 (д, J=8,71 Гц, 2H) 7,82 (д, J=8,71 Гц, 2H)
35			

Таблица 1-19

Пример	R ^{29a}	R ²	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
115			1128,7	(600 МГц): 0,82 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,91 (д, J=6,88 Гц, 3H) 0,96-1,25 (м, 25H) 1,34 (с, 3H) 1,35 (с, 3H) 1,48-1,56 (м, 1H) 1,60-1,72 (м, 3H) 1,77-1,90 (м, 2H) 1,95-2,04 (м, 2H) 2,08 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,27 (с, 6H) 2,33 (с, 3H) 2,37-2,64 (м, 10H) 2,81 (с, 3H) 2,83-2,93 (м, 2H) 3,04 (кв, J=6,88 Гц, 1H) 3,12-3,19 (м, 2H) 3,26 (с, 3H) 3,30-3,36 (м, 1H) 3,40-3,51 (м, 3H) 3,59-3,70 (м, 3H) 3,71-3,78 (м, 1H) 3,84 (с, 3H) 4,06 (кв, J=6,27 Гц, 1H) 4,39 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,87 (дд, J=11,00, 2,29 Гц, 1H) 4,97 (д, J=4,13 Гц, 1H) 6,01 (т, J=5,96 Гц, 1H) 7,00-7,04 (м, 1H) 7,34-7,38 (м, 1H) 7,39-7,41 (м, 1H) 7,45 (д, J=7,79 Гц, 1H)
116			1128,7	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,91-1,28 (м, 28H) 1,36 (с, 3H) 1,37 (с, 3H) 1,50-1,57 (м, 1H) 1,65 (д, J=11,92 Гц, 1H) 1,71 (д, J=6,88 Гц, 2H) 1,82-2,05 (м,
				4H) 2,10 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,39-2,66 (м, 10H) 2,84 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,87-2,97 (м, 1H) 2,94 (с, 3H) 3,06 (кв, J=6,88 Гц, 1H) 3,13-3,21 (м, 3H) 3,28 (с, 3H) 3,38-3,50 (м, 2H) 3,55 (с, 1H) 3,62-3,77 (м, 4H) 3,96

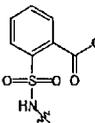
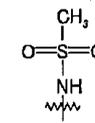
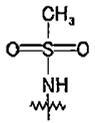
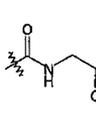
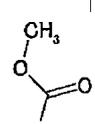
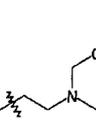
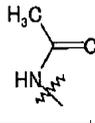
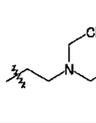
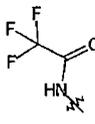
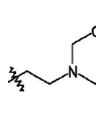
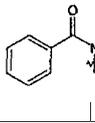
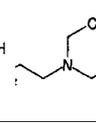
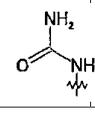
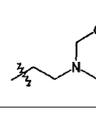
				(с, 3H) 4,09 (кв, J=6,27 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,97 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,01 (дд, J=11,00, 1,83 Гц, 1H) 6,04 (т, J=5,96 Гц, 1H) 6,98 (д, J=8,25 Гц, 1H) 7,04 (т, J=7,57 Гц, 1H) 7,46-7,53 (м, 1H) 7,94 (дд, J=7,57, 1,60 Гц, 1H)	
5	117		1112,7	(500 МГц): 0,85 (т, J=7,45 Гц, 3H) 0,94 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,03 (т, J=7,07 Гц, 6H) 1,09 (д, J=7,26 Гц, 6H) 1,15-1,28 (м, 13H) 1,36 (с, 3H) 1,36-1,38 (м, 3H) 1,50-1,73 (м, 4H) 1,80-2,12 (м, 5H) 2,28 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,39-2,63 (м, 10H) 2,65 (с, 3H) 2,84 (д, J=14,14 Гц, 1H) 2,92 (с, 4H) 3,03-3,20 (м, 3H) 3,24-3,32 (м, 4H) 3,42-3,51 (м, 2H) 3,54 (с, 1H) 3,59-3,74 (м, 4H) 4,05-4,11 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,93-5,02 (м, 2H) 6,15-6,20 (м, 1H) 7,27-7,31 (м, 2H) 7,39-7,43 (м, 1H) 7,97-8,01 (м, 1H)	
10	118		1112,7	(500 МГц): 0,83 (т, J=7,26 Гц, 3H) 0,93 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,00-1,11 (м, 12H) 1,15-1,27 (м, 13H) 1,35 (с, 3H) 1,36 (с, 3H) 1,47-1,74 (м, 4H) 1,79-1,92 (м, 2H) 1,95-	
15				2,05 (м, 2H) 2,09 (д, J=14,91 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,39-2,64 (м, 13H) 2,81-2,87 (м, 4H) 2,92 (дд, J=9,56, 7,26 Гц, 1H) 3,03-3,09 (м, 1H) 3,11-3,20 (м, 2H) 3,27 (с, 3H) 3,30-3,37 (м, 1H) 3,42-3,49 (м, 1H) 3,51 (с, 1H) 3,60-3,79 (м, 4H) 4,08 (кв, J=6,12 Гц, 1H) 4,41 (д, J=6,88 Гц, 1H) 4,89 (дд, J=11,08, 1,91 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,20 Гц, 1H) 5,97 (т, J=6,12 Гц, 1H) 7,30-7,39 (м, 2H) 7,67-7,72 (м, 2H)	
20	119		1112,7	(500 МГц): 0,83 (т, J=7,45 Гц, 3H) 0,93 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,00-1,12 (м, 12H) 1,15-1,27 (м, 13H) 1,35 (с, 3H) 1,36 (с, 3H) 1,47-1,74 (м, 4H) 1,78-1,93 (м, 2H) 1,97-2,12 (м, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,37-2,64 (м, 13H) 2,79-2,86 (м, 4H) 2,88-2,96 (м, 1H) 3,02-3,20 (м, 3H) 3,25-3,35 (м, 4H) 3,42-3,49 (м, 1H) 3,50 (с, 1H) 3,60-3,70 (м, 3H) 3,73-3,81 (м, 1H) 4,08 (кв, J=6,12 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,89 (дд, J=10,89, 1,72 Гц, 1H) 4,99 (д, J=3,06 Гц, 1H) 5,94-6,00 (м, 1H) 7,27 (д, J=8,03 Гц, 2H) 7,77 (д, J=8,03 Гц, 2H)	
25	120		1102,6	(600 МГц): 0,89 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,94-1,27 (м, 28H) 1,37 (с, 3H) 1,38 (с, 3H) 1,56 (ддд, J=14,44, 11,00, 7,11 Гц, 1H) 1,62-1,67 (м, 1H) 1,69-1,76 (м, 2H) 1,81-1,94 (м, 2H) 1,95-2,04 (м, 2H) 2,09 (д, J=14,67 Гц, 1H)	
30				2,28 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,64 (м, 10H) 2,84 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,93 (дд, J=9,86, 7,11 Гц, 1H) 2,99 (с, 3H) 3,10 (кв, J=6,88 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,09, 7,34 Гц, 1H) 3,22-3,29 (м, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,44 (ушир.с, 1H) 3,45-3,50 (м, 1H) 3,51-3,62 (м, 2H) 3,55 (с, 1H) 3,67 (д, J=9,63 Гц, 1H) 3,71 (д, J=6,88 Гц, 1H) 3,77 (ддд, J=13,87, 9,97, 4,13 Гц, 1H) 3,94 (с, 3H) 4,08 (кв, J=5,96 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,58 Гц, 1H) 5,02 (дд, J=10,77, 2,06 Гц, 1H) 6,20 (т, J=5,96 Гц, 1H) 6,67 (д, J=2,29 Гц, 1H) 7,37 (д, J=2,29 Гц, 1H)	
Таблица 1-20					
	Пример	R ^{29a}	R ²	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
35	121			1014,6	(500 МГц): 0,83 (т, J=7,40 Гц, 3H) 0,95 (д, J=7,13 Гц, 3H) 1,02 (д, J=7,13 Гц, 3H) 1,07-1,15 (м, 9H) 1,16-1,27 (м, 7H) 1,35 (с, 3H) 1,37 (с, 3H) 1,45-2,17 (м, 9H) 2,30 (с, 6H) 2,37 (с, 6H) 2,43-2,51 (м, 1H) 2,75 (д, J=14,81 Гц, 1H) 2,82 (с, 3H) 2,84-2,90 (м, 2H) 2,96-3,02 (м, 1H) 3,16 (дд, J=10,15, 7,40 Гц, 1H) 3,23 (с, 3H) 3,29-3,46 (м, 4H) 3,51 (с, 1H) 3,57-3,68 (м, 3H) 3,74 (д, J=10,15 Гц, 1H) 4,10 (кв, J=6,49 Гц, 1H) 4,24
40	122			1071,7	(д, J=7,13 Гц, 1H) 4,78-4,87 (м, 2H) 7,41-7,45 (м, 1H) 8,16-8,20 (м, 1H) 8,76-8,79 (м, 1H) 9,08-9,12 (м, 1H)
45	123			1099,7	(500 МГц): 0,84 (т, J=7,26 Гц, 3H) 0,93 (д, J=6,88 Гц, 3H) 0,99-1,27 (м, 25H) 1,35 (с, 3H) 1,36 (с, 3H) 1,49-1,73 (м, 4H) 1,76-1,92 (м, 2H) 1,97-2,12 (м, 3H) 2,28 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,39-2,64 (м, 10H) 2,80-2,87 (м, 4H) 2,89-2,96 (м, 1H) 3,06 (кв, J=6,63 Гц, 1H) 3,14-3,30 (м, 5H) 3,36-3,53 (м, 3H) 3,58-3,81 (м, 4H) 4,04-4,11 (м, 1H) 4,40 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,85 (дд, J=11,08, 1,91 Гц, 1H) 5,00 (д, J=2,68 Гц, 2H) 6,22-6,36 (м, 1H) 7,41-7,47 (м, 1H) 8,14-8,20 (м, 1H) 8,74-8,80 (м, 1H) 9,08-9,12 (м, 1H)

5	124		1070,6	(500 МГц): 0,83 (т, J=7,26 Гц, 3H) 0,93 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,06-1,11 (м, 6H) 1,16-1,26 (м, 13H) 1,34 (с, 3H) 1,36 (с, 3H) 1,48-2,07 (м, 8H) 2,15 (д, J=14,91 Гц, 1H) 2,23-2,27 (м, 6H) 2,27-2,31 (м, 6H) 2,33-2,66 (м, 9H) 2,77-2,96 (м, 5H) 3,02-3,08 (м, 1H) 3,11-3,20 (м, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,29-3,36 (м, 1H) 3,43-3,52 (м, 2H) 3,58-3,80 (м, 4H) 4,10 (кв, J=6,37 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,89 (дд, J=11,09, 1,91 Гц, 1H) 5,00 (д, J=3,82 Гц, 1H) 6,00-6,06 (м, 1H) 7,44-7,55 (м, 3H) 7,87-7,92 (м, 2H)
10	125		1110,7	(500 МГц): 0,83 (т, J=7,45 Гц, 3H) 0,93 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,06-1,27 (м, 22H) 1,34 (с, 3H) 1,35-1,38 (м, 3H) 1,46-1,72 (м, 3H) 1,75-2,20 (м, 9H) 2,28 (с, 6H) 2,31-2,55 (м, 7H) 2,62-2,68 (м, 2H) 2,80 (с, 3H) 2,84-2,96 (м, 3H) 3,03-3,20 (м, 4H) 3,27 (с, 3H) 3,30-3,52 (м, 5H) 3,60-3,70 (м, 3H) 3,73-3,80 (м, 1H) 4,06-4,11 (м, 1H) 4,39-4,43 (м, 1H) 4,86-4,91 (м, 1H) 5,00 (д, J=3,82 Гц, 1H) 6,02 (т, J=5,35 Гц, 1H) 7,44-7,55 (м, 3H) 7,90 (д, J=7,26 Гц, 2H)
	126		1076,6	(600 МГц): 0,85 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,96 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,10 (т, J=7,34 Гц, 6H) 1,16-1,28 (м, 13H) 1,36 (с, 3H) 1,37 (с, 3H) 1,62-1,68 (м, 1H) 1,68-1,73 (м, 2H)

15				1,80-1,93 (м, 2H) 1,95-2,05 (м, 2H) 2,15 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,21-2,47 (м, 18H) 2,50-2,66 (м, 3H) 2,82 (д, J=15,13 Гц, 1H) 2,86 (с, 3H) 2,89-2,96 (м, 1H) 3,04-3,09 (м, 1H) 3,15-3,26 (м, 2H) 3,27 (с, 3H) 3,39-3,50 (м, 3H) 3,53 (с, 1H) 3,62-3,72 (м, 3H) 3,76-3,83 (м, 1H) 4,10 (кв, J=6,27 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,88-4,93 (м, 1H) 4,99 (д, J=5,04 Гц, 1H) 6,18-6,23 (м, 1H) 7,03-7,07 (м, 1H) 7,52-7,55 (м, 1H) 7,59-7,63 (м, 1H)
20	127		1116,6	(600 МГц): 0,85 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,96 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,05-1,27 (м, 22H) 1,36 (с, 3H) 1,37 (с, 3H) 1,50-1,59 (м, 1H) 1,62-1,93 (м, 7H) 1,95-2,06 (м, 2H) 2,07-2,19 (м, 3H) 2,28 (с, 6H) 2,31-2,38 (м, 4H) 2,39-2,46 (м, 1H) 2,51-2,58 (м, 1H) 2,60-2,69 (м, 2H) 2,83-2,95 (м, 6H) 3,04-3,10 (м, 1H) 3,12-3,27 (м, 3H) 3,26-3,29 (м, 3H) 3,39-3,48 (м, 3H) 3,53 (с, 1H) 3,62-3,72 (м, 3H) 3,76-3,83 (м, 1H) 4,06-4,12 (м, 1H) 4,39-4,43 (м, 1H) 4,88-4,92 (м, 1H) 4,98-5,01 (м, 1H) 6,18-6,22 (м, 1H) 7,03-7,06 (м, 1H) 7,51-7,54 (м, 1H) 7,60-7,63 (м, 1H)

Таблица 1-21

Пример	R ^{29a}	R ²	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
25			1065	(400 МГц): 0,85 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,02 (д, J=6,59 Гц, 3H) 1,03 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,10 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,32 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,26 (м, 1H) 1,19 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,21 (д, J=6,59 Гц, 3H) 1,24 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,50-2,04 (м, 9H) 2,10 (д, J=14,65 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,63 (м, 10H) 2,80 (с, 6H) 2,83 (д, J=14,89 Гц, 1H) 2,88-2,98 (м, 1H) 3,06 (с, 3H) 3,12 (кв, J=6,84 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,25, 7,08 Гц, 1H) 3,24-3,31 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,52 (м, 3H) 3,58 (с, 1H) 3,67-3,75 (м, 3H) 3,80-3,90 (м, 1H) 4,09 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,08 Гц, 1H) 4,96-5,02 (м, 2H) 5,54 (т, J=5,86 Гц, 1H)
30			1091	(400 МГц): 0,85 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,02 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,03 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,11 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,32 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,20 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,22 (д, J=8,06 Гц, 3H) 1,24 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,40 (с, 6H) 1,46-1,71 (м, 3H) 1,72-1,78 (м, 1H) 1,79-1,98 (м, 2H) 1,98-2,03 (м, 1H) 2,09 (д, J=14,6 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,38-2,64 (м, 10H) 2,83 (д,
35				J=14,6 Гц, 1H) 2,88-3,00 (м, 1H) 3,06 (с, 3H) 3,08-3,15 (м, 1H) 3,18 (дд, J=10,3, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,41-3,53 (м, 3H) 3,56 (с, 1H) 3,64-3,78 (м, 4H) 3,82-3,90 (м, 1H) 4,09 (кв, J=6,34 Гц, 1H) 4,89 (дд, J=10,6, 1,57 Гц, 1H) 4,97-5,02 (м, 1H)
40			1037	(400 МГц): 0,86 (т, J=7,57 Гц, 3H) 1,02 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,03 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,11 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,14 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,26 (м, 1H) 1,19 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,20 (д, J=5,89 Гц, 3H) 1,24 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,50-1,77 (м, 4H) 1,82-2,05 (м, 4H) 2,09 (д, J=14,65 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,66 (м, 10H) 2,84 (д, J=6,84 Гц, 1H) 2,89-2,98 (м, 1H) 3,04 (с, 3H) 3,09-3,23 (м, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,28-3,33 (м, 1H) 3,40-3,54 (м, 3H) 3,59 (с, 1H) 3,67 (д, J=9,77 Гц, 1H) 3,70 (д, J=7,32 Гц, 1H) 3,87-3,94 (м, 1H) 3,98-4,08 (м, 1H) 4,09 (кв, J=6,59 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,08 Гц, 1H) 4,91 (с, 2H) 4,97 (д, J=3,42 Гц, 1H) 5,03 (дд, J=10,99, 1,95 Гц, 1H) 5,18-5,25 (м, 1H)
45			1051	(400 МГц): 0,85 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,02 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,03 (т, J=6,59 Гц, 3H) 1,11 (д, J=7,32 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,26 (м, 1H)

5				1,19 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,21 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,24 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,40 (с, 6H) 1,49-1,77 (м, 4H) 1,82-2,05 (м, 4H) 2,09 (д, J=14,65 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,63 (м, 10H) 2,72 (д, J=5,37 Гц, 3H) 2,84 (д, J=14,65 Гц, 1H) 2,88-2,97 (м, 1H) 3,05 (с, 3H) 3,12 (кв, J=7,08 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,25, 7,32 Гц, 1H) 3,22-3,28 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,52 (м, 3H) 3,59 (с, 1H) 3,68 (д, J=9,77 Гц, 1H) 3,71 (д, J=7,32 Гц, 1H) 3,76-3,83 (м, 1H) 3,86-3,94 (м, 1H) 3,99 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,42-4,47 (м, 1H) 4,97-5,23 (м, 1H) 5,34 (т, J=5,62 Гц, 1H)	
10	132		1142,7	(600 МГц, CD ₃ OD): 0,73 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,01 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,09 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,14-1,35 (м, 22H) 1,41 (с, 3H) 1,45 (с, 3H) 1,50-1,59 (м, 1H) 1,70-1,96 (м, 6H) 2,11-2,18 (м, 1H) 2,22-2,30 (м, 2H) 2,38 (с, 3H) 2,42 (ушир.с, 6H) 2,45-3,12 (м, 15H) 3,17-3,36 (м, 5H) 3,49-3,55 (м, 1H) 3,57-3,64 (м, 1H) 3,66-3,70 (м, 1H) 3,70-3,76 (м, 2H) 3,77-3,81 (м, 1H) 3,84-3,90 (м, 1H) 3,93-4,00 (м, 1H) 4,24 (кв, J=6,27 Гц, 1H) 4,37-4,42 (м, 1H) 4,91-4,96 (м, 1H) 4,97-5,01 (м, 1H) 7,39-7,50 (м, 2H) 7,56-7,61 (м, 1H) 7,93-7,97 (м, 1H)	
15	133		1022,7	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,22 Гц, 3H) 1,02 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,10-1,18 (м, 12H) 1,19-1,26 (м, 13H) 1,40-1,42 (м, 6H) 1,53-1,60 (м, 1H) 1,64-1,78 (м, 3H) 1,85-1,95 (м, 3H) 1,98-2,02 (м, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,40-2,45 (м, 1H) 2,57-2,62 (м, 1H) 2,89 (с, 3H) 2,89-2,93 (м, 1H) 2,99 (с, 3H) 3,03 (с, 3H) 3,09-3,14 (м, 1H) 3,16-3,22 (м, 2H) 3,31 (с, 3H) 3,32-3,37 (м, 1H) 3,41 (ушир.с, 1H) 3,47-3,57 (м, 3H) 3,59 (с, 1H) 3,66 (д, J=9,50 Гц, 1H) 3,72 (д, J=7,43 Гц, 1H) 3,76-3,82 (м, 1H) 3,84-3,90 (м, 1H) 3,91-3,98 (м, 1H) 4,21-4,26 (м, 1H) 4,40 (д, J=7,02 Гц, 1H) 4,61-4,66 (м, 1H) 4,90-4,92 (м, 1H) 4,94-4,97 (м, 1H) 5,51 (т, J=5,78 Гц, 1H)	
Таблица 1-22					
	Пример	R ^{29a}	R ²	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
20	134			1036,6	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,22 Гц, 3H) 0,91 (д, J=6,61 Гц, 6H) 1,02 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,12 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,14 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,16-1,28 (м, 13H) 1,39-1,44 (м, 6H) 1,53-1,59 (м, 1H) 1,62-1,69 (м, 1H) 1,69-1,80 (м, 3H) 1,83-2,03 (м, 4H) 2,28 (с, 6H) 2,38-2,46 (м, 1H) 2,55-2,63 (м, 1H) 2,88-2,94 (м, 4H) 2,98 (с, 3H) 3,03 (с, 3H) 3,04-3,14 (м, 3H) 3,15-3,23 (м, 2H) 3,31 (с, 3H) 3,28-
25					3,36 (м, 1H) 3,37-3,61 (м, 5H) 3,67 (д, J=9,91 Гц, 1H) 3,72 (д, J=7,43 Гц, 1H) 3,75-3,82 (м, 1H) 3,83-3,90 (м, 1H) 4,21-4,27 (м, 1H) 4,39 (д, J=7,02 Гц, 1H) 4,89-4,99 (м, 3H) 5,27-5,41 (м, 1H) 5,51 (т, J=5,57 Гц, 1H)
30	135			1016,7	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,22 Гц, 3H) 0,98-1,06 (м, 9H) 1,10 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,12 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,26 (м, 10H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-1,79 (м, 4H) 1,84-1,95 (м, 2H) 1,95-2,04 (м, 2H) 2,09 (д, J=14,45 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,64 (м, 10H) 2,84 (д, J=14,45 Гц, 1H) 2,90-2,97 (м, 1H) 3,05 (с, 3H) 3,09-3,14 (м, 1H) 3,16-3,24 (м, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,37-3,51 (м, 2H) 3,54-3,58 (м, 1H) 3,59 (с, 1H) 3,62-3,74 (м, 3H) 3,64 (с, 3H) 3,89-3,96 (м, 1H) 4,07-4,11 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,02 Гц, 1H) 4,95 (дд, J=11,15, 2,06 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,54 Гц, 1H) 5,87-5,91 (м, 1H)
35	136			1000,7	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,99-1,04 (м, 9H) 1,10-1,15 (м, 6H) 1,17 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,20-1,26 (м, 7H) 1,40 (с, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,49-1,69 (м, 2H) 1,71-1,77 (м, 2H) 1,95 (с, 3H) 1,84-2,06 (м, 4H) 2,07-2,12 (м, 1H) 2,29 (с, 3H) 2,34 (с, 6H) 2,38-2,64 (м, 10H) 2,80-2,88 (м, 1H) 2,93-3,00 (м, 1H) 3,04 (с, 3H) 3,09-3,14 (м, 1H) 3,16-3,20 (м, 1H) 3,21-3,30 (м,
35					1H) 3,28 (с, 3H) 3,42-3,52 (м, 2H) 3,58-3,66 (м, 2H) 3,69-3,77 (м, 3H) 3,84-3,91 (м, 1H) 4,06-4,13 (м, 1H) 4,43 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,92-4,97 (м, 1H) 4,98-5,01 (м, 1H) 6,90-6,95 (м, 1H)
40	137			1054,7	(600 МГц): 0,83 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,98-1,05 (м, 9H) 1,09-1,27 (м, 19H) 1,40 (с, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,51-2,11 (м, 9H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,63 (м, 10H) 2,81-2,86 (м, 1H) 2,94-2,98 (м, 1H) 3,06 (с, 3H) 3,11-3,21 (м, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,34-3,40 (м, 1H) 3,41-3,50 (м, 1H) 3,62 (с, 1H) 3,67-3,78 (м, 3H) 3,79-3,86 (м, 1H) 3,91-3,97 (м, 1H) 4,07-4,12 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,82-4,86 (м, 1H) 4,97-5,01 (м, 1H)
40	138			1062,8	(600 МГц): 0,63 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,98-1,06 (м, 9H) 1,09-1,26 (м, 19H) 1,39 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,46-2,12 (м, 9H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,65 (м, 10H) 2,81-2,86 (м, 1H) 2,91-2,98 (м, 1H) 3,09 (с, 3H) 3,11-3,21 (м, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,39-3,51 (м, 3H) 3,69 (с, 1H) 3,71-3,81 (м, 3H) 3,95-4,12 (м, 3H) 4,43 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,87-4,92 (м, 1H) 4,98-5,02 (м, 1H) 7,32-7,37 (м, 2H) 7,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 7,76-7,81 (м, 1H) 7,82-7,86 (м, 2H)
45	139			1001,7	(600 МГц): 0,79-0,93 (м, 3H) 0,98-1,27 (м, 28H) 1,38-1,42 (м, 6H) 1,62 (с, 9H) 2,29 (с, 6H) 2,32-2,35 (м, 3H) 2,39-2,74 (м, 10H) 2,81-3,07 (м, 5H) 3,07-3,13 (м, 1H) 3,15-3,36 (м, 6H) 3,40-3,86 (м, 8H) 4,06-4,13 (м, 1H) 4,32-4,45 (м, 1H) 4,53-4,75 (м, 1H) 4,84-5,00 (м, 2H)

140		1114,8	(500 МГц): 0,79-0,88 (м, 3H) 0,98-1,27 (м, 33H) 1,39 (с, 6H) 1,51-1,78 (м, 5H) 1,85-2,06 (м, 4H) 2,09 (д, J=14,53 Гц, 1H) 2,25-2,31 (м, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,64 (м, 16H) 2,81-2,87 (м, 3H) 2,89-2,95 (м, 1H) 3,05 (с, 3H) 3,07-3,13 (м, 1H) 3,14-3,50 (м, 10H) 3,64-3,74 (м, 4H) 3,80-3,88 (м, 1H) 4,05-4,16 (м, 1H) 4,42 (м, 1H) 4,88-5,03 (м, 2H) 6,04-6,15 (м, 1H)
-----	--	--------	--

5 Таблица 1-23

Пример	R ^{29a}	R ²	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
141			1029,7	(600 МГц): 0,82 (т, J=7,34 Гц, 2H) 0,98-1,04 (м, 9H) 1,09-1,27 (м, 19H) 1,39 (с, 6H) 1,48-1,78 (м, 4H) 1,86-2,04 (м, 4H) 2,09 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,63 (м, 10H) 2,80-2,87 (м, 7H) 2,89-2,95 (м, 1H) 3,05 (с, 3H) 3,09-3,21 (м, 3H) 3,28 (с, 3H) 3,44-3,51 (м, 2H) 3,64-3,76 (м, 5H) 3,84-3,90 (м, 1H) 4,07-4,12 (м, 1H) 4,40-4,44 (м, 1H) 4,96-5,02 (м, 2H)

10

				5,76 (т, J=5,27 Гц, 1H)
142			1038,7	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,96-1,27 (м, 28H) 1,39 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,48-1,52 (м, 1H) 1,62-1,69 (м, 1H) 1,70-1,79 (м, 2H) 1,85-2,05 (м, 4H) 2,09 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,37-2,64 (м, 10H) 2,83 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,86-2,93 (м, 1H) 3,02 (с, 3H) 3,11 (кв, J=6,88 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,09, 7,34 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,43 (ушир.с, 1H) 3,44-3,50 (м, 1H) 3,63-3,68 (м, 1H) 3,66 (с, 1H) 3,70 (д, J=8,71 Гц, 1H) 3,93 (ддд, J=15,36, 5,73, 2,75 Гц, 1H) 4,03-4,13 (м, 2H) 4,23 (ддд, J=10,55, 5,73, 2,98 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,43 (ддд, J=10,55, 7,79, 2,75 Гц, 1H) 4,94 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,21 (дд, J=10,55, 2,29 Гц, 1H) 5,45 (ушир.с, 2H)
143			1001,7	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,97-1,29 (м, 28H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,50-1,52 (м, 1H) 1,63-1,67 (м, 1H) 1,72-1,78 (м, 2H) 1,87-2,04 (м, 4H) 2,05 (с, 3H) 2,09 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,38-2,64 (м, 10H) 2,83 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,87 (дд, J=9,17, 7,34 Гц, 1H) 3,03 (с, 3H) 3,11 (кв, J=6,88 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,09, 7,34 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,41 (ушир.с, 1H) 3,44-3,50 (м, 1H) 3,64-3,73 (м, 3H) 3,88-3,93 (м, 1H)

20

				1H) 3,94-4,00 (м, 1H) 4,06-4,15 (м, 2H) 4,40-4,47 (м, 2H) 4,97 (д, J=4,58 Гц, 1H) 5,09 (дд, J=10,77, 2,52 Гц, 1H)
144			1063,7	(600 МГц): 0,50 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,96-1,30 (м, 28H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,43-1,49 (м, 1H) 1,64 (д, J=11,92 Гц, 1H) 1,72-1,91 (м, 4H) 1,93-2,01 (м, 2H) 2,09 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,64 (м, 10H) 2,79-2,85 (м, 2H) 3,08 (с, 3H) 3,13 (кв, J=7,18 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,11 Гц, 1H) 3,26 (с, 3H) 3,41 (ушир.с, 1H) 3,44-3,51 (м, 1H) 3,67-3,74 (м, 3H) 4,05-4,14 (м, 2H) 4,16-4,23 (м, 1H) 4,39-4,45 (м, 2H) 4,58 (ддд, J=11,58, 4,47, 2,75 Гц, 1H) 4,94-5,01 (м, 2H) 7,35-7,40 (м, 2H) 7,46-7,51 (м, 1H) 8,02-8,07 (м, 2H)
145			1002,6	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,99-1,26 (м, 28H) 1,38 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,47-1,51 (м, 1H) 1,65 (д, J=10,55 Гц, 1H) 1,69-1,79 (м, 2H) 1,90-2,05 (м, 4H) 2,09 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,63 (м, 10H) 2,81-2,90 (м, 2H) 3,01 (с, 3H) 3,07 (кв, J=6,88 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,11 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,41 (ушир.с, 1H) 3,47 (дд, J=9,86, 7,11 Гц, 1H) 3,66 (д, J=6,88 Гц, 1H) 3,70-3,76 (м, 3H) 3,85 (ддд, J=15,02, 11,12, 3,67 Гц, 1H) 4,10 (кв, J=6,42 Гц, 1H) 4,21 (дт,

25

30

				J=11,46, 3,44 Гц, 1H) 4,39-4,45 (м, 2H) 4,96 (д, J=4,58 Гц, 1H) 5,23 (дд, J=10,55, 2,75 Гц, 1H)
146			1052,7	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,94-1,26 (м, 31H) 1,39 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,48-1,52 (м, 1H) 1,63-1,67 (м, 1H) 1,71-1,79 (м, 2H) 1,86-2,07 (м, 5H) 2,29 (с, 6H) 2,32-2,62 (м, 8H) 2,34 (с, 3H) 2,83 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,86-2,97 (м, 2H) 3,03 (с, 3H) 3,11 (кв, J=7,03 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,55, 7,34 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,41-3,50 (м, 2H) 3,64-3,72 (м, 3H) 3,90-3,95 (м, 1H) 4,04-4,11 (м, 2H) 4,20-4,25 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,63 (ддд, J=10,66, 7,68, 3,21 Гц, 1H) 4,95 (д, J=4,58 Гц, 1H) 5,21 (дд, J=10,55, 2,29 Гц, 1H) 5,45 (ушир.с, 2H)
147			1050,7	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,99-1,45 (м, 33H) 1,47-1,52 (м, 1H) 1,63-1,81 (м, 3H) 1,86-2,19 (м, 5H) 2,23-2,31 (м, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,31-2,38 (м, 1H) 2,37 (с, 3H) 2,39-2,46 (м, 1H) 2,55-2,68 (м, 2H) 2,83-2,96 (м, 5H) 3,03 (с, 3H) 3,08-3,21 (м, 4H) 3,28 (с, 3H) 3,38-3,50 (м, 3H) 3,64-3,73 (м, 3H) 3,93 (ддд, J=15,47, 5,62, 2,75 Гц, 1H) 4,03-4,14 (м, 2H) 4,23 (ддд, J=10,55, 5,73, 2,98 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,62 (ддд, J=10,66, 7,68, 2,75 Гц, 1H) 4,95 (д, J=4,58 Гц, 1H) 5,20 (дд, J=10,55, 2,29 Гц, 1H) 5,45 (ушир.с, 2H)

35

40

Пример 1

(1) Кларитромицин (200 г) растворяли в ацетоне (1,5 л), к раствору по каплям добавляли уксусный ангидрид (30,3 мл), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли этилацетат, гексан и водный гидроксид натрия, а затем к смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат

натрия для корректировки значения рН смеси до 9. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования на стеклянном фильтре, промывали дистиллированной водой, а затем сушили в условиях пониженного давления с получением ацетильного соединения (202 г).

5 МС (ESI) $m/z = 790,6 [M+H]^+$

(2) Соединение (202 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в хлороформе (1,8 л), к раствору добавляли пиридин (210 мл), затем полученную смесь охлаждали на льду, и в течение 40 минут к смеси по каплям добавляли раствор трифосгена (77,4 г) в хлороформе (0,8 л). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли пиридин (158 мл), к полученной смеси при охлаждении на льду по каплям добавляли раствор трифосгена (57,9 г) в хлороформе, и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 15 минут. К реакционной смеси добавляли дистиллированную воду и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, полученную смесь экстрагировали хлороформом, органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и добавляли к полученному остатку смесь этилацетата и гексана (1/1). Полученную смесь перемешивали, к смеси дополнительно добавляли гексан, и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования, и промывали смесью этилацетата и гексана (1/2) с получением карбонатного соединения (220 г).

15 МС (ESI) $m/z = 816,5 [M+H]^+$

(3) N-хлорсукцинимид (99,7 г) растворяли в хлороформе (1 л), и охлаждали раствор до -25°C . К реакционной смеси в течение 20 минут по каплям добавляли раствор диметилсульфида (210 мл) в хлороформе (0,2 л), и перемешивали полученную смесь в течение 15 минут. Затем к реакционной смеси в течение 30 минут по каплям добавляли раствор соединения, полученного на описанной выше стадии (2), в хлороформе (1 л), и перемешивали полученную смесь в течение 15 минут. К реакционной смеси добавляли раствор триэтиламина (136 мл) в хлороформе (0,2 л), и перемешивали полученную смесь в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия, полученную смесь нагревали до комнатной температуры, к смеси добавляли хлороформ, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. К полученному остатку добавляли этилацетат, смесь этилацетата и гексана (1/1) и гексан, и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования и промывали смесью этилацетата и гексана (1/2) с получением кетонового соединения (109 г). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан = 1/1 \rightarrow ацетон/гексан/триэтиламин = 10/10/0,2), а затем кристаллизовали тем же способом, что и описанный выше, с получением кетонового соединения (59,5 г).

35 МС (ESI) $m/z = 814,5 [M+H]^+$

(4) Иодид триметилсульфоксония (210 г) растворяли в смеси диметилсульфоксида и тетрагидрофурана (5/1, 1,2 л), к раствору порциями добавляли 70% гидрид натрия (32,6 г), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часов. К реакционной смеси при охлаждении на льду по каплям добавляли раствор соединения

(155 г), полученного на описанной выше стадии (3), в тетрагидрофуране (0,8 л), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали на льду, к реакционной смеси добавляли дистиллированную воду и этилацетат, и разделяли слои. Полученный органический слой промывали дистиллированной водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом, и промывали органический слой дистиллированной водой. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением эпоксисоединения (146 г).

10 MC (ESI) $m/z = 784,5 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 0,90 (т, J=7,57 Гц, 3H), 0,97 (д, J=7,34 Гц, 3H), 1,04 (д, J=6,88 Гц, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,14 (д, J=6,88 Гц, 3H), 1,18 (д, J=5,96 Гц, 3H), 1,21-1,36 (м, 7H), 1,42 (с, 3H), 1,47-1,55 (м, 1H), 1,67-1,73 (м, 1H), 1,83-1,98 (м, 5H), 2,02 (д, J=1,83 Гц, 6H), 2,18-2,29 (м, 1H), 2,25 (с, 6H), 2,58-2,69 (м, 1H), 2,63 (д, J=4,13 Гц, 1H), 2,80-2,89 (м, 1H), 2,94 (д, J=4,13 Гц, 1H), 3,12-3,26 (м, 1H), 3,17 (с, 3H), 3,34 (с, 3H), 3,43-3,51 (м, 1H), 3,66 (д, J=6,42 Гц, 1H), 3,94 (ушир.с, 1H), 4,57 (д, J=7,34 Гц, 1H), 4,73 (дд, J=10,55, 7,34 Гц, 1H), 4,80 (кв, J=6,42 Гц, 1H), 4,98-5,06 (м, 2H), 6,50 (с, 1H)

(5) Соединение (138 г), полученное на описанной выше стадии (4), растворяли в смеси тетрагидрофурана и диметилформамида (1/1, 1,4 л), и добавляли к раствору 1,1'-карбонилдидиимдазол (85,6 г). К смеси при охлаждении на льду в течение 40 минут добавляли 70% гидрид натрия (18,1 г), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь охлаждали на льду, и добавляли к реакционной смеси дистиллированную воду. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом, и дважды промывали органический слой дистиллированной водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом, и дважды промывали органический слой дистиллированной водой. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан → гексан/этилацетат = 1/1 → ацетон/гексан/триэтиламин = 10/10/0,2). К полученному очищенному продукту добавляли этилацетат и гексан, и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования, и промывали смесью этилацетата и гексана (1/4) с получением соединения, представленного формулой (A) (87,1 г).

MC (ESI) $m/z = 878,6 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 0,85-1,41 (м, 25H), 1,64-1,78 (м, 3H), 1,79 (с, 3H), 1,90 (дд, J=14,67, 5,04 Гц, 4H), 1,86 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 2,19-2,28 (м, 1H), 2,25 (с, 6H), 2,60-2,68 (м, 1H), 2,65 (д, J=4,13 Гц, 1H), 2,86-2,97 (м, 1H), 2,95 (д, J=4,13 Гц, 1H), 3,15 (с, 3H), 3,22-3,29 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,38-3,47 (м, 1H), 3,66 (д, J=6,42 Гц, 1H), 3,79-3,88 (м, 1H), 4,56 (д, J=6,88 Гц, 1H), 4,72 (дд, J=10,32, 7,57 Гц, 1H), 4,79 (кв, J=6,27 Гц, 1H), 5,01-5,09 (м, 1H), 5,83 (дд, J=10,55, 2,75 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,34-7,38 (м, 1H), 8,08 (с, 1H)

(6) Соединение (500 мг), полученное на описанной выше стадии (5), растворяли в ацетонитриле (10 мл), к раствору добавляли 2-аминоэтанол (173,9 мг), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (72 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли этилацетат

и насыщенный водный раствор хлорида аммония, разделяли слои, и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением карбаматного соединения.

5 Согласно другому способу, отличному от описанного выше, вышеупомянутое соединение также получали с использованием следующего способа. Более конкретно, соединение (300 мг), полученное на описанной выше стадии (5), растворяли в ацетонитриле (30 мл), к раствору добавляли 2-аминоэтанол (104,4 мг) и 1,8-диазабицикло [5.4.0]-7-ундецен (52,1 мг), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при
10 комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор хлорида аммония, разделяли слои, полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 30/1/0,1 → 10/1/0,1) с получением карбаматного соединения (329 мг).
15

(7) Соединение, полученное на описанной выше стадии (6), растворяли в метаноле (20 мл), и перемешивали раствор при нагревании с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле
20 (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 100/1/0,1 → 10/1/0,1) с получением соединения со снятой защитой (406 мг).

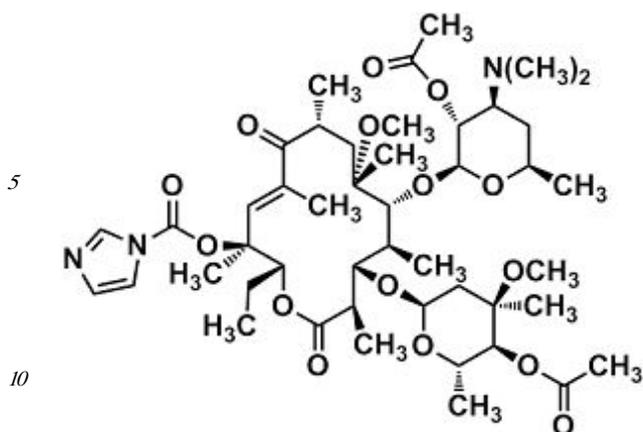
Согласно другому способу, отличному от описанного выше, вышеупомянутое соединение также получали с использованием следующего способа. Более конкретно, соединение (329 мг), полученное на описанной выше стадии (6), растворяли в метаноле
25 (30 мл), к раствору добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен (0,5 мл), и перемешивали полученную смесь при нагревании с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 50/1/0,1 → 10/1/0,1) с получением соединения со снятой
30 защитой (144 мг).

(8) Соединение (100 мг), полученное на описанной выше стадии (7), растворяли в этаноле (1 мл), к раствору добавляли N,N-диметил-N'-метилэтан-1,2-диамин (77,2 мг), и перемешивали полученную смесь при 140°C в течение 1 часа в условиях микроволновой
35 обработки. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением соединения (87 мг), представленного в таблице 1.

Согласно другому способу, отличному от описанного выше, вышеупомянутое соединение также получали с использованием следующего способа. Более конкретно, соединение (50 мг), полученное на описанной выше стадии (7), растворяли в этаноле
40 (1 мл), к раствору добавляли N,N-диэтил-N'-метилэтан-1,2-диамин (45,0 мг), и перемешивали полученную смесь при 110°C в течение 4 часов в герметизированной пробирке. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле
45 (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 20/1/0,1 → 5/1/0,1) с получением соединения (44 мг), представленного в таблице 1.

Формула (SM1)

Формула 31



Пример 2

(1) Представленное формулой (SM1) соединение (1,63 г), полученное способом, описанным в международной патентной публикации WO 93/21199, растворяли в ацетонитриле (30 мл), к раствору добавляли 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (225 мкл) и соединение (1,94 г), полученное в справочном примере 63, и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 20 часов. К реакционной смеси добавляли дистиллированную воду (3 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, полученный остаток разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 100/1/0,1 → 20/1/0,1) с получением карбаматного соединения (1,57 г).

(2) Соединение (1,57 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в метаноле (20 мл), к раствору добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]-7-ундецен (666 мкл), и перемешивали полученную смесь при нагревании с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли хлороформ и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали, затем фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 100/1/0,1 → 20/1/0,1) с получением соединения со снятой защитой (0,94 г).

(3) Кетоновое соединение (0,88 г) получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадии (1) и (3), путем использования соединения (0,94 г), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

(4) Соединение (0,58 г), полученное на описанной выше стадии (3), растворяли в метаноле (10 мл), и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 2 суток. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и получали эпокисоединение (367 мг) тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (4), путем использования полученного остатка в качестве исходного вещества.

(5) Соединение (90 мг), полученное на описанной выше стадии (4), растворяли в этаноле (1 мл), к раствору добавляли 50% водный диметиламин (41 мкл), и перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 20 часов в герметизированной пробирке. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/

метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением соединения (79,5 мг), представленного в таблице 1.

Пример 3

Соединение (57,2 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (90 мг), полученного в примере 2, стадия (4), и N,N,N'-триметилэтилен-1,2-диамина (47 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 4

(1) Представленное формулой (SM1) соединение (10 г), полученное способом, описанным в международной патентной публикации WO 93/21199, растворяли в ацетонитриле (100 мл), к раствору добавляли 1,4-диаминобутан (5,5 мл), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли этилацетат и дистиллированную воду, разделяли слои, и экстрагировали водный слой этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Полученный остаток растворяли в метаноле (20 мл), и к раствору по каплям добавляли дистиллированную воду для осаждения твердого вещества. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали дистиллированной водой, а затем растворяли в хлороформе. Раствор фильтровали с использованием фазового сепаратора для разделения слоев, и концентрировали полученный органический слой в условиях пониженного давления с получением карбаматного соединения (8,17 г).

(2) Соединение со снятой защитой (9,36 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (4,18 г), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Соединение (4,68 г), полученное на описанной выше стадии (2), растворяли в хлороформе (23 мл), к раствору добавляли триэтиламин (0,47 мл), при охлаждении на льду к смеси добавляли 4-хлорбутирилхлорид (0,26 мл), и перемешивали полученную смесь в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный хлорид аммония и хлороформ, и фильтровали полученную смесь с использованием фазового сепаратора для разделения слоев. Полученный органический слой концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 50/1/0,1 → 20/1/0,1) с получением ацильного соединения (1,15 г).

(4) Соединение (892 мг), полученное на описанной выше стадии (3), растворяли в тетрагидрофуране (19 мл), к раствору добавляли 60% гидрид натрия (376 мг), и перемешивали полученную смесь при нагревании с обратным холодильником в течение 0,5 часа. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный хлорид аммония и хлороформ, и фильтровали полученную смесь с использованием фазового сепаратора для разделения слоев. Полученный органический слой концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 50/1/0,1 → 20/1/0,1) с получением циклизированного соединения (425 мг).

(5) Кетоновое соединение (232 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадии (1) и (3), путем использования соединения (422 мг), полученного на описанной выше стадии (4), в качестве исходного вещества.

(6) Соединение (232 мг), полученное на описанной выше стадии (5), растворяли в метаноле (4 мл), и перемешивали полученную смесь при нагревании с обратным

холодильником в течение 4 часов и при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения со снятой защитой (230 мг).

5 (7) Эпоксисоединение (103 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (4), путем использования соединения (227 мг), полученного на описанной выше стадии (6), в качестве исходного вещества.

(8) Соединение (50 мг), полученное на описанной выше стадии (7), растворяли в этаноле (1 мл), к раствору добавляли N,N,N'-триметилэтилен-1,2-диамин (35 мкл), и перемешивали полученную смесь при 140°C в течение 45 минут в условиях
10 микроволновой обработки. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли хлороформ и насыщенный водный хлорид аммония, разделяли слои, и экстрагировали водный слой хлороформом. Органические слои объединяли и фильтровали с использованием фазового сепаратора для дополнительного разделения слоев. Полученный органический слой
15 концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением соединения (25,6 мг), представленного в таблице 1.

Пример 5

20 Соединение (21,5 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (50,0 мг), полученного в примере 4, стадия (7), и 50% водного диметиламина (24,4 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 6

25 (1) Соединение (1,0 г), полученное в примере 4, стадия (2), растворяли в диметилформамиде (10 мл), к раствору добавляли 2-хлорпиримидин (204 мг), и перемешивали полученную смесь при 120°C. К реакционной смеси добавляли этилацетат и дистиллированную воду, и разделяли слои. Органический слой трижды промывали
30 дистиллированной водой, затем сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак) с получением соединения-аддукта (239 мг).

(2) Ацетильное соединение (319 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (1), путем использования соединения (300 мг), полученного на
35 описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Соединение (300 мг), полученное на описанной выше стадии (2), растворяли в хлороформе (10 мл), к раствору добавляли N-этил-N'-(3-диметиламинопропил) карбодиимида гидрохлорид (1,19 г), пиридина трифторацетат (1,20 г) и диметилсульфоксид (722 мкл), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при
40 комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли дистиллированную воду, и разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия, затем сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением кетонового соединения.

45 (4) Эпоксисоединение (93 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (6), и в примере 1, стадия (4), путем использования соединения, полученного на описанной выше стадии (3), в качестве исходного вещества.

(5) Соединение (6 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что

и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (65 мг), полученного на описанной выше стадии (4), и 50% водного диметиламина (63 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 7

5 Соединение (7 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (65 мг), полученного в примере 6, стадия (4), в качестве исходного вещества.

Пример 8

10 Соединение (18 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (45 мг), полученного в примере 6, стадия (4), и соединения (34,2 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

Пример 9

15 (1) Деацетилированное соединение (220 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), путем использования соединения (393 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (180 мг), полученного в справочном примере 64, в качестве исходных веществ.

20 (2) Соединение (59 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (70 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 10

25 Соединение (59 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (70 мг), полученного в примере 9, стадия (1), и 50% водного диметиламина (0,6 мл) в качестве исходных веществ.

Пример 11

30 Соединение (70 мг), полученное в примере 9, стадия (1), растворяли в этаноле (0,6 мл), к раствору добавляли N,N-диэтил-N'-метилэтан-1,2-диамин (50 мг), и перемешивали полученную смесь при 140°C в течение 60 минут в условиях микроволновой обработки. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением соединения (57 мг), представленного в таблице 1.

Пример 12

35 (1) Деацетилированное соединение (283 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), путем использования соединения (500 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 2-метоксиэтанамина (214 мг) в качестве исходных веществ.

40 (2) Соединение (77 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 13

45 (1) Деацетилированное соединение (400 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), путем использования соединения (700 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 3-аминопропионитрила (588 мкл) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (144 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (200 мг), полученного на

описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 14

(1) Деацетилованное соединение (480 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), путем использования соединения (685 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 1-(2-аминоэтил) пирролидин-2-она (500 мг) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (86 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 15

(1) Соединение (360 мг), представленное формулой (A) и полученное в примере 1, стадия (5), растворяли в ацетонитриле (1,5 мл), к раствору добавляли 1,8-дизабицикло [5,4,0]-7-ундецен (280 мкл) и 3-метансульфонилпропиламина гидрохлорид (273 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 суток. К реакционной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор хлорида аммония, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ → хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 25/1/0,1 → 15/1/0,1) с получением карбаматного соединения (117 мг).

(2) Соединение (115 мг), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в этаноле (1 мл), к раствору добавляли N,N-диэтил-N'-метилэтан-1,2-диамин (195 мкл), и перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 1 суток в герметизированной пробирке. К реакционной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор хлорида аммония, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ → хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 12/1/0,1) и препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 20/1/0,1) с получением соединения (62,7 мг), представленного в таблице 1.

К соединению (100 мг), полученному в примере 15, стадия (2), добавляли 1-пропанол (100 мкл), и растворяли соединение при нагревании реакционной смеси на водяной бане при 80°C. Этот раствор перемешивали при охлаждении на льду с выпадением в осадок кристаллических веществ. Полученные кристаллические вещества сушили в условиях пониженного давления с получением сольвата 1-пропанола.

Элементный анализ:

Обнаружено: C 59,04%, H 9,31%, N 5,15%, S 2,92

Точка плавления: 105-120°C

TG/DTA (пик): 96,0°C, 118,8°C

XRD пик 2θ (°): 4,6, 6,5, 11,0, 18,0, 21,2

К соединению (100 мг), полученному в примере 15, стадия (2), добавляли 1,4-диоксан (100 мкл), и растворяли соединение при нагревании реакционной смеси на водяной бане при 80°C. Этот раствор перемешивали при охлаждении на льду с выпадением в осадок кристаллических веществ. Полученные кристаллические вещества сушили в условиях пониженного давления с получением сольвата 1,4-диоксана.

Элементный анализ:

Обнаружено: C 57,83%, H 9,08%, N 4,84%, S 2,73

Точка плавления: 100-125°C

TG/DTA (пик): 71,0°C, 122,5°C

XRD пик 2θ (°): 5,3, 7,3, 9,9, 10,3, 12,3

Соединение (2,53 г), полученное в примере 15, стадия (2), перекристаллизовывали из диэтилового эфира/гексана, и полученные кристаллические вещества собирали путем 5 фильтрования с получением соединения (1,92 г) со следующими идентифицированными физико-химическими данными.

Точка плавления: 105-127°C

TG/DTA (пик): 127,9°C

XRD пик 2θ (°): 6,1, 10,3, 15,3, 18,5

10 Соединение (1,00 г), полученное в примере 15, стадия (2), перекристаллизовывали из метанола (20 мл)/воды (15 мл), а затем растворяли при нагревании с обратным холодильником в течение 15 минут. Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, полученные кристаллические вещества собирали путем 15 фильтрования и промывали метанолом/водой = 1/2 с получением соединения (682 мг) со следующими идентифицированными физико-химическими данными.

Точка плавления: 155-164°C

TG/DTA (пик): 158,1°C

XRD пик 2θ (°): 10,0, 12,5, 12,9, 15,8, 17,4, 18,7, 19,9

20 К соединению (100 мг), полученному в примере 15, стадия (2), добавляли этанол (100 мкл), и полностью растворяли соединение при нагревании реакционной смеси на водяной бане при 80°C. Этот раствор перемешивали при охлаждении на льду с выпадением в осадок кристаллических веществ. Полученные кристаллические вещества сушили в 25 условиях пониженного давления с получением соединения со следующими идентифицированными физико-химическими данными.

30 Это соединение также может быть получено следующим путем. А именно, к соединению (100 мг), полученному в примере 15, стадия (2), при нагревании на водяной бане при 80°C добавляли очищенную воду (2 мл), а затем к смеси добавляли этанол (2 мл) для полного растворения соединения. Этот раствор перемешивали при охлаждении на льду с выпадением в осадок кристаллических веществ. Полученные кристаллические 35 вещества сушили в условиях пониженного давления с получением соединения со следующими идентифицированными физико-химическими данными.

Точка плавления: 106-115°C

TG/DTA (пик): 102,3°C, 124,2°C

XRD пик 2θ (°): 4,4, 5,1, 6,8, 10,9, 12,5

35 Сольват 1-пропанола соединения (50 мг), полученного в примере 15, стадия (2), нагревали при 100°C в течение 15 минут с получением соединения со следующими идентифицированными физико-химическими данными.

Точка плавления: 110-126°C

TG/DTA (пик): 119,7°C

40 XRD пик 2θ (°): 5,1, 10,3, 11,2, 13,4, 16,0, 16,9, 18,6

Пример 16

(1) Карбаматное соединение (117 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 15, стадия (1), путем использования соединения (300 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и гидрохлорида 2- 45 аминоэтилметилсульфона (273 мг) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (57,7 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 15, стадия (2), путем использования соединения (115 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Соединение (88,65 г), полученное способом, описанным в примере 16, стадия (2), растворяли в метаноле при 55°C, к раствору добавляли воду для насыщения раствора, а затем перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре с выпадением в осадок кристаллических веществ. Полученные кристаллические вещества собирали путем фильтрования и сушили в условиях пониженного давления с получением соединения со следующими идентифицированными физико-химическими данными (68,26 г).

Точка плавления: 128-136°C

DSC (пик): 135,8°C

XRD пик 2θ (°): 10,3, 11,5, 13,5, 15,3, 16,1, 18,7

Пример 17

Соединение (21 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 15, стадия (1), в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (200 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и гидрохлорида 2-(1,3-бензотиазол-2-ил)этанамин (200 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 18

Соединение (37 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 15, стадия (1), и в примере 11, путем использования соединения (200 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 2-имидазо[1,2-A]пиридин-2-илэтанамин гидрохлорида (184 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 19

Соединение (38,0 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), и в примере 15, стадия (2), путем использования соединения (300 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и бутиламина (170 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 20

(1) Деацетилированное соединение (110 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), путем использования соединения (300 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 3-(метилтио)пропиламина (187 мкл) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (65,8 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 15, стадия (2), путем использования соединения (110 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 21

Соединение (50,1 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), и в примере 15, стадия (2), путем использования соединения (450 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 3-метоксипропиламина (175 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 22

(1) Деацетилированное соединение (346 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадия (1), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (450 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (356 мг), полученного в справочном примере 65, в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (69,7 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (100 мг), полученного

на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 23

Соединение (69,6 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), и в примере 15, стадия (2), путем использования соединения (178 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 3-(фенилтио)-1-пропанамина (170 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 24

Соединение (51,3 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), и в примере 15, стадия (2), путем использования соединения (203 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 3-(бензолсульфонил)пропан-1-амина (230 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 25

(1) Деацетилированное соединение (281 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадия (1), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (350 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 2-(бензилокси)-1-этанамина (301 мг) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (78 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 26

Соединение (15,6 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (150 мг), полученного в примере 15, стадия (1), и соединения (255 мг), полученного в справочном примере 1, в качестве исходных веществ.

Пример 27

Соединение (34,5 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (150 мг), полученного в примере 16, стадия (1), и соединения (229 мг), полученного в справочном примере 1, в качестве исходных веществ.

Пример 28

Соединение (94 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 15, стадия (1), и в примере 11, путем использования соединения (190 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (130 мг), полученного в справочном примере 66, в качестве исходных веществ.

Пример 29

Соединение (85 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 15, стадия (1), и в примере 11, путем использования соединения (190 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (121 мг), полученного в справочном примере 67, в качестве исходных веществ.

Пример 30

Соединение (64,8 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 20, стадия (1), и соединения (102 мг), полученного в справочном примере 2, в качестве исходных веществ.

Пример 31

(1) Деацетилированное соединение (2,46 г) получали теми же способами, что и

описанные в примере 15, стадия (1), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (5,0 г), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 2-аминоэтилметилсульфона гидрохлорида (2,73 г) в качестве исходных веществ.

5 (2) Соединение (87,2 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (200 мг), полученного на описанной выше стадии (1), и соединения (178 мг), полученного в справочном примере 3, в качестве исходных веществ.

Пример 32

10 Соединение, представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (200 мг), полученного в примере 31, стадия (1), и соединения (162 мг), полученного в справочном примере 4, в качестве исходных веществ.

Пример 33

15 Соединение, представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (200 мг), полученного в примере 31, стадия (1), и соединения (175 мг), полученного в справочном примере 5, в качестве исходных веществ.

Пример 34

20 (1) Деацетилированное соединение (641 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 15, стадия (1), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (1,68 г), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (1,5 г), полученного в справочном примере 111, в качестве исходных веществ.

25 (2) Соединение (43 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (200 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 35

30 (1) Деацетилированное соединение (574 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 15, стадия (1), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (1,00 г), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 3-метансульфонилпропиламина гидрохлорида (0,99 г) в качестве исходных веществ.

35 (2) Соединение (36,3 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (120 мг), полученного на описанной выше стадии (1), и соединения (118 мг), полученного в справочном примере 2, в качестве исходных веществ.

Пример 36

40 (1) Деацетилированное соединение (522 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), путем использования соединения (600 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 2-(метилтио) этиламина (639 мг) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (43 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 37

45 Соединение (35,7 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 36, стадия (1), и соединения (103 мг), полученного в справочном примере 2, в качестве исходных веществ.

Пример 38

Соединение (34,2 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (105 мг), полученного в примере 35, стадия (1), и соединения (83,6 мг), полученного в справочном примере 4, в качестве исходных веществ.

Соединение (88,46 г), полученное способом, описанным в примере 38, растворяли в метаноле при 55°C, к раствору добавляли воду для насыщения раствора, а затем перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре с выпадением в осадок кристаллических веществ. Полученные кристаллические вещества собирали путем фильтрования и сушили в условиях пониженного давления с получением соединения со следующими идентифицированными физико-химическими данными (68,07 г).

Точка плавления: 121-124°C

DSC (пик): 125,5°C

XRD пик 2 θ (°): 10,3, 11,6, 13,3, 15,1, 16,0, 18,6

Пример 39

Соединение (34,9 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (105 мг), полученного в примере 35, стадия (1), и соединения (90,6 мг), полученного в справочном примере 5, в качестве исходных веществ.

Пример 40

Соединение (28,7 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (105 мг), полученного в примере 35, стадия (1), и соединения (91,8 мг), полученного в справочном примере 3, в качестве исходных веществ.

Пример 41

Соединение (65,5 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 20, стадия (1), и соединения (48,9 мг), полученного в справочном примере 1, в качестве исходных веществ.

Пример 42

Соединение (920 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (1000 мг), полученного в примере 1, стадия (7), и соединения (337 мг), полученного в справочном примере 5, в качестве исходных веществ.

Пример 43

Соединение (72 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадия (1), в примере 4, стадия (6), и в примере 11, путем использования соединения (300 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (260 мг), полученного в справочном примере 78, в качестве исходных веществ.

Пример 44

(1) Карбаматное соединение (224 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (1), путем использования соединения (250 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (165 мг), полученного в справочном примере 79, в качестве исходных веществ.

(2) Деацетилованное соединение (184 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (206 мг),

полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Соединение (39 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (50 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

5 Пример 45

(1) Деацетилированное соединение (202 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадия (1), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (250 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и β-аланинамида (177 мг) в качестве исходных веществ.

10 (2) Соединение (38 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (60 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 46

15 (1) Карбаматное соединение (103 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (1), путем использования соединения (125 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (94 мг), полученного в справочном примере 80, в качестве исходных веществ.

20 (2) Соединение (103 мг), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в метаноле, и перемешивали раствор при 75°C в течение 20 минут и при 80°C в течение 75 минут в условиях микроволновой обработки. Реакционную смесь концентрировали как есть с получением деацетилированного соединения (99 мг).

(3) Соединение (48 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (50 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

25 Пример 47

Соединение (41 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), и в примере 11, путем использования соединения (100 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 1-(2-аминоэтил)имидазолин-2-она (74 мг) в качестве исходных веществ.

30 Пример 48

(1) Деацетилированное соединение (98,5 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), путем использования соединения (200 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (157 мг), полученного в справочном примере 82, в качестве исходных веществ.

35 (2) Соединение (43,2 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (50 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 49

40 (1) Деацетилированное соединение (148 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадия (1), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (200 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 4-фенилбутан-1-амина (170 мг) в качестве исходных веществ.

45 (2) Соединение (43,7 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (50 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 50

(1) Деацетилированное соединение (122 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадия (1), и в примере 4, стадия (6), путем использования

соединения (200 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 3-феноксипропан-1-амин (172 мг) в качестве исходных веществ.

5 (2) Соединение (39,8 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (50 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 51

10 Соединение (39 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадия (1), в примере 4, стадия (6), и в примере 11, путем использования соединения (100 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (78 мг), полученного в справочном примере 84, в качестве исходных веществ.

Пример 52

15 (1) Деацетилированное соединение (125 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), путем использования соединения (200 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (228 мг), полученного в справочном примере 85, в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (37,9 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (50 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

20 Пример 53

(1) Деацетилированное соединение (72 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (1), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (100 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 4-(2-аминоэтил)тиоморфолин-1,1-диоксида (102 мг) в качестве исходных веществ.

25 (2) Соединение (69 мг), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в смеси этанола и диметилформамида (1/2, 450 мкл), к раствору добавляли N,N-диэтил-N'-метилэтан-1,2-диамин (25 мкл), и перемешивали полученную смесь при 75°C в течение 19 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и дистиллированную воду, и разделяли слои. Органический слой последовательно промывали дважды
30 дистиллированной водой и насыщенным водным хлоридом натрия, а затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением соединения (58 мг), представленного в таблице 1.

35 Пример 54

Соединение (43 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (1), в примере 2, стадия (2), и в примере 53, стадия (2), путем использования соединения (100 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (86 мг), полученного в справочном примере 83, в
40 качестве исходных веществ.

Пример 55

(1) Карбаматное соединение (14,4 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (1), путем использования представленного формулой (SM1) соединения (30 г), полученного способом, описанным в международной патентной публикации
45 WO 93/21199, и этилендиамина (22,1 мл) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (11,0 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в хлористом метиле (150 мл), к раствору добавляли 3-формилпиридин (1,26 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (5,18 г), и перемешивали полученную смесь при комнатной

температуре в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли 37% водный формальдегид (2,97 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (3,89 г), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляли хлороформ и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои.

5 Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1), полученный продукт растворяли в ацетонитриле, и собирали выпавшее в осадок твердое вещество путем фильтрования с получением N-алкильного соединения (6,36 г).

(3) Кетоновое соединение (3,51 г) получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадия (2), в примере 1, стадия (1), в примере 6, стадия (3), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (8,0 г), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

15 (4) Эпоксисоединение (463 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (4), путем использования соединения (500 мг), полученного на описанной выше стадии (3), в качестве исходного вещества.

(5) Соединение (16,7 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (50 мг), полученного на описанной выше стадии (4), и соединения (38 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

Пример 56

Соединение (12 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (50 мг), полученного в примере 55, стадия (4), и N,N,N'-триметилэтилен-1,2-диамина (22 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 57

Соединение (31,4 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (52 мг), полученного в примере 55, стадия (4), и 50% водного диметиламина (2 мл) в качестве исходных веществ.

Пример 58

35 (1) Деацетилованное соединение (220 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (1), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (500 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 1-(3-аминопропил)пирролидин-2-она (405 мг) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (56,8 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (1), и N,N,N'-триметилэтилен-1,2-диамина (56 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 59

45 (1) Деацетилованное соединение (0,75 г) получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадии (1) и (6), путем использования соединения (1,83 г), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и N-(4-аминобутил)пиримидин-2-амина (1,74 г) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (119 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 15, стадия (2), путем использования соединения (107 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 60

Соединение (61 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (50 мг), полученного в примере 59, стадия (1), и N-изопропилметиламина (56 мг) в качестве исходных веществ.

5 Пример 61

Соединение (58 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (50 мг), полученного в примере 59, стадия (1), и N-этилметиламина (46 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 62

10 Соединение (50 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (50 мг), полученного в примере 59, стадия (1), и 2-(метиламино)этанола (40 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 63

15 Соединение (55 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (50 мг), полученного в примере 59, стадия (1), и N-(2-метоксиэтил)метиламина (48 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 64

20 (1) Деацетилированное соединение (112 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (1), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (500 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (595 мг), полученного в справочном примере 68, в качестве исходных веществ.

25 (2) Соединение (29,3 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (36 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 65

30 Соединение (27,2 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (36 мг), полученного в примере 64, стадия (1), в качестве исходного вещества.

Пример 66

35 Соединение (32,8 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (36 мг), полученного в примере 64, стадия (1), и 50% водного диметиламина (16,9 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 67

40 Соединение (55,6 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (1), в примере 4, стадия (6), и в примере 11, путем использования соединения (500 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (632 мг), полученного в справочном примере 69, в качестве исходных веществ.

Пример 68

45 (1) Деацетилированное соединение (178 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (1), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (250 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (217 мг), полученного в справочном примере 77, в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (44,8 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом,

что и описанный в примере 11, путем использования соединения (50 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 69

5 Соединение (24 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадии (1) и (6), и в примере 11, путем использования соединения (100 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 3-фенилпропиламина (80 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 70

10 (1) Деацетилированное соединение (162 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (1), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (250 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (150,7 мг), полученного в справочном примере 81, в качестве исходных веществ.

15 (2) Соединение (34,6 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (50 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 71

20 (1) Карбаматное соединение (1,71 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (1), путем использования соединения (2 г), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 1,3-пропандиамина (844 мг) в качестве исходных веществ.

25 (2) Соединение (500 мг), полученное на описанной выше стадии (1), и триэтиламин (233 мкл) растворяли в хлороформе (5 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли метансульфонилхлорид (65 мкл), и перемешивали полученную смесь в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 50/1/0,1 → 9/1/0,1) с получением метансульфонильного соединения (412 мг).

30 (3) Соединение со снятой защитой получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (412 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

35 (4) Соединение (33 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (3), в качестве исходного вещества.

Пример 72

40 (1) Соединение (200 мг), полученное в примере 71, стадия (1), растворяли в хлороформе (5 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли пиридин (37 мкл) и уксусный ангидрид (32 мкл), и перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при нагревании до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли уксусный ангидрид (32 мкл), и перемешивали полученную смесь в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия, разделяли слои, полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением ацетильного соединения (169 мг).

45 (2) Соединение (3 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что

и описанные в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (169 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 73

5 (1) Соединение (200 мг), полученное в примере 71, стадия (1), растворяли в хлороформе (5 мл), к раствору добавляли 37% водный формальдегид (184 мкл) и триацетоксигидрид натрия (120 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Органический слой концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Полученный остаток очищали
10 методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ → хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 12/1/0,1) с получением диметильного соединения (172 мг).

(2) Соединение (14 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (172 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

15 Пример 74

(1) Карбаматное соединение (1,63 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (1), путем использования соединения (2 г), представленного формулой (А) и полученного в примере 1, стадия (5), и 1,4-бутандиамина (1 г) в качестве исходных веществ.

20 (2) Соединение (81 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), в примере 4, стадия (6), и в примере 11, путем использования соединения (500 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 75

25 Соединение (16 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), в примере 4, стадия (6), и в примере 11, путем использования соединения (200 мг), полученного в примере 74, стадия (1), и уксусного ангидрида (32 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 76

30 Соединение (25 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), в примере 4, стадия (6), и в примере 11, путем использования соединения (200 мг), полученного в примере 74, стадия (1), и метилхлороформиата (26 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 77

35 Соединение (60 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (1), и в примере 11, путем использования соединения (500 мг), представленного формулой (А) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (0,89 г), полученного в справочном примере 70, в качестве исходных веществ.

Пример 78

40 (1) Карбаматное соединение (833 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (1), путем использования соединения (1,0 г), представленного формулой (А) и полученного в примере 1, стадия (5), и N-бензил-N-метилэтан-1,2-диамина (935 мг) в качестве исходных веществ.

45 (2) Соединение (65 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (150 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 79

(1) Соединение (480 мг), полученное в примере 78, стадия (1), растворяли в

тетрагидрофуране (10 мл), к раствору добавляли 20% гидроксид палладия на угле (200 мг), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре под давлением 1 атм водорода. Реакционную смесь фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Полученный остаток растворяли в этаноле (10 мл), к раствору добавляли 20% гидроксид палладия на угле (200 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов под давлением 1 атм водорода. Реакционную смесь фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением дебензилированного соединения (396 мг).

(2) Соединение (53 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадии (2) и (4), путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (1), и бензоилхлорида (20 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 80

Соединение (87 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадии (2) и (4), путем использования соединения (290 мг), полученного в примере 79, стадия (1), и бензолсульфонилхлорида (87 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 81

(1) Карбаматное соединение (914 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (1), путем использования соединения (1,0 г), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 3-аминопропанола (0,87 мл) в качестве исходных веществ.

(2) Ацетильное соединение (176 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 11 и примере 1, стадия (1), путем использования соединения (192 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Хлорсульфонилизотиоцианат (48 мкл) и муравьиную кислоту (21 мкл) растворяли в ацетонитриле (1,0 мл) при охлаждении на льду, и перемешивали полученную смесь в течение 5 часов при нагревании до комнатной температуры. К реакционной смеси при охлаждении на льду по каплям добавляли раствор соединения (176 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в диметилацетамиде (2 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли дистиллированную воду и хлороформ, и разделяли слои. Органический слой концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ→хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением сульфаматного соединения (217 мг).

(4) Соединение (27,5 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (120,4 мг), полученного на описанной выше стадии (3), в качестве исходного вещества.

Пример 82

Соединение (13 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 73, стадия (1), путем использования соединения (30 мг), полученного в примере 29, в качестве исходного вещества.

Пример 83

Соединение (182 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадия (1), в примере 81, стадия (3), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (910 мг), полученного в примере 42, в качестве исходного вещества.

Пример 84

(1) Соединение (455 мг), представленное формулой (А) и полученное в примере 1, стадия (5), растворяли в диметилформаиде (10 мл), к раствору добавляли 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (324 мкл) и соединение (586 мг), полученное в справочном примере 71, и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 суток. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, и промывали разбавленную реакционную смесь насыщенным водным хлоридом аммония и насыщенным водным хлоридом натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали, затем фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали часть полученного остатка методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 100/1/0,1→3/1/0,1) с получением карбаматного соединения (77,1 мг).

(2) Соединение (34,4 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (75,0 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 85

(1) Карбаматное соединение (756 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (1), путем использования соединения (1,5 г), представленного формулой (А) и полученного в примере 1, стадия (5), и 1,2-этилендиамина (513 мг) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (58 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 73, стадия (1), в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 86

(1) Метансульфонильное соединение (264 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (369 мг), полученного в примере 85, стадия (1), в качестве исходного вещества.

(2) Соединение (54 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (54 мг), полученного на описанной выше стадии (1), и N,N,N'-триметилэтилен-1,2-диамина (60 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 87

Соединение (54 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 15, стадия (2), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 86, стадия (1), в качестве исходного вещества.

Пример 88

Соединение (80 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и соединения (79,4 мг), полученного в справочном примере 1, в качестве исходных веществ.

Пример 89

Соединение (105 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и соединения (78,7 мг), полученного в справочном примере 2, в качестве исходных веществ.

Пример 90

в качестве исходных веществ.

Пример 100

Соединение (24 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (50 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и соединения (21 мг), полученного в справочном примере 13, в качестве исходных веществ.

Пример 101

Соединение (63,7 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и соединения (64 мг), полученного в справочном примере 14, в качестве исходных веществ.

Пример 102

Соединение (67,9 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и соединения (64 мг), полученного в справочном примере 15, в качестве исходных веществ.

Пример 103

Соединение (61,7 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и соединения (53 мг), полученного в справочном примере 16, в качестве исходных веществ.

Пример 104

Соединение (27,2 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (43 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и соединения (24 мг), полученного в справочном примере 17, в качестве исходных веществ.

Пример 105

Соединение (26 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (50 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N-метил-2-(метилсульфонил)этанамин (18,9 мг), полученного описанным в литературе способом (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2004, vol. 14, p. 111), в качестве исходных веществ.

Пример 106

(1) Деацетилированное соединение (199 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (400 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и циклопропансульфонилхлорида (70 мкл) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (70 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 107

(1) Деацетилированное соединение (153 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (400 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и этансульфонилхлорида (65 мкл) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (64 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 108

(1) Деацетилированное соединение (157 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (200 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и 2-(метилсульфонил) бензолсульфонилхлорида (60,1 мг) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (43 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 109

(1) Деацетилированное соединение (113 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (200 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и 3-цианобензолсульфонилхлорида (47,9 мг) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (44 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 110

(1) Деацетилированное соединение (128 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (200 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и 2-цианобензолсульфонилхлорида (47,9 мг) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (25 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 111

(1) Деацетилированное соединение (190 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (200 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и 4-цианобензолсульфонилхлорида (47,9 мг) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (40 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 112

(1) Деацетилированное соединение (170 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (200 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и бензолсульфонилхлорида (42,1 мг) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (55 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 113

(1) Деацетилированное соединение (122 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (200 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и 2-тиофенсульфонилхлорида (43,5 мг) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (61 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 114

(1) Деацетилированное соединение (140 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (200 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и 4-метоксибензолсульфонилхлорида (71 мг) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (78,2 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (103 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 115

(1) Деацетилированное соединение (176 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (200 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и 3-метоксибензолсульфонилхлорида (49 мкл) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (78,3 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (99,3 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 116

(1) Деацетилированное соединение (185 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (250 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и 2-метоксибензолсульфонилхлорида (89 мг) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (108 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (106 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 117

Соединение (38,2 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), в примере 2, стадия (2), и в примере 15, стадия (2), путем использования соединения (200 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и 2-метилбензолсульфонилхлорида (49 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 118

Соединение (52,1 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), в примере 2, стадия (2), и в примере 15, стадия (2), путем использования соединения (200 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и 3-метилбензолсульфонилхлорида (50 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 119

Соединение (78,9 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), в примере 2, стадия (2), и в примере 15, стадия (2), путем использования соединения (200 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и 4-метилбензолсульфонилхлорида (66 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 120

(1) Деацетилированное соединение (192 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (200 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и 1-метил-1H-пиразол-3-сульфонилхлорида (62 мг) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (46,1 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (101 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 121

(1) Деацетилированное соединение (462 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (720 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и пиридин-3-сульфонилхлорида гидрохлорида (265 мг) в качестве исходных веществ.

5 (2) Соединение (78 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (160 мг), полученного на описанной выше стадии (1), и 50% водного диметиламина (1,0 мл) в качестве исходных веществ.

Пример 122

10 Соединение (73 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (160 мг), полученного в примере 121, стадия (1), в качестве исходного вещества.

Пример 123

15 Соединение (69 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (160 мг), полученного в примере 121, стадия (1), в качестве исходного вещества.

Пример 124

20 Соединение (214 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (500 мг), полученного в примере 112, стадия (1), в качестве исходного вещества.

Пример 125

25 Соединение (254 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (500 мг), полученного в примере 112, стадия (1), и соединения (367 мг), полученного в справочном примере 1, в качестве исходных веществ.

Пример 126

30 (1) Деацетилированное соединение (230 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (650 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и 2-тиофенсульфонил (272 мг) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (29 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (50 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 127

35 Соединение (36 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (50 мг), полученного в примере 126, стадия (1), и соединения (36,5 мг), полученного в справочном примере 1, в качестве исходных веществ.

Пример 128

40 (1) Соединение (80 мг), полученное в примере 85, стадия (1), растворяли в хлороформе (800 мкл), к раствору добавляли триэтиламин (38,4 мкл), и охлаждали полученную смесь на льду. К реакционной смеси добавляли диметилсульфамоилхлорид (24,2 мкл), полученную смесь нагревали до комнатной температуры, затем к смеси добавляли 4-диметиламинопиридин (2,2 мг), и перемешивали полученную смесь в течение 24 часов.
45 К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/

метанол/28% водный аммиак = 15/1/0,1) с получением диметилсульфамоильного соединения (70 мг).

(2) Соединение (37 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (70 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 129

(1) Соединение (80 мг), полученное в примере 85, стадия (1), растворяли в хлористом метиле (2 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли триэтиламин (20 мкл) и трифторметансульфоновый ангидрид (20 мкл), и перемешивали полученную смесь при той же температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия и этилацетат, и разделяли слои.

Органический слой промывали дистиллированной водой и насыщенным водным хлоридом натрия, а затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 15/1/0,1) с получением трифторацетильного соединения (67 мг).

(2) Соединение (64 мг), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в метаноле (2,5 мл), к раствору добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен (2,7 мкл), и перемешивали полученную смесь при 60°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 15/1/0,1) с получением соединения со снятой защитой (47 мг).

(3) Соединение (45 мг), полученное на описанной выше стадии (2), растворяли в этаноле (200 мкл), к раствору добавляли N,N-диэтил-N'-метилэтан-1,2-диамин (25 мкл), и перемешивали полученную смесь при 75°C в течение 17 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением соединения (38 мг), представленного в таблице 1.

Пример 130

Соединение (6,1 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 128, стадия (1), в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (80 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и соединения (31,8 мг), полученного в справочном примере 86, в качестве исходных веществ.

Пример 131

Соединение (50 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 128, стадия (1), в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (80 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и соединения (17,9 мг), полученного в справочном примере 87, в качестве исходных веществ.

Пример 132

Соединение (38 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (3 г), полученного в примере 85, стадия (1), и метил-2-(хлорсульфонил)бензоата (108 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 133

(1) Соединение (1,0 г), полученное в примере 86, стадия (1), растворяли в этаноле (4 мл), к раствору добавляли 40% водный метиламин (1,0 мл), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при нагревании с обратным холодильником. Реакционную смесь

концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 100/1/0,1→10/1/0,1) с получением соединения-аддукта (837 мг).

5 (2) Соединение (50 мг), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в хлороформе (1,0 мл), к раствору добавляли изопропилизоцианат (5,2 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением соединения (43,3 мг),
10 представленного в таблице 1.

Пример 134

Соединение (59,8 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 133, стадия (2), путем использования соединения (50 мг), полученного в примере 133, стадия (1), и 1-изоцианато-2-метилпропана (5,3 мг) в качестве
15 исходных веществ.

Пример 135

(1) Карбаматное соединение (89 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 71, стадия (2), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и метилхлороформиата (16 мг) в качестве исходных веществ.

20 (2) Соединение (56 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (89 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 136

Соединение (62 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что
25 и описанные в примере 1, стадия (1), в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 85, стадия (1), в качестве исходного вещества.

Пример 137

(1) Соединение (200 мг), полученное в примере 85, стадия (1), растворяли в
30 хлороформе (5 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли триэтиламин (96 мкл) и трифторуксусный ангидрид (49 мкл), и перемешивали полученную смесь в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Органический слой концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на
35 силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 100/1/0,1→10/1/0,1) с получением трифторацетильного соединения (230 мг).

(2) Соединение (19 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

40 Пример 138

Соединение (81 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (150 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и бензоилхлорида (29,7 мкл) в качестве исходных веществ.

45 Пример 139

(1) Соединение (100 мг), полученное в примере 85, стадия (1), растворяли в хлороформе (1 мл), к раствору добавляли пиридин (93 мкл), и охлаждали полученную смесь на льду. К реакционной смеси порциями добавляли трифосген (68,3 мг), и

перемешивали полученную смесь в течение 10 минут. Затем к смеси добавляли 37% водный аммиак (1 мл), и перемешивали полученную смесь в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия и хлороформ, и разделяли слои. Органический слой концентрировали в условиях пониженного давления с получением мочевинового соединения.

(2) Соединение (41 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения, полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 140

(1) Соединение со снятой защитой (50 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 139, стадия (1), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (150 мг), полученного в примере 85, стадия (1), и диметиламина (1 мл) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (33 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (50 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 141

Соединение (19 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (50 мг), полученного в примере 140, стадия (1), и N,N-диэтил-N'-метилэтан-1,2-диамина (89,7 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 142

Соединение (491 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадия (1), в примере 81, стадия (3), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (1,61 г), полученного в примере 1, в качестве исходного вещества.

Пример 143

(1) Соединение (103 мг), полученное в примере 1, растворяли в хлороформе (1,1 мл), к раствору добавляли уксусный ангидрид (22 мкл), триэтиламин (77 мкл) и каталитическое количество 4-диметиламинопиридина, и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли дистиллированную воду, и экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением ацетильного соединения (47,9 мг).

(2) Соединение (32,7 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (47,9 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 144

(1) Ацетильное соединение (127,2 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (1), путем использования соединения (121 мг), полученного в примере 1, в качестве исходного вещества.

(2) Соединение (22,4 мг), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в хлороформе (1,0 мл), к раствору добавляли бензоилхлорид (4 мкл), триэтиламин (9 мкл) и каталитическое количество 4-диметиламинопиридина, и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси

добавляли дистиллированную воду, и экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением бензоильного соединения (11,4 мг).

(3) Соединение (8,7 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (10,7 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

10 Пример 145

(1) Соединение (100 мг), полученное в примере 1, растворяли в хлороформе (1,0 мл), к раствору по каплям добавляли трихлорацетилизотиоцианат (14 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли метанол (1,0 мл) и карбонат калия (7 мг), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли дистиллированную воду, и экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением карбамоильного соединения (60,1 мг).

(2) Соединение (51,2 мг), представленное в таблице 1, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (60 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 146

25 (1) Соединение (57,2 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (8), в примере 1, стадия (1), в примере 81, стадия (3), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (300 мг), полученного в примере 1, стадия (6), и соединения (147 мг), полученного в справочном примере 4, в качестве исходных веществ.

30 Пример 147

(1) Соединение (49,6 мг), представленное в таблице 1, получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (8), в примере 1, стадия (1), в примере 81, стадия (3), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (300 мг), полученного в примере 1, стадия (6), и соединения (145 мг), полученного в справочном примере 1, в качестве исходных веществ.

Примеры 148-171

Ниже представлены способы получения соединений, представленных формулой (C) и характеризующихся значением R²⁹, определенным в таблице 2.

40 Формула (C)

Формула 32

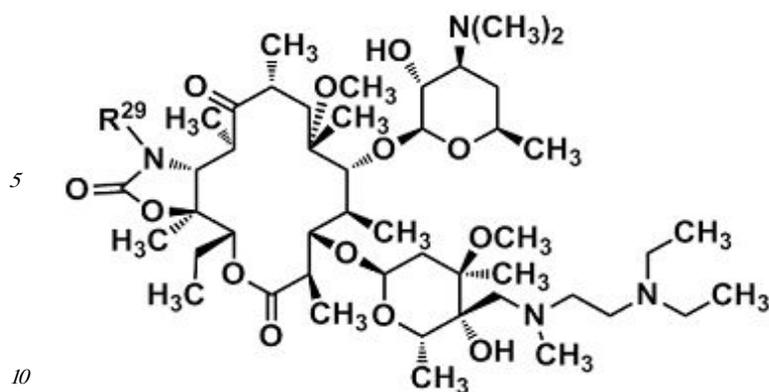
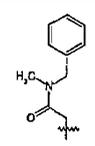


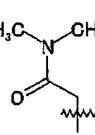
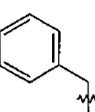
Таблица 2-1

Пример	R ²⁹	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
15 148		971,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,45 Гц, 3H) 1,00-1,07 (м, 9H) 1,10 (д, J=7,26 Гц, 6H) 1,16 (с, 3H) 1,18-1,27 (м, 10H) 1,37 (с, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,49-1,78 (м, 4H) 1,81-2,05 (м, 4H) 2,10 (д, J=14,52 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,40-2,67 (м, 10H) 2,81-2,95 (м, 2H) 3,03 (кв, J=6,88 Гц, 1H) 3,06-3,10 (м, 3H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,51 (м, 1H) 3,59 (с, 1H) 3,68-3,75 (м, 2H) 4,09 (кв, J=6,24 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,62-4,74 (м, 2H) 4,95-5,05 (м, 4H) 5,18 (т, J=6,69 Гц, 1H)
20 149		1156,7	(600 МГц): 0,82 (т, J=7,34 Гц, 2H) 1,00-1,26 (м, 28H) 1,35 (с, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,49-1,89 (м, 6H) 1,95-2,04 (м, 2H) 2,07-2,12 (м, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,63 (м, 10H) 2,81-2,90 (м, 2H) 2,93 (с, 3H) 3,03 (с, 3H) 3,05-3,10 (м, 1H) 3,15-3,23 (м, 2H) 3,27 (с, 3H) 3,44-3,50 (м, 1H) 3,58-3,80 (м, 6H) 4,05-4,10 (м, 1H) 4,19-4,26 (м, 1H) 4,39-4,43 (м, 1H) 4,50-4,59 (м, 2H) 4,96-5,00 (м, 1H) 5,03-5,07 (м, 1H) 5,51-5,56 (м, 1H) 7,22-7,37 (м, 5H)
25 150		1073,7	(600 МГц): 0,90 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,95-1,27 (м, 28H) 1,33 (с, 3H) 1,46 (с, 3H) 1,49-1,53 (м, 1H) 1,60-1,66 (м, 1H) 1,69-1,79 (м, 2H) 1,81-2,03 (м, 4H) 2,06 (д, J=15,13 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,32 (с, 3H) 2,37-2,63 (м, 10H) 2,75 (с, 3H) 2,76-2,83 (м, 2H) 3,10-3,20 (м, 2H) 3,25 (с, 3H) 3,38 (ушир.с, 1H) 3,44 (ушир.с, 1H) 3,58-3,64 (м, 2H) 3,79 (с, 1H) 4,03 (кв, J=6,57 Гц, 1H) 4,39 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,87 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,06 (д, J=17,88 Гц, 1H) 5,45 (д, J=17,42 Гц, 1H) 5,52 (дд, J=10,32, 2,52 Гц, 1H) 7,40-7,48 (м, 3H) 8,11-8,15 (м, 2H)
30 151		1011,6	(600 МГц): 0,89 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,96-1,26 (м, 28H) 1,33 (с, 3H) 1,44 (с, 3H) 1,46-1,53 (м, 1H) 1,61-1,79 (м, 3H) 1,84 (т, J=7,34 Гц, 1H) 1,92-2,03 (м, 3H) 2,08 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,33 (с, 3H) 2,39 (с, 3H) 2,41-2,62 (м, 10H) 2,65 (с, 3H) 2,75-2,80 (м, 1H) 2,82 (д, J=14,67 Гц, 1H) 3,09 (кв, J=6,88
35 152		1087,7	Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,09, 7,34 Гц, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,38 (ушир.с, 1H) 3,41-3,47 (м, 1H) 3,58-3,64 (м, 3H) 4,03-4,09 (м, 1H) 4,39 (д, J=6,88 Гц, 1H) 4,93 (д, J=4,58 Гц, 1H) 4,99 (д, J=17,88 Гц, 1H) 5,39 (д, J=17,42 Гц, 1H) 5,53 (дд, J=10,09, 2,75 Гц, 1H)
40 153		1047,7	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,00-1,28 (м, 32H) 1,36 (с, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,49-1,54 (м, 1H) 1,64-1,78 (м, 3H) 1,81-1,93 (м, 2H) 1,98-2,02 (м, 2H) 2,10 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,38-2,64 (м, 11H) 2,80-2,91 (м, 3H) 2,99 (кв, J=6,72 Гц, 1H) 3,05 (с, 3H) 3,11-3,31 (м, 3H) 3,28 (с, 3H) 3,38-3,51 (м, 3H) 3,57 (с, 1H) 3,68-3,75 (м, 2H) 4,07-4,11 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,85 (дд, J=11,00, 1,83 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,58 Гц, 1H)
45 154		1047,7	(600 МГц): 0,81-0,87 (м, 3H) 0,95-1,27 (м, 28H) 1,40 (с, 6H) 1,50-1,53 (м, 1H) 1,74 (д, J=3,21 Гц, 3H) 1,83-2,05 (м, 5H) 2,09 (д, J=15,13 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,36-2,64 (м, 12H) 2,77-2,95 (м, 4H) 2,97-3,21 (м, 5H) 3,28 (с, 3H) 3,29-3,36 (м, 1H) 3,42-3,51 (м, 3H) 3,62-3,74 (м, 4H) 3,88-3,98 (м, 1H) 4,06-4,11 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,81-4,91 (м, 1H) 4,96-5,01 (м, 1H)

5	155		1076	(400 МГц): 0,93 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,00-1,29 (м, 28H) 1,32-1,39 (м, 3H) 1,42-1,46 (м, 3H) 1,47-1,81 (м, 4H) 1,89-2,06 (м, 4H) 2,10 (д, J=14,89 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,64 (м, 10H) 2,76-2,89 (м, 6H) 2,92 (с, 3H) 3,04-3,14 (м, 1H) 3,18 (дд, J=10,01, 7,57 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,39 (с, 1H) 3,42-3,52 (м, 1H) 3,66 (д, J=7,32 Гц, 1H) 3,69-3,76 (м, 2H) 4,08 (кв, J=6,10 Гц, 1H) 4,39-4,51 (м, 3H) 4,62-4,92 (м, 2H) 4,96-5,02 (м, 1H) 5,76-5,85 (м, 1H) 7,21-7,40 (м, 5H)
	156		972,7	(500 МГц): 0,87 (т, J=7,26 Гц, 3H) 0,98-1,06 (м, 9H) 1,09 (д, J=7,64 Гц, 3H) 1,11-1,27 (м, 16H) 1,38 (с, 3H) 1,43 (с, 3H) 1,53-1,79 (м, 4H) 1,84-2,04 (м, 4H) 2,09 (д, J=14,52 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,64 (м, 10H) 2,80-2,92 (м, 2H) 2,99 (с, 3H) 3,06-3,12 (м, 1H) 3,15-3,21 (м, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,41-3,51 (м, 1H) 3,65-3,74 (м, 2H) 3,78 (с, 1H) 4,03-4,11 (м, 1H) 4,22 (д, J=17,00 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,58 (д,

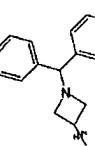
10				J=17,00 Гц, 1H) 4,97 (д, J=4,20 Гц, 1H) 5,17 (дд, J=10,70, 1,91 Гц, 1H) 5,29-5,40 (м, 1H) 6,36-6,48 (м, 1H)
----	--	--	--	---

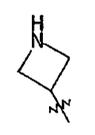
Таблица 2-2

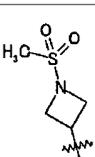
Пример	R ²⁹	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)	
15	157		1000,7	(600 МГц): 0,91 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,02 (т, J=7,11 Гц, 6H) 1,06 (т, J=7,11 Гц, 6H) 1,14 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,15 (с, 3H) 1,17 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,19 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,20-1,24 (м, 1H) 1,22 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,36 (с, 3H) 1,43 (с, 3H) 1,47-1,54 (м, 1H) 1,62-1,67 (м, 1H) 1,70-1,79 (м, 2H) 1,90-1,99 (м, 3H) 2,00-2,05 (м, 1H) 2,09 (д, J=15,13 Гц, 1H) 2,25-2,31 (м, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,60 (м, 8H) 2,43 (д, J=8,25 Гц, 1H) 2,54-2,58 (м, 1H) 2,77-2,80 (м, 1H) 2,83 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,89 (с, 3H) 2,93 (с, 3H) 3,04 (с, 3H) 3,05-3,10 (м, 1H) 3,18 (дд, J=10,09, 7,34 Гц, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,38 (ушир.с, 1H) 3,44-3,49 (м, 1H) 3,66 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,68-3,72 (м, 1H) 3,70 (с, 1H) 4,05-4,10 (м, 1H) 4,34 (д, J=16,96 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,76 (д, J=16,96 Гц, 1H) 4,97 (д, J=4,13 Гц, 1H) 5,73 (дд, J=9,86, 3,44 Гц, 1H)
20	158		1005,8	(600 МГц): 0,83 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,99-1,05 (м, 9H) 1,07 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,11-1,16 (м, 12H) 1,17-1,21 (м, 1H) 1,21 (д,

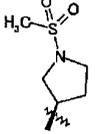
25				J=6,42 Гц, 3H) 1,31 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,45-1,52 (м, 1H) 1,58-1,74 (м, 3H) 1,82-1,87 (м, 1H) 1,91-2,02 (м, 3H) 2,07 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,33 (с, 3H) 2,37-2,62 (м, 9H) 2,39-2,42 (м, 1H) 2,44 (с, 3H) 2,78 (д, J=7,34 Гц, 1H) 2,81 (д, J=14,67 Гц, 1H) 3,10-3,19 (м, 2H) 3,26 (с, 3H) 3,37-3,41 (м, 1H) 3,41-3,47 (м, 1H) 3,54 (д, J=8,71 Гц, 1H) 3,56 (д, J=7,79 Гц, 1H) 3,58 (с, 1H) 4,02-4,07 (м, 1H) 4,37 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,82-4,96 (м, 2H) 4,90 (д, J=4,58 Гц, 1H) 4,97-5,02 (м, 1H) 7,21-7,25 (м, 1H) 7,30 (т, J=7,34 Гц, 2H) 7,42 (д, J=7,34 Гц, 2H)
----	--	--	--	---

30	159		969,8	(600 МГц): 0,29-0,33 (м, 1H) 0,34-0,39 (м, 1H) 0,51-0,54 (м, 2H) 0,85 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,99-1,04 (м, 9H) 1,10 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,18 (д, J=5,96 Гц, 3H) 1,20 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,21-1,25 (м, 2H) 1,23 (д, J=5,96 Гц, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-1,55 (м, 1H) 1,65 (д, J=13,30 Гц, 1H) 1,70-1,81 (м, 2H) 1,90-1,99 (м, 3H) 2,00-2,05 (м, 1H) 2,09 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,63 (м, 10H) 2,83 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,85-2,91 (м, 1H) 3,03 (с, 3H) 3,07-3,12 (м, 1H) 3,13-3,22 (м, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,42 (ушир.с, 1H) 3,44-3,51 (м, 1H) 3,69-3,74 (м, 3H) 3,77-3,83 (м, 1H) 4,07-4,12 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,58 Гц, 1H) 5,15 (дд, J=10,77, 2,52 Гц, 1H)
----	-----	---	-------	---

35	160		1136,9	(500 МГц): 0,83 (т, J=7,40 Гц, 3H) 0,97 (д, J=6,86 Гц, 3H) 1,00-1,10 (м, 12H) 1,14-1,17 (м, 3H) 1,17-1,27 (м, 10H) 1,34 (с, 3H) 1,35 (с, 3H) 1,46-1,56 (м, 1H) 1,62-1,74 (м, 3H) 1,82-1,91 (м, 2H) 1,94-2,05 (м, 2H) 2,10 (д, J=14,81 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,53 (м, 10H) 2,81-2,90 (м, 2H) 2,91 (с, 3H) 2,95-3,01 (м, 1H) 3,17 (дд, J=10,28, 7,27 Гц, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,38-3,49 (м, 2H) 3,55 (с, 1H) 3,62 (т, J=7,68 Гц, 1H) 3,60-3,63 (м, 1H) 3,65-3,75 (м, 3H) 3,85 (т, J=6,99 Гц, 1H) 4,06-4,17 (м, 2H) 4,42 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,63 (с, 1H) 4,92-4,96 (м, 1H) 4,99 (д, J=4,11 Гц, 1H) 7,11-7,17 (м, 2H) 7,22-7,26 (м, 4H) 7,41-7,49 (м, 4H)
----	-----	---	--------	---

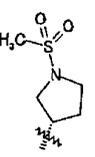
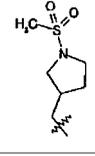
40	161		970,7	(500 МГц): 0,85 (т, J=7,27 Гц, 3H) 1,00-1,05 (м, 9H) 1,07-1,12 (м, 6H) 1,16 (с, 3H) 1,18-1,26 (м, 10H) 1,36 (с, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,50-1,58 (м, 1H) 1,62-1,68 (м, 1H) 1,70-1,75 (м, 2H) 1,82-2,05 (м, 4H) 2,10 (д, J=14,81 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,63 (м, 10H) 2,83 (д, J=14,81 Гц, 1H) 2,86-2,92 (м, 1H) 2,96-3,03 (м, 1H) 3,08 (с, 3H) 3,15-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,45-3,51 (м, 1H) 3,58 (с, 1H) 3,61-3,66 (м, 1H) 3,69-3,74 (м, 2H) 3,92-3,98 (м, 1H) 4,09 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,17 (т, J=7,68 Гц, 1H) 4,28-4,39 (м, 2H) 4,43 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,94-5,01 (м, 2H)
----	-----	---	-------	---

45	162		1048,7	(500 МГц): 0,85 (т, J=7,27 Гц, 3H) 0,99-1,06 (м, 9H) 1,07-1,12 (м, 6H) 1,16 (с, 3H) 1,20 (д, J=6,31 Гц, 6H) 1,22-1,27 (м, 4H) 1,37 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,51-1,60 (м, 1H) 1,63-1,69 (м, 1H) 1,70-1,76 (м, 2H) 1,77-1,90 (м, 2H) 1,94-2,04 (м, 2H) 2,10 (д, J=14,81 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,39-2,64 (м, 10H) 2,81-2,92 (м, 2H) 2,95-3,00 (м, 1H) 3,04 (с, 3H) 3,09 (с, 3H) 3,15-3,20 (м, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,44-3,52 (м, 1H) 3,61 (с, 1H) 3,72 (т, J=7,54 Гц, 2H) 4,04-4,12 (м, 2H) 4,15-4,22 (м, 1H) 4,39-4,47 (м, 3H) 4,64 (т, J=7,54 Гц, 1H) 4,84 (дд, J=10,97, 1,92 Гц, 1H) 4,99 (д, J=3,29 Гц, 1H)
----	-----	---	--------	---

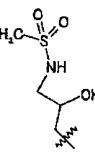
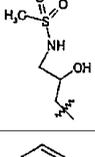
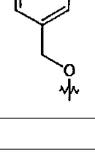
163		1062,7	(500 МГц): 0,85 (т, J=7,45 Гц, 3H) 1,00-1,13 (м, 15H) 1,16 (с, 3H) 1,18-1,27 (м, 10H) 1,36 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-1,59 (м, 1H) 1,63-1,78 (м, 3H) 1,82-1,92 (м, 2H) 1,94-2,05 (м, 2H) 2,10 (д, J=14,91 Гц, 1H) 2,25-2,33 (м, 7H) 2,34 (с, 3H) 2,36-2,65 (м, 11H) 2,81-2,92 (м, 2H) 2,94 (с, 3H) 2,95-3,00 (м, 1H) 3,02 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,31-3,37 (м, 1H) 3,44-3,51 (м, 1H) 3,55-3,62 (м, 1H) 3,64 (с, 1H) 3,68-3,75 (м, 2H) 3,91-4,05 (м, 2H) 4,09 (кв, J=6,50 Гц, 1H) 4,12-4,18 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,88 (дд, J=10,89, 2,10 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,59 Гц, 1H)
-----	---	--------	---

5

Таблица 2-3

Пример	R ²⁹	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
164		1062,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,26 Гц, 3H) 1,01-1,06 (м, 6H) 1,09 (д, J=6,88 Гц, 6H) 1,12 (д, J=7,26 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,27 (м, 10H) 1,36 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-1,59 (м, 1H) 1,62-1,68 (м, 1H) 1,71-1,78 (м, 2H) 1,80-1,89 (м, 2H) 1,94-2,05 (м, 2H) 2,10 (д, J=14,52 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,77 (м, 12H) 2,81-2,91 (м, 5H) 2,97-3,03 (м, 1H) 3,03-3,06 (м, 3H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,39-3,52 (м, 3H) 3,56-3,62 (м, 1H) 3,63-3,66 (м, 1H) 3,69-3,74 (м, 2H) 3,78 (т, J=8,98 Гц, 1H) 3,98-4,12 (м, 2H) 4,43 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,81 (дд, J=10,89, 2,10 Гц, 1H) 4,99 (д, J=3,44 Гц, 1H)
165		1076,8	(500 МГц): 0,81-0,88 (м, 3H) 0,96-1,06 (м, 9H) 1,08-1,27 (м, 19H) 1,37-1,42 (м, 6H) 1,50-1,60 (м, 1H) 1,64 (ушир.с, 1H) 1,69-2,25 (м, 9H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,72 (м, 11H) 2,81-2,86 (м, 2H) 2,86-2,94 (м, 2H) 3,02 (с, 3H) 3,04-3,21 (м, 3H) 3,28 (с, 3H) 3,29-3,39 (м, 1H) 3,43-3,72 (м, 8H) 3,83-3,94 (м, 1H) 4,07-4,13 (м, 1H) 4,41 (дд, J=7,26, 1,15 Гц, 1H) 4,84-4,94 (м, 1H) 4,95-5,00 (м, 1H)
166		1062,7	(500 МГц): 0,82 (т, J=7,40 Гц, 3H) 0,97-1,28 (м, 28H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,47-2,13 (м, 9H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,64 (м, 10H) 2,84 (д, J=14,81 Гц, 1H) 2,86-3,14 (м, 10H)

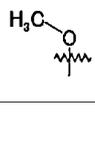
20

			3,18 (дд, J=10,15, 7,40 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,51 (м, 1H) 3,58 (с, 1H) 3,68-3,73 (м, 3H) 3,77 (дд, J=7,95, 5,76 Гц, 1H) 3,92 (д, J=7,68 Гц, 2H) 4,02 (т, J=8,23 Гц, 1H) 4,06-4,18 (м, 2H) 4,42 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,74 (дд, J=10,97, 1,92 Гц, 1H) 5,00 (д, J=3,84 Гц, 1H)
167		1066,7	(600 МГц): 0,85 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,99-1,06 (м, 9H) 1,08-1,27 (м, 19H) 1,40 (с, 6H) 1,54-1,78 (м, 4H) 1,82-2,04 (м, 4H) 2,09 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,65 (м, 10H) 2,83 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,95 (дд, J=10,09, 7,34 Гц, 1H) 3,00 (с, 3H) 3,08 (с, 3H) 3,12-3,21 (м, 3H) 3,28 (с, 3H) 3,31-3,37 (м, 1H) 3,43-3,51 (м, 2H) 3,63 (с, 1H) 3,65-3,79 (м, 4H) 3,96-4,02 (м, 1H) 4,06-4,11 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,90 (ушир.с, 1H) 4,96-5,01 (м, 2H)
168		1066,7	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,00-1,26 (м, 28H) 1,40 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,51-2,12 (м, 9H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,64 (м, 10H) 2,80-2,95 (м, 2H) 2,98-3,02 (м, 3H) 3,06 (с, 4H) 3,15-3,22 (м, 2H) 3,27 (с, 3H) 3,34-3,53 (м, 4H) 3,68-3,73 (м, 3H) 4,06-4,11 (м, 1H) 4,19-4,26 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,89-4,93 (м, 1H) 4,96-4,99 (м, 1H) 5,01-5,06 (м, 1H)
169		1021,6	(600 МГц): 0,83 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,99 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,01-1,05 (м, 6H) 1,12 (д, J=6,42 Гц, 6H) 1,17 (с, 3H) 1,18-1,22 (м, 3H) 1,21-1,27 (м, 7H) 1,42 (с, 3H) 1,45 (с, 3H) 1,45-

35

			1,54 (м, 2H) 1,62-1,67 (м, 1H) 1,72-1,78 (м, 1H) 1,79-1,86 (м, 1H) 1,89-1,94 (м, 1H) 1,98-2,08 (м, 2H) 2,10 (д, J=15,13 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,39-2,63 (м, 8H) 2,40-2,45 (м, 1H) 2,84 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,88-2,96 (м, 3H) 3,15 (дд, J=10,32, 7,11 Гц, 1H) 3,25 (с, 3H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,48 (м, 1H) 3,71 (д, J=7,79 Гц, 1H) 3,81 (д, J=9,63 Гц, 1H) 4,11-4,15 (м, 1H) 4,29 (с, 1H) 4,38 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,91-4,97 (м, 2H) 5,03 (д, J=4,58 Гц, 1H) 5,15 (дд, J=10,77, 2,52 Гц, 1H) 7,28-7,38 (м, 3H) 7,47-7,53 (м, 2H)
170		931,7	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,02 (т, J=6,88 Гц, 6H) 1,08 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,15 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,16-1,16 (м, 3H) 1,17-1,19 (м, 6H) 1,21 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,23 (д, J=5,96 Гц, 3H) 1,23-1,25 (м, 1H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,47-1,54 (м, 1H) 1,63-1,69 (м, 1H) 1,75-1,85 (м, 3H) 1,85-1,92 (м, 1H) 1,93-2,04 (м, 2H) 2,09 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,61 (м, 8H) 2,41-2,46 (м, 1H) 2,66-2,73 (м, 1H) 2,78-2,86 (м, 2H) 3,00 (с, 3H) 3,09-3,14 (м, 1H) 3,17 (дд, J=10,09, 7,34 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,44-3,50 (м, 1H) 3,69 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,76 (д, J=8,71 Гц, 1H) 3,79 (с, 1H) 4,04-4,11 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,99 (д, J=3,67 Гц, 1H) 5,16 (дд, J=10,77, 2,52 Гц, 1H) 8,86 (ушир.с, 1H)

45

171		945,7	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,02 (т, J=7,11 Гц, 6H) 1,09-1,15 (м, 9H) 1,17 (с, 3H) 1,18-1,22 (м, 4H) 1,22-1,28 (м, 6H) 1,43 (с, 3H) 1,46 (с, 3H) 1,48 (д, J=7,79 Гц, 1H) 1,51-1,59 (м, 1H) 1,65 (д, J=12,40 Гц, 1H) 1,75 (дд, J=14,67, 5,96 Гц, 1H) 1,84-1,93 (м, 2H) 1,97-2,06 (м, 2H) 2,10 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,34 (ушир.с, 3H) 2,39-2,45 (м, 1H) 2,41-2,63 (м, 8H) 2,84 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,84-2,89 (м, 1H) 2,90-2,99 (м, 2H) 3,15 (дд, J=10,09,
-----	---	-------	--

			7,34 Гц, 1H) 3,24 (с, 3H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,47 (м, 1H) 3,71 (д, J=7,79 Гц, 1H) 3,78 (с, 3H) 3,81 (д, J=10,09 Гц, 1H) 4,10-4,15 (м, 1H) 4,29 (с, 1H) 4,37 (д, J=7,34 Гц, 1H) 5,02 (д, J=4,58 Гц, 1H) 5,18 (дд, J=11,00, 2,29 Гц, 1H)
--	--	--	---

Пример 148

(1) Деацетилированное соединение (0,33 г) получали теми же способами, что и описанные в примере 15, стадия (1), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (500 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 3-оксетанамина гидрохлорида (0,32 г) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (114 мг), представленное в таблице 2, получали тем же способом, что и описанный в примере 15, стадия (2), путем использования соединения (130 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 149

(1) Деацетилированное соединение (114 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), путем использования соединения (329 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (290 мг), полученного в справочном примере 72, в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (38 мг), представленное в таблице 2, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (64 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 150

Соединение (46,0 мг), представленное в таблице 2, получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), и в примере 11, путем использования соединения (200 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и (3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метиламина (200 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 151

Соединение (41,4 мг), представленное в таблице 2, получали теми же способами, что и описанные в примере 15, стадии (1) и (2), и в примере 11, путем использования соединения (200 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и [(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]амина гидрохлорида (172 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 152

Соединение (53,3 мг), представленное в таблице 2, получали теми же способами, что и описанные в примере 15, стадия (1), в примере 4, стадия (6), и в примере 11, путем использования соединения (153 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и (3-бензил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)метиламина гидрохлорида (118 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 153

(1) Деацетилированное соединение (226 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 15, стадия (1), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (329 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 4-аминотетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлорида (159 мг) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (27,3 мг), представленное в таблице 2, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (108 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 154

Соединение (56,5 мг), представленное в таблице 2, получали теми же способами, что и описанные в примере 15, стадия (1), в примере 4, стадия (6), и в примере 11, путем использования соединения (150 мг), представленного формулой (A) и полученного в

примере 1, стадия (5), и [(1,1-диоксидотетрагидро-3-тиенил)метил]амин гидрохлорида (95 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 155

5 Соединение (55 мг), представленное в таблице 2, получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), и в примере 11, путем использования соединения (100 мг), представленного формулой (А) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (94 мг), полученного в справочном примере 93, в качестве исходных веществ.

Пример 156

10 (1) Деацетилированное соединение (0,32 г) получали теми же способами, что и описанные в примере 15, стадия (1), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (500 мг), представленного формулой (А) и полученного в примере 1, стадия (5), и глицинамида гидрохлорида (0,32 г) в качестве исходных веществ.

15 (2) Соединение (75 мг), представленное в таблице 2, получали тем же способом, что и описанный в примере 15, стадия (2), путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 157

20 Соединение (62,3 мг), представленное в таблице 2, получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (1), в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (325 мг), представленного формулой (А) и полученного в примере 1, стадия (5), и 2-амино-N,N-диметилацетамида (189 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 158

25 Соединение (50,1 мг), представленное в таблице 2, получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадии (1) и (6), и в примере 11, путем использования соединения (500 мг), представленного формулой (А) и полученного в примере 1, стадия (5), и бензиламина (622 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 159

30 Соединение (34,9 мг), представленное в таблице 2, получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадии (1) и (6), и в примере 11, путем использования соединения (500 мг), представленного формулой (А) и полученного в примере 1, стадия (5), и циклопропилметиламина (487 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 160

35 (1) Соединение (500 мг), представленное формулой (А) и полученное в примере 1, стадия (5), и 1-(дифенилметил)-3-аминоазетидина гидрохлорид (783 мг) растворяли в смеси ацетонитрила и хлороформа (1/1, 6 мл), к раствору добавляли 1,8-диазабицикло [5.4.0]-7-ундецен (400 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной
40 хроматографии на силикагеле (гексан/ацетон/триэтиламин = 10/10/0,2) с получением карбаматного соединения (0,83 г).

(2) Соединение (200 мг), представленное в таблице 2, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (0,83 г), полученного на описанной выше стадии (1), и N,N-диэтил-N'-метилэтан-1,2-диамина
45 (0,40 г) в качестве исходных веществ.

Пример 161

Соединение (190 мг), полученное в примере 160, растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), к раствору добавляли 20% гидроксид палладия на угле (800 мг), и перемешивали

полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 суток под давлением 1 атм водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с
5 получением соединения (110 мг), представленного в таблице 2.

Пример 162

Соединение (54 мг), полученное в примере 161, растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), к раствору добавляли метансульфонилхлорид (5 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли
10 насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и экстрагировали полученную смесь хлороформом. Органический слой промывали насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак
15 = 10/1/0,1) с получением соединения (52 мг), представленного в таблице 2.

Пример 163

(1) Соединение (500 мг), представленное формулой (A) и полученное в примере 1, стадия (5), и соединение (1,10 г), полученное в справочном примере 73, растворяли в хлороформе (2 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в
20 течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (72 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (72 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный хлорид аммония, и экстрагировали полученную смесь
25 хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 200/1/0,1) с получением карбаматного соединения (0,29 г).

30 (2) Соединение (77 мг), представленное в таблице 2, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (140 мг), полученного на описанной выше стадии (1), и N,N-диэтил-N'-метилэтан-1,2-диамина (190 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 164

35 (1) Карбаматное соединение (0,36 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 163, стадия (1), путем использования соединения (500 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (0,96 г), полученного в справочном примере 74, в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (118 мг), представленное в таблице 2, получали тем же способом, что
40 и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (180 мг), полученного на описанной выше стадии (1), и N,N-диэтил-N'-метилэтан-1,2-диамина (240 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 165

(1) Карбаматное соединение (150 мг) получали тем же способом, что и описанный
45 в примере 163, стадия (1), путем использования соединения (500 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (0,78 г), полученного в справочном примере 75, в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (100 мг), представленное в таблице 2, получали тем же способом, что

и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (140 мг), полученного на описанной выше стадии (1), и N,N-диэтил-N'-метилэтан-1,2-диамина (0,18 мл) в качестве исходных веществ.

Пример 166

5 (1) Карбаматное соединение (1,71 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (1), путем использования соединения (1,91 г), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 3-амино-1-дифенилметилазетидина (2,75 г) в качестве исходных веществ.

10 (2) Соединение (1,7 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), к раствору добавляли 20% гидроксид палладия на угле (3,4 г), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре под давлением 1 атм водорода. К реакционной смеси добавляли смесь хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1, и перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного
15 давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 100/1/0,1 → 10/1/0,1) с получением соединения со снятой защитой (877 мг).

(3) Соединение со снятой защитой (149 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 71, стадия (2), и в примере 2, стадия (2), путем использования
20 соединения (200 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

(4) Соединение (31 мг), представленное в таблице 2, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (50 мг), полученного на описанной выше стадии (3), в качестве исходного вещества.

25 Пример 167

(1) Карбаматное соединение (0,34 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (1), путем использования соединения (500 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 1,3-диамино-2-пропанола (0,51 г) в качестве исходных веществ.

30 (2) Метансульфонильное соединение получали тем же способом, что и описанный в примере 162, путем использования соединения (155 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Соединение (52 мг), представленное в таблице 2, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения, полученного
35 на описанной выше стадии (2), и N,N-диэтил-N'-метилэтан-1,2-диамина (0,23 мл) в качестве исходных веществ.

Пример 168

(1) Карбаматное соединение (0,34 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (1), путем использования соединения (500 мг), представленного
40 формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и 1,3-диамино-2-пропанола (0,51 г) в качестве исходных веществ.

(2) Метансульфонильное соединение получали тем же способом, что и описанный в примере 162, путем использования соединения (155 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

45 (3) Соединение (28 мг), представленное в таблице 2, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения, полученного на описанной выше стадии (2), и N,N-диэтил-N'-метилэтан-1,2-диамина (230 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 169

(1) Представленное формулой (SM1) соединение (2,0 г), полученное способом, описанным в международной патентной публикации WO 93/21199, растворяли в ацетонитриле (20 мл), к раствору добавляли имидазол (900 мг) и О-бензилгидроксиламина гидрохлорид (1,76 г), и перемешивали полученную смесь при нагревании с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли этилацетат и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 100/1/0,1→10/1/0,1) с получением карбаматного соединения (722 мг).

(2) Эпоксисоединение (163 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадия (2), в примере 1, стадии (1) и (3), в примере 4, стадия (6), и в примере 1, стадия (4), путем использования соединения (722 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Соединение (33,2 мг), представленное в таблице 2, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (50,0 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

Пример 170

(1) Соединение (113 мг), полученное в примере 169, стадия (2), растворяли в метаноле (3 мл), к раствору добавляли 10% палладированный уголь (113 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов под давлением 1 атм водорода. Реакционную смесь фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Полученный остаток растворяли в метаноле (3 мл), к раствору добавляли 10% палладированный уголь (220 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 11 часов под давлением 1 атм водорода. Реакционную смесь фильтровали, затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 100/1/0,1→10/1/0,1) с получением дебензилированного соединения (77,7 мг).

(2) Соединение (37,3 мг), представленное в таблице 2, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (77,7 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 171

(1) Эпоксисоединение (355 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 169, стадия (1), в примере 2, стадия (2), в примере 1, стадии (1) и (3), в примере 4, стадия (6), и в примере 1, стадия (4), путем использования представленного формулой (SM1) соединения (4,0 г) полученного способом, описанным в международной патентной публикации WO 93/21199, и О-метилгидроксиламина гидрохлорида (1,8 г) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (55,6 мг), представленное в таблице 2, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Примеры 172-182

Ниже представлены способы получения соединений, представленных формулой (D), характеризующимися значениями R^{29b} и R^{2a} , определенными в таблице 3.

Формула (D)

Формула 33

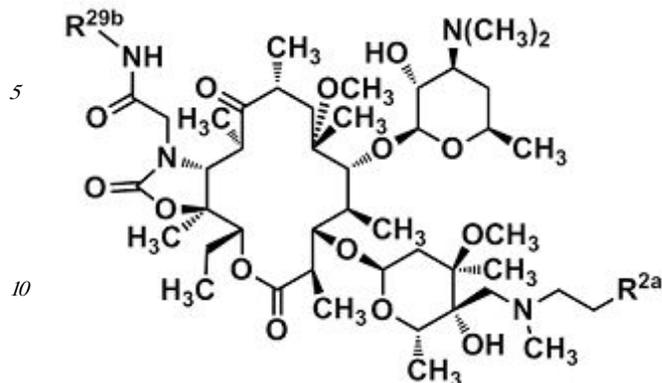


Таблица 3-1

Пример	R ^{29b}	R ^{2a}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
172			1062	(400 МГц): 0,68 (т, J=7,32 Гц, 3H) 0,99 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,03 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,08 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,12 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,26 (м, 1H) 1,18 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,19 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,24 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,37 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,46-1,90 (м, 7H) 1,94-2,06 (м, 2H) 2,10 (д, J=14,65 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,38-2,65 (м, 10H) 2,80-2,89 (м, 2H) 2,92 (с, 3H) 3,07 (кв, J=6,84 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,25, 7,08 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,51 (м, 2H) 3,65 (д, J=7,32 Гц, 1H) 3,71 (д, J=9,52 Гц, 1H) 3,78 (с, 1H) 4,09 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,26 (д, J=14,16 Гц, 1H) 4,30 (дд, J=14,41, 4,64 Гц, 1H) 4,62 (д, J=17,09 Гц, 1H) 4,67 (дд, J=14,65, 6,84 Гц, 1H) 4,96-5,02 (м, 2H) 5,75-6,81 (м, 1H) 7,18-7,32 (м, 5H)
173			1074,7	(500 МГц): 0,69 (т, J=7,40 Гц, 3H) 0,95-1,28 (м, 25H) 1,30-1,45 (м, 7H) 1,46-2,20 (м, 12H) 2,29 (с, 6H) 2,32-2,70 (м, 9H) 2,82-2,96 (м, 6H) 3,02-3,20 (м, 4H) 3,28 (с, 3H) 3,42-3,50 (м, 1H) 3,64-3,73 (м, 2H) 3,78 (с, 1H) 4,10 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,21-4,36 (м, 2H) 4,41 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,55-4,69 (м, 2H) 4,97-5,06 (м, 2H) 6,79 (т, J=5,76 Гц, 1H) 7,16-7,34 (м, 5H)
174			1076,8	(600 МГц): 0,68 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,94-1,13 (м, 18H) 1,14-1,26 (м, 13H) 1,37 (с, 3H) 1,39-1,41 (м, 3H) 1,47-1,60 (м, 1H) 1,61-1,78 (м, 4H) 1,81-1,89 (м, 2H) 1,95-2,10 (м, 2H) 2,28 (с, 6H) 2,32-2,64 (м, 11H) 2,80-2,99 (м, 6H) 3,02-3,10 (м, 1H) 3,14-3,20 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,50 (м, 1H) 3,62-3,74 (м, 2H) 3,78 (с, 1H) 4,04-4,12 (м, 1H) 4,23-4,33 (м, 2H) 4,38-4,43 (м, 1H) 4,58-4,71 (м, 2H) 4,95-5,04 (м, 2H) 6,74-6,80 (м, 1H) 7,17-7,32 (м, 5H)
175			1088,8	(500 МГц): 0,08-0,13 (м, 2H) 0,45-0,53 (м, 2H) 0,69 (т, J=7,26 Гц, 3H) 0,84-0,93 (м, 1H) 0,97-1,28 (м, 25H)
176			1090,8	(500 МГц): 0,69 (т, J=7,27 Гц, 3H) 0,91 (т, J=7,27 Гц, 3H) 0,95-1,57 (м, 36H) 1,61-2,12 (м, 8H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,38-2,66 (м, 10H) 2,78-2,94 (м, 5H) 3,04-3,11 (м, 1H) 3,18 (дд, J=10,28, 7,27 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,42-3,51 (м, 1H) 3,63-3,73 (м, 2H) 3,78 (с, 1H) 4,09 (кв, J=6,12 Гц, 1H) 4,23-4,34 (м, 2H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,57-4,69 (м, 2H) 4,96-5,03 (м, 2H) 6,76 (дд, J=6,50, 4,97 Гц, 1H) 7,18-7,23 (м, 1H) 7,24-7,31 (м, 4H)
177			1048,7	(400 МГц): 0,85 (т, J=7,3 Гц, 3H) 0,98-1,05 (м, 9H) 1,07-1,25 (м, 20H) 1,37 (с, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,45-1,56 (м, 1H) 1,62-1,68 (м, 1H) 1,70-1,78 (м, 2H) 1,81-1,91 (м, 2H) 1,97 (дд, J=14,9, 4,9 Гц, 1H) 2,03 (д, J=13,9 Гц, 1H) 2,09 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,61 (м, 10H) 2,83 (д, J=14,6 Гц, 1H) 2,89 (дд, J=9,5, 7,1 Гц, 1H) 2,95 (с, 3H) 3,09 (кв, J=6,8 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,3, 7,3 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,36 (дт, J=15,8, 4,6 Гц, 1H) 3,41-3,52 (м, 2H) 3,56-3,66 (м, 1H) 3,66-3,73 (м, 3H) 4,03-4,12 (м, 2H) 4,26 (дт, J=15,8, 4,6 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,3 Гц, 1H) 5,00 (д, J=3,7 Гц, 1H) 5,43 (дд, J=10,9, 1,8 Гц, 1H) 7,12 (тт, J=6,7, 2,0 Гц, 1H) 7,30-7,37 (м, 4H) 7,73 (с, 1H)

5	178			1063	(400 МГц): 0,68 (т, J=7,32 Гц, 3H) 0,99 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,03 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,08 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,12 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,17-1,26 (м, 1H) 1,20 (д, J=6,10 Гц, 6H) 1,24 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,37 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-1,88 (м, 7H) 1,97-2,07 (м, 2H) 2,09 (д, J=14,89 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,38-2,65 (м, 10H) 2,84 (д, J=14,65 Гц, 1H) 2,84-2,91 (м, 1H) 2,89 (с, 3H) 3,07 (кв, J=7,08 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,25, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,50 (м, 2H) 3,64 (д, J=7,57 Гц, 1H) 3,69 (д, J=9,03 Гц, 1H) 3,77 (с, 1H) 4,09 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,27 (д, J=17,09 Гц, 1H) 4,31 (дд, J=14,89, 4,88 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,67 (д, J=10,09 Гц, 1H) 4,70 (дд, J=14,41, 6,84 Гц, 1H) 4,91 (дд, J=10,74, 1,95 Гц, 1H) 4,97-5,01 (м, 1H) 6,99 (дд, J=11,96, 5,13 Гц, 1H) 7,23 (дд, J=7,32,
---	-----	--	--	------	---

10					4,88 Гц, 1H) 7,69 (дт, J=5,86, 1,95 Гц, 1H) 8,48 (дд, J=4,88, 1,71 Гц, 1H) 8,52 (д, J=1,71 Гц, 1H)
----	--	--	--	--	--

Таблица 3-2

Пример	R ^{29b}	R ^{2a}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)	
15	179			1079	(400 МГц): 0,84 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,02 (д, J=7,32 Гц, 3H) 1,03 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,07 (д, J=7,81 Гц, 3H) 1,12 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,14 (с, 3H) 1,17 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,20 (д, J=8,30 Гц, 3H) 1,22 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,35 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,46-1,58 (м, 1H) 1,62-1,69 (м, 1H) 1,69-1,75 (м, 2H) 1,86-1,95 (м, 3H) 2,00 (т, J=15,4 Гц, 1H) 2,08 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,38-2,65 (м, 10H) 2,74 (с, 6H) 2,79-2,89 (м, 2H) 2,95 (с, 3H) 3,01 (кв, J=7,08 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,3, 7,32 Гц, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,39-3,50 (м, 1H) 3,59-3,72 (м, 3H) 4,07-4,25 (м, 2H) 4,36-4,47 (м, 2H) 4,96 (д, J=4,40 Гц, 1H)
20	180			1000,7	(400 МГц): 0,84-0,91 (м, 3H) 0,96-1,30 (м, 29H) 1,38 (с, 3H) 1,43 (с, 3H) 1,52-1,83 (м, 5H) 1,83-2,15 (м, 5H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,38-2,66 (м, 9H) 2,79-3,00 (м, 5H) 3,04-3,13 (м, 1H) 3,13-3,23 (м, 1H) 3,24-3,32 (м, 4H) 3,34-3,51 (м, 3H) 3,62-3,68 (м, 1H) 3,70-

25	181			1050	3,76 (м, 1H) 3,78 (с, 1H) 4,04-4,14 (м, 1H) 4,22 (д, J=17,1 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,1 Гц, 1H) 4,58 (д, J=16,8 Гц, 1H) 4,95-5,02 (м, 1H) 5,10 (д, J=10,0 Гц, 1H) 6,36-6,47 (м, 1H)
----	-----	--	--	------	--

30	182			1065	(400 МГц): 0,87 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,02 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,06 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,16-1,26 (м, 19H) 1,16 (с, 3H) 1,22 (д, J=6,10 Гц, 6H) 1,33 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,43-1,53 (м, 1H) 1,62-1,76 (м, 3H) 1,88-2,12 (м, 5H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,48 (м, 1H) 2,50-2,87 (м, 10H) 2,91 (с, 3H) 2,99 (кв, J=6,84 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,25, 7,32 Гц, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,36-3,50 (м, 2H) 3,59 (д, J=7,32 Гц, 1H) 3,66-3,73 (м, 2H) 3,68 (с, 1H) 4,12 (кв, J=5,86 Гц, 1H) 4,13-4,23 (м, 1H) 4,38 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,45 (д, J=7,58 Гц, 1H) 4,98 (с, 1H) 5,20-5,33 (м, 1H) 5,77-5,96 (м, 1H)
----	-----	--	--	------	---

Пример 172

Соединение (54 мг), представленное в таблице 3, получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), и в примере 11, путем использования соединения (100 мг), представленного формулой (А) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (94 мг), полученного в справочном примере 88, в качестве исходных веществ.

Пример 173

(1) Деацетилированное соединение (1,95 г) получали теми же способами, что и описанные в примере 15, стадия (1), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (5,0 г), представленного формулой (А) и полученного в примере 1, стадия (5), и 2-амино-N-бензилацетамида гидрохлорида (5,71 г) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (130 мг), представленное в таблице 3, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (200 мг), полученного на описанной выше стадии (1), и соединения (91,6 мг), полученного в справочном примере 1, в качестве исходных веществ.

Пример 174

Соединение (102 мг), представленное в таблице 3, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (200 мг),

полученного в примере 173, стадия (1), и соединения (92,9 мг), полученного в справочном примере 4, в качестве исходных веществ.

Пример 175

5 Соединение (126 мг), представленное в таблице 3, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (200 мг), полученного в примере 173, стадия (1), и соединения (100,6 мг), полученного в справочном примере 5, в качестве исходных веществ.

Пример 176

10 Соединение (141 мг), представленное в таблице 3, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (200 мг), полученного в примере 173, стадия (1), и соединения (101,9 мг), полученного в справочном примере 3, в качестве исходных веществ.

Пример 177

15 (1) Деацетилированное соединение (93,6 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), путем использования соединения (200 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (171 мг), полученного в справочном примере 89, в качестве исходных веществ.

20 (2) Соединение (39,8 мг), представленное в таблице 3, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (50 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 178

25 Соединение (62 мг), представленное в таблице 3, получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), и в примере 11, путем использования соединения (100 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (94 мг), полученного в справочном примере 90, в качестве исходных веществ.

Пример 179

30 Соединение (49 мг), представленное в таблице 3, получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), и в примере 11, путем использования соединения (100 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (83 мг), полученного в справочном примере 92, в качестве исходных веществ.

Пример 180

35 (1) Деацетилированное соединение (133 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), путем использования соединения (200 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (116 мг), полученного в справочном примере 94, в качестве исходных веществ.

40 (2) Соединение (43,9 мг), представленное в таблице 3, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (50 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 181

45 Соединение (45 мг), представленное в таблице 3, получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), и в примере 11, путем использования соединения (100 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (87 мг), полученного в справочном примере 91, в качестве исходных веществ.

Пример 182

Соединение (50 мг), представленное в таблице 3, получали теми же способами, что

и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), и в примере 11, путем использования соединения (131 мг), представленного формулой (А) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (125 мг), полученного в справочном примере 95, в качестве исходных веществ.

5 Примеры 183-188

Ниже представлены способы получения соединений, представленных формулой (Е) и характеризующихся значениями R^{29} и R^{1a} , определенными в таблице 4.

Формула (Е)

Формула 34

10

15

20

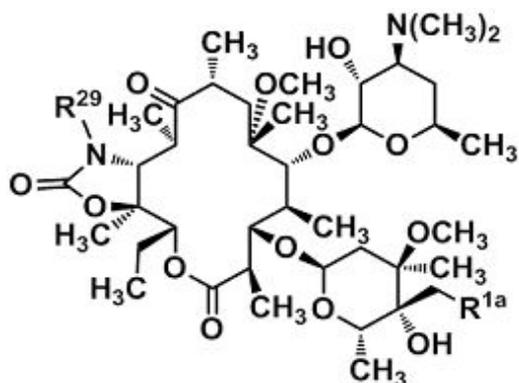
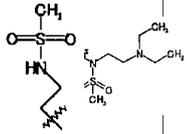
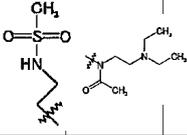


Таблица 4

Пример	R^{29}	R^{1a}	ESI MS (M+H)	1H -ЯМР, $CDCl_3$, δ (м.д.)
25 183			901,8	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,57 Гц, 3H) 1,03 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,09 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,12 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,18 (с, 3H) 1,18-1,24 (м, 10H) 1,38 (с, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,46-1,76 (м, 4H) 1,85-2,04 (м, 4H) 2,12-2,17 (м, 1H) 2,22-2,27 (м, 7H) 2,30 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,36-2,66 (м, 6H) 2,79-2,90 (м, 2H) 3,02 (с, 3H) 3,09 (с, 3H) 3,17-3,22 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,38-3,42 (м, 1H) 3,43-3,51 (м, 1H) 3,56 (с, 1H) 3,67-3,70 (м, 1H) 3,70-3,75 (м, 1H) 4,09-4,14 (м, 1H) 4,42 (д, J=6,88 Гц, 1H) 4,92-5,01 (м, 2H)
30 184			1007,6	(500 МГц): 0,83 (т, J=7,40 Гц, 3H) 0,98-1,03 (м, 9H) 1,08-1,16 (м, 12H) 1,20-1,28 (м, 7H) 1,39 (с, 6H) 1,48-1,80 (м, 8H) 1,87-2,00 (м, 3H) 2,03-2,13 (м, 2H) 2,31 (с, 6H) 2,42-2,52 (м, 1H) 2,55-2,76 (м, 5H) 2,82 (д, J=15,08 Гц, 1H) 2,85-2,93 (м, 1H) 3,01 (с, 3H) 3,06-3,13 (м, 1H) 3,16-3,23 (м, 1H) 3,29 (с, 3H) 3,42-3,51 (м, 3H) 3,59-3,76 (м, 5H) 4,07-4,15 (м, 1H) 4,43 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,95-5,03 (м, 2H) 5,41-5,49 (м, 1H) 6,46 (т, J=4,80 Гц, 1H) 8,25 (д, J=4,66 Гц, 2H)
35 185			1005,7	(600 МГц): 0,08-0,13 (м, 2H) 0,45-0,51 (м, 2H) 0,83 (т, J=7,57 Гц, 3H) 0,87-0,93 (м, 1H) 1,01 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,10 (д, J=7,79 Гц, 3H) 1,13 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,15 (с, 3H) 1,17 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,18-1,26 (м, 7H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,47-1,79 (м, 8H) 1,87-1,98 (м, 3H) 2,02-2,08 (м, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,39-2,50 (м, 4H) 2,57-2,65 (м, 1H) 2,86-2,93 (м, 2H) 3,01 (с, 3H) 3,06-3,12 (м, 1H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,29 (с, 3H) 3,41-3,50 (м, 2H) 3,55-3,77 (м, 6H) 4,27-4,32 (м, 1H) 4,39-4,44 (м, 1H) 4,94-5,02 (м, 2H) 5,40-5,45 (м, 1H) 6,44-6,48 (м, 1H) 8,24 (д, J=4,59 Гц, 2H)
40 186			1022,7	(600 МГц): 0,83-0,91 (м, 6H) 0,99-1,04 (м, 6H) 1,09-1,33 (м, 19H) 1,40 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,54-1,67 (м, 2H) 1,74 (д, J=6,42 Гц, 2H) 1,84-2,06 (м, 4H) 2,28 (с, 6H) 2,33-2,38 (м,
45				1H) 2,40-2,68 (м, 10H) 2,88-2,95 (м, 2H) 2,98 (с, 3H) 3,05 (с, 3H) 3,09-3,14 (м, 1H) 3,16-3,20 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,30-3,36 (м, 1H) 3,49-3,57 (м, 2H) 3,59 (с, 1H) 3,70 (д, J=7,34 Гц, 2H) 3,77-3,83 (м, 1H) 3,84-3,91 (м, 1H) 4,23 (кв, J=6,42 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,93-5,00 (м, 2H) 5,48-5,58(м, 1H)

187		1100,6	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,00-1,07 (м, 9H) 1,07-1,22 (м, 13H) 1,27 (с, 3H) 1,33 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,56 (с, 8H) 2,23-2,31 (м, 7H) 2,50-2,70 (м, 8H) 2,80 (с, 3H) 2,85-2,95 (м, 1H) 2,99 (с, 3H) 3,02 (с, 3H) 3,10-3,14 (м, 1H) 3,15-3,22 (м, 1H) 3,25 (с, 3H) 3,27-3,42 (м, 4H) 3,52-3,68 (м, 4H) 3,77-3,83 (м, 2H) 3,84-3,91 (м, 1H) 4,29-4,34 (м, 1H) 4,41 (д, J=6,88 Гц, 1H) 4,90-4,98 (м, 2H) 5,54 (т, J=5,73 Гц, 1H)
188		1064,6	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,26 Гц, 3H) 0,99-1,30 (м, 28H) 1,40 (с, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,51-2,03 (м, 9H) 2,11-2,16 (м, 3H) 2,25-2,31 (м, 6H) 2,37-2,63 (м, 7H) 2,87-2,93 (м, 1H) 2,99 (с, 3H) 3,03 (с, 3H) 3,09-3,15 (м, 2H) 3,17-3,23 (м, 1H) 3,28-3,61 (м, 9H) 3,63-3,91 (м, 5H) 4,19 (кв, J=6,50 Гц, 1H) 4,39 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,86-4,98 (м, 2H) 5,49-5,55 (м, 1H)

Пример 183

(1) Эпоксисоединение (1,92 г) получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадии (1) и (2), в примере 1, стадии (1) и (3), в примере 4, стадия (6), и в примере 1, стадия (4), путем использования представленного формулой (SM1) соединения (5,0 г), полученного способом, описанным в международной патентной публикации WO 93/21199, и 40% водного метиламина (4,7 мл) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (245 мг), представленное в таблице 4, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (300 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 184

Соединение (62 мг), представленное в таблице 4, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (50 мг), полученного в примере 6, стадия (4), и диэтиламина (56 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 185

Соединение (55 мг), представленное в таблице 4, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (50 мг), полученного в примере 6, стадия (4), и циклопропилметиламина (38 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 186

Соединение (881 мг), представленное в таблице 4, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (1 г), полученного в примере 86, стадия (1), и N,N-диэтилэтилен-1,2-диамина (320,6 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 187

Соединение (18 мг), представленное в таблице 4, получали тем же способом, что и описанный в примере 71, стадия (2), путем использования соединения (50 мг), полученного в примере 186, в качестве исходного вещества.

Пример 188

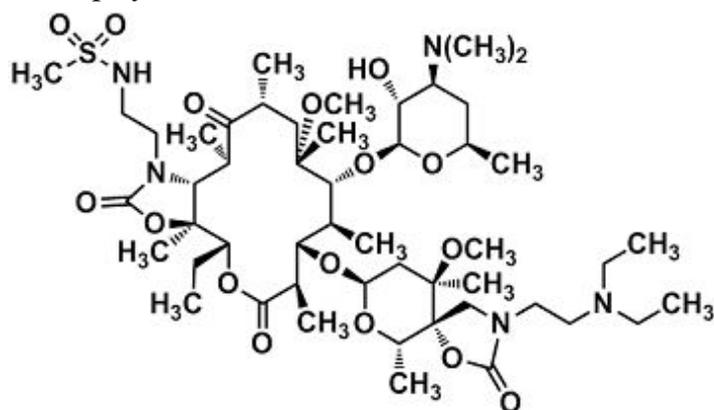
Соединение (100 мг), полученное в примере 186, растворяли в хлороформе (1,0 мл), к раствору добавляли уксусный ангидрид (9,2 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия и этилацетат, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 30/1/0,1 → 10/1/0,1) с получением соединения (54 мг), представленного в таблице 4.

Пример 189

Ниже представлен способ получения соединения, представленного формулой (F).

Формула (F)

Формула 35



Пример 189

Соединение (30 мг), полученное в примере 186, растворяли в хлороформе (1 мл), и добавляли к раствору пиридин (47,5 мкл). К реакционной смеси в течение 1,5 часов при охлаждении на льду добавляли раствор трифосгена (8,7 мг) в хлороформе (0,1 мл), и перемешивали полученную смесь. К реакционной смеси добавляли дистиллированную воду и хлороформ, и разделяли слои. Органический слой концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 30/1/0,1 → 10/1/0,1) с получением упомянутого выше целевого соединения (20 мг).

МС (ESI) $m/z = 1048,6 [M+H]^+$

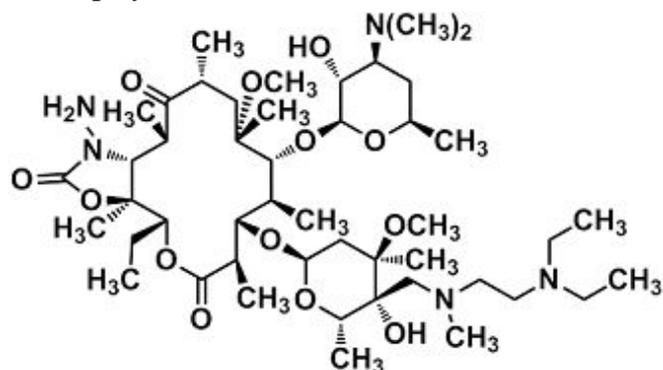
^1H -ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0,86 (т, $J=7,22$ Гц, 3H), 0,97-1,04 (м, 9H), 1,09-1,28 (м, 19H), 1,40 (с, 6H), 1,52-1,68 (м, 3H), 1,74 (д, $J=6,19$ Гц, 2H), 1,85-1,97 (м, 3H), 2,17 (д, $J=15,28$ Гц, 1H), 2,29 (с, 6H), 2,36-2,43 (м, 1H), 2,50-2,65 (м, 6H), 2,91-3,08 (м, 8H), 3,09-3,14 (м, 1H), 3,16-3,21 (м, 1H), 3,27-3,48 (м, 7H), 3,52-3,66 (м, 3H), 3,72 (т, $J=9,50$ Гц, 2H), 3,77-3,91 (м, 2H), 4,25 (кв, $J=6,19$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J=7,02$ Гц, 1H), 4,94-4,99 (м, 2H), 5,48-5,53 (м, 1H)

Пример 190

Ниже представлен способ получения соединения, представленного формулой (G).

Формула (G)

Формула 36



Пример 190

(1) Циклизированное соединение (414 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (1), путем использования соединения (400 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и моногидрата гидразина (90 мкл) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (100 мг), полученное на описанной выше стадии (1), 4-

диметиламинопиридин (6 мг) и триэтиламин (83 мкл) растворяли в хлороформе (4 мл) и диметилформамиде (1 мл), к раствору добавляли раствор сульфамойлхлорида (41 мг) в хлороформе (1 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 11 часов. К реакционной смеси добавляли 4-диметиламинопиридин (12 мг), триэтиламин (165 мкл) и сульфамойлхлорид (80 мг), полученную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем при 40°C в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия и этилацетат, разделяли слои, и экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным хлоридом натрия, затем сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 15/1/0,1) с получением сульфамойльного соединения (48 мг).

(3) Деацетилированное соединение (20 мг) и деацетилированное соединение (9,2 мг), изомеризованное по 10-положению, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (47 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

(4) Упомянутое выше целевое соединение (3 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования деацетилированного соединения (9,2 мг), изомеризованного по 10-положению и полученного на описанной выше стадии (3), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 930 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0,86 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,01 (т, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,03 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,07 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,13-1,20 (м, 10H), 1,23-1,27 (м, 6H), 1,34 (с, 3H), 1,54-1,68 (м, 3H), 1,63 (с, 3H), 1,76-1,85 (м, 2H), 1,90-2,09 (м, 6H), 2,29 (с, 6H), 2,33 (с, 3H), 2,38-2,64 (м, 8H), 2,72-2,90 (м, 2H), 3,14-3,19 (м, 1H), 3,20 (с, 3H), 3,26-3,30 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,39 (д, $J=2,4$ Гц, 1H) 3,41-3,47 (м, 1H), 3,55 (дд, $J=7,8, 2,6$ Гц, 1H), 3,60-3,62 (м, 2H), 3,79-3,81 (м, 1H), 3,83 (с, 1H), 4,14 (кв, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,34 (д, $J=t,3$ Гц, 1H), 4,91 (дд, $J=10,5, 2,0$ Гц, 1H), 5,09 (д, $J=4,6$ Гц, 1H)

Примеры 191-232

Ниже представлены способы получения соединений, представленных формулой (H) и характеризующихся значениями R^{29c} и R^{2b} , определенными в таблице 5.

Формула (H)

Формула 37

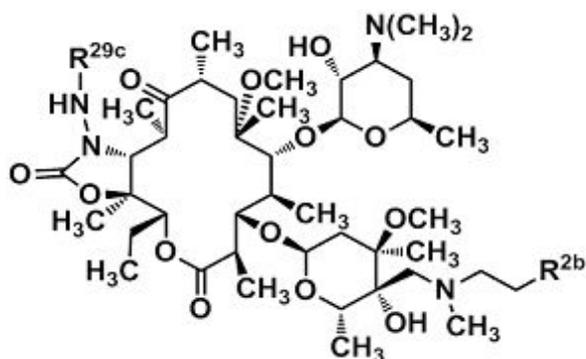


Таблица 5-1

Пример	R^{29c}	R^{2b}	ESI MS (M+H)	^1H -ЯМР, CDCl_3 , δ (м.д.)
--------	-----------	----------	--------------	--

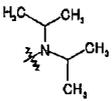
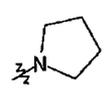
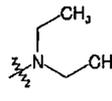
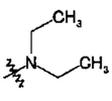
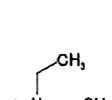
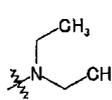
5	191	H		930	(400 МГц): 0,83 (т, J=7,3 Гц, 3H) 1,02 (т, J=7,1 Гц, 6H) 1,07 (д, J=6,6 Гц, 3H) 1,08 (д, J=7,3 Гц, 3H) 1,15 (д, J=8,1 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,18 (д, J=6,4 Гц, 3H) 1,20 (д, J=7,3 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,1 Гц, 3H) 1,36 (с, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,46-1,56 (м, 1H) 1,58-1,68 (м, 1H) 1,74-1,78 (м, 2H) 1,82-2,04 (м, 5H) 2,08 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,33 (с, 3H) 2,40-2,68 (м, 9H) 2,83 (д, J=14,7 Гц, 1H) 2,88 (дд, J=9,5, 2,0 Гц, 1H) 3,02 (с, 3H) 3,04-3,09 (м, 1H) 3,17 (дд, J=10,3, 7,3 Гц, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,40-3,50 (м, 2H) 3,60 (с, 1H)
10	192			1008	3,68 (д, J=7,3 Гц, 1H) 3,71 (д, J=9,3 Гц, 1H) 4,09 (кв, J=6,4 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,50 (с, 1H) 4,98 (д, J=3,9 Гц, 1H) 5,02 (дд, J=10,7, 2,2 Гц, 1H)
15	193			1023	(400 МГц): 0,83 (т, J=7,6 Гц, 3H) 1,02 (т, J=7,1 Гц, 3H) 1,06 (д, J=6,8 Гц, 3H) 1,09 (д, J=7,3 Гц, 3H) 1,15 (д, J=7,3 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,4 Гц, 3H) 1,22 (д, J=4,9 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,1 Гц, 3H) 1,36 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-1,56 (м, 2H) 1,62-1,68 (м, 2H) 1,74-2,02 (м, 8H) 2,09 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,68 (м, 11H) 2,80-2,92 (м, 3H) 3,02
20	194			1048	(400 МГц): 0,82 (т, J=7,3 Гц, 3H) 1,02 (т, J=7,1 Гц, 6H) 1,05 (д, J=7,6 Гц, 3H) 1,11 (д, J=7,6 Гц, 3H) 1,14 (д, J=9,1 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,1 Гц, 3H) 1,22 (д, J=7,1 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,37 (с, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,47-1,56 (м, 1H) 1,62-1,93 (м, 9H) 1,99-2,06 (м, 2H) 2,09 (д, J=14,7 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,38-2,67 (м, 10H) 2,73 (т, J=7,8 Гц, 2H) 2,83 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,86-2,96 (м, 3H) 3,02 (с, 3H) 3,10-3,20 (м, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,42-3,51 (м, 2H) 3,70-3,75 (м, 2H) 3,79 (с, 1H) 4,10 (кв, J=6,4 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,1 Гц, 1H) 4,99-5,06 (м, 2H) 5,46 (т, J=4,9 Гц, 1H) 7,12-7,17 (м, 1H) 7,19-7,27 (м, 4H)
25	195			972	(400 МГц): 0,83 (т, J=7,3 Гц, 3H) 0,97 (т, J=7,5 Гц, 3H) 1,01 (д, J=7,1 Гц, 3H) 1,04 (д, J=6,4 Гц, 3H) 1,11 (д, J=7,6 Гц, 3H) 1,14 (д, J=7,6 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,4 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,4 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,4 Гц, 3H) 1,37 (с, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,46-2,02 (м, 14H) 2,09 (д, J=14,9
30	196			1027,7	Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,32 (с, 3H) 2,40-2,70 (м, 9H) 2,77-2,86 (м, 3H) 2,88-2,96 (м, 1H) 3,08 (с, 3H) 3,01-3,20 (м, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,42-3,52 (м, 1H) 3,69-3,76 (м, 2H) 3,79 (с, 1H) 4,10 (кв, J=6,4 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,99-5,01 (м, 1H) 5,04 (дд, J=11,0, 2,0 Гц, 1H) 5,37 (т, J=5,4 Гц, 1H)
35	197			1099	(400 МГц): 0,76 (т, J=7,3 Гц, 3H) 1,02 (т, J=7,1 Гц, 6H) 1,06 (д, J=6,8 Гц, 3H) 1,11 (д, J=7,3 Гц, 3H) 1,15 (д, J=7,3 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,1 Гц, 3H) 1,23 (д, J=5,6 Гц, 3H) 1,38 (с, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,46-1,56 (м, 1H) 1,62-1,68 (м, 1H) 1,72-1,93 (м, 5H) 1,99-
40					2,12 (м, 6H) 2,28 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,68 (м, 10H) 2,83 (д, J=14,7 Гц, 1H) 2,88-3,10 (м, 3H) 3,05 (с, 3H) 3,16-3,31 (м, 4H) 3,28 (с, 3H) 3,46-3,52 (м, 2H) 3,72 (дд, J=9,8, 7,1 Гц, 1H) 3,79 (с, 1H) 4,10 (кв, J=6,4 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,98-5,03 (м, 2H) 5,61-5,65 (м, 1H) 7,29 (д, J=4,4 Гц, 1H) 7,50-7,55 (м, 1H) 7,64-7,68 (м, 1H) 8,08 (д, J=8,6 Гц, 1H) 8,13 (д, J=8,3 Гц, 1H) 8,78 (д, J=4,39 Гц, 1H)

Таблица 5-2

Пример	R ^{20c}	R ^{2b}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
--------	------------------	-----------------	--------------	--

5	198		1063	(400 МГц): 0,78 (т, J=7,3 Гц, 3H) 1,02 (т, J=7,1 Гц, 6H) 1,05-1,09 (м, 6H) 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,4 Гц, 3H) 1,20 (д, J=7,3 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,1 Гц, 3H) 1,34 (с, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,48-1,57 (м, 1H) 1,61-1,90 (м, 8H) 1,97 (дд, J=10,0, 4,9 Гц, 1H) 2,01 (с, 1H) 2,09 (д, J=14,6 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,67 (м, 11H) 2,80-2,86 (м, 3H) 2,88 (с, 3H) 3,06 (кв, J=6,8 Гц, 1H) 3,16 (дд, J=10,0, 7,1 Гц, 1H) 3,27 (с, 1H) 3,40-3,49 (м, 2H) 3,66 (д, J=7,1 Гц, 1H) 3,72 (д, J=8,8 Гц, 1H) 3,78 (с, 1H) 4,07 (кв, J=6,4 Гц, 1H) 4,30 (дд, J=14,4, 4,6 Гц, 1H) 4,41 (д,
10	199		1062	J=7,3 Гц, 1H) 4,53 (дд, J=14,4, 6,6 Гц, 1H) 5,00 (д, J=3,4 Гц, 1H) 5,24 (д, J=10,0 Гц, 1H) 5,43-5,49 (м, 1H) 7,18-7,34 (м, 5H) 7,76 (с, 1H)
15	200		1111	(400 МГц): 0,78 (т, J=7,3 Гц, 3H) 0,91 (т, J=7,3 Гц, 6H) 1,07 (д, J=7,6 Гц, 3H) 1,08 (д, J=6,6 Гц, 3H) 1,13 (д, J=9,5 Гц, 3H) 1,15 (с, 3H) 1,18 (д, J=6,6 Гц, 3H) 1,20 (д, J=8,8 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,4 Гц, 3H) 1,34 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,48-1,90 (м, 8H) 1,96 (дд, J=15,1, 5,4 Гц, 1H) 2,03-2,11 (м, 2H) 2,28 (с, 6H) 2,34-2,39
20				(м, 1H) 2,40 (с, 3H) 2,60-2,74 (м, 3H) 2,82-2,92 (м, 2H) 2,88 (с, 3H) 3,04-3,20 (м, 4H) 3,28 (с, 3H) 3,28-3,32 (м, 2H) 3,39-3,45 (м, 1H) 3,46 (с, 1H) 3,63 (д, J=7,3 Гц, 1H) 3,74 (д, J=8,8 Гц, 1H) 3,78 (с, 1H) 4,10 (кв, J=6,6 Гц, 1H) 4,31 (дд, J=14,4, 4,9 Гц, 1H) 4,39 (д, J=7,1 Гц, 1H) 4,51 (дд, J=14,7, 6,6 Гц, 1H) 4,58 (с, 1H) 4,99 (д, J=4,9 Гц, 1H) 5,26 (д, J=10,0 Гц, 1H) 5,41-5,45 (м, 1H) 7,19-7,34 (м, 5H) 7,75 (с, 1H)
25	201		1077	(400 МГц): 0,78 (т, J=7,3 Гц, 3H) 0,92 (т, J=7,3 Гц, 3H) 0,95-0,98 (м, 6H) 1,08 (д, J=6,8 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,1 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,20 (с, 3H) 1,21 (д, J=7,6 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,4 Гц, 3H) 1,35 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,48-1,90 (м, 11H) 1,94-2,03 (м, 2H) 2,06 (д, J=14,2 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,40-2,60 (м, 5H) 2,82-2,87 (м, 2H) 2,88 (с, 3H) 3,07 (кв, J=7,3 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,3, 7,3 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,44 (с, 1H) 3,44-3,49 (м, 1H) 3,66 (д, J=7,3 Гц, 1H) 3,73 (д, J=8,6 Гц, 1H) 3,79 (с, 1H) 4,07 (кв, J=6,6 Гц, 1H) 4,31 (дд, J=14,2, 4,6 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,53 (дд, J=14,4, 6,4 Гц, 1H) 5,01 (д, J=4,1 Гц, 1H) 5,21-5,29 (м, 2H) 5,44-5,48 (м, 1H) 7,15-7,35 (м, 5H) 7,77 (с, 1H)
30	202		1091	(400 МГц): 0,78 (т, J=7,6 Гц, 3H) 0,90 (т, J=7,3 Гц, 3H) 1,02 (т, J=7,1 Гц, 6H) 1,07 (д, J=7,6 Гц, 3H) 1,08 (д, J=7,6 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,1 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,19 (д, J=5,9 Гц, 3H) 1,21-1,32 (м, 4H) 1,35 (с, 3H) 1,38-1,44 (м, 1H) 1,42 (с, 3H) 1,48-1,90 (м, 14H) 1,97 (дд, J=14,7, 4,9 Гц, 1H) 2,01-2,06 (м, 1H) 2,08 (д, J=14,7 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,38-2,66 (м, 9H) 2,80-2,87 (м, 2H) 2,89 (с, 3H) 3,07 (кв, J=6,4 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,3, 7,3 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,41-3,51 (м, 2H) 3,66 (д, J=7,1 Гц, 1H) 3,73 (д, J=9,0 Гц, 1H) 3,79 (с, 1H) 4,08 (кв, J=6,4 Гц, 1H) 4,32 (дд, J=14,4, 4,6 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,53 (дд, J=14,4, 6,4 Гц, 1H) 5,00 (д, J=4,4 Гц, 1H) 5,25 (д, J=10,5 Гц, 1H) 5,43-5,48 (м, 1H) 7,19-7,35 (м, 5H) 7,74 (с, 1H)
35	203		1075	(400 МГц): 0,79 (т, J=7,6 Гц, 3H) 1,07 (д, J=6,8 Гц, 3H) 1,08 (д, J=6,8 Гц, 3H) 1,09 (д, J=5,9 Гц, 3H) 1,03 (т, J=7,3 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,1 Гц, 3H) 1,15 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,1 Гц, 3H) 1,21 (д, J=7,1 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,1 Гц, 3H) 1,34 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,48-2,18 (м, 16H) 2,28 (с, 6H) 2,31-2,36 (м, 1H) 2,37 (с, 3H) 2,38-2,47 (м, 1H) 2,60-2,67 (м, 3H) 2,81-2,96 (м, 3H) 2,88 (с, 3H) 3,07 (кв, J=7,1
40				Гц, 1H) 3,13-3,19 (м, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,42-3,50 (м, 2H) 3,68 (д, J=7,1 Гц, 1H) 3,72 (д, J=9,3 Гц, 1H) 3,79 (с, 1H) 4,08 (кв, J=6,4 Гц, 1H) 4,33 (дд, J=14,4, 4,9 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,52 (дд, J=14,4, 6,4 Гц, 1H) 4,98-5,02 (м, 1H) 5,27 (д, J=9,8 Гц, 1H) 5,41-5,47 (м, 1H) 7,19-7,35 (м, 5H) 7,76 (с, 1H)
45	204		1089	(400 МГц): 0,085-0,11 (м, 2H) 0,46-0,51 (м, 2H) 0,78 (т, J=7,3 Гц, 3H) 0,84-0,93 (м, 1H) 1,03 (т, J=7,3 Гц, 3H) 1,07 (д, J=7,3 Гц, 3H) 1,08 (д, J=6,8 Гц, 3H) 1,13 (д, J=6,8 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,4 Гц, 3H) 1,20 (д, J=5,1 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,1 Гц, 3H) 1,35 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,48-1,90 (м, 8H) 1,94-2,06 (м, 2H) 2,10 (д, J=14,7 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,31-2,68 (м, 8H) 2,36 (с, 3H) 2,81-2,86 (м, 2H) 2,88 (с, 3H) 3,06 (кв, J=6,8 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,3, 7,3 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,51 (м, 2H) 3,67 (д, J=7,1 Гц, 1H) 3,73 (д, J=8,8 Гц, 1H) 3,79 (с, 1H) 4,08 (кв, J=6,4 Гц, 1H) 4,31 (дд, J=14,4, 4,6 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,1 Гц, 1H) 4,53 (дд, J=14,7, 6,4 Гц, 1H) 4,99-5,01 (м, 1H) 5,00 (д, J=3,7 Гц, 1H) 5,25 (д, J=9,8 Гц, 1H) 5,43-5,48 (м, 1H) 7,18-7,35 (м, 5H) 7,76 (с, 1H)

Таблица 5-3

Пример	R ^{29c}	R ^{2b}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
5	205		1091	(400 МГц): 0,79 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,01 (д, J=5,86 Гц, 6H) 1,03 (д, J=5,62 Гц, 6H) 1,08 (д, J=7,60 Гц, 3H) 1,08 (д, J=6,80 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,14 (с, 3H) 1,18 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,20 (д, J=7,32 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,26-1,24 (м, 1H) 1,35 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,50-1,92 (м, 6H) 1,93-2,08 (м, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,36 (с, 3H) 2,38-2,69 (м, 6H) 2,81-2,87 (м, 2H) 2,88 (с, 3H) 2,99-3,09 (м, 3H) 3,17 (дд, J=10,3, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,39-3,50 (м, 1H) 3,65 (д, J=7,08 Гц, 1H) 3,74 (д, J=9,03 Гц, 1H) 3,79 (с, 3H) 4,08 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,31 (дд, J=14,5, 4,76 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,53 (дд, J=14,5, 6,59 Гц, 1H) 5,00 (д, J=4,64 Гц, 1H) 5,26 (д, J=10,7 Гц, 1H) 5,51 (ушир.с, 1H) 7,18-7,35 (м, 5H) 7,74 (с, 1H)
10	206		1061	(400 МГц): 0,79 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,08 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,08 (д, J=6,59 Гц, 3H) 1,13 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,21 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,26-1,24 (м, 1H) 1,34 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,49-1,91 (м, 10H) 1,96 (дд,
15				J=14,77, 5,00 Гц, 1H) 2,03 (д, J=14,77 Гц, 1H) 2,15 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,36 (с, 3H) 2,40-2,47 (м, 1H) 2,49-2,71 (м, 9H) 2,84-2,88 (м, 2H) 2,88 (с, 3H) 3,07 (кв, J=7,00 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,3, 7,10 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,37-3,52 (м, 1H) 3,67 (д, J=7,20 Гц, 1H) 3,72 (д, J=10,8 Гц, 1H) 3,79 (с, 3H) 4,10 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,10 Гц, 1H) 4,32 (дд, J=14,4, 4,88 Гц, 1H) 4,52 (дд, J=14,4, 6,23 Гц, 1H) 4,99 (д, J=3,66 Гц, 1H) 5,27 (д, J=10,3 Гц, 1H) 5,41-5,47 (м, 1H) 7,18-7,36 (м, 5H) 7,74 (с, 1H)
20	207		1036	(400 МГц): 0,87 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,02 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,03 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,11 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,15 (д, J=8,30 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,26 (м, 1H) 1,19 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,20 (д, J=5,62 Гц, 3H) 1,24 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,38 (с, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,49-2,06 (м, 8H) 2,09 (д, J=14,65 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,35-2,70 (м, 10H) 2,83 (д, J=12,94 Гц, 1H) 2,88-2,96 (м, 1H) 3,00-3,12 (м, 1H) 3,05 (с, 3H) 3,14-3,21 (м, 2H) 3,24 (с, 3H) 3,26-3,52 (м, 5H) 3,28 (с, 3H) 3,68 (д, J=10,25 Гц, 1H) 3,72 (д, J=7,08 Гц, 1H) 3,74 (с, 1H) 4,09 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,91 (дд, J=10,99, 1,95 Гц, 1H) 4,96-5,01 (м, 1H)
25				5,90-5,94 (м, 1H)
30	208		1081	(400 МГц): 0,85 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,04 (т, J=6,84 Гц, 6H) 1,07 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,08 (д, J=6,83 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,20 (д, J=5,37 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,34 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,48-1,96 (м, 7H) 1,96-2,03 (м, 1H) 2,10 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,38-2,64 (м, 10H) 2,84 (д, J=14,9 Гц, 1H) 3,07 (кв, J=7,08 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,3, 2,93 Гц, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,37-3,51 (м, 2H) 3,66 (д, J=7,32 Гц, 1H) 3,69 (д, J=9,03 Гц, 1H) 3,78 (с, 1H) 4,07 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,08 Гц, 1H) 4,43 (дд, J=15,1, 7,08 Гц, 1H) 4,54 (дд, J=15,1, 6,35 Гц, 1H) 4,97 (д, J=3,66 Гц, 1H) 5,31 (д, J=9,03 Гц, 1H) 5,49-5,57 (м, 1H) 6,99 (дт, J=8,30, 1,22 Гц, 1H) 7,06 (дт, J=7,57, 1,22 Гц, 1H) 7,19-7,26 (м, 1H) 7,41 (дт, J=7,57, 1,71 Гц, 1H) 7,57 (с, 1H)
35	209		1093	(400 МГц): 0,79 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,03 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,08 (д, J=7,08 Гц, 6H) 1,13 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,17 (д, J=6,18 Гц, 3H) 1,21 (д, J=7,32 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,24-1,26 (м, 1H) 1,36 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,49-1,96 (м, 1H) 1,64-1,90 (м,
40				5H) 1,95-2,06 (м, 2H) 2,10 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,68 (м, 10H) 2,81-2,90 (м, 2H) 2,91 (с, 3H) 3,07 (кв, J=7,08 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,3, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,51 (м, 1H) 3,67 (д, J=7,08 Гц, 1H) 3,73 (д, J=8,79 Гц, 1H) 3,78 (с, 3H) 3,78 (с, 1H) 4,07 (кв, J=6,18 Гц, 1H) 4,27 (дд, J=14,1, 4,88 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,44 (дд, J=14,1, 5,98 Гц, 1H) 5,00 (д, J=3,66 Гц, 1H) 5,25 (д, J=9,52 Гц, 1H) 5,39 (с, 1H) 6,79-6,84 (м, 2H) 7,22-7,27 (м, 2H) 7,72 (с, 1H)
45	210		1001	(400 МГц): 0,89 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,02 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,08 (д, J=7,32 Гц, 6H) 1,13 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,14 (т, J=7,08 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,17-1,26 (м, 1H) 1,21 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,23 (д, J=5,62 Гц, 3H) 1,36 (с, 3H) 1,44 (с, 3H) 1,50-2,06 (м, 8H) 2,09 (д, J=14,89 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,70 (м, 10H) 2,79-2,91 (м, 2H) 2,92 (с, 3H) 3,07 (кв, J=6,59 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,01, 7,08 Гц, 1H) 3,21-3,32 (м, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,38-3,52 (м, 1H) 3,65 (д, J=7,08 Гц, 1H) 3,73 (д, J=9,03 Гц, 1H) 3,78 (с, 1H) 4,08 (кв, J=5,86 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,40 Гц, 1H) 5,10-5,17 (м, 1H) 5,31 (д,

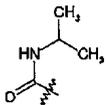
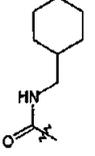
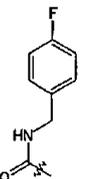
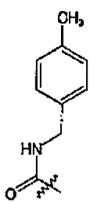
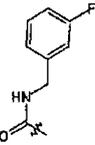
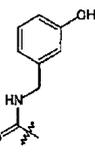
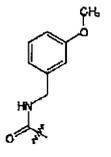
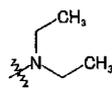
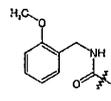
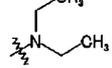
				J=10,01 Гц, 1H) 7,62 (с, 1H)
5	211		1015	(400 МГц): 0,90 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,02 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,08 (д, J=7,08 Гц, 6H) 1,11-1,22 (м, 13H) 1,16 (с, 3H) 1,21 (д, J=7,32 Гц, 3H) 1,23 (д, J=5,86 Гц, 3H) 1,36 (с, 3H) 1,43 (с, 3H) 1,50-2,06 (м, 8H) 2,09 (д, J=14,65 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,68 (м, 10H) 2,79-2,90 (м, 2H) 2,93 (с, 3H) 3,06 (кв, J=7,32 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,25, 7,32 Гц, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,37-3,52 (м, 1H) 3,67 (д, J=7,08 Гц, 1H) 3,72 (д, J=9,03 Гц, 1H) 3,75 (с, 1H) 3,87-3,98 (м, 1H) 4,07 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,88 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,98 (д, J=3,91 Гц, 1H) 5,37 (д, J=10,25 Гц, 1H) 7,61 (с, 1H)

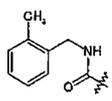
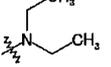
Таблица 5-4

Пример	R ^{29c}	R ^{2b}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
10	212		1069	(400 МГц): 0,88 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,02 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,08 (д, J=7,08 Гц, 6H) 1,13 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,26 (м, 1H) 1,17 (д, J=6,59 Гц, 3H) 1,21 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,23 (д, J=5,86 Гц, 3H) 1,36 (с, 3H) 1,43 (с, 3H) 1,50-2,05 (м, 19H) 2,09 (д, J=14,89 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,38-2,69
15				(м, 10H) 2,79-2,89 (м, 2H) 2,90 (с, 3H) 2,90-3,02 (м, 1H) 3,07 (кв, J=6,84 Гц, 1H) 3,12-3,20 (м, 2H) 3,27 (с, 3H) 3,37-3,51 (м, 1H) 3,67 (д, J=7,08 Гц, 1H) 3,72 (д, J=9,03 Гц, 1H) 3,78 (с, 1H) 4,07 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,98 (д, J=3,66 Гц, 1H) 5,15-5,24 (м, 1H) 5,32 (д, J=10,50 Гц, 1H) 7,61 (с, 1H)
20	213		1081	(400 МГц): 0,79 (т, J=7,20 Гц, 3H) 1,03 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,08 (д, J=7,08 Гц, 6H) 1,13 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,21 (д, J=7,32 Гц, 3H) 1,23 (д, J=9,03 Гц, 3H) 1,24-1,25 (м, 1H) 1,35 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,50-1,90 (м, 6H) 1,96-2,02 (м, 2H) 2,10 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,40-2,67 (м, 10H) 2,82-2,86 (м, 2H) 2,87 (с, 3H) 3,07 (кв, J=7,08 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,3, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,41-3,51 (м, 1H) 3,67 (д, J=7,32 Гц, 1H) 3,73 (д, J=9,28 Гц, 1H) 3,79 (с, 1H) 4,08 (кв, J=6,10 Гц, 1H) 4,27 (дд, J=14,8, 4,76 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,49 (дд, J=14,8, 6,47 Гц, 1H) 5,00 (д, J=3,17 Гц, 1H) 5,21 (д, J=9,28 Гц, 1H) 5,50-5,54 (м, 1H) 6,94-7,00 (м, 2H) 7,28-7,33 (м, 2H) 7,72 (с, 1H)
25	214		1077	(400 МГц): 0,80 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,03 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,08 (д, J=6,84 Гц, 6H) 1,13 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,27 Гц, 3H) 1,21 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,23-1,25 (м, 1H) 1,35 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,47-1,90 (м, 6H) 1,94-2,03 (м, 2H) 2,10 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,31 (с, 3H) 2,35 (с, 3H) 2,40-2,67 (м, 10H) 2,81-2,88 (м, 2H) 2,90 (с, 3H) 3,08 (кв, J=6,84 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,3, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,50 (м, 1H) 3,67 (д, J=7,32 Гц, 1H) 3,73 (д, J=9,03 Гц, 1H) 3,78 (с, 1H) 4,08 (кв, J=6,27 Гц, 1H) 4,29 (дд, J=14,3, 4,52 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,47 (дд, J=14,3, 6,10 Гц, 1H) 5,00 (д, J=3,17 Гц, 1H) 5,27 (д, J=9,77 Гц, 1H) 5,38 (с, 1H) 7,09 (д, J=7,81 Гц, 2H) 7,21 (д, J=7,81 Гц, 2H) 7,71 (с, 1H)
30				(400 МГц): 0,80 (т, J=7,20 Гц, 3H) 1,03 (т, J=7,20 Гц, 6H) 1,08 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,08 (д, 7,08 Гц, 3H) 1,13 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,21 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,24-1,25 (м, 1H) 1,35 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,51-1,90 (м, 6H) 1,95-2,02 (м, 2H) 2,10 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,40-2,69 (м, 10H) 2,82-2,86 (м,
35	215		1081	(400 МГц): 0,80 (т, J=7,20 Гц, 3H) 1,03 (т, J=7,20 Гц, 6H) 1,08 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,08 (д, 7,08 Гц, 3H) 1,13 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,21 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,24-1,25 (м, 1H) 1,35 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,51-1,90 (м, 6H) 1,95-2,02 (м, 2H) 2,10 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,40-2,69 (м, 10H) 2,82-2,86 (м,
40				2H) 2,87 (с, 3H) 3,07 (кв, J=7,08 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,3, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,39-3,51 (м, 1H) 3,67 (д, J=7,32 Гц, 1H) 3,71 (д, J=8,79 Гц, 1H) 3,80 (с, 1H) 4,08 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,30 (дд, J=14,9, 4,88 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,52 (дд, J=14,9, 6,59 Гц, 1H) 4,99 (д, J=3,42 Гц, 1H) 5,20 (д, J=9,52 Гц, 1H) 5,58 (с, 1H) 6,92 (м, 1H) 7,06 (м, 1H) 7,13 (д, J=7,57 Гц, 1H) 7,22-7,28 (м, 1H) 7,75 (с, 1H)
45	216		1077	(400 МГц): 0,80 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,03 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,08 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,08 (д, J=6,92 Гц, 3H) 1,13 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,21 (д, J=7,81 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,23-1,25 (м, 1H) 1,35 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,49-1,90 (м, 6H) 1,95-2,02 (м, 2H) 2,10 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,31 (с, 3H) 2,35 (с, 3H) 2,41-2,66 (м, 10H) 2,81-2,87 (м, 2H) 2,91 (с, 3H) 3,07 (кв, J=6,92 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,3, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,38-3,51 (м, 1H) 3,68 (д, J=7,08 Гц, 1H) 3,73 (д, J=8,79 Гц, 1H) 3,78 (с, 1H) 4,08 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,28 (дд, J=14,4, 4,64 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,48 (дд, J=14,4, 6,35 Гц, 1H) 5,00 (д, J=3,42 Гц, 1H) 5,28 (д, J=9,28 Гц, 1H) 5,36-5,39 (м, 1H) 7,04 (д,
				J=7,57 Гц, 1H) 7,11-7,20 (м, 3H) 7,74 (с, 1H)

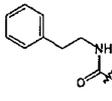
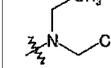
5	217			1093	(400 МГц): 0,80 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,03 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,08 (д, J=7,32 Гц, 3H) 1,08 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,13 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,59 Гц, 3H) 1,20 (д, J=7,81 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,23-1,25 (м, 1H) 1,35 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,50-1,90 (м, 6H) 1,95-2,01 (м, 2H) 2,10 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,40-2,68 (м, 10H) 2,81-2,88 (м, 2H) 2,89 (с, 3H) 3,07 (кв, J=6,84 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,1, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,51 (м, 1H) 3,67 (д, J=7,08 Гц, 1H) 3,73 (д, J=9,28 Гц, 1H) 3,79 (с, 3H) 3,79 (с, 1H) 4,08 (кв, J=6,59 Гц, 1H) 4,30 (дд, J=14,5, 4,76 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,51 (дд, J=14,5, 6,47 Гц, 1H) 4,99 (д, J=3,42 Гц, 1H) 5,26 (д, J=9,28 Гц, 1H) 5,45-5,48 (м, 1H) 6,77 (дд, J=8,18, 2,32 Гц, 1H) 6,88-6,93 (м, 2H) 7,20 (т, J=8,18 Гц, 1H) 7,73 (с, 1H)
10	218			1093	(400 МГц): 0,86 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,03 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,06 (д, J=7,81 Гц, 3H) 1,09 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,14 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,26 (м, 1H) 1,18 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,20 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,32 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,48-2,02

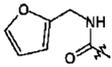
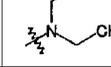
15					(м, 8H) 2,10 (д, J=14,65 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,66 (м, 10H) 2,78-2,86 (м, 2H) 2,83 (с, 3H) 3,06 (кв, J=6,84 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,25, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,37-3,52 (м, 2H) 3,66 (д, J=7,08 Гц, 1H) 3,70 (д, J=8,55 Гц, 1H) 3,74 (с, 1H) 4,06 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,34-4,49 (м, 3H) 4,98 (д, J=3,66 Гц, 1H) 5,38-5,51 (м, 2H) 6,83 (д, J=8,06 Гц, 1H) 6,87 (т, J=7,32 Гц, 1H) 7,18-7,31 (м, 2H) 7,73 (с, 1H)
----	--	--	--	--	---

Таблица 5-5

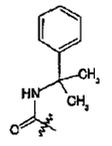
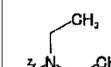
При-мер	R ^{29c}	R ^{2b}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
20			1077	(400 МГц): 0,76 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,03 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,08 (д, J=6,35 Гц, 6H) 1,13 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,26 (м, 1H) 1,19 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,20 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,24 (д, J=5,86 Гц, 3H) 1,36 (с, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,47-1,90 (м, 5H) 1,94-2,06 (м, 3H) 2,10 (д, J=14,65 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,35 (с, 3H) 2,39-2,70 (м, 10H) 2,79-2,87 (м, 2H) 2,93 (с, 3H) 3,07 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,25, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,36-3,52 (м, 2H) 3,68 (д, J=7,08 Гц, 1H) 3,73 (д, J=9,28 Гц, 1H) 3,79 (с, 1H) 4,08 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,29 (дд, J=14,4 Гц, 4,40 Гц,

25				1H) 4,42 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,56 (дд, J=14,40, 6,84 Гц, 1H) 5,00 (д, J=3,42 Гц, 1H) 5,21 (д, J=10,01 Гц, 1H) 5,30-5,38 (м, 1H) 7,08-7,15 (м, 3H) 7,25-7,29 (м, 1H) 7,71 (с, 1H)
----	--	--	--	---

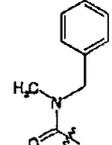
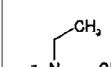
220			1077	(400 МГц): 0,86 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,02 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,07 (д, J=7,08 Гц, 6H) 1,13 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,26 (м, 1H) 1,17 (д, J=6,59 Гц, 3H) 1,20 (д, J=7,32 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,34 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,48-2,04 (м, 8H) 2,09 (д, J=14,89 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,38-2,67 (м, 10H) 2,78-2,87 (м, 4H) 2,88 (с, 3H) 3,06 (кв, J=6,84 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,25, 7,32 Гц, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,36-3,50 (м, 3H) 3,51-3,62 (м, 1H) 3,66 (д, J=7,08 Гц, 1H) 3,71 (д, J=9,28 Гц, 1H) 3,74 (с, 1H) 4,06 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,97 (д, J=3,42 Гц, 1H) 5,13-5,28 (м, 2H) 7,16-7,32 (м, 5H) 7,62 (с, 1H)
-----	---	---	------	---

221			1053	(400 МГц): 0,88 (т, J=7,57 Гц, 3H) 1,03 (т, J=7,32 Гц, 6H) 1,07 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,08 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,26 (м, 1H) 1,18 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,21 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,34 (с, 3H) 1,43 (с, 3H) 1,49-2,06
-----	---	---	------	---

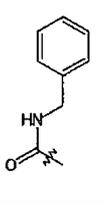
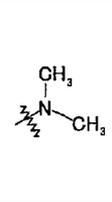
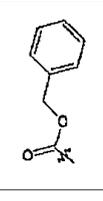
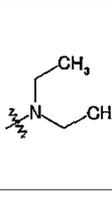
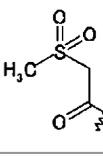
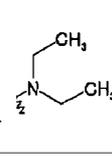
35				(м, 8H) 2,09 (д, J=14,89 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,38-2,66 (м, 10H) 2,79-2,86 (м, 2H) 2,84 (с, 3H) 3,06 (кв, J=7,08 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,01, 7,08 Гц, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,38-3,52 (м, 2H) 3,66 (д, J=7,08 Гц, 1H) 3,71 (д, J=8,55 Гц, 1H) 3,76 (с, 1H) 4,07 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,34 (дд, J=15,63, 5,13 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,08 Гц, 1H) 4,49 (дд, J=15,63, 6,10 Гц, 1H) 4,98 (д, J=3,66 Гц, 1H) 5,32-5,48 (м, 2H) 6,21-6,28 (м, 2H) 7,24-7,32 (м, 1H) 7,74 (с, 1H)
----	--	--	--	---

222			1091	(400 МГц): 0,79 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,04 (т, J=7,20 Гц, 6H) 1,07 (д, J=6,59 Гц, 3H) 1,08 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,21 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,23-1,25 (м, 1H) 1,36 (с, 3H) 1,43 (с, 3H) 1,50-1,92 (м, 6H) 1,96-2,02 (м, 2H) 2,10 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,40-2,68 (м, 10H) 2,82-2,89 (м, 2H) 2,94 (с, 3H) 3,06 (кв, J=6,84 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,1, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,51 (м, 1H) 3,66 (д, J=7,32 Гц, 1H) 3,77 (д, J=9,03 Гц, 1H) 3,80 (с, 1H) 4,10 (кв, J=6,10 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,32 Гц, 1H) 5,02 (д, J=3,91 Гц, 1H) 5,17 (д, J=9,77 Гц, 1H) 5,48 (с, 1H) 7,16-7,20 (м, 1H) 7,28-7,32 (м, 2H)
-----	---	---	------	---

45				7,47-7,50 (м, 2H) 7,67 (с, 1H)
----	--	--	--	--------------------------------

223			1077	(400 МГц): 0,94 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,03 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,07 (д, J=7,32 Гц, 3H) 1,14-1,25 (м, 16H) 1,16 (с, 3H) 1,33 (с, 3H) 1,44 (с, 3H) 1,48-1,87 (м, 6H) 1,92-2,01 (м, 2H) 2,10 (д, J=14,7 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,41-2,62 (м, 10H) 2,76-2,86 (м, 2H) 2,80 (с, 3H) 2,92 (с, 3H) 3,09 (кв, J=6,67 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,3, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,44-3,52 (м, 1H) 3,63 (с, 1H) 3,68 (д, J=6,80 Гц, 1H) 3,72 (д, J=8,40 Гц, 1H) 4,07 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,43 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,49 (д, J=15,1 Гц, 1H) 4,58 (д, J=15,1 Гц, 1H) 5,01 (д, J=3,66 Гц, 1H) 5,85 (дд, J=10,1, 3,05 Гц, 1H) 7,23-7,31 (м, 5H) 8,18 (с, 1H)
-----	---	---	------	--

5	224			1079	(400 МГц): 0,64 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,03 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,07 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,10 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,17-1,26 (м, 7H) 1,24 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,38 (с, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,47-1,83 (м, 5H) 1,99-2,06 (м, 3H) 2,10 (д, J=14,65 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,38-2,63 (м, 9H) 2,66-2,76 (м, 1H) 2,80-2,91 (м, 2H) 2,94 (с, 3H) 3,07 (кв, J=7,08 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,50, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,51 (м, 2H) 3,66 (д, J=7,08 Гц, 1H)
10	225			1113	3,73 (д, J=9,28 Гц, 1H) 3,87 (с, 1H) 4,08 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,08 Гц, 1H) 4,51 (дд, J=14,65, 3,42 Гц, 1H) 4,83-4,92 (м, 1H) 4,98-5,02 (м, 1H) 5,10 (дд, J=14,65, 6,59 Гц, 1H) 6,88-6,95 (м, 1H) 7,20-7,30 (м, 3H) 7,38 (д, J=7,08 Гц, 2H) 8,94 (с, 1H) (400 МГц): 0,71 (т, J=7,20 Гц, 3H) 1,05 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,06 (д, J=5,62 Гц, 3H) 1,07 (д, J=6,67 Гц, 3H) 1,12 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,17 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,18 (с, 3H) 1,21-1,25 (м, 7H) 1,35 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,46-1,54 (м, 1H) 1,65-2,13 (м, 8H) 2,29 (с, 6H) 2,36 (с, 3H) 2,41-2,65 (м, 10H) 2,79-2,87 (м, 2H) 2,92 (с, 3H) 3,06 (кв, J=6,67 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,1, 7,20 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,45-3,51 (м, 1H) 3,67 (д, J=7,08 Гц, 1H) 3,71 (д, J=8,79 Гц, 1H) 3,78 (с, 1H) 4,09 (кв, J=6,84 Гц, 1H) 4,34 (с, 1H) 4,42 (д, J=7,20 Гц, 1H) 4,77 (дд, J=14,4, 4,15 Гц, 1H) 4,99 (д, J=3,17 Гц, 1H) 5,03 (дд, J=14,4, 6,59 Гц, 1H) 5,22 (д, J=9,77 Гц, 1H) 5,51 (ушир.с, 1H) 7,37-7,57 (м, 4H) 7,75-7,89 (м, 3H) 8,07-8,11 (м, 1H)
15	Таблица 5-6				
	Пример	R ^{29c}	R ^{2b}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
20	226			1113	(400 МГц): 0,72 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,06 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,07 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,09 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,14 (д, J=7,32 Гц, 3H) 1,16 (д, J=7,32 Гц, 3H) 1,18 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,27-1,25 (м, 1H) 1,35 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,47-1,55 (м, 1H) 1,65-2,12 (м, 8H) 2,30 (с, 6H) 2,36 (с, 3H) 2,43-2,67 (м, 10H) 2,81-2,87 (м, 2H) 2,93 (с, 3H) 3,08 (кв, J=7,08 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,5, 7,08 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,50 (м, 1H) 3,67 (д, J=7,08 Гц, 1H) 3,73 (д, J=8,79 Гц, 1H) 3,81 (с, 1H) 4,09 (кв, J=7,32 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,08 Гц, 1H) 4,51 (дд, J=14,8, 5,25 Гц, 1H) 4,68 (дд, J=14,8, 6,35 Гц, 1H) 4,96-4,98 (м, 1H) 5,26 (д, J=10,0 Гц, 1H) 5,58-5,61 (м, 1H) 7,40-7,48 (м, 3H) 7,76-7,82 (м, 5H)
25	227			1064	(400 МГц): 0,89 (т, J=7,45 Гц, 3H) 1,03 (т, J=7,20 Гц, 6H) 1,06 (д, J=7,32 Гц, 3H) 1,11 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,13-1,25 (м, 13H) 1,15 (с, 3H) 1,33 (с, 3H) 1,44 (с, 3H) 1,51-1,59 (м, 1H) 1,61-2,12 (м, 8H) 2,28 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,67 (м, 10H) 2,77-2,85 (м, 2H) 2,83 (с, 3H) 3,08 (кв, J=6,84 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,1,
30					7,32 Гц, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,41-3,50 (м, 1H) 3,65 (д, J=7,32 Гц, 1H) 3,69 (д, J=8,79 Гц, 1H) 3,76 (с, 1H) 4,05 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,52 (дд, J=16,0, 5,00 Гц, 1H) 4,58 (дд, J=16,0, 5,37 Гц, 1H) 4,94 (д, J=3,66 Гц, 1H) 5,51 (д, J=8,54 Гц, 1H) 6,19 (т, J=5,13 Гц, 1H) 7,14 (дд, J=7,51, 4,88 Гц, 1H) 7,33 (д, J=7,51 Гц, 1H) 7,63 (тд, J=7,51, 1,79 Гц, 1H) 7,88 (с, 1H) 8,49 (д, J=4,88 Гц, 1H)
35	228			1064	(400 МГц): 0,80 (т, J=7,20 Гц, 3H) 1,04 (т, J=7,45 Гц, 6H) 1,07 (д, J=8,06 Гц, 6H) 1,13 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,43 Гц, 3H) 1,21 (д, J=6,84 Гц, 1H) 1,23 (д, J=6,10 Гц, 1H) 1,21-1,25 (м, 1H) 1,34 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,50-2,12 (м, 9H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,41-2,67 (м, 10H) 2,79-2,88 (м, 2H) 2,80 (с, 3H) 3,06 (кв, J=8,06 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,3, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,50 (м, 1H) 3,64 (д, J=7,60 Гц, 1H) 3,68 (д, J=8,80 Гц, 1H) 3,77 (с, 1H) 4,08 (кв, J=6,43 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,34 (дд, J=14,9, 5,13 Гц, 1H) 4,52 (дд, J=14,9, 6,35 Гц, 1H) 4,98-5,00 (м, 1H) 5,18 (д, J=10,3 Гц, 1H) 5,70-5,74 (м, 1H) 7,22-7,26 (м, 1H) 7,75 (с, 1H) 7,77 (дт, J=7,81, 1,95 Гц, 1H) 8,49 (дд, J=4,88, 1,95 Гц, 1H)
40					8,54 (д, J=1,95 Гц, 1H)
45	229			1064	(400 МГц): 0,80 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,04 (т, J=7,20 Гц, 6H) 1,08 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,09 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,14 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,18-1,25 (м, 10H) 1,36 (с, 3H) 1,44 (с, 3H) 1,53-2,11 (м, 9H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,41-2,70 (м, 10H) 2,82-2,87 (м, 2H) 2,88 (с, 3H) 3,08 (кв, J=6,84 Гц, 1H) 3,17 (дд, J=10,4, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,42-3,50 (м, 1H) 3,66 (д, J=7,32 Гц, 1H) 3,71 (д, J=9,03 Гц, 1H) 3,81 (с, 1H) 4,09 (кв, J=6,27 Гц, 1H) 4,31 (дд, J=15,8, 5,49 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,57 (дд, J=15,8, 6,47 Гц, 1H) 4,98 (д, J=2,93 Гц, 1H) 5,17 (д, J=9,77 Гц, 1H) 5,77-5,81 (м, 1H) 7,25-7,28 (м, 2H) 7,80 (с, 1H) 8,52 (дд, J=4,52, 1,59 Гц, 1H)

5	230			1035	(400 МГц): 0,79 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,07 (д, J=7,57 Гц, 6H) 1,08 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,18 (с, 3H) 1,20 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,20 (д, J=5,37 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,35 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,47-1,60 (м, 1H) 1,62-1,93 (м, 5H) 1,96 (дд, J=14,9, 5,13 Гц, 1H) 2,03 (д, J=14,9, 1H) 2,15 (д, J=14,6 Гц, 1H) 2,26 (с, 6H) 2,30 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,35-2,69 (м, 6H) 2,82 (д, J=14,6 Гц, 1H) 2,88 (с, 3H)
10	231			1064	(400 МГц): 0,35-0,40 (м, 0,8H) 0,91-0,96 (м, 2,2H) 1,03 (т, J=7,08 Гц, 6H) 1,06 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,11 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,13 (д, J=8,06 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,16-1,26 (м, 10H) 1,31-1,43 (м, 6H) 1,63-1,85 (м, 6H) 1,93-2,05 (м, 3H) 2,10 (д, J=14,7 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,61 (м, 10H) 2,75-2,90 (м, 5H) 2,99-3,05 (м, 1H) 3,17 (дд, J=10,3, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,51 (м, 1H) 3,64-3,77 (м, 2H) 3,67 (с, 1H) 4,07 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,32 Гц, 1H) 5,00 (м, 1H) 5,12-5,24 (м, 2H) 5,48-5,52 (м, 0,35H) 5,66-5,69 (м, 0,65H) 7,23-7,40 (м, 5H) 7,93 (с, 0,35H) 8,09 (с, 0,65H)
15	232			1050,7	(600 МГц): 0,91 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,00-1,04 (м, 6H) 1,07 (д, J=7,79 Гц, 3H) 1,13-1,18 (м, 12H) 1,19 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,20-1,25 (м, 1H) 1,23 (д, J=6,42 Гц,
20					3H) 1,38 (с, 3H) 1,44 (с, 3H) 1,50-1,56 (м, 1H) 1,62-1,67 (м, 1H) 1,74-1,83 (м, 3H) 1,90-1,96 (м, 2H) 1,98-2,02 (м, 1H) 2,09 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,66 (м, 10H) 2,77-2,85 (м, 2H) 2,91 (с, 3H) 3,05 (кв, J=6,88 Гц, 1H) 3,15-3,20 (м, 1H) 3,20 (с, 3H) 3,27 (с, 3H) 3,41 (ушир.с, 1H) 3,44-3,50 (м, 1H) 3,67-3,71 (м, 3H) 3,88-3,97 (м, 2H) 4,03-4,08 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,95-4,96 (м, 1H) 5,62-5,65 (м, 1H) 9,29 (ушир.с, 1H)

Пример 191

25 Соединение (14 мг), представленное в таблице 5, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования деацетилированного соединения (20 мг), полученного в примере 190, стадия (3), в качестве исходного вещества.

Пример 192

30 (1) Соединение (245 мг), полученное в примере 190, стадия (1), растворяли в хлористом метиле (2 мл), к раствору добавляли триэтиламин (25 мкл), при охлаждении на льду к смеси добавляли метансульфонилхлорид (6,9 мкл), и перемешивали полученную смесь при той же температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, разделяли слои, и экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (изопропиловый эфир/метанол/ триэтиламин = 9/1/1) с получением метансульфонильного соединения (22 мг).

40 (2) Соединение (10 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (6), и в примере 11, путем использования соединения (21 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 193

45 (1) Соединение (30 мг), полученное в примере 190, стадия (1), и 4-диметиламинопиридин (1 мг) растворяли в хлороформе (1 мл), к раствору добавляли триэтиламин (15 мкл) и метилсульфамоилхлорид (12 мг), и перемешивали полученную смесь при 70°C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия и этилацетат, разделяли слои, и экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным

хлоридом натрия, затем сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол = 10/1) с получением метилсульфамойльного соединения (23 мг).

5 (2) Соединение (8 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (6), и в примере 11, путем использования соединения (23 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 194

10 (1) Соединение (50 мг), полученное в примере 190, стадия (1), и 3-фенилпропиональдегид (10 мкл) растворяли в хлороформе (1 мл), к раствору добавляли уксусную кислоту (18 мкл) и цианоборгидрид натрия (13 мг), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над
15 безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 20/1/0,1) с получением фенилпропильного соединения (20 мг).

20 (2) Соединение со снятой защитой (17 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (47 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Соединение (24 мг), представленное в таблице 5, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (33 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

25 Пример 195

Соединение (43 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 194, стадия (1), в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (70 мг), полученного в примере 190, стадия (1), и пропиональдегида (24 мкл) в качестве исходных веществ.

30 Пример 196

(1) Соединение (2,0 г), полученное в примере 190, стадия (1), растворяли в пиридине (23,4 мл), к раствору при комнатной температуре добавляли бис(4-нитрофенил)карбонат (1,08 г), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный гидрокарбонат
35 натрия, и разделяли слои. Затем органический слой дважды промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия и однократно 0,75% водным гидроксидом натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, полученный остаток растворяли в пиридине (20 мл), к раствору при комнатной температуре добавляли бис(4-нитрофенил)карбонат (542
40 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Затем органический слой однократно промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия и дважды насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали
45 в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/ацетон = 90/10→34/66) с получением карбаматного соединения (2,28 г).

(2) Соединение (100 мг), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в

тетрагидрофуране (0,5 мл), к раствору при комнатной температуре добавляли циклопропилметиламин (17,2 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 45 минут. К реакционной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, разделяли слои, и дважды промывали органический слой насыщенным водным гидрокарбонатом натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением мочевинового соединения (91,5 мг).

(3) Соединение (67,9 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (6), и в примере 11, путем использования соединения (91,5 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

Пример 197

Соединение (38 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 194, стадия (1), в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (70 мг), полученного в примере 190, стадия (1), и 3-(хинолин-4-ил)пропаналя (20 мг), полученного описанным в литературе способом (Journal of Medicinal Chemistry, 1998, vol. 41, No. 21, p. 4080) в качестве исходных веществ.

Пример 198

(1) Соединение (87 мг), полученное в примере 190, стадия (1), растворяли в толуоле (2 мл), и добавляли к раствору бензилизоцианат (14 мкл). К смеси при охлаждении на льду добавляли 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (4,7 мкл), полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, разделяли слои, и экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 20/1/0,1) с получением бензилмочевинового соединения (62 мг).

(2) Соединение со снятой защитой (55 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (62 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Соединение (20 мг), представленное в таблице 5, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (55 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

Пример 199

(1) 3-Фенилпропионовую кислоту (12 мг) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл), и при охлаждении на льду к раствору добавляли триэтиламин (12 мкл) и изобутилхлороформиат (11 мкл). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа, а затем к реакционной смеси при -78°C по каплям медленно добавляли раствор соединения, полученного в примере 190, стадия (1), в тетрагидрофуране (1 мл). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем к реакционной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом, объединенный органический слой промывали насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/

метанол/28% водный аммиак = 20/1/0,1) с получением фенилпропионамидного соединения (22 мг).

(2) Соединение (15 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (6), и в примере 11, путем использования соединения (22 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 200

Соединение (35 мг), представленное в таблице 5, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (50 мг), полученного в примере 198, стадия (2), и соединения (48 мг), полученного в справочном примере 2, в качестве исходных веществ.

Пример 201

Соединение (35 мг), представленное в таблице 5, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (60 мг), полученного в примере 198, стадия (2), и соединения (46 мг), полученного в справочном примере 4, в качестве исходных веществ.

Пример 202

Соединение (60 мг), представленное в таблице 5, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (60 мг), полученного в примере 198, стадия (2), и соединения (51 мг), полученного в справочном примере 3, в качестве исходных веществ.

Пример 203

Соединение (45 мг), представленное в таблице 5, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (60 мг), полученного в примере 198, стадия (2), и соединения (46 мг), полученного в справочном примере 1, в качестве исходных веществ.

Пример 204

Соединение (49 мг), представленное в таблице 5, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (60 мг), полученного в примере 198, стадия (2), и соединения (51 мг), полученного в справочном примере 5, в качестве исходных веществ.

Пример 205

Соединение (58 мг), представленное в таблице 5, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (70 мг), полученного в примере 198, стадия (2), и соединения (24 мг), полученного в справочном примере 98, в качестве исходных веществ.

Пример 206

Соединение (36 мг), представленное в таблице 5, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (50 мг), полученного в примере 198, стадия (2), и соединения (14 мг), полученного в справочном примере 99, в качестве исходных веществ.

Пример 207

(1) Соединение (99 мг), представленное формулой (A) и полученное в примере 1, стадия (5), растворяли в 1-метил-2-пирролидиноне (1 мл), к раствору добавляли соединение (119 мг), полученное в справочном примере 96, и 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен (169 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли дистиллированную воду и этилацетат, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с

получением циклизированного соединения (170 мг).

(2) Соединение (7,7 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (170 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

5 **Пример 208**

Соединение (46 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 198, стадия (1), в примере 2, стадия (2), и в примере 129, стадия (3), путем использования соединения (300 мг), полученного в примере 190, стадия (1), и 2-фторбензилизоцианата (55 мкл) в качестве исходных веществ.

10 **Пример 209**

Соединение (19 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 198, стадия (1), в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (300 мг), полученного в примере 190, стадия (1), и 4-метоксибензилизоцианата (66 мкл) в качестве исходных веществ.

15 **Пример 210**

Соединение (56 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 198, стадия (1), в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (300 мг), полученного в примере 190, стадия (1), и этилизоцианата (99 мкл) в качестве исходных веществ.

20 **Пример 211**

Соединение (74 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 198, стадия (1), в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (300 мг), полученного в примере 190, стадия (1), и изопропилизоцианата (123 мкл) в качестве исходных веществ.

25 **Пример 212**

Соединение (70 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 198, стадия (1), в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (300 мг), полученного в примере 190, стадия (1), и циклогексанметилизотиоцианата (178,3 мкл) в качестве исходных веществ.

30 **Пример 213**

(1) Соединение со снятой защитой (122 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 198, стадия (1), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (300 мг), полученного в примере 190, стадия (1), и 4-фторбензилизоцианата (59 мкл) в качестве исходных веществ.

35 (2) Соединение (32 мг), представленное в таблице 5, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (51 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 214

40 (1) Соединение со снятой защитой (122 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 198, стадия (1), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (301 мг), полученного в примере 190, стадия (1), и 4-метилбензилизоцианата (65 мкл) в качестве исходных веществ.

45 (2) Соединение (33 мг), представленное в таблице 5, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (52 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 215

(1) Соединение со снятой защитой (196 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 198, стадия (1), и в примере 2, стадия (2), путем использования

соединения (300 мг), полученного в примере 190, стадия (1), и 3-фторбензилизотиоцианата (59 мкл) в качестве исходных веществ.

5 (2) Соединение (29 мг), представленное в таблице 5, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (50 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 216

10 (1) Соединение со снятой защитой (167 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 198, стадия (1), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (300 мг), полученного в примере 190, стадия (1), и 3-метилбензилизотиоцианата (65 мкл) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (31 мг), представленное в таблице 5, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (50 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 217

15 (1) Соединение со снятой защитой (167 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 198, стадия (1), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (300 мг), полученного в примере 190, стадия (1), и 3-метоксибензилизотиоцианата (66 мкл) в качестве исходных веществ.

20 (2) Соединение (30 мг), представленное в таблице 5, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (50 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 218

25 Соединение (113 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 198, стадия (1), в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (300 мг), полученного в примере 190, стадия (1), и 2-метоксибензилизотиоцианата (192 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 219

30 Соединение (39 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 198, стадия (1), в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (300 мг), полученного в примере 190, стадия (1), и 2-метилбензилизотиоцианата (173 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 220

35 Соединение (57 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 198, стадия (1), в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (300 мг), полученного в примере 190, стадия (1), и фенэтилизотиоцианата (173 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 221

40 Соединение (42 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 198, стадия (1), в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (300 мг), полученного в примере 190, стадия (1), и фурфурилизотиоцианата (134 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 222

45 Соединение (35 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 196, стадия (2), в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 196, стадия (1), и 2-фенилпропан-2-амин (29 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 223

(1) Соединение (100 мг), полученное в примере 196, стадия (1), растворяли в пиридине

(1 мл), к раствору при комнатной температуре добавляли N-метил-1-фенилметанамин (26 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 4,5 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол/28% водный аммиак = 13/1/0,1) с получением мочевинового соединения (81,4 мг).

(2) Соединение (42 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (81 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 224

(1) Соединение (100 мг), полученное в примере 190, стадия (1), растворяли в толуоле (2 мл), к раствору добавляли 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (2,7 мг), бензилизотиоцианат (31,4 мкл) и пиридин (19,2 мкл), и перемешивали полученную смесь при 50°C в течение 1 часа и при 60°C в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли дистиллированную воду и этилацетат, разделяли слои, и концентрировали органический слой в условиях пониженного давления с получением тиомочевинового соединения (147 мг).

(2) Соединение (25 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (6), и в примере 11, путем использования соединения (147 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 225

Соединение (38 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 223, стадия (1), в примере 4, стадия (6), и в примере 11, путем использования соединения (150 мг), полученного в примере 196, стадия (1), и нафталин-1-илметанамина (44 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 226

Соединение (17 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 223, стадия (1), в примере 4, стадия (6), и в примере 11, путем использования соединения (150 мг), полученного в примере 196, стадия (1), и нафталин-2-илметанамина гидрохлорида (58 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 227

Соединение (54 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 223, стадия (1), в примере 4, стадия (6), и в примере 11, путем использования соединения (150 мг), полученного в примере 196, стадия (1), и пиридин-2-илметанамина (46 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 228

Соединение (41 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 223, стадия (1), в примере 4, стадия (6), и в примере 11, путем использования соединения (150 мг), полученного в примере 196, стадия (1), и пиридин-3-илметанамина (45 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 229

Соединение (36 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 223, стадия (1), в примере 4, стадия (6), и в примере 11, путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 196, стадия (1), и пиридин-4-илметанамина (30 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 230

Соединение (65 мг), представленное в таблице 5, получали тем же способом, что и описанный в примере 129, стадия (3), путем использования соединения (78 мг), полученного в примере 198, стадия (2), и N,N,N'-триметилэтан-1,2-диамина (33 мкл) в

качестве исходных веществ.

Пример 231

(1) Соединение (200 мг), полученное в примере 190, стадия (1), растворяли в тетрагидрофуране (2 мл), к раствору добавляли пиридин (58 мкл) и бензилхлороформат (68 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли дистиллированную воду и этилацетат, и разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным водным хлоридом натрия, а затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол/28% водный аммиак = 8/1/0,1) с получением бензилкарбаматного соединения (191 мг).

(2) Соединение со снятой защитой (156 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (186 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Соединение (65 мг), представленное в таблице 5, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (60 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

Пример 232

(1) Соединение (100 мг), полученное в примере 190, стадия (1), растворяли в диметилформамиде (2 мл), к раствору добавляли 4-диметиламинопиридин (29 мг), триэтиламин (66 мкл), гидроксibenзотриазол (55 мг), метансульфонилуксусную кислоту (49 мг) и N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (68 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор хлорида аммония, и разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия и насыщенным водным хлоридом натрия, затем сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 100/1/0,1 → 5/1/0,1) с получением амидного соединения (102 мг).

(2) Соединение (43,2 мг), представленное в таблице 5, получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (6), и в примере 11, путем использования соединения (102 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 233: Синтез соединения формулы (C), где R представляет собой (диметиламино)метиленаминогруппу

(1) Соединение (80 мг), полученное в примере 190, стадия (1), и 4-диметиламинопиридин (58 мг) растворяли в диметилформамиде (1 мл), к раствору добавляли диметилсульфамоилхлорид (55 мг), и перемешивали полученную смесь при 75°C в течение 10 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, разделяли слои, и экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (изопропиловый эфир/метанол/триэтиламин = 9/1/1) с получением диметиламидинового соединения (55 мг).

(2) Указанное в заголовке соединение (30 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (6), и в примере 11, путем использования соединения (55 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

МС (ESI) $m/z = 985 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0,85 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,00 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,02 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,03 (д, $J=6,1$ Гц, 3H), 1,11 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,15 (с, 3H), 1,18 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,22 (д, $J=6,1$ Гц, 3H), 1,24 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,48-1,65 (м, 5H), 1,77 (дд, $J=14,7, 1,9$ Гц, 1H), 1,84-2,02 (м, 4H), 2,08 (д, $J=14,9$ Гц, 1H), 2,25 (с, 6H), 2,33 (с, 3H), 2,36-2,62 (м, 9H), 2,72-2,85 (м, 7H), 2,91-3,01 (м, 2H), 3,07-3,15 (м, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 3,38-3,46 (м, 2H), 3,70 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,80 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,13 (кв, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,33 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,01 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 5,21 (дд, $J=10,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H)

Примеры 234-330

Ниже представлены способы получения соединений, представленных формулой (I), с определенным в таблице 6 значением R^{1b} .

Формула (I)

Формула 38

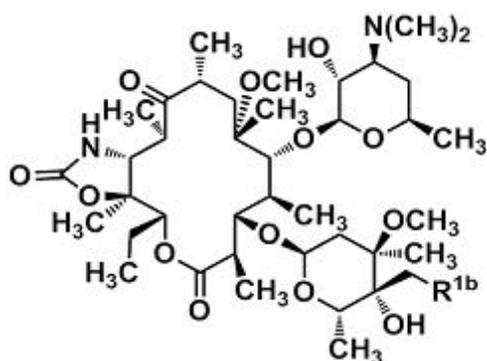
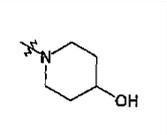
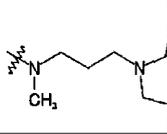
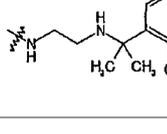
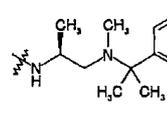
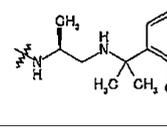


Таблица 6-1

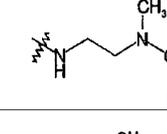
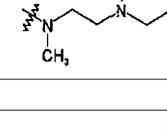
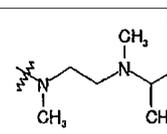
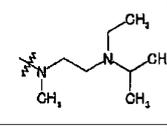
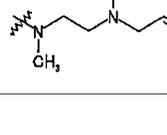
Пример	R^{1b}	ESI MS (M+H)	^1H -ЯМР, CDCl_3 , δ (м.д.)
234		827,8	(500 МГц): 0,86 (т, $J=7,40$ Гц, 3H) 1,04-1,26 (м, 25H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,46-1,58 (м, 1H) 1,62-2,09 (м, 12H) 2,16-2,39 (м, 4H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,48 (м, 1H) 2,50-2,65 (м, 3H) 2,77-2,92 (м, 4H) 2,96 (с, 3H) 3,11-3,21 (м, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,41-3,51 (м, 1H) 3,64 (д, $J=7,40$ Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,79 (д, $J=8,50$ Гц, 1H) 4,10 (м, 1H) 4,40 (д, $J=7,40$ Гц, 1H) 4,99 (д, $J=4,94$ Гц, 1H) 5,10 (дд, $J=10,70, 2,19$ Гц, 1H) 5,78 (с, 1H)
235		902,6	(600 МГц): 0,86 (т, $J=7,34$ Гц, 3H) 1,08 (д, $J=7,79$ Гц, 3H) 1,09-1,25 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-1,54 (м,
236		888,6	1H) 1,63-2,08 (м, 10H) 2,29 (с, 6H) 2,32 (с, 3H) 2,39-2,70 (м, 4H) 2,79-2,91 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,15-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,39-3,49 (м, 6H) 3,64 (д, $J=7,34$ Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,79 (д, $J=8,25$ Гц, 1H) 4,05-4,16 (м, 1H) 4,40 (д, $J=7,34$ Гц, 1H) 4,99 (д, $J=5,04$ Гц, 1H) 5,08-5,14 (м, 1H) 5,77 (с, 1H)
237		902,6	(600 МГц): 0,86 (т, $J=7,34$ Гц, 3H) 0,91-0,94 (м, 3H) 1,07 (д, $J=7,34$ Гц, 3H) 1,11 (д, $J=7,34$ Гц, 3H) 1,13-1,26 (м, 16H) 1,28-1,35 (м, 1H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-1,98 (м, 9H) 2,01-2,08 (м, 2H) 2,29 (с, 6H) 2,33 (с, 3H) 2,39-2,47 (м, 1H) 2,49-2,64 (м, 3H) 2,78-2,90 (м, 3H) 2,96 (с,
			3H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,29 (с, 3H) 3,41-3,50 (м, 3H) 3,62-3,65 (м, 1H) 3,68 (с, 1H) 3,79 (д, $J=8,71$ Гц, 1H) 4,08-4,13 (м, 1H) 4,38-4,41 (м, 1H) 4,96-5,00 (м, 1H) 5,08-5,13 (м, 1H) 5,76 (с, 1H)

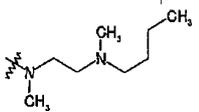
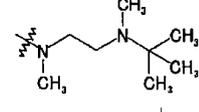
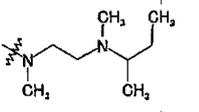
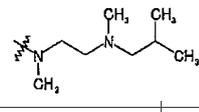
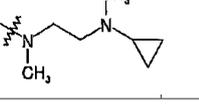
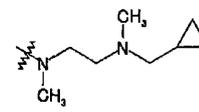
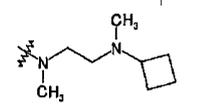
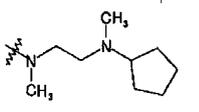
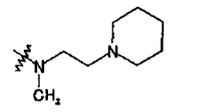
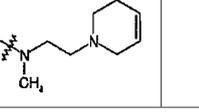
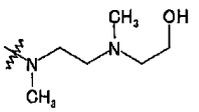
5	238		886,6	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,16 (д, J=15,59 Гц, 3H) 1,16 (д, J=2,75 Гц, 3H) 1,05-1,27 (м, 16H) 1,37 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,55 (ушир.с, 10H) 1,93-2,08 (м, 3H) 2,29 (ушир.с, 6H) 2,39-2,47 (м, 1H) 2,50-2,57 (м, 1H) 2,74-2,91 (м, 7H) 2,96 (с, 3H) 3,15-3,20 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,38-3,46 (м, 2H) 3,63 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,68 (с, 1H) 3,78-3,80 (м, 1H) 4,08-4,12 (м, 1H) 4,39 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,98 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,09-5,12 (м, 1H) 5,77 (с, 1H)
	239		941,6	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,07 (д, J=7,79 Гц, 3H) 1,09-1,17 (м, 12H) 1,18-1,25 (м, 7H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-1,56 (м, 1H) 1,64-2,07 (м, 12H) 2,29 (с, 6H) 2,33 (с, 3H) 2,35-2,58 (м, 7H) 2,79-2,91 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,14-3,20 (м, 1H) 3,25-3,32 (м, 4H) 3,35-3,46 (м, 3H) 3,63 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,68 (с, 1H) 3,78 (д, J=7,79 Гц, 1H) 4,10 (д, J=6,42 Гц, 1H) 4,39 (д, J=6,88 Гц, 1H) 4,98 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,08-5,13 (м, 1H) 5,77 (с, 1H)
10	240		993,7	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,07 (д, J=7,79 Гц, 3H) 1,09-1,23 (м, 19H) 1,37 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,72 (с, 6H)

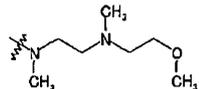
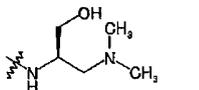
15				1,46-1,97 (м, 7H) 2,00-2,04 (м, 1H) 2,24-2,32 (м, 9H) 2,38-2,44 (м, 1H) 2,50-2,58 (м, 1H) 2,59-2,66 (м, 2H) 2,79-2,91 (м, 3H) 2,95 (с, 3H) 3,14-3,19 (м, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,39-3,42 (м, 1H) 3,44-3,51 (м, 1H) 3,63 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,78 (д, J=7,79 Гц, 1H) 3,87 (с, 3H) 4,18 (д, J=6,42 Гц, 1H) 4,39 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,97 (д, J=4,13 Гц, 1H) 5,09-5,13 (м, 1H) 5,76 (с, 1H) 6,89-6,94 (м, 2H) 7,21-7,26 (м, 2H)
	241		021,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,40 Гц, 3H) 0,91 (д, J=5,76 Гц, 3H) 1,06-1,16 (м, 12H) 1,16-1,28 (м, 10H) 1,37 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,44 (с, 6H) 1,48-2,04 (м, 10H) 2,10-2,21 (м, 5H) 2,29 (с, 6H) 2,38-2,58 (м, 3H) 2,61-2,71 (м, 1H) 2,78-2,92 (м, 2H) 2,96 (с, 3H) 3,10 (д, J=13,44 Гц, 1H) 3,15-3,21 (м, 1H) 3,31 (с, 3H) 3,37-3,42 (м, 1H) 3,45-3,54 (м, 1H) 3,66-3,71 (м, 2H) 3,74-3,84 (м, 4H) 4,15-4,21 (м, 1H) 4,44 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,98 (ушир.с, 1H) 5,12 (дд, J=10,56, 2,33 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H) 6,85-6,92 (м, 2H) 7,18-7,23 (м, 1H) 7,42 (д, J=7,40 Гц, 1H)
20	242		1007,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,40 Гц, 3H) 0,95 (д, J=6,31 Гц, 3H) 1,05-1,27 (м, 22H) 1,37 (с, 3H) 1,39-1,43 (м, 3H) 1,46-1,57 (м, 7H) 1,59-1,65 (м, 1H) 1,69-2,07 (м, 8H) 2,14-2,23 (м, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,30-2,66 (м, 5H) 2,79-2,91 (м, 3H)

25				2,95 (с, 3H) 3,14-3,20 (м, 1H) 3,29 (с, 3H) 3,38-3,44 (м, 1H) 3,45-3,52 (м, 1H) 3,64 (д, J=7,13 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,78 (д, J=8,23 Гц, 1H) 3,88 (с, 3H) 4,16-4,23 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,98 (д, J=3,84 Гц, 1H) 5,08-5,14 (м, 1H) 5,77 (с, 1H) 6,89-6,96 (м, 2H) 7,19-7,25 (м, 2H)
----	--	--	--	--

Таблица 6-2

Пример	R ^b	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)	
30	243		873,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,27 Гц, 3H) 1,05-1,28 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-2,08 (м, 8H) 2,22 (с, 6H) 2,23 (с, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,33-2,47 (м, 4H) 2,49-2,59 (м, 1H) 2,64-2,73 (м, 2H) 2,79-2,92 (м, 3H) 2,95 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,15, 7,40 Гц, 1H) 3,29 (с, 3H) 3,49-3,58 (м, 1H) 3,64 (д, J=7,68 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,79 (д, J=7,95 Гц, 1H) 4,24 (д, J=6,58 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,39 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,70, 2,19 Гц, 1H) 5,78 (с, 1H)
35	244		915,7	(500 МГц): 0,83-0,90 (м, 6H) 1,05-1,29 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,43-2,13 (м, 12H) 2,23 (с, 3H) 2,26-2,65 (м, 16H) 2,77-2,92 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,51 (м, 1H) 3,66 (д, J=7,26 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,77 (д, J=8,41 Гц, 1H) 4,09 (кв, J=6,50 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,20 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,70, 2,29 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
40	245		915,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,45 Гц, 3H) 0,99 (м, 6H) 1,05-1,26 (м, 22H) 1,36-1,41 (м, 6H) 1,52 (м, 1H) 1,62-1,92 (м, 5H) 1,93-2,05 (м, 2H) 2,11 (д, J=14,91 Гц, 1H) 2,21 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,35-2,63 (м, 6H) 2,77-2,93 (м, 4H) 2,96 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,51 (м, 1H) 3,66 (д, J=7,26 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,77 (д, J=8,41 Гц, 1H) 4,09 (кв, J=6,50 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,20 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,70, 2,29 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
45	246		829,7	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,94-1,26 (м, 31H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-2,08 (м, 9H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,59 (м, 7H) 2,78-2,99 (м, 7H) 3,15-3,20 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,50 (м, 1H) 3,65 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,78 (д, J=8,71 Гц, 1H) 4,08 (кв, J=6,11 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,58 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,55, 2,29 Гц, 1H) 5,76 (с, 1H)
	247		913,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,45 Гц, 3H) 1,06-1,27 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,46-2,14 (м, 9H) 2,24 (с, 3H) 2,30 (с, 6H) 2,33 (с, 3H) 2,35-2,67 (м, 6H) 2,77-2,92 (м, 3H)

			2,96 (с, 3H) 2,97-3,08 (м, 2H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,51 (м, 1H) 3,66 (д, J=7,26 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,78 (д, J=8,79 Гц, 1H) 4,09 (кв, J=6,50 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,59 Гц, 1H) 5,08-5,20 (м, 3H) 5,77 (с, 1H) 5,81-5,92 (м, 1H)	
5	248		929,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,26 Гц, 3H) 0,90 (т, J=7,26 Гц, 3H) 1,03-1,48 (м, 32H) 1,48-2,05 (м, 8H) 2,11 (д, J=14,52 Гц, 1H) 2,23 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,31-2,67 (м, 7H) 2,77-2,91 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,51 (м, 1H) 3,66 (д, J=7,26 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,77 (д, J=8,79 Гц, 1H) 4,09 (кв, J=6,50 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,20 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,51, 2,48 Гц, 1H) 5,76(с, 1H)
10	249		929,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,03-1,26 (м, 31H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,46-1,94 (м, 8H) 1,97-2,02 (м, 2H) 2,08 (д, J=14,53 Гц, 1H) 2,22 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,33 (с, 3H) 2,37-2,57 (м, 4H) 2,77-2,92 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,14-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,42-3,52 (м, 1H) 3,65 (д, J=7,40 Гц, 1H) 3,67-3,72 (м, 1H) 3,78 (д, J=8,78 Гц, 1H) 4,07 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,99 (дд, J=4,25, 2,06 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,56, 2,33 Гц, 1H) 5,76 (с, 1H)
15	250		929,8	(500 МГц): 0,83-0,97 (м, 9H) 1,06-1,27 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-2,13 (м, 11H) 2,21 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,63 (м, 7H) 2,76-2,92 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,15, 7,40 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,42-3,51 (м, 1H) 3,66 (д, J=6,31 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,78 (д, J=8,78 Гц, 1H) 4,08 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,39 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,56, 2,33 Гц, 1H) 5,76 (с, 1H)
15	251		929,7	(600 МГц): 0,83-0,91 (м, 9H) 1,04-1,27 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,44-2,12 (м, 12H) 2,19 (с, 3H) 2,30 (ушир.с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,37-2,65 (м, 6H) 2,78-2,91 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,15-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,41-3,50 (м, 1H) 3,61-3,66 (м, 1H) 3,67-3,70 (м, 1H) 3,75-3,81 (м, 1H) 4,05-4,13 (м, 1H) 4,38-4,43 (м, 1H) 4,96-5,01 (м, 1H) 5,07-5,15 (м, 1H) 5,76 (с, 1H)
20	252		913,7	(500 МГц): 0,38-0,47 (м, 4H) 0,86 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,04-1,28 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,47-2,11 (м, 12H) 2,30 (ушир.с, 6H) 2,33 (с, 3H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,67 (м, 6H) 2,77-2,91 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,15-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,42-3,51 (м, 1H) 3,65 (д, J=7,13 Гц, 1H) 3,67-3,70 (м, 1H) 3,77 (д, J=8,50 Гц, 1H) 4,07 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,66 Гц, 1H) 5,11
				(дд, J=10,70, 2,19 Гц, 1H) 5,76 (с, 1H)
Таблица 6-3				
25	Пример	R ^{1b}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
	253		927,7	(600 МГц): 0,09-0,12 (м, 2H) 0,47-0,54 (м, 2H) 0,83-0,88 (м, 4H) 1,05-1,26 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,47-2,05 (м, 9H) 2,13 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,23-2,33 (м, 10H) 2,35 (с, 3H) 2,40-2,67 (м, 6H) 2,77-2,91 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,15-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,44-3,51 (м, 1H) 3,66 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,77 (д, J=8,25 Гц, 1H) 4,10 (кв, J=6,27 Гц, 1H) 4,41 (д, J=6,88 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,13 Гц, 1H) 5,08-5,15 (м, 1H) 5,76 (с, 1H)
30	254		927,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,06-1,26 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,39-1,42 (м, 3H) 1,47-2,17 (м, 20H) 2,29 (с, 6H) 2,32-2,35 (м, 3H) 2,40-2,64 (м, 4H) 2,75-2,92 (м, 4H) 2,96 (с, 3H) 3,15-3,22 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,42-3,51 (м, 1H) 3,66 (д, J=7,40 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,78 (д, J=8,50 Гц, 1H) 4,09 (кв, J=6,22 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,66 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,70, 2,19 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
35	255		941,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,27 Гц, 3H) 1,04-1,28 (м, 22H) 1,33-2,15 (м, 23H) 2,23 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,33 (с, 3H) 2,38-2,92 (м, 10H) 2,96 (с, 3H) 3,15-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,50 (м, 1H) 3,65 (д, J=7,40 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,77 (д, J=7,95 Гц, 1H) 4,08 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,11 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,70, 2,19 Гц, 1H) 5,76 (с, 1H)
	256		927,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,04-1,26 (м, 22H) 1,37 (с, 3H) 1,39-2,05 (м, 20H) 2,13 (д, J=14,81 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,31-2,67 (м, 10H) 2,76-2,91 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,15, 7,13 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,44-3,53 (м, 1H) 3,64-3,72 (м, 2H) 3,76 (д, J=8,50 Гц, 1H) 4,09 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,98 (д, J=3,29 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,70, 2,19 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
40	257		925,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,05-1,28 (м, 22H) 1,37 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-2,05 (м, 8H) 2,13 (д, J=14,81 Гц, 3H) 2,30 (с, 6H) 2,36 (с, 3H) 2,41-2,74 (м, 8H) 2,79-3,05 (м, 8H) 3,15-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,51 (м, 1H) 3,66 (д, J=7,13 Гц, 1H) 3,68-3,70 (м, 1H) 3,76 (д, J=8,23 Гц, 1H) 4,09 (кв, J=6,67 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,97 (с, 1H) 5,07-5,16 (м, 1H) 5,60-5,79 (м, 3H)
45	258		917,7	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,05-1,27 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,45-1,97 (м, 9H) 2,01-2,05 (м, 1H) 2,10-2,15 (м, 1H) 2,30 (ушир.с, 6H) 2,33 (с, 3H) 2,36 (с, 3H) 2,42-2,67 (м, 8H) 2,79-2,90 (м, 3H) 2,95 (с, 3H) 3,16-3,22 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,44-3,50 (м, 1H) 3,58-3,63 (м, 2H) 3,65-3,67 (м, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,77 (д, J=8,71 Гц, 1H) 4,10 (кв, J=6,57 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,58 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=11,00, 2,29 Гц, 1H) 5,76 (с, 1H)

5	259		931,7	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,06-1,26 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,47-2,12 (м, 8H) 2,17 (с, 3H) 2,29 (ушир.с, 9H) 2,34 (с, 3H) 2,41-2,68 (м, 6H) 2,78-2,91 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,34 (с, 3H) 3,44-3,51 (м, 3H) 3,65 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,78 (д, J=8,71 Гц, 1H) 4,09 (кв, J=6,27 Гц, 1H), 4,41 (д, J=6,88 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,13 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=11,00, 2,29 Гц, 1H) 5,76 (с, 1H)
	260		903,6	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,45 Гц, 3H) 1,05-1,29 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,48-1,58 (м, 1H) 1,64-1,95 (м, 7H) 2,04 (д, J=15,29 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,29 (с, 6H) 2,31-2,59 (м, 6H) 2,72-2,97 (м, 7H) 3,18 (дд, J=9,94, 7,26 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,49-3,57 (м, 2H) 3,59-3,71 (м, 3H) 3,79

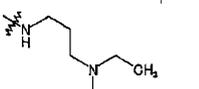
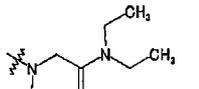
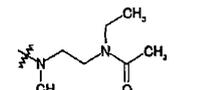
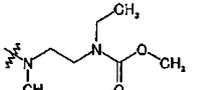
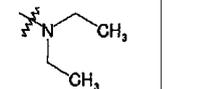
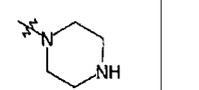
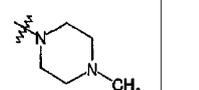
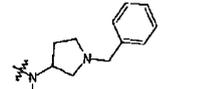
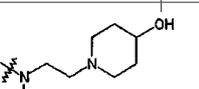
10				(д, J=8,41 Гц, 1H) 4,29 (д, J=6,50 Гц, 1H) 4,38 (д, J=6,88 Гц, 1H) 4,96 (д, J=4,97 Гц, 1H) 5,10 (дд, J=10,70, 2,29 Гц, 1H) 5,78 (с, 1H)
	261		915,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,26 Гц, 3H) 1,01 (т, J=7,07 Гц, 6H) 1,06-1,16 (м, 15H) 1,17-1,26 (м, 7H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,47-1,97 (м, 10H) 2,01-2,07 (м, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,37 (д, J=13,76 Гц, 1H) 2,40-2,57 (м, 8H) 2,65 (т, J=6,69 Гц, 2H) 2,76-2,92 (м, 3H) 2,95 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,51-3,58 (м, 1H) 3,64 (д, J=7,64 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,79 (д, J=8,41 Гц, 1H) 4,24 (кв, J=6,50 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,97 (д, J=4,59 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,51, 2,10 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
15	262		929,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,26 Гц, 3H) 1,05-1,24 (м, 28H) 1,37 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-2,09 (м, 10H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (д, J=15,67 Гц, 1H) 2,39-2,58 (м, 5H) 2,78-2,91 (м, 2H) 2,96 (с, 3H) 3,08-3,19 (м, 2H) 3,21-3,29 (м, 4H) 3,36 (кв, J=6,88 Гц, 3H) 3,42-3,49 (м, 3H) 3,64 (д, J=7,64 Гц, 1H) 3,68 (с, 1H) 3,78 (д, J=8,41 Гц, 1H) 4,11 (д, J=6,50 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,97 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,70, 2,29 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)

Таблица 6-4

Пример	R ^{1b}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)	
20	263		929,7	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,03-1,27 (м, 25H) 1,37 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-1,97 (м, 8H) 2,04-2,09 (м, 4H) 2,30 (с, 6H) 2,41 (с, 3H) 2,50-2,93 (м, 6H) 2,95 (с, 3H) 3,15-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,31-3,46 (м, 5H) 3,50-3,55 (м, 1H) 3,62 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,68 (с, 1H) 3,79 (д, J=8,71 Гц, 1H) 4,10 (д, J=6,42 Гц, 1H) 4,37-4,39 (м, 1H) 4,98 (д, J=5,50 Гц, 1H) 5,10 (дд, J=10,55, 2,29 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
25	264		945,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,05-1,27 (м, 25H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-2,10 (м, 10H) 2,29 (с, 6H) 2,35-2,58 (м, 5H) 2,79-2,91 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,14-3,46 (м, 10H) 3,63 (д, J=7,40 Гц, 1H) 3,66-3,70 (м, 4H) 3,79 (д, J=8,50 Гц, 1H) 4,10 (д, J=6,58 Гц, 1H) 4,39 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,94 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,56, 2,33 Гц, 1H) 5,78 (с, 1H)
30	265		858,6	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,97-1,28 (м, 28H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-2,11 (м, 10H) 2,30 (с, 6H) 2,41-2,58 (м, 2H) 2,63-2,75 (м, 3H) 2,79-2,91 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,09, 7,34 Гц, 1H) 3,29 (с, 3H) 3,43-3,50 (м, 1H) 3,65 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,79 (д,

35	266		871,6	J=8,25 Гц, 1H) 4,11 (кв, J=6,42 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,98 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,55, 2,29 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
	267		885,6	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,06-1,25 (м, 22H) 1,36-1,39 (м, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,48-2,09 (м, 13H) 2,29 (с, 6H) 2,40-2,46 (м, 1H) 2,51-2,58 (м, 1H) 2,74-2,92 (м, 7H) 2,96 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,09, 7,34 Гц, 1H) 3,29 (с, 3H) 3,39-3,47 (м, 1H) 3,63 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,68 (с, 1H) 3,79 (д, J=8,71 Гц, 1H) 4,11 (кв, J=6,42 Гц, 1H) 4,39 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,98 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,55, 2,29 Гц, 1H) 5,79 (с, 1H)
40	268		975,7	(500 МГц): 0,85 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,03-1,25 (м, 22H) 1,37 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,47-2,07 (м, 11H) 2,28 (с, 6H) 2,33 (с, 3H) 2,37-2,64 (м, 5H) 2,69-2,91 (м, 4H) 2,95 (с, 3H) 3,14-3,20 (м, 1H) 3,25-3,29 (м, 2H) 3,37-3,52 (м, 3H)

45	269		943,7	3,60-3,71 (м, 3H) 3,77 (д, J=8,50 Гц, 1H) 4,05-4,12 (м, 1H) 4,38 (дд, J=7,27, 3,70 Гц, 1H) 4,97 (д, J=4,94 Гц, 1H) 5,10 (дд, J=10,70, 2,19 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H) 7,23-7,34 (м, 5H)
	269			(500 МГц): 0,86 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,04-1,29 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-2,23 (м, 16H) 2,29 (с, 6H) 2,32-2,67 (м, 9H) 2,70-2,92 (м, 5H) 2,93-2,97 (м, 3H) 3,18 (дд, J=10,28, 7,27 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,52 (м, 1H) 3,63-3,73 (м, 3H) 3,76 (д, J=8,50 Гц, 1H) 4,09 (кв, J=6,22 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,98 (д, J=3,29 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,70, 2,19 Гц, 1H) 5,78 (с, 1H)

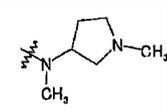
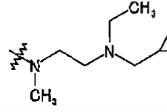
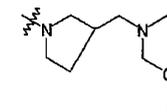
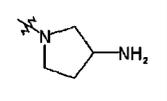
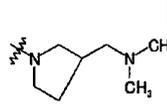
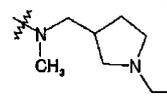
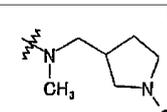
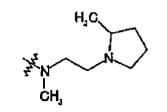
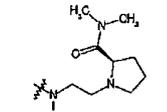
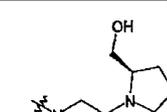
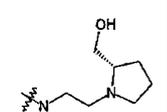
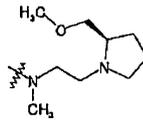
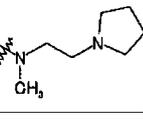
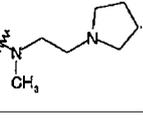
		899,8	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,45 Гц, 3H) 1,05-1,27 (м, 22H) 1,37 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-2,08 (м, 12H) 2,28-2,34 (м, 12H) 2,35-2,69 (м, 6H) 2,78-2,92 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,29 (с, 3H) 3,39-3,51 (м, 2H) 3,64 (дд, J=7,26, 3,06 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,78 (д, J=8,79 Гц, 1H) 4,10 (кв, J=6,24 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,59 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,70, 2,29 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
5		941,8	(500 МГц): 0,05-0,12 (м, 2H) 0,44-0,53 (м, 2H) 0,81-0,91 (м, 4H) 1,00-1,28 (м, 25H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,47-2,13 (м, 9H) 2,24-2,70 (м, 18H) 2,78-2,92 (м, 3H) 2,96 (с, 3H)
10			3H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,51 (м, 1H) 3,66 (д, J=7,26 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,77 (д, J=8,79 Гц, 1H) 4,05-4,13 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,20 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,70, 2,29 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
		941,8	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,40 Гц, 3H) 0,96-1,02 (м, 6H) 1,06-1,27 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,39-1,42 (м, 3H) 1,43-1,58 (м, 2H) 1,62-1,68 (м, 1H) 1,70-2,00 (м, 7H) 2,04-2,09 (м, 1H) 2,13-2,19 (м, 1H) 2,26-2,58 (м, 17H) 2,74-2,91 (м, 3H) 2,92-2,98 (м, 4H) 3,17 (дд, J=10,28, 7,27 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,37-3,48 (м, 1H) 3,64 (дд, J=7,40, 1,65 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,79 (д, J=8,50 Гц, 1H) 4,10 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,94 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,42, 2,19 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
15		871,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,05-1,28 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-2,23 (м, 13H) 2,29 (с, 5H) 2,39-2,58 (м, 2H) 2,67-3,01 (м, 8H) 3,16-3,23 (м, 1H) 3,29 (с, 3H) 3,38-3,47 (м, 1H) 3,52-3,59 (м, 1H) 3,63 (д, J=7,40 Гц, 1H) 3,68 (с, 1H) 3,79 (д, J=8,23 Гц, 1H) 4,11 (кв, J=6,12 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,99 (д, J=5,21 Гц, 1H) 5,10 (дд, J=10,56, 2,33 Гц, 1H) 5,80 (с, 1H)

Таблица 6-5

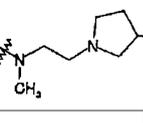
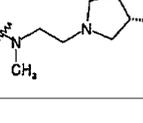
Пример	R ^{1b}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
20		913,8	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,08 (д, J=7,40 Гц, 3H) 1,09-1,17 (м, 12H) 1,17-1,28 (м, 7H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,44-1,57 (м, 2H) 1,62-2,09 (м, 10H) 2,13-2,27 (м, 9H) 2,29 (с, 6H) 2,32-2,58 (м, 4H) 2,79-3,00 (м, 7H) 3,17 (дд, J=10,28, 7,27 Гц, 1H) 3,25-3,30 (м, 3H) 3,37-3,48 (м, 1H) 3,62-3,67 (м, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,79 (д, J=8,78 Гц, 1H) 4,10 (кв, J=6,30 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,94 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,70, 2,19 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
25		927,8	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,26 Гц, 3H) 1,05-1,29 (м, 25H) 1,35-1,44 (м, 7H) 1,49-1,58 (м, 1H) 1,63-2,19 (м, 11H) 2,29 (с, 6H) 2,31-2,33 (м, 3H) 2,38-2,58 (м, 7H) 2,68-2,76 (м, 1H) 2,77-2,93 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,18 (дд, J=9,94, 7,26 Гц, 1H) 3,27-3,30 (м, 3H) 3,38-3,47 (м, 2H) 3,63 (д, J=7,64 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,79 (д, J=8,79 Гц, 1H) 4,11 (кв, J=6,37 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,97 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,70, 2,29 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
30		913,8	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,45 Гц, 3H) 1,07 (д, J=7,26 Гц, 3H) 1,09-1,17 (м, 12H) 1,18-1,27 (м, 7H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,45-1,58 (м, 2H) 1,63-2,09 (м, 9H) 2,12-2,27 (м, 9H) 2,29 (с, 6H) 2,33-2,59 (м, 4H) 2,79-2,91 (м, 3H) 2,92-2,99 (м, 4H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,28 (д, J=0,76 Гц, 3H) 3,39-3,47 (м, 1H) 3,61-3,66 (м, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,79 (д, J=8,41 Гц, 1H) 4,10 (кв, J=5,99 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,97 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,70, 2,29 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
35		927,8	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,05-1,28 (м, 25H) 1,35-1,47 (м, 7H) 1,47-1,58 (м, 1H) 1,63-2,22 (м, 13H) 2,29 (с, 6H) 2,34-2,38 (м, 4H) 2,41-2,73 (м, 5H) 2,76-2,94 (м, 4H) 2,96 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,15, 7,13 Гц, 2H) 3,26-3,30 (м, 3H) 3,42-3,50 (м, 1H) 3,62-3,70 (м, 2H) 3,77 (т, J=7,82 Гц, 1H) 4,09 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,37-4,44 (м, 1H) 4,98 (д, J=4,66 Гц, 1H) 5,08-5,14 (м, 1H) 5,77 (с, 1H)
40		984,9	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,07 (д, J=7,40 Гц, 3H) 1,09-1,18 (м, 12H) 1,18-1,27 (м, 7H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-1,59 (м, 1H) 1,64-2,18 (м, 13H) 2,30 (с, 6H) 2,32-2,38 (м, 4H) 2,39-2,74 (м, 5H) 2,79-2,91 (м, 4H) 2,93-2,98 (м, 6H) 3,09 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,28, 7,27 Гц, 1H) 3,21-3,29 (м, 4H) 3,36-3,48 (м, 2H) 3,63 (д, J=7,68
40			Гц, 1H) 3,68 (с, 1H) 3,78 (д, J=7,95 Гц, 1H) 4,10 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,39 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,94 Гц, 1H) 5,10 (дд, J=10,56, 2,33 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
45		943,9	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,26 Гц, 3H) 1,07 (д, J=7,64 Гц, 3H) 1,11 (д, J=7,26 Гц, 3H) 1,14 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,17-1,26 (м, 13H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-2,06 (м, 13H) 2,12 (д, J=14,91 Гц, 1H) 2,25-2,33 (м, 7H) 2,35 (с, 3H) 2,39-2,48 (м, 3H) 2,49-2,58 (м, 1H) 2,69-2,91 (м, 5H) 2,93-3,00 (м, 4H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,23-3,31 (м, 4H) 3,36-3,49 (м, 3H) 3,58-3,66 (м, 2H) 3,68 (с, 1H) 3,78 (д, J=8,41 Гц, 1H) 4,10 (кв, J=6,24 Гц, 1H) 4,39 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,59 Гц, 1H) 5,10 (дд, J=10,70, 2,29 Гц, 1H) 5,76 (с, 1H)
45		943,8	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,26 Гц, 3H) 1,07 (д, J=7,64 Гц, 3H) 1,11 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,14 (д, J=6,50 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,18-1,27 (м, 10H) 1,37 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,47-1,58 (м, 1H) 1,62-2,04 (м, 11H) 2,14 (д, J=14,91 Гц, 1H) 2,27-2,34 (м, 7H) 2,36 (с, 3H) 2,41-2,72 (м, 6H) 2,79-2,92 (м, 4H) 2,96 (с, 3H) 3,18 (дд, J=9,94, 7,26 Гц, 1H) 3,24-3,31 (м, 4H) 3,36-3,43 (м, 1H) 3,43-3,51 (м, 1H) 3,60-3,64 (м, 1H) 3,66-3,70 (м, 2H) 3,75 (д, J=8,79 Гц, 1H) 4,09 (кв, J=6,50 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,59 Гц,

			1H) 5,11 (дд, J=10,70, 2,29 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
5	281		957,9
	282		929,8
10	283		929,8

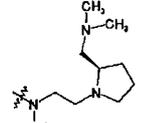
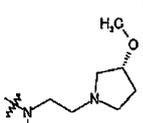
			(д, J=7,13 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,75 (д, J=8,50 Гц, 1H) 4,07 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,29-4,35 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,95 (д, J=4,11 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,70, 2,19 Гц, 1H) 5,79 (с, 1H)
--	--	--	---

15

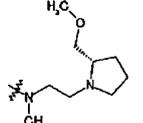
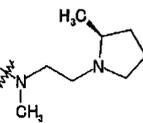
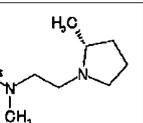
Таблица 6-6

Пример	R ^{1b}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
20	284		156,9
	285		956,8

25

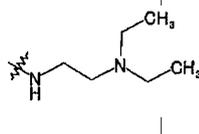
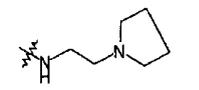
			J=7,26 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,59 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,51, 2,10 Гц, 1H) 5,78 (с, 1H)
30	286		970,9
	287		943,7

35

			1H)
40	288		957,7
	289		927,8
45	290		927,8

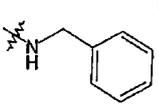
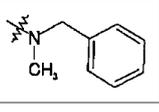
			2,29 (с, 6H) 2,36 (с, 3H) 2,41-2,48 (м, 1H) 2,50-2,58 (м, 1H) 2,65 (т, J=6,72 Гц, 2H) 2,77-2,94 (м, 4H) 2,96 (с, 3H) 3,13-3,21 (м, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,42-3,51 (м, 1H) 3,66
--	--	--	--

			(д, J=7,40 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,77 (д, J=8,50 Гц, 1H) 4,09 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,11 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,56, 2,33 Гц, 1H) 5,78 (с, 1H)
5	291		956,7 (500 МГц): 0,83-0,89 (м, 3H) 1,06-1,29 (м, 22H) 1,36-1,42 (м, 6H) 1,47-1,58 (м, 1H) 1,64-2,15 (м, 9H) 2,28-2,32 (м, 6H) 2,37 (с, 3H) 2,41-2,90 (м, 12H) 2,94-2,97 (м, 3H) 3,16-3,37 (м, 6H) 3,41-3,50 (м, 1H) 3,63-3,72 (м, 2H) 3,75-3,85 (м, 4H) 4,10 (кв, J=6,12 Гц, 1H) 4,37-4,44 (м, 1H) 4,97 (д, J=4,66 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,56, 2,33 Гц, 1H) 5,75-5,79 (м, 1H)
	292		941,7 (500 МГц): 0,83-0,92 (м, 6H) 1,07 (д, J=7,64 Гц, 3H) 1,11 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,13-1,26 (м, 16H) 1,34-1,47 (м, 7H) 1,47-1,58 (м, 1H) 1,61-2,21 (м, 16H) 2,29 (с, 6H) 2,34-2,37 (м, 3H) 2,40-2,69 (м, 4H) 2,79-2,97 (м, 7H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,36-3,50 (м, 2H) 3,62-3,70 (м, 2H) 3,75-3,81 (м, 1H) 4,05-4,12 (м, 1H) 4,38-4,43 (м, 1H) 4,99 (д, J=4,97 Гц, 1H) 5,08-5,13 (м, 1H) 5,76 (с, 1H)
10	293		941,7 (500 МГц): 0,86 (т, J=7,45 Гц, 3H) 1,05-1,28 (м, 28H) 1,33-1,42 (м, 7H) 1,48-1,58 (м, 1H) 1,63-2,08 (м, 11H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,40-2,47 (м, 1H) 2,50-2,68 (м, 7H) 2,79-2,91 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,38-3,48 (м, 2H) 3,64 (д, J=7,26 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,79 (д, J=8,41 Гц, 1H) 4,09 (кв, J=6,12 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,97 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,32, 2,29 Гц, 1H) 5,76 (с, 1H)
Таблица 6-7			
15	Пример	R ^{1b}	ESI MS (M+H) ¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
	294		941,7 (500 МГц): 0,86 (т, J=7,40 Гц, 3H) 0,95-1,00 (м, 6H) 1,06-1,26 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-2,10 (м, 13H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,38-2,90 (м, 10H) 2,96 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,28, 7,27 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,42-3,50 (м, 1H) 3,65 (д, J=7,40 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,78 (д, J=8,78 Гц, 1H) 4,08 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,39 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,56, 2,33 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
20	295		1029,5 (600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,01-1,27 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-2,09 (м, 9H) 2,18 (с, 3H) 2,28
25			(с, 6H) 2,38-3,03 (м, 11H) 3,15-3,19 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,38-3,44 (м, 2H) 3,61 (д, J=7,79 Гц, 1H) 3,68 (с, 1H) 3,77-3,80 (м, 1H) 4,00 (с, 3H) 4,12 (кв, J=6,42 Гц, 1H) 4,37 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,96-5,00 (м, 1H) 5,12 (с, 2H) 5,77 (с, 1H) 7,06 (д, J=8,25 Гц, 1H) 7,10 (м, 1H) 7,53-7,58 (м, 1H) 7,89-7,92 (м, 1H)
	296		937,6 (600 МГц): 0,86 (т, J=7,57 Гц, 2H) 1,06-1,27 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-1,92 (м, 7H) 2,06 (д, J=15,13 Гц, 1H) 2,14 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,39-2,91 (м, 6H) 2,95 (с, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,15-3,25 (м, 3H) 3,30 (с, 3H) 3,39-3,45 (м, 2H) 3,59 (д, J=7,79 Гц, 1H) 3,68 (с, 1H) 3,80 (с, 1H) 4,18 (кв, J=6,27 Гц, 1H) 4,37 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,76-4,80 (м, 1H) 4,96 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,10 (дд, J=10,55, 2,29 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
30	297		963,5 (600 МГц): 0,86 (т, J=7,57 Гц, 2H) 1,05-1,26 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,39-1,41 (м, 3H) 1,49-2,11 (м, 9H) 2,29 (с, 6H) 2,33-2,45 (м, 6H) 2,50-2,92 (м, 6H) 2,95 (с, 3H) 3,12-3,21 (м, 4H) 3,26-3,33 (м, 5H) 3,39-3,47 (м, 2H) 3,61-3,64 (м, 1H) 3,68 (с, 1H) 3,79 (д, J=8,25 Гц, 1H) 4,11 (кв, J=6,27 Гц, 1H) 4,39 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,99 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,10 (дд, J=10,77, 2,52 Гц, 1H) 5,76 (с, 1H)
35	298		943,8 (600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,90 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,01 (т, J=7,11 Гц, 3H) 1,07 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,11 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,14 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,15 (с, 3H) 1,24 (д, J=7,79 Гц, 3H) 1,24 (д, J=11,46 Гц, 3H) 1,24 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,16-1,32 (м, 4H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,36-1,91 (м, 9H) 2,04 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,36-2,64 (м, 8H) 2,82 (с, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,15-3,20 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,40 (с, 1H) 3,44-3,49 (м, 1H) 3,65-3,67 (м, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,77-3,79 (м, 1H) 4,06-4,10 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,98-5,01 (м, 1H) 5,08-5,13 (м, 1H) 5,76 (с, 1H)
40	299		915,7 (400 МГц): 0,86 (т, J=7,3 Гц, 3H) 1,01-1,26 (м, 25H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,44-1,92 (м, 8H) 1,96 (дд, J=14,9, 4,9, 1H) 2,03 (д, J=15,1 Гц, 1H) 2,09 (д, J=14,6 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,65 (м, 10H) 2,77-2,92 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,3, 7,3 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,38-3,52 (м, 2H) 3,66 (д, J=7,3 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,78 (д, J=8,3 Гц, 1H) 4,09 (кв, J=6,3 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,4 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,7, 2,2 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
45	300		913,7 (400 МГц): 0,86 (т, J=7,4 Гц, 3H) 1,08 (д, J=6,3 Гц, 3H) 1,11 (д, J=7,1 Гц, 3H) 1,13-1,28 (м, 16H) 1,38 (с, 3H)
			1,40 (с, 3H) 1,47-1,91 (м, 9H) 1,95 (дд, J=14,8, 4,8 Гц, 1H) 2,02 (д, J=14,6 Гц, 1H) 2,14 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,36 (с, 3H) 2,39-2,72 (м, 9H) 2,75-2,92 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,4, 7,2 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,37-3,52 (м, 2H) 3,66 (д, J=7,3 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,77 (д, J=8,5 Гц, 1H) 4,10 (кв, J=6,3 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,2 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,5, 2,2 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)

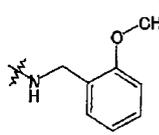
5	301		901,7	(400 МГц): 0,86 (т, J=7,4 Гц, 3H) 1,00 (д, J=7,1 Гц, 3H) 1,01 (д, J=7,3 Гц, 3H) 1,08 (д, J=7,6 Гц, 1H) 1,10-1,27 (м, 19H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,47-1,58 (м, 1H) 1,61-1,99 (м, 8H) 2,04 (д, J=14,4 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,37 (д, J=13,4 Гц, 1H) 2,40-2,58 (м, 8H) 2,61-2,69 (м, 2H) 2,76-2,93 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,3, 7,3 Гц, 1H) 3,29 (с, 3H) 3,49-3,58 (м, 1H) 3,64 (д, J=7,3 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,79 (д, J=8,1 Гц, 1H) 4,23 (кв, J=6,3 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,4 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,7, 2,2 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
	302		899,6	(400 МГц): 0,86 (т, J=7,4 Гц, 3H) 1,05-1,27 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,46-1,98 (м, 12H) 2,04 (д, J=14,6 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,39-2,62 (м, 8H) 2,70-2,92 (м, 5H) 2,95 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,0, 7,3 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H)

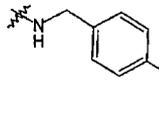
10				3,51-3,60 (м, 1H) 3,64 (д, J=7,3 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,79 (д, J=8,5 Гц, 1H) 4,25 (кв, J=6,2 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,1 Гц, 1H) 4,97 (д, J=4,6 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,6, 2,1 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
----	--	--	--	---

Таблица 6-8

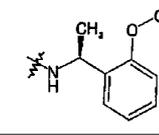
Пример	R ^{1b}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)	
15	303		892,6	(400 МГц): 0,86 (т, J=7,3 Гц, 3H) 1,06-1,21 (м, 24H) 1,37 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,47-1,68 (м, 5H) 1,70-1,94 (м, 6H) 2,03 (д, J=15,4 Гц, 1H) 2,22-2,47 (м, 2H) 2,51-2,57 (м, 1H) 2,79-2,89 (м, 3H) 2,94 (с, 3H) 3,15 (дд, J=10,3, 7,1 Гц, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,44-3,50 (м, 1H) 3,60 (д, J=7,6 Гц, 1H) 3,68 (с, 1H) 3,72-3,83 (м, 3H) 4,08-4,12 (м, 1H) 4,29 (кв, J=6,0 Гц, 1H) 4,37 (д, J=7,1 Гц, 1H) 4,95 (д, J=4,6 Гц, 1H) 5,10 (дд, J=10,5, 2,2 Гц, 1H) 5,77 (1H, с) 7,23-7,35 (м, 5H)
20	304		906,6	(400 МГц): 0,86 (т, J=7,3 Гц, 3H) 1,09 (д, J=7,6 Гц, 3H) 1,11 (д, J=7,1 Гц, 3H) 1,12-1,29 (м, 15H) 1,38 (с, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,47-1,94 (м, 7H) 1,99 (дд, J=15,1, 5,4 Гц, 1H) 2,09 (д, J=14,6 Гц, 1H) 2,17 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,23 (с, 3H) 2,30 (с, 6H) 2,40-2,50 (м, 1H) 2,80-2,91 (м, 2H)

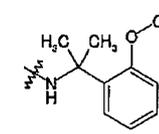
				2,97 (с, 3H) 3,01 (с, 1H) 3,19 (дд, J=10,1, 7,4 Гц, 1H) 3,31 (с, 3H) 3,39-3,49 (м, 2H) 3,62-3,71 (м, 4H) 3,81 (д, J=8,1 Гц, 1H) 4,16 (кв, J=6,1 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,80 (с, 1H) 5,01 (д, J=4,9 Гц, 1H) 5,10 (дд, J=10,5, 2,0 Гц, 1H) 5,78 (1H, с) 7,24-7,38 (м, 5H)
--	--	--	--	---

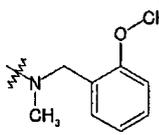
25	305		922,6	(400 МГц): 0,85 (т, J=7,4 Гц, 3H) 0,91 (д, J=6,1 Гц, 3H) 1,00-1,11 (м, 13H) 1,13 (д, J=6,6 Гц, 3H) 1,20 (д, J=7,3 Гц, 3H) 1,24 (с, 1H) 1,33 (с, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,44-1,92 (м, 13H) 1,94-1,98 (м, 2H) 2,17-2,27 (м, 7H) 2,47-2,57 (м, 2H) 2,78-2,88 (м, 2H) 2,94 (с, 3H) 3,04-3,11 (м, 2H) 3,25 (с, 3H) 3,35 (с, 1H) 3,55 (д, J=7,1 Гц, 1H) 3,68 (с, 1H) 3,75 (д, J=8,8 Гц, 1H) 3,86 (с, 3H) 4,06 (кв, J=6,3 Гц, 1H) 4,33 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,96 (т, J=2,9 Гц, 1H) 5,10 (дд, J=10,7, 2,2 Гц, 1H) 5,76 (с, 1H) 6,86-6,94 (м, 2H) 7,18-7,26 (м, 2H)
----	-----	---	-------	---

30	306		922,7	(400 МГц): 0,86 (т, J=7,3 Гц, 3H) 1,04-1,17 (м, 20H) 1,20 (д, J=7,6 Гц, 3H) 1,37 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-1,94 (м, 7H) 2,02 (д, J=14,6 Гц, 1H) 2,27 (с, 6H) 2,33-2,44 (м, 2H) 2,49-2,58 (м, 1H) 2,79-2,89 (м, 3H) 2,94 (с, 3H) 3,16 (дд, J=10,1, 7,2 Гц, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,45-3,54 (м, 1H) 3,60 (д, J=7,6 Гц, 1H) 3,62-3,81 (м, 8H) 4,18 (с, 1H) 4,28 (кв, J=6,3 Гц, 1H) 4,38 (д, J=7,1 Гц, 1H) 4,95 (д, J=4,9 Гц,
----	-----	---	-------	--

				1H) 5,10 (дд, J=10,6, 2,1 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H) 6,86 (д, J=8,3 Гц, 2H) 7,18 (д, J=8,5 Гц, 2H)
--	--	--	--	--

35	307		936,6	(400 МГц): 0,85 (т, J=7,4 Гц, 3H) 0,99 (д, J=6,1 Гц, 3H) 1,02-1,17 (м, 16H) 1,20 (д, J=7,3 Гц, 3H) 1,33-1,42 (м, 9H) 1,46-1,93 (м, 7H) 1,93-2,01 (м, 2H) 2,05 (д, J=13,7 Гц, 1H) 2,24 (с, 6H) 2,26-2,35 (м, 1H) 2,53 (т, J=7,7 Гц, 1H) 2,76-2,90 (м, 3H) 2,94 (с, 3H) 3,12 (дд, J=10,3, 7,3 Гц, 1H) 3,25 (с, 3H) 3,27-3,40 (м, 2H) 3,58 (д, J=7,3 Гц, 1H) 3,68 (с, 1H) 3,77 (д, J=8,5 Гц, 1H) 4,35 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,96 (д, J=2,7 Гц, 1H) 5,10 (дд, J=10,5, 2,2 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H) 6,84-6,95 (м, 2H) 7,13-7,25 (м, 2H)
----	-----	---	-------	--

40	308		950,6	(400 МГц): 0,85 (т, J=7,4 Гц, 3H) 0,99 (д, J=6,1 Гц, 3H) 1,02-1,17 (м, 16H) 1,20 (д, J=7,3 Гц, 3H) 1,33-1,42 (м, 9H) 1,46-1,93 (м, 7H) 1,93-2,01 (м, 2H) 2,05 (д, J=13,7 Гц, 1H) 2,24 (с, 6H) 2,26-2,35 (м, 1H) 2,53 (т, J=7,7 Гц, 1H) 2,76-2,90 (м, 3H) 2,94 (с, 3H) 3,12 (дд, J=10,3, 7,3 Гц, 1H) 3,25 (с, 3H) 3,27-3,40 (м, 2H) 3,58 (д, J=7,3 Гц, 1H) 3,68 (с, 1H) 3,77 (д, J=8,5 Гц, 1H) 4,35 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,96 (д, J=2,7 Гц, 1H) 5,10 (дд, J=10,5, 2,2 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H) 6,84-6,95 (м, 2H) 7,13-7,25 (м, 2H)
----	-----	---	-------	--

45	309		936	(400 МГц): 0,86 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,09 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,11 (д, J=7,32 Гц, 3H) 1,14 (д, J=6,59 Гц, 3H) 1,17-1,26 (м, 13H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,46-1,93 (м, 7H) 1,98-2,16 (м, 3H) 2,18 (с, 3H) 2,30 (с, 6H) 2,40-2,59 (м, 2H) 2,79-2,95 (м, 3H) 2,97 (с, 3H) 3,19 (дд, J=9,77, 7,08 Гц, 1H) 3,31 (с, 3H) 3,38-3,51 (м, 2H) 3,66 (д, J=7,57 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,80 (д, J=8,30 Гц, 1H) 3,86 (с, 3H) 4,14 (кв, J=6,83 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,32 Гц, 1H) 5,02 (д, J=3,91 Гц, 1H) 5,07-5,15 (м, 1H) 5,78 (с, 1H) 6,86-6,93 (м, 1H) 7,16-7,20 (м, 1H) 7,26-7,30 (м, 1H)
----	-----	---	-----	--

5	310		936	(400 МГц): 0,86 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,08 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,11 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,14 (д, J=6,59 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,17-1,26 (м, 1H) 1,22 (д, J=6,10 Гц, 9H) 1,38 (с, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,98 (дд, J=14,89, 5,13 Гц, 1H) 2,09 (д, J=14,65 Гц, 1H) 2,10-2,22 (м, 1H) 2,20 (с, 3H) 2,30 (с, 6H) 2,40-2,60 (м, 2H) 2,79-2,93 (м, 3H) 2,97 (с, 3H) 3,19 (дд, J=10,25, 7,32 Гц, 1H) 3,31 (с, 3H) 3,39-3,49 (м, 2H) 3,50-3,65 (м, 1H) 3,65 (д, J=7,57 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,79-3,82 (м, 1H) 3,81 (с, 3H) 4,14 (кв, J=6,10 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,32 Гц, 1H) 5,00 (д, J=4,88 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,50, 2,20 Гц, 1H) 5,78 (с, 1H) 6,84-6,89 (м, 2H) 7,17-7,22 (м, 2H)
---	-----	--	-----	--

10	311		1021,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,45 Гц, 3H) 1,04-1,28 (м, 22H) 1,37-1,46 (м, 12H) 1,49-1,58 (м, 1H) 1,62-2,07 (м, 9H) 2,18 (с, 3H) 2,23-2,33 (м, 9H) 2,40-2,57 (м, 5H) 2,78-2,91 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,48 (м, 1H) 3,64 (д, J=7,26 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,76-3,81 (м, 4H) 4,08 (кв, J=6,37 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,97 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,70, 2,29 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H) 6,84-6,91 (м, 2H) 7,14-7,21 (м, 1H) 7,61 (м, 1H)
----	-----	--	--------	---

Таблица 6-9

Пример	R ^{1b}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)	
15	312		913,6	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,06-1,23 (м, 25H) 1,38 (с, 3H) 1,39-1,41 (м, 3H) 1,48-2,20 (м, 15H) 2,29 (с, 6H) 2,39-2,93 (м, 10H) 2,95 (с, 3H) 3,16-3,20 (м, 1H) 3,29 (с, 3H) 3,50-3,55 (м, 1H) 3,64 (д, J=7,79 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,80 (д, J=8,25 Гц, 1H) 4,24 (кв, J=6,42 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,97 (д, J=4,58 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,55, 2,29 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
	313		929,7	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,06-1,26 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-2,08 (м, 10H) 2,29 (с, 6H) 2,34-

20				2,70 (м, 10H) 2,79-2,90 (м, 3H) 2,95 (с, 3H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,29 (с, 3H) 3,40 (с, 1H) 3,51-3,59 (м, 1H) 3,62-3,66 (м, 1H) 3,66-3,73 (м, 5H) 3,77-3,81 (м, 1H) 4,25 (кв, J=6,11 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,52 (ушир.с, 1H) 4,97 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,32, 2,06 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
----	--	--	--	--

25	314		943,8	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,57 Гц, 3H) 1,04-1,28 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-2,06 (м, 11H) 2,25-2,62 (м, 19H) 2,78-2,91 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,15-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,38 (ушир.с, 1H) 3,41-3,49 (м, 1H) 3,65 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,68-3,74 (м, 5H) 3,78 (д, J=7,79 Гц, 1H) 4,08 (кв, J=6,42 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,58 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,77, 2,52 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
----	-----	--	-------	---

30	315		887,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,45 Гц, 3H) 0,92-1,01 (м, 3H) 1,05-1,27 (м, 22H) 1,35-1,44 (м, 6H) 1,48-2,10 (м, 9H) 2,16-2,33 (м, 13H) 2,40-3,04 (м, 10H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,29 (с, 3H) 3,48-3,59 (м, 1H) 3,61-3,71 (м, 2H) 3,74-3,83 (м, 1H) 4,17-4,31 (м, 1H) 4,37-4,45 (м, 1H) 4,94-5,01 (м, 1H) 5,07-5,15 (м, 1H) 5,78 (с, 1H)
----	-----	--	-------	---

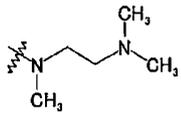
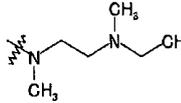
30	316		901,8	(500 МГц): 0,83-0,95 (м, 6H) 1,05-1,27 (м, 22H) 1,35-1,43 (м, 6H) 1,53 (тд, J=7,06, 3,70 Гц, 1H) 1,62-2,07 (м, 9H)
----	-----	--	-------	--

35				2,19-2,37 (м, 16H) 2,42-2,58 (м, 2H) 2,77-2,91 (м, 4H) 2,96 (с, 3H) 3,16-3,22 (м, 1H) 3,26-3,31 (м, 3H) 3,46-3,57 (м, 1H) 3,63-3,82 (м, 3H) 4,08-4,14 (м, 1H) 4,39-4,48 (м, 1H) 4,95-5,02 (м, 1H) 5,08-5,15 (м, 1H) 5,74-5,81 (м, 1H)
----	--	--	--	---

35	317		1007,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,45 Гц, 3H) 0,96 (т, J=6,88 Гц, 3H) 1,05-1,24 (м, 22H) 1,28 (д, J=6,50 Гц, 3H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-1,65 (м, 2H) 1,70-2,07 (м, 6H) 2,25-2,32 (м, 7H) 2,38-2,66 (м, 8H) 2,76-2,91 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,17 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,44-3,52 (м, 1H) 3,65 (д, J=7,26 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,76-3,83 (м, 4H) 4,15-4,23 (м, 1H) 4,33-4,43 (м, 2H) 4,98 (д, J=4,59 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,70, 2,29 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H) 6,86 (д, J=8,03 Гц, 1H) 6,93 (т, J=7,07 Гц, 1H) 7,18-7,23 (м, 1H) 7,31 (д, J=7,26 Гц, 1H)
----	-----	--	--------	---

40	318		1022,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,05-1,27 (м, 22H) 1,35-1,44 (м, 12H) 1,48-1,58 (м, 1H) 1,62-2,08 (м, 9H) 2,19 (с, 3H) 2,26 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,36-2,58 (м, 5H) 2,77-2,91 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,15, 7,13 Гц, 1H) 3,29 (с, 3H) 3,39-3,48 (м, 1H) 3,64 (д, J=7,40 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,79 (д, J=8,50 Гц, 1H) 3,92-3,93 (м, 3H) 4,09 (кв, J=6,40 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,13 Гц, 1H) 5,00 (д, J=4,94 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,56, 2,33 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
----	-----	--	--------	--

45	318		1037,7	1H) 6,82 (дд, J=7,54, 4,80 Гц, 1H) 7,93-8,02 (м, 2H) (600 МГц): 0,86 (т, J=7,57 Гц, 3H) 0,94 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,03-1,24 (м, 22H) 1,32-1,43 (м, 10H) 1,49-2,06 (м, 9H) 2,28 (с, 6H) 2,36-2,57 (м, 5H) 2,63-2,90 (м, 6H) 2,94 (с, 3H) 3,16 (дд, J=10,09, 7,34 Гц, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,40-3,69 (м, 5H) 3,78 (д, J=8,25 Гц, 1H) 3,80-3,84 (м, 3H) 4,23 (кв, J=6,27 Гц, 1H) 4,36 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,44 (кв, J=6,88 Гц, 1H) 4,95 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,10 (дд, J=10,32, 2,52 Гц, 1H) 5,76 (с, 1H) 6,87-6,97 (м, 2H) 7,22-7,30 (м, 2H)
----	-----	--	--------	--

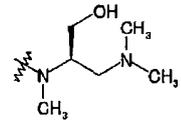
320		887,6	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,06-1,26 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,39-1,41 (м, 3H) 1,49-2,05 (м, 7H) 2,14 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,24 (с, 6H) 2,29 (с, 6H) 2,31-2,66 (м, 10H) 2,79-2,91 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,09, 7,34 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,39 (с, 1H) 3,44-3,51 (м, 1H) 3,67 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,77 (д, J=8,71 Гц, 1H) 4,10 (д, J=6,42 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,13 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,55, 2,29 Гц, 1H) 5,76 (с, 1H)
321		901,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,45 Гц, 3H) 1,03-1,27 (м, 25H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (в, 3H) 1,48-2,05 (м, 8H) 2,12 (д, J=14,52 Гц, 1H) 2,23 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,35-2,66 (м,

5

10

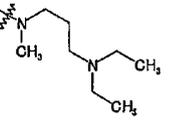
			8H) 2,79-2,93 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,44-3,51 (м, 1H) 3,66 (д, J=7,26 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,77 (д, J=8,41 Гц, 1H) 4,09 (кв, J=6,50 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,59 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,51, 2,10 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
--	--	--	--

Таблица 6-10

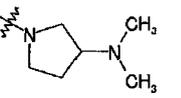
Пример	R ^{1b}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
322		917,7	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,08 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,11 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,12-1,18 (м, 9H) 1,18-1,27 (м, 7H) 1,37 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-1,57 (м, 1H) 1,65-1,75 (м, 2H) 1,77-1,92 (м, 3H) 1,93-1,99 (м, 1H) 2,02-2,07 (м, 1H) 2,12 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,27 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,32 (с, 6H) 2,40-2,57 (м, 3H) 2,73 (т, J=11,46 Гц, 1H) 2,79-2,90 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,09-3,14 (м, 1H) 3,18 (дд, J=10,09, 7,34 Гц, 1H) 3,29 (с, 3H) 3,40-3,47 (м, 1H) 3,63 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,68 (с, 1H) 3,77-3,83 (м, 2H) 3,84-3,88 (м, 1H) 4,12 (кв, J=6,27 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,98 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,55, 2,29 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)

15

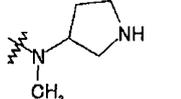
20

323		929,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,45 Гц, 3H) 1,02 (т, J=7,07 Гц, 6H) 1,05-1,18 (м, 15H) 1,19-1,26 (м, 7H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-1,57 (м, 1H) 1,60-2,08 (м, 10H) 2,29 (с, 6H) 2,32 (с, 3H) 2,38-2,60 (м, 10H) 2,78-2,91 (м, 3H) 2,96 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,41-3,48 (м, 1H) 3,64 (д, J=7,26 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,79 (д, J=8,41 Гц, 1H) 4,10 (кв, J=6,12 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,97 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,32, 2,29 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H)
-----	--	-------	--

25

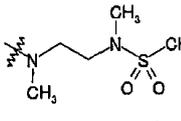
324		899,8	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,27 Гц, 3H) 1,05-1,25 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,47-2,34 (м, 23H) 2,38-3,01 (м, 13H) 3,14-3,21 (м, 1H) 3,26-3,31 (м, 3H) 3,38-3,48 (м, 1H) 3,62-3,65 (м, 1H) 3,68 (с, 1H) 3,79 (д, J=8,50 Гц, 1H) 4,07-4,15 (м, 1H) 4,43, 4,39 (дд, J=7,13, 2,19 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,94 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,70, 2,19 Гц, 1H) 5,78 (с, 1H)
-----	---	-------	--

30

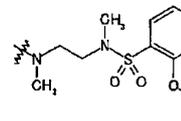
325		885,8	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,45 Гц, 3H) 1,05-1,29 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-1,57 (м, 1H) 1,61-1,69 (м, 1H) 1,70-2,17 (м, 10H) 2,29 (с, 6H) 2,31 (с, 3H) 2,40-2,48 (м, 1H) 2,49-2,58 (м, 1H) 2,78-3,06 (м, 10H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,29 (с, 3H) 3,35-3,48 (м, 2H) 3,61-3,65 (м, 1H) 3,68 (с, 1H) 3,78 (д, J=8,41 Гц, 1H) 4,12
-----	---	-------	--

35

			(кв, J=6,50 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,97 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,70, 2,29 Гц, 1H) 5,80 (с, 1H)
--	--	--	--

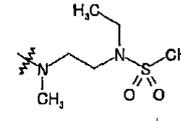
326		951,6	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,07 (д, J=7,79 Гц, 3H) 1,11 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,13-1,15 (м, 6H) 1,21 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,21 (д, J=8,71 Гц, 3H) 1,22 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,17-1,25 (м, 1H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-1,92 (м, 6H) 1,93-1,98 (м, 1H) 2,03-2,08 (м, 1H) 2,09-2,13 (м, 1H) 2,29 (ушир.с, 6H) 2,41 (с, 3H) 2,41-2,47 (м, 1H) 2,49-2,58 (м, 1H) 2,83 (с, 3H) 2,89 (с, 3H) 2,69-2,94 (м, 5H) 2,95 (с, 3H) 3,15-3,28 (м, 3H) 3,29 (с, 3H) 3,39-3,47 (м, 2H) 3,62 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,68 (с, 1H) 3,79 (д, J=8,25 Гц, 1H) 4,09-4,15 (м, 1H) 4,33-4,41 (м, 2H) 4,98 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,08-5,12 (м, 1H) 5,76 (с, 1H)
-----	---	-------	---

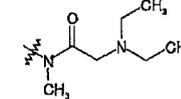
40

327		043,6	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,05-1,27 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-1,59 (м, 1H) 1,69-2,14 (м, 8H) 2,33 (с, 6H) 2,40 (с, 3H) 2,46-2,59 (м, 2H) 2,72-2,91 (м, 7H) 2,96 (с, 3H) 3,16-3,38 (м, 6H) 3,41-3,49 (м, 1H) 3,63 (д, J=7,68 Гц, 1H) 3,69 (с, 1H) 3,78 (д, J=8,23 Гц, 1H) 3,93 (с, 3H) 4,11 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,94 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,56, 2,33 Гц, 1H) 5,77 (с, 1H) 6,99-7,07 (м, 2H) 7,49-7,56 (м, 1H) 7,90
-----	---	-------	---

45

			(дд, J=7,82, 1,78 Гц, 1H)
--	--	--	---------------------------

328		965,6	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,07 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,10-1,25 (м, 22H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-1,98 (м, 7H) 2,03-2,13 (м, 2H) 2,30 (ушир.с, 6H) 2,40 (с, 3H) 2,41-2,47 (м, 1H) 2,50-2,58 (м, 1H) 2,85 (с, 3H) 2,70-2,93 (м, 6H) 2,95 (с, 3H) 3,14-3,21 (м, 1H) 3,24-3,31 (м, 6H) 3,39-3,46 (м, 2H) 3,62 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,68 (с, 1H) 3,79 (д, J=8,25 Гц, 1H) 4,09-4,14 (м, 1H) 4,38 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,98 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,10 (дд, J=10,55, 2,29 Гц, 1H) 5,76 (с, 1H)
-----	---	-------	--

329		929,8	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,45 Гц, 3H) 0,98-1,29 (м, 25H) 1,34-1,42 (м, 6H) 1,49-2,00 (м, 9H) 2,29 (с, 6H) 2,41-2,70 (м, 7H) 2,76-2,84 (м, 1H) 2,86-2,91 (м, 1H) 2,94 (с, 3H) 3,13-3,28 (м, 7H) 3,31 (с, 3H) 3,48-3,55 (м, 1H) 3,68-3,75 (м, 4H) 4,18-4,25 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,48 (с, 3H) 4,90-4,97 (м, 1H) 5,11 (дд, J=10,51, 2,48 Гц, 1H)
-----	---	-------	---

полученного на описанной выше стадии (5), и (S)-1-(1-этилпирролидин-2-ил)-N-метилметанамина (90,7 мг) в качестве исходных веществ.

В примерах 235-316, соединения, представленные в таблице 6, синтезировали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (8), путем использования соединения, полученного в примере 234, стадия (5), и соответствующих аминов.

Пример 317

Соединение (66,4 мг), полученное в примере 234, стадия (5), и соединение (47 мг), полученное в справочном примере 102, растворяли в бутаноле (425 мкл), и перемешивали раствор при 120°C в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением соединения (49 мг), представленного в таблице 6.

В примерах 318-321, соединения, представленные в таблице 6, синтезировали тем же способом, что и описанный в примере 317, путем использования соединения, полученного в примере 234, стадия (5), и соответствующих аминов.

Пример 322

Соединение (100 мг), полученное в примере 234, стадия (5), и соединение (114 мг), полученное в справочном примере 110, растворяли в этаноле (5 мл), к раствору добавляли диизопропилэтиламин (170 мкл), и перемешивали полученную смесь при 90°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли бутанол (2 мл), и перемешивали полученную смесь при 130°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли насыщенный водный хлорид аммония, и экстрагировали полученную смесь хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 30/1/0,1) с получением соединения (28 мг), представленного в таблице 6.

Пример 323

Соединение (56 мг), представленное в таблице 6, получали тем же способом, что и описанный в примере 73, стадия (1), путем использования соединения (0,15 г), полученного в примере 261, в качестве исходного вещества.

Пример 324

Соединение (49 мг), представленное в таблице 6, получали тем же способом, что и описанный в примере 73, стадия (1), путем использования соединения (50 мг), полученного в примере 273, в качестве исходного вещества.

Пример 325

Соединение (100 мг), полученное в примере 268, растворяли в метаноле (0,5 мл), к раствору добавляли 20% гидроксид палладия на угле (50 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов под давлением 1 атм водорода. К реакционной смеси добавляли смесь хлороформа, метанола и 28% водного аммиака (10/1/0,1, 5 мл), и перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ → хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением соединения (47 мг), представленного в таблице 6.

Пример 326

(1) Соединение-аддукт (532 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере

2, стадия (5), путем использования соединения (500 мг), полученного в примере 234, стадия (5), и N,N'-диметилэтилен-1,2-диамина (325 мг) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (170 мг), представленное в таблице 6, получали тем же способом, что и описанный в примере 71, стадия (2), путем использования соединения (200 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 327

Соединение (49 мг), представленное в таблице 6, получали тем же способом, что и описанный в примере 71, стадия (2), путем использования соединения (50 мг), полученного в примере 326, стадия (1), и 2-метоксибензолсульфонилхлорида (11,8 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 328

(1) Соединение-аддукт (445 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (500 мг), полученного в примере 234, стадия (5), и N-бензил-N-этил-N'-метилэтилен-1,2-диамина (600 мг) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (153 мг), представленное в таблице 6, получали теми же способами, что и описанные в примере 325 и примере 71, стадия (2), путем использования соединения (200 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 329

(1) Соединение-аддукт (0,21 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (200 мг), полученного в примере 234, стадия (5), и 40% раствора метиламина в метаноле (260 мкл) в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (100 мг), полученное на описанной выше стадии (1), и хлорацетилхлорид (60 мкл) растворяли в хлороформе (3 мл), к раствору добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия (3 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Слои реакционной смеси разделяли, органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением ацильного соединения.

(3) Соединение, полученное на описанной выше стадии (2), растворяли в ацетонитриле (6 мл), к раствору добавляли диэтиламин (130 мкл) и пиридин (100 мкл), и перемешивали полученную смесь при 70°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением аминсоединения.

(4) Соединение (40 мг), представленное в таблице 6, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (6), путем использования соединения, полученного на описанной выше стадии (3), в качестве исходного вещества.

Пример 330

(1) Соединение (200 мг), полученное в примере 234, стадия (5), и N-карбобензилокси-1,3-диаминопропана гидрохлорид (312 мг) растворяли в этаноле (5 мл), к раствору добавляли диизопропилэтиламин (225 мкл), и перемешивали полученную смесь при 90°C в течение 18 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный хлорид аммония, и экстрагировали водный слой хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 30/1/0,1) с получением карбаматного соединения (200 мг).

(2) Соединение (40 мг), представленное в таблице 6, получали теми же способами,

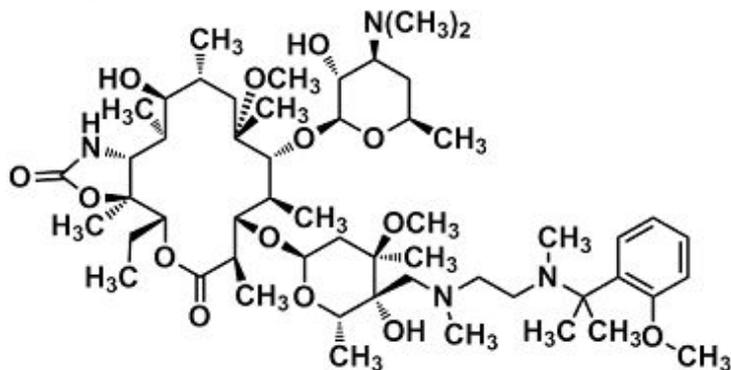
что и описанные в примере 166, стадия (2), и в примере 73, стадия (1), путем использования соединения (50 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 331

Ниже представлен способ получения соединения, представленного формулой (J).

Формула (J)

Формула 39



Пример 331

Соединение (20 мг), полученное в примере 311, растворяли в метаноле (0,5 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли боргидрид натрия (1,1 мг), и перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа. К реакционной смеси добавляли боргидрид натрия (4 мг), и перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа. К реакционной смеси добавляли тетрагидрофуран (0,5 мл) и боргидрид натрия (4 мг), и перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия и этилацетат, и разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия и насыщенным водным хлоридом натрия, затем сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методами колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 30/1/0,1 → 10/1/0,1) и препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением упомянутого выше целевого соединения (5 мг).

МС (ESI) $m/z = 1023,8 [M+H]^+$

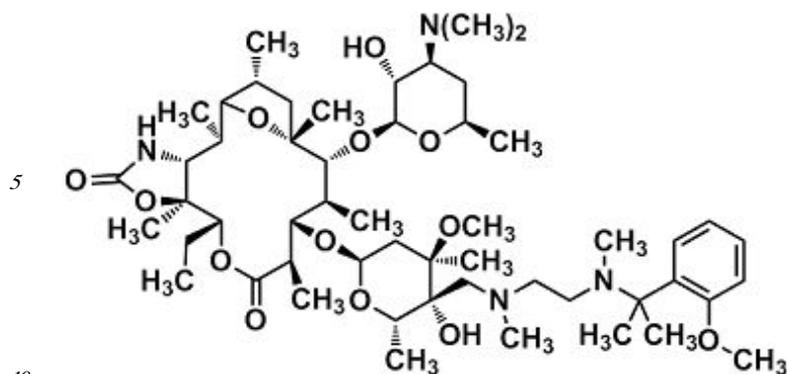
¹H-ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 0,86 (т, J=7,34 Гц, 3H), 0,96 (д, J=6,88 Гц, 3H), 1,04 (д, J=6,42 Гц, 3H), 1,09-1,15 (м, 6H), 1,17-1,34 (м, 13H), 1,39-1,58 (м, 14H), 1,61-1,67 (м, 1H), 1,78-2,08 (м, 7H), 2,18 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,28 (с, 6H), 2,39-2,66 (м, 4H), 2,82 (д, J=16,05 Гц, 1H), 2,91-2,97 (м, 1H), 3,14-3,20 (м, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,40-3,45 (м, 1H), 3,57-3,61 (м, 1H), 3,71-3,75 (м, 1H), 3,76-3,82 (м, 4H), 4,10-4,18 (м, 1H), 4,39 (д, J=6,88 Гц, 1H), 5,01-5,05 (м, 2H), 5,06-5,11 (м, 1H), 6,85-6,90 (м, 2H), 7,15-7,19 (м, 1H), 7,60-7,64 (м, 1H)

Пример 332

Ниже представлен способ получения соединения, представленного формулой (K).

Формула (K)

Формула 40



Пример 332

(1) Эритромицин А (150 г) растворяли в толуоле (530 мл), к раствору добавляли карбонат калия (75 г) и этиленкарбонат (75 г), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 суток. К реакционной смеси добавляли этилацетат, полученную смесь фильтровали через целит, а затем последовательно промывали фильтрат дважды дистиллированной водой и дважды насыщенным водным хлоридом натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, затем фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и добавляли к полученному остатку диэтиловый эфир. Выпавшие в осадок кристаллические вещества собирали путем фильтрования с получением карбонатного соединения (79,9 г).

(2) Соединение (45 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в диметилформамиде (225 мл), к раствору добавляли 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (15 мл), и перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и дистиллированную воду, и разделяли слои. Органический слой последовательно промывали дистиллированной водой и насыщенным водным хлоридом натрия, а затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол/28% водный аммиак = 30/1/0,1 → 10/1/0,1) с получением енонового соединения (37,5 г).

(3) Соединение (37 г), полученное на описанной выше стадии (2), растворяли в диметилформамиде (250 мл), к раствору добавляли хлорид аммония (1,4 г) и гексаметилдисилазан (22 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и дистиллированную воду, разделяли слои, а затем промывали органический слой дважды дистиллированной водой и насыщенным водным хлоридом натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением защищенного соединения (43,6 г).

(4) Соединение (43,6 г), полученное на описанной выше стадии (3), растворяли в смеси тетрагидрофурана и диметилформамида (5/3, 222 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли 1,1'-карбонилдимидазол (12,4 г) и 55% гидрид натрия (2,7 г), и перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при охлаждении на льду. К реакционной смеси при охлаждении на льду добавляли этилацетат и дистиллированную воду, разделяли слои, а затем промывали органический слой дважды дистиллированной водой и насыщенным водным хлоридом натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением имидазолкарбонильного соединения (52,0 г).

(5) Соединение (15,0 г), полученное на описанной выше стадии (4), растворяли в смеси тетрагидрофурана и ацетонитрила (3/2, 125 мл), к раствору добавляли 28% водный аммиак (60 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 69 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и дистиллированную воду, и разделяли слои. Затем органический слой промывали насыщенным водным хлоридом натрия, а затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/ацетон = 5/1 → 3/1) с получением карбаматного соединения (5,64 г).

(6) Соединение (1,35 г), полученное на описанной выше стадии (5), растворяли в этаноле (12 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли боргидрид натрия (565 мг), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли этилацетат и дистиллированную воду, разделяли слои, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, полученный остаток растворяли в тетрагидрофуране (13 мл), к раствору добавляли 1М раствор тетрабутиламмония фторида в тетрагидрофуране (2,98 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3,5 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, разделяли слои, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 97/3/0,3) с получением спиртового соединения (582 мг).

(7) Ацетильное соединение (515 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (1), путем использования соединения (510 мг), полученного на описанной выше стадии (6), в качестве исходного вещества.

(8) Соединение (100 мг), полученное на описанной выше стадии (7), растворяли в хлороформе (1,0 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли пиридин (670 мкл) и раствор трифосгена (222 мг) в хлороформе (1,0 мл), и перемешивали полученную смесь в течение 5 часов при нагревании до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, разделяли слои, и органический слой промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия, а затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 97/3/0,3), а затем дополнительно очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 90/7/0,7) с получением эфирного соединения (48,1 мг).

(9) Соединение со снятой защитой (52,0 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадия (3), в примере 1, стадия (4), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (69,6 мг), полученного на описанной выше стадии (8), в качестве исходного вещества.

(10) Упомянутое выше целевое соединение (34,3 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (30,0 мг), полученного на описанной выше стадии (9), и соединения (12,9 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

МС (FAB) $m/z = 991,6 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0,92 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,01-1,10 (м, 9H), 1,13 (с, 3H), 1,15-1,30 (м, 9H), 1,36-1,49 (м, 12H), 1,49-1,88 (м, 9H), 1,91-2,11 (м, 4H), 2,18 (с, 3H), 2,20-2,37 (м, 10H), 2,36-2,59 (м, 4H), 2,58-2,74 (м, 3H), 2,80 (д, $J=14,4$ Гц, 1H), 3,19 (дд, $J=10,1, 7,4$ Гц, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,40-3,51 (м, 1H), 3,61 (д, $J=10,3$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,91 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 4,05-4,16 (м, 2H), 4,33 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,91 (дд, $J=9,9, 3,1$ Гц, 1H), 5,21 (с, 1H), 5,35 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 6,84-6,94 (м, 2H), 7,14-7,23 (м, 1H), 7,56-7,64 (м, 1H)

Примеры 333-336

Ниже представлены способы получения соединений, представленных формулой (L) и характеризующихся определенными в таблице 7 значениями R^{24} и R^{4a} .

Формула (L)

Формула 41

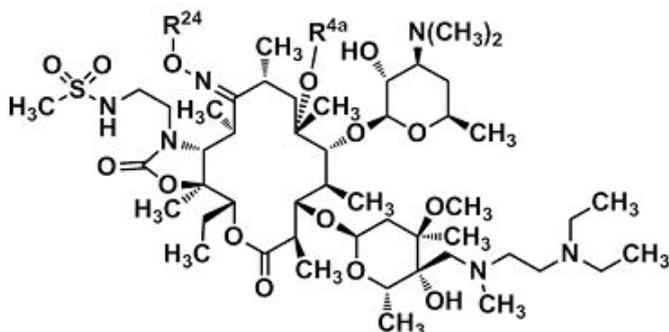
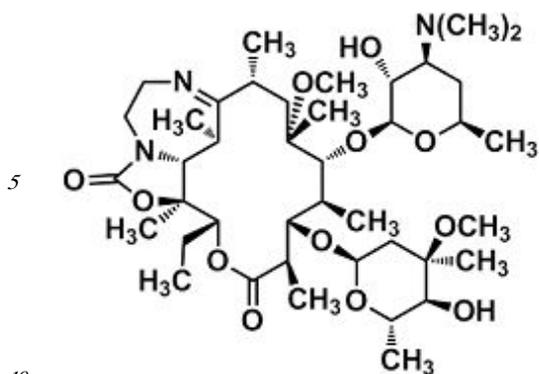


Таблица 7

Пример	R^{24}	R^{4a}	ESI MS (M+H)	^1H -ЯМР, CDCl_3 , δ (м.д.)
333	$\frac{z}{z}\text{CH}_3$	$\frac{z}{z}\text{CH}_3$	1065,7	(500 МГц): 0,85 (т, $J=7,26$ Гц, 3H) 0,95 (д, $J=7,26$ Гц, 3H) 1,00-1,06 (м, 6H) 1,06 (д, $J=6,88$ Гц, 3H) 1,08 (д, $J=7,26$ Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,18-1,21 (м, 6H) 1,24 (д, $J=6,12$ Гц, 3H) 1,24-1,27 (м, 1H) 1,34-1,42 (м, 1H) 1,40 (с, 3H) 1,45 (с, 3H) 1,53-1,61 (м, 2H) 1,63-1,67 (м, 1H) 1,85-1,98 (м, 2H) 1,98-2,05 (м, 2H) 2,09 (д, $J=14,91$ Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,40-2,63 (м, 8H) 2,41-2,46 (м, 1H) 2,61-2,66 (м, 1H) 2,84 (д, $J=14,91$ Гц, 1H) 2,90-2,96 (м, 1H) 2,99 (с, 3H) 3,09 (с, 3H) 3,17-3,22 (м, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,35-3,53 (м, 3H) 3,63-3,72 (м, 3H) 3,69 (с, 1H) 3,78 (с, 3H) 3,88-4,01 (м, 2H)
334	H	$\frac{z}{z}\text{CH}_3$	1051,7	4,08-4,14 (м, 1H) 4,40 (д, $J=7,26$ Гц, 1H) 4,94-5,00 (м, 2H) 5,74-5,80 (м, 1H) (600 МГц): 0,84 (т, $J=7,57$ Гц, 3H) 0,98 (д, $J=6,88$ Гц, 3H) 1,00-1,04 (м, 6H) 1,07 (д, $J=7,34$ Гц, 3H) 1,10 (д, $J=6,88$ Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,18-1,21 (м, 6H) 1,22-1,27 (м, 1H) 1,24 (д, $J=5,96$ Гц, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,40-1,44 (м, 1H) 1,49 (с, 3H) 1,51-1,58 (м, 1H) 1,59-1,62 (м, 1H) 1,63-1,67 (м, 1H) 1,85-1,93 (м, 2H) 1,95-2,05 (м, 2H) 2,10 (д, $J=14,67$ Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,62 (м, 10H) 2,82-2,86 (м, 1H) 2,86-2,93 (м, 1H) 2,98 (с, 3H) 3,12 (с, 3H) 3,17-3,22 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,37-3,42 (м, 1H) 3,44-3,49 (м, 1H) 3,54-3,61 (м, 2H) 3,61-3,73 (м, 3H) 3,70 (с, 1H) 3,77-3,83 (м, 2H) 4,11 (кв, $J=6,42$ Гц, 1H) 4,41 (д, $J=7,34$ Гц, 1H) 4,85-4,89 (м, 1H) 4,98 (д, $J=4,58$ Гц, 1H) 5,84-5,88 (м, 1H) 7,85 (с, 1H)
335	H	H	1037,7	(600 МГц): 0,83 (т, $J=7,34$ Гц, 3H) 1,00-1,10 (м, 15H) 1,15 (с, 3H) 1,17-1,27 (м, 10H) 1,41 (с, 3H) 1,44-1,68 (м, 4H) 1,53 (с, 3H) 1,88-2,14 (м, 5H) 2,30 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,39-2,67 (м, 9H) 2,69-2,92 (м, 3H) 2,98 (с, 3H) 3,22-4,16 (м, 11H) 3,27 (с, 3H) 4,35-4,38 (м, 1H) 4,84-4,89 (м, 1H) 4,91-4,93 (м, 1H)
336	$\frac{z}{z}\text{CH}_3$	H	1051,7	(600 МГц): 0,85 (т, $J=7,34$ Гц, 3H) 0,98-1,04 (м, 9H) 1,07-1,11 (м, 6H) 1,15 (с, 3H) 1,17-1,20 (м, 6H) 1,23 (д, $J=5,96$
				Гц, 3H) 1,24-1,28 (м, 1H) 1,43 (с, 3H) 1,47 (с, 3H) 1,51-1,62 (м, 3H) 1,62-1,67 (м, 1H) 1,89-1,97 (м, 3H) 1,99-2,04 (м, 1H) 2,09 (д, $J=14,67$ Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,62 (м, 9H) 2,65-2,71 (м, 1H) 2,83 (д, $J=14,67$ Гц, 2H) 3,01 (с, 3H) 3,20-3,25 (м, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,28-3,35 (м, 2H) 3,38 (ушир.с, 1H) 3,44-3,49 (м, 1H) 3,51 (д, $J=7,34$ Гц, 1H) 3,76-3,81 (м, 1H) 3,83 (с, 3H) 3,86-3,92 (м, 1H) 3,98 (ушир.с, 1H) 4,04 (д, $J=8,25$ Гц, 1H) 4,08-4,16 (м, 2H) 4,40 (д, $J=7,34$ Гц, 1H) 4,90-4,95 (м, 2H) 5,51 (т, $J=5,96$ Гц, 1H)

Формула (SM2)

Формула 42



Пример 333

(1) Ацетильное соединение (9,74 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (1), путем использования представленного формулой (SM2) соединения (13,9 г), полученного описанным в литературе способом (The Journal of Antibiotics, 2001, vol. 54, No. 8, p. 664), в качестве исходного вещества.

(2) Эпоксисоединение (1,58 г) получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадия (3), в примере 4, стадия (6), и в примере 1, стадия (4), путем использования соединения (2,0 г), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Соединение-аддукт (329 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (300 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

(4) Соединение (30 мг), полученное на описанной выше стадии (3), растворяли в этаноле (2 мл), к раствору добавляли имидазол (13,0 мг) и О-метилгидроксиламина гидрохлорид (13,3 мг), и перемешивали полученную смесь при нагревании с обратным холодильником в течение 10 часов. К реакционной смеси добавляли хлороформ и насыщенный водный хлорид аммония, разделяли слои, и экстрагировали водный слой хлороформом. Органический слой фильтровали с использованием фазового сепаратора для дополнительного разделения слоев, полученный органический слой концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением оксимного соединения (12,1 мг).

(5) Соединение (5,4 мг), представленное в таблице 7, получали тем же способом, что и описанный в примере 162, путем использования соединения (12 мг), полученного на описанной выше стадии (4), в качестве исходного вещества.

Пример 334

(1) Соединение (158 мг), полученное в примере 333, стадия (3), растворяли в этаноле (4 мл), к раствору добавляли имидазол (68,6 мг) и гидроксиламина гидрохлорид (58,4 мг), и перемешивали полученную смесь при нагревании с обратным холодильником в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли хлороформ и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, разделяли слои, и экстрагировали водный слой хлороформом. Органический слой фильтровали с использованием фазового сепаратора для дополнительного разделения слоев, полученный органический слой концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 100/1/0,1 → 10/1/0,1) с получением оксимного соединения (172 мг).

(2) Соединение (49,8 мг), представленное в таблице 7, получали тем же способом, что и описанный в примере 162, путем использования соединения (120 мг), полученного

на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 335

(1) 6-О-аллилэритромицин А (7,62 г), полученный способом, описанным в международной патентной публикации WO 97/42204, растворяли в смеси хлороформа и пиридина (5/1, 120 мл), к раствору добавляли 4-диметиламинопиридин (1,20 г), к смеси при охлаждении на льду по каплям добавляли раствор уксусного ангидрида (2,33 мл) в хлороформе (10 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 17 часов. К реакционной смеси добавляли уксусный ангидрид (466 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа.

10 Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли этилацетат и дистиллированную воду, и разделяли слои.

Органический слой промывали насыщенным водным хлоридом аммония и насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный 15 остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 100/1/0,1 → 20/1/0,1) с получением силильного соединения (4,74 г).

(2) Имидазолкарбонильное соединение (5,5 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (5), путем использования соединения (4,74 г), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

20 (3) Соединение (5,5 г), полученное на описанной выше стадии (2), растворяли в смеси тетрагидрофурана и диметилформамида (3/1, 80 мл), к раствору добавляли этилендиамин (3,7 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. К реакционной смеси добавляли дистиллированную воду (12 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 20 часов. К реакционной смеси 25 добавляли этилацетат и дистиллированную воду, разделяли слои, органический слой промывали водным гидрокарбонатом натрия и насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением карбаматного соединения (5,26 г).

30 (4) Соединение (5,26 г), полученное на описанной выше стадии (3), растворяли в толуоле (55 мл), к раствору добавляли уксусную кислоту (813 мкл), и перемешивали полученную смесь при 120°C в течение 2 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем к реакционной смеси последовательно добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия и дистиллированную воду, и 35 разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 100/1/0,1 → 10/1/0,1) с получением иминового соединения (3,87 г).

40 (5) Эпоксисоединение (247 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 2, стадия (2), в примере 1, стадии (1), (3) и (4), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (598 мг), полученного на описанной выше стадии (4), в качестве исходного вещества.

(6) Соединение-аддукт (163 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (153 мг), полученного на описанной выше стадии 45 (5), в качестве исходного вещества.

(7) Оксимное соединение (43,2 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 334, стадия (1), путем использования соединения (40 мг), полученного на

описанной выше стадии (6), в качестве исходного вещества.

(8) Соединение (41,2 мг), полученное на описанной выше стадии (7), растворяли в тетрагидрофуране (1 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли триэтиламин (6,3 мкл) и метансульфонилхлорид (3,5 мкл), и перемешивали полученную смесь при той же температуре в течение 45 минут. К реакционной смеси добавляли хлороформ и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, разделяли слои, и экстрагировали водный слой хлороформом. Органический слой фильтровали с использованием фазового сепаратора для дополнительного разделения слоев, полученный органический слой концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением метансульфонильного соединения (22,1 мг).

(9) Соединение (21,6 мг), полученное на описанной выше стадии (8), растворяли в смеси диоксана и дистиллированной воды (6/1, 0,7 мл), к раствору в атмосфере азота добавляли муравьиную кислоту (5,7 мкл), триэтиламин (8,4 мкл), трифенилфосфин (16,8 мг) и ацетат палладия(II) (3,6 мг), и перемешивали полученную смесь при нагревании с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, а затем к смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный гидрокарбонат натрия. Слои разделяли, органический слой промывали насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и последовательно очищали полученный остаток методами колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 100/1/0,1 → 5/1/0,1) и препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением соединения (1,3 мг), представленного в таблице 7.

Пример 336

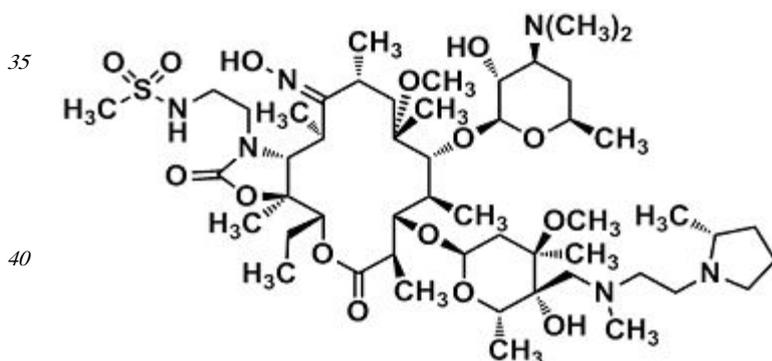
Соединение (27,7 мг), представленное в таблице 7, получали теми же способами, что и описанные в примере 333, стадия (4), в примере 335, стадии (8) и (9), путем использования соединения (120 мг), полученного в примере 335, стадия (6), в качестве исходного вещества.

Пример 337

Ниже представлен способ получения соединения, представленного формулой (M).

Формула (M)

Формула 43



Пример 337

(1) Упомянутое выше целевое соединение (89,7 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (8), в примере 334, стадия (1), и в примере 162, путем использования соединения (120 мг), полученного в примере 333, стадия (2), и соединения (105 мг), полученного в справочном примере 1, в качестве исходных веществ.

МС (ESI) $m/z = 1063,7 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0,84 (т, $J=7,34$ Гц, 3H), 0,98 (д, $J=6,88$ Гц, 3H), 1,06-1,11 (м, 9H), 1,15 (с, 3H), 1,18-1,22 (м, 6H), 1,23-1,25 (м, 1H), 1,24 (д, $J=5,96$ Гц, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,40-1,44 (м, 2H), 1,49 (с, 3H), 1,52-1,70 (м, 4H), 1,73-1,80 (м, 1H), 1,85-1,94 (м, 3H), 1,95-2,05 (м, 2H), 2,08-2,19 (м, 3H), 2,29 (с, 6H), 2,31-2,35 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,40-2,46 (м, 1H), 2,57-2,67 (м, 3H), 2,84-2,94 (м, 3H), 2,98 (с, 3H), 3,12 (с, 3H), 3,13-3,17 (м, 1H), 3,20 (дд, $J=10,32, 7,11$ Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,36-3,42 (м, 1H), 3,42-3,49 (м, 1H), 3,54-3,61 (м, 2H), 3,62-3,66 (м, 1H), 3,67-3,73 (м, 3H), 3,77-3,85 (м, 2H), 4,08-4,15 (м, 1H), 4,41 (д, $J=7,34$ Гц, 1H), 4,88 (дд $J=11,00, 1,83$ Гц, 1H), 4,99 (д, $J=4,58$ Гц, 1H), 5,87 (ушир.с, 1H), 7,88 (ушир.с, 1H)

Примеры 338 и 339

Ниже представлены способы получения соединений, представленных формулой (N) и характеризующихся значениями R^{2c} , определенными в таблице 8.

Формула (N)

Формула 44

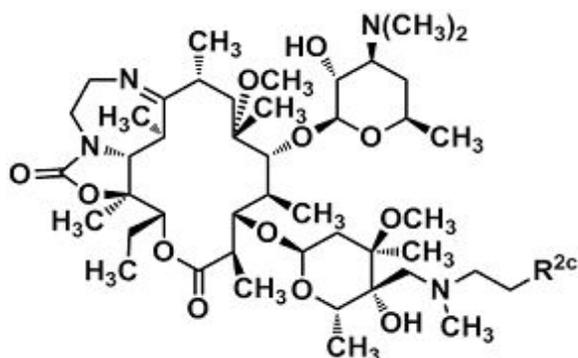


Таблица 8

Пример	R^{2c}	ESI MS (M+H)	^1H -ЯМР, CDCl_3 , δ (м.д.)
338		1046,7	(600 МГц): 0,84 (т, $J=7,34$ Гц, 3H) 1,04 (д, $J=6,88$ Гц, 3H) 1,07 (д, $J=7,79$ Гц, 3H) 1,13 (с, 3H) 1,17-1,26 (м, 13H) 1,39-1,45 (м, 12H) 1,49-1,66 (м, 4H) 1,85-1,91 (м, 2H) 1,95-2,00 (м, 1H) 2,01-2,07 (м, 2H) 2,18 (с, 3H) 2,26 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,40-2,47 (м, 3H) 2,51-2,58 (м, 1H) 2,58-2,64 (м, 1H) 2,66-2,72 (м, 1H) 2,73-2,78 (м, 1H) 2,79-2,89 (м, 2H) 2,99-3,05 (м, 1H) 3,10 (с, 3H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,34-3,40 (м, 1H) 3,41-3,47
339		940,7	(м, 1H) 3,64-3,68 (м, 2H) 3,73-3,83 (м, 3H) 3,80 (с, 3H) 3,96-4,00 (м, 1H) 4,11 (кв, $J=6,42$ Гц, 1H) 4,41 (д, $J=7,34$ Гц, 1H) 4,98-4,99 (м, 1H) 5,00-5,01 (м, 1H) 6,85-6,90 (м, 2H) 7,15-7,19 (м, 1H) 7,61 (д, $J=7,34$ Гц, 1H)
			(600 МГц): 0,84 (т, $J=7,34$ Гц, 3H) 1,00-1,05 (м, 9H) 1,08 (с, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,18-1,22 (м, 9H) 1,21-1,27 (м, 1H) 1,24 (д, $J=6,42$ Гц, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,48-1,55 (м, 1H) 1,56-1,67 (м, 3H) 1,84-1,91 (м, 2H) 1,94-2,05 (м, 2H) 2,10 (д, $J=15,13$ Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,62 (м, 9H) 2,65-2,72 (м, 1H) 2,73-2,77 (м, 1H) 2,81-2,88 (м, 2H) 2,99-3,04 (м, 1H) 3,09 (с, 3H) 3,19 (дд, $J=10,55, 7,34$ Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,37 (ушир.с, 1H) 3,44-3,50 (м, 1H) 3,65-3,69 (м, 2H) 3,73-3,84 (м, 3H) 3,95-4,01 (м, 1H) 4,09-4,13 (м, 1H) 4,42 (д, $J=7,34$ Гц, 1H) 4,96-5,01 (м, 2H)

Пример 338

Соединение (61,9 мг), представленное в таблице 8, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (60 мг), полученного в примере 333, стадия (2), и соединения (53 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

Пример 339

Соединение (52,0 мг), представленное в таблице 8, получали тем же способом, что и описанный в примере 11, путем использования соединения (50 мг), полученного в

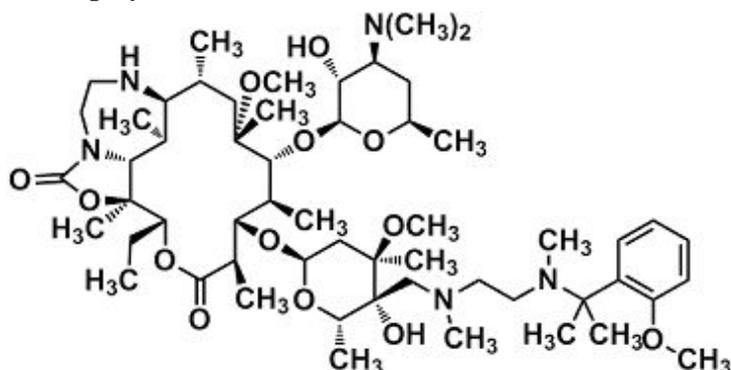
примере 333, стадия (2), в качестве исходного вещества.

Пример 340

Ниже представлен способ получения соединения, представленного формулой (O).

Формула (O)

Формула 45



Пример 340

(1) Соединение (80 мг), полученное в примере 333, стадия (2), растворяли в этаноле (1,5 мл), к раствору добавляли уксусную кислоту (50 мкл), к смеси при охлаждении на льду добавляли цианоборгидрид натрия (31 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 суток. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия и этилацетат, и разделяли слои.

Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением восстановленного соединения (50,9 мг).

(2) Упомянутое выше целевое соединение (43,9 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (47,2 мг), полученного на описанной выше стадии (1), и соединения (41,2 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

МС (ESI) $m/z = 1048,8 [M+H]^+$

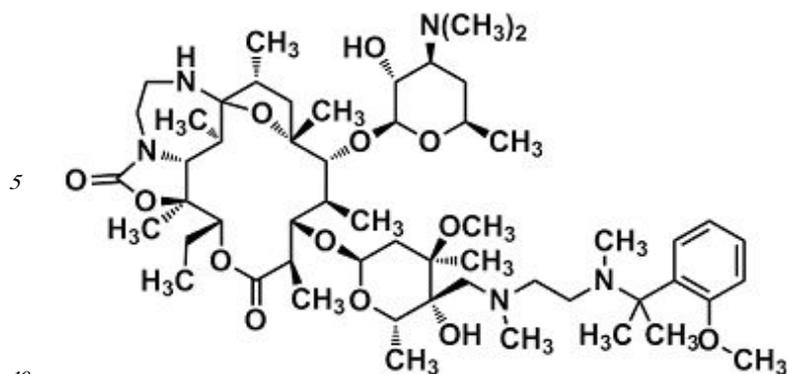
^1H -ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0,84 (т, $J=7,57$ Гц, 3H), 0,95 (д, $J=7,34$ Гц, 3H), 1,06-1,11 (м, 6H), 1,13 (с, 3H), 1,20 (д, $J=6,42$ Гц, 3H), 1,22 (д, $J=7,34$ Гц, 3H), 1,23-1,26 (м, 1H), 1,24 (д, $J=6,42$ Гц, 3H), 1,36 (ушир.с, 3H), 1,38-1,40 (м, 3H), 1,40-1,45 (м, 8H), 1,50-1,57 (м, 1H), 1,64 (д, $J=11,92$ Гц, 1H), 1,86-2,08 (м, 6H), 2,10-2,16 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,29 (с, 6H), 2,40-2,50 (м, 3H), 2,51-2,59 (м, 1H), 2,59-2,67 (м, 1H), 2,78 (д, $J=12,84$ Гц, 1H), 2,83 (д, $J=14,67$ Гц, 1H), 2,85-2,95 (м, 2H), 3,15-3,21 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,29-3,31 (м, 3H), 3,36-3,40 (м, 1H), 3,40-3,46 (м, 1H), 3,67 (с, 1H), 3,75 (д, $J=7,79$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,84 (д, $J=9,63$ Гц, 1H), 3,97-4,01 (м, 1H), 4,11-4,17 (м, 1H), 4,41 (д, $J=6,88$ Гц, 1H), 4,96 (д, $J=9,63$ Гц, 1H), 5,02 (д, $J=5,04$ Гц, 1H), 6,85-6,90 (м, 2H), 7,14-7,19 (м, 1H), 7,62 (д, $J=6,88$ Гц, 1H)

Пример 341

Ниже представлен способ получения соединения, представленного формулой (P).

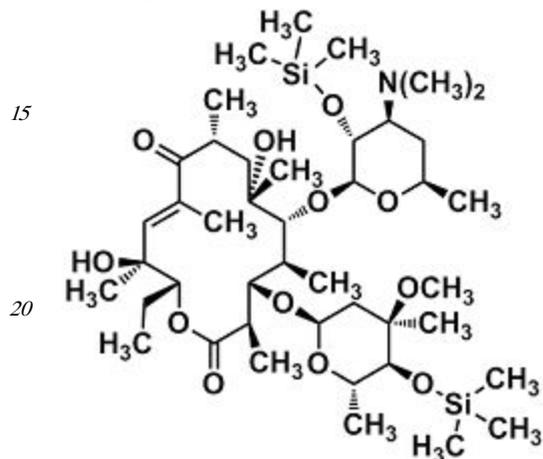
Формула (P)

Формула 46



Формула (SM3)

Формула 47



25 Пример 341

(1) Имидазолкарбонильное соединение (29,1 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (5), путем использования представленного формулой (SM3) соединения (22,6 г), полученного описанным в литературе способом (The Journal of Antibiotics, 2003, vol. 56, p. 1062), в качестве исходного вещества.

30 (2) Соединение (2,09 г), полученное на описанной выше стадии (1), и этилендиамин (1,5 мл) растворяли в смеси тетрагидрофурана и диметилформамида (3/1, 20 мл), и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли дистиллированную воду, и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 9 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат, разделяли слои, полученный органический слой промывали насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, полученный остаток и этилендиамин (1,5 мл) растворяли в смеси тетрагидрофурана и диметилформамида (3/1, 20 мл), к раствору добавляли трет-бутоксид калия (0,25 г), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный хлорид аммония, для корректировки значения рН смеси до 9 к смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и экстрагировали полученную смесь хлороформом. Органический слой промывали насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, полученный остаток растворяли в тетрагидрофуране (40 мл), к раствору добавляли 1М раствор тетрабутиламмония фторида в тетрагидрофуране (4 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси

45

добавляли дистиллированную воду, и экстрагировали полученную смесь этилацетатом. К водному слою добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и экстрагировали полученную смесь хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток растворяли в этаноле (20 мл), к раствору добавляли уксусную кислоту (0,44 мл), и перемешивали полученную смесь при 60°C в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/ацетон/триэтиламин = 20/10/0,2 → 5/10/0,2) с получением карбаматного соединения (262 мг).

(3) Эпоксисоединение (50 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадии (1), (3) и (4), путем использования соединения (73 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

(4) Упомянутое выше целевое соединение (40 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (50 мг), полученного на описанной выше стадии (3), и соединения (38 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

МС (ESI) $m/z = 1032,8 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0,85-0,92 (м, 6H), 0,97 (д, $J=6,86$ Гц, 3H), 1,07-1,15 (м, 9H), 1,15-1,28 (м, 7H), 1,32 (с, 3H), 1,38-1,60 (м, 10H), 1,65-1,72 (м, 1H), 1,76-1,96 (м, 5H), 2,02-2,10 (м, 2H), 2,13-2,20 (м, 4H), 2,22-2,33 (м, 9H), 2,38-2,73 (м, 6H), 2,75-2,85 (м, 3H), 3,17-3,34 (м, 7H), 3,37-3,49 (м, 3H), 3,80 (ушир.с, 3H), 4,09-4,16 (м, 2H), 4,24 (д, $J=7,13$ Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,94 (дд, $J=10,70, 1,92$ Гц, 1H), 5,00 (д, $J=4,39$ Гц, 1H), 6,84-6,92 (м, 2H), 7,15-7,21 (м, 1H), 7,58-7,65 (м, 1H)

Примеры 342-349

Ниже представлены способы получения соединений, представленных формулой (Q) и характеризующихся значениями R^{4b} и R^{2d} , определенными в таблице 9.

Формула (Q)

Формула 48

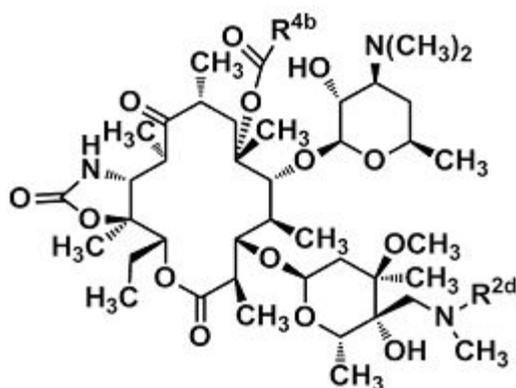


Таблица 9-1

Пример	R^{4b}	R^{2d}	ESI MS (M+H)	^1H -ЯМР, CDCl_3 , δ (м.д.)
342	$\frac{1}{2} \text{NH}_2$		1050,7	(600 МГц): 0,85 (т, $J=7,34$ Гц, 3H) 1,13 (с, 3H) 1,15-1,19 (м, 9H) 1,20-1,24 (м, 9H) 1,23-1,26 (м, 1H) 1,38-1,41 (м, 3H) 1,43 (ушир.с, 6H) 1,53-1,61 (м, 1H) 1,61-1,66 (м, 1H) 1,71-1,79 (м, 2H) 1,74 (с, 3H) 1,87-1,95 (м, 2H) 1,96-2,01 (м, 1H) 2,02-2,09 (м, 2H) 2,18 (с, 3H) 2,25 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,39-2,49 (м, 3H) 2,52-2,62 (м, 2H) 2,72-2,82 (м, 2H) 2,93-2,99 (м, 1H) 3,05-3,10 (м, 1H) 3,15-3,21 (м, 1H) 3,26 (с, 3H)

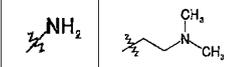
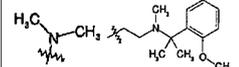
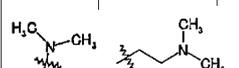
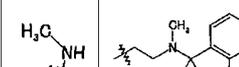
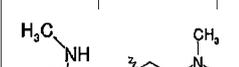
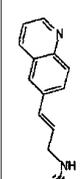
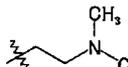
				3,42-3,54 (м, 2H) 3,57 (с, 1H) 3,79 (с, 3H) 3,85-3,91 (м, 1H) 3,96-4,03 (м, 1H) 4,26 (д, J=5,50 Гц, 1H) 4,46-4,51 (м, 1H) 4,56 (д, J=7,34 Гц, 1H)
5	343		916,6	5,00-5,05 (м, 1H) 5,13 (дд, J=11,00, 1,83 Гц, 1H) 5,83 (с, 1H) 6,84-6,91 (м, 2H) 7,15-7,20 (м, 1H) 7,59 (д, J=7,79 Гц, 1H) (600 МГц): 0,85 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,14-1,19 (м, 12H) 1,21 (д, J=5,96 Гц, 3H) 1,22-1,24 (м, 3H) 1,22-1,26 (м, 1H) 1,27 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-1,56 (м, 1H) 1,62-1,68 (м, 1H) 1,72 (с, 3H) 1,73-1,79 (м, 2H) 1,85-1,92 (м, 2H) 1,94-2,00 (м, 1H) 2,02-2,10 (м, 1H) 2,19-2,23 (м, 1H) 2,23-2,24 (м, 6H) 2,29 (с, 6H) 2,33 (с, 3H) 2,34-2,41 (м, 2H) 2,43-2,50 (м, 1H) 2,53-2,61 (м, 2H) 2,71-2,76 (м, 1H) 2,79 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,91-2,98 (м, 1H) 3,04-3,10 (м, 1H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,26 (с, 3H) 3,40-3,46 (м, 1H) 3,52-3,57 (м, 1H) 3,58 (с, 1H) 3,85 (д, J=10,55 Гц, 1H) 4,00-4,07 (м, 1H) 4,35 (д, J=5,04 Гц, 1H) 4,46 (ушир.с, 1H) 4,58 (д, J=7,34 Гц, 1H) 5,02 (дд, J=5,04, 2,75 Гц, 1H) 5,14 (дд, J=11,23, 2,06 Гц, 1H) 5,83 (с, 1H)
10	344		1078,9	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,13 (с, 3H) 1,15-1,18 (м, 6H) 1,19-1,24 (м, 10H) 1,31 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,40-1,45 (м, 9H) 1,55-1,63 (м, 2H) 1,66 (с, 3H) 1,72-1,77 (м, 1H) 1,78-1,82 (м, 1H) 1,87-1,92 (м, 2H) 1,94-1,99 (м, 1H) 2,06-2,11 (м, 1H) 2,14-2,17 (м, 1H) 2,17-2,20 (м, 3H)
15				2,25 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,40-2,51 (м, 3H) 2,54-2,64 (м, 5H) 2,66-2,73 (м, 1H) 2,78-2,83 (м, 1H) 2,83-2,89 (м, 3H) 2,91-2,98 (м, 1H) 3,16-3,21 (м, 2H) 3,26 (с, 3H) 3,38-3,43 (м, 1H) 3,50-3,56 (м, 1H) 3,53 (с, 1H) 3,69-3,74 (м, 1H) 3,79 (с, 3H) 4,03 (кв, J=6,42 Гц, 1H) 4,59-4,62 (м, 1H) 4,86 (д, J=4,58 Гц, 1H) 5,04-5,07 (м, 1H) 5,10-5,15 (м, 1H) 5,59-5,62 (м, 1H) 6,84-6,90 (м, 2H) 7,14-7,19 (м, 1H) 7,61 (д, J=7,34 Гц, 1H)
20	345		944,7	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,16 (т, J=6,65 Гц, 6H) 1,18-1,20 (м, 6H) 1,20-1,23 (м, 6H) 1,22-1,26 (м, 1H) 1,33 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,52-1,57 (м, 1H) 1,65 (с, 3H) 1,70-1,77 (м, 2H) 1,78-1,81 (м, 1H) 1,85-1,96 (м, 3H) 2,13-2,20 (м, 1H) 2,22-2,26 (м, 1H) 2,24 (ушир.с, 6H) 2,30 (ушир.с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,35-2,40 (м, 2H) 2,47-2,63 (м, 9H) 2,66-2,72 (м, 1H) 2,79-2,83 (м, 1H) 2,84-2,88 (м, 1H) 2,90-2,96 (м, 1H) 3,17-3,22 (м, 2H) 3,26 (с, 3H) 3,38-3,44 (м, 1H) 3,53 (с, 1H) 3,55-3,61 (м, 1H) 3,69-3,72 (м, 1H) 4,07 (кв, J=6,42 Гц, 1H) 4,62 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,87-4,91 (м, 1H) 5,03 (т, J=4,13 Гц, 1H) 5,11-5,15 (м, 1H) 5,62 (с, 1H)
25	346		1064,9	(600 МГц): 0,85 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,12-1,18 (м, 12H) 1,19-1,26 (м, 10H) 1,39 (с, 3H) 1,41-1,46 (м, 6H) 1,52-
30				1,60 (м, 1H) 1,61-1,65 (м, 1H) 1,71-1,77 (м, 2H) 1,73 (с, 3H) 1,85-2,08 (м, 5H) 2,18 (с, 3H) 2,25 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,39-2,48 (м, 3H) 2,52-2,63 (м, 2H) 2,72 (д, J=5,04 Гц, 3H) 2,75-2,82 (м, 2H) 2,92-2,98 (м, 1H) 3,06 (кв, J=6,57 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,11 Гц, 1H) 3,26 (с, 3H) 3,38-3,47 (м, 1H) 3,48-3,52 (м, 1H) 3,53-3,54 (м, 1H) 3,80 (с, 3H) 3,85 (д, J=9,20 Гц, 1H) 3,99-4,03 (м, 1H) 4,20-4,24 (м, 1H) 4,52-4,56 (м, 2H) 5,01-5,04 (м, 1H) 5,10-5,14 (м, 1H) 5,83 (с, 1H) 6,85-6,91 (м, 2H) 7,17 (т, J=7,34 Гц, 1H) 7,60 (д, J=7,79 Гц, 1H)
35	347		930,7	(600 МГц): 0,85 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,12-1,18 (м, 9H) 1,18 (с, 3H) 1,21-1,24 (м, 6H) 1,23-1,25 (м, 1H) 1,28 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,53-1,66 (м, 2H) 1,72 (с, 3H) 1,73-1,77 (м, 2H) 1,86-2,06 (м, 4H) 2,21 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,23-2,25 (м, 6H) 2,30 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,34-2,39 (м, 2H) 2,43-2,51 (м, 1H) 2,53-2,62 (м, 2H) 2,72 (д, J=5,04 Гц, 3H) 2,73-2,78 (м, 1H) 2,80 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,91-2,97 (м, 1H) 3,06 (кв, J=6,42 Гц, 1H) 3,19 (дд, J=10,09, 7,34 Гц, 1H) 3,26 (с, 3H) 3,39-3,45 (м, 1H) 3,52-3,58 (м, 1H) 3,55 (с, 1H) 3,84 (дд, J=10,55, 1,38 Гц, 1H) 4,06 (кв, J=6,42 Гц, 1H) 4,30 (д, J=5,04 Гц, 1H) 4,47-4,51 (м, 1H) 4,57 (д, J=6,88 Гц, 1H) 5,02 (дд, J=5,04, 3,21 Гц, 1H) 5,12 (дд, J=11,00, 1,83 Гц, 1H) 5,84 (с, 1H)

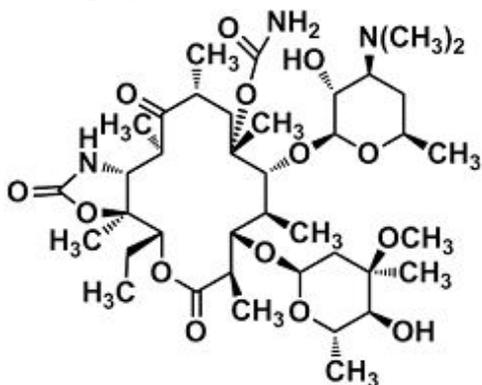
Таблица 9-2

Пример	R ^{4b}	R ^{2d}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
40			1083,7	(600 МГц): 0,82 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,13-1,19 (м, 15H) 1,23 (д, J=5,96 Гц, 3H) 1,24-1,29 (м, 1H) 1,31 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,51-1,59 (м, 1H) 1,65 (д, J=11,92 Гц, 1H) 1,72-1,79 (м, 2H) 1,77 (с, 3H) 1,84-1,96 (м, 3H) 2,03-2,09 (м, 1H) 2,17-2,24 (м, 1H) 2,22-2,24 (м, 6H) 2,30 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,34-2,38 (м, 2H) 2,44-2,50 (м, 1H) 2,53-2,63 (м, 2H) 2,75-2,83 (м, 2H) 2,90-2,97 (м, 1H) 3,06-3,11 (м, 1H) 3,17-3,21 (м, 1H) 3,26 (с, 3H) 3,45 (ушир.с, 1H) 3,53-3,58 (м, 1H) 3,59 (с, 1H) 3,84-3,91 (м, 2H) 4,01-4,10 (м, 2H) 4,29 (д, J=4,58 Гц, 1H) 4,57 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,88-4,92 (м, 1H) 4,95-4,97 (м, 1H) 5,13 (д, J=11,00 Гц, 1H) 5,83 (с, 1H) 6,51 (дт, J=15,82, 6,08 Гц, 1H) 6,74 (д, J=16,05 Гц, 1H) 7,35 (дд, J=8,02, 4,36 Гц, 1H) 7,77 (с, 1H) 7,88-7,92 (м, 1H) 8,02 (д, J=8,71 Гц, 1H) 8,19 (д, J=8,25 Гц, 1H) 8,81-8,84 (м, 1H)

349		$\frac{3}{2} \text{CH}_3$	1026,7	(600 МГц): 0,82 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,12-1,19 (м, 15H) 1,22 (с, 3H) 1,24-1,28 (м, 1H) 1,27 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,52-1,60 (м, 1H) 1,63-1,68 (м, 1H) 1,70-1,80 (м, 2H) 1,78-1,79 (м, 3H) 1,85-1,92 (м, 2H) 1,95-2,03 (м, 2H) 2,07 (дд, J=15,13, 11,00 Гц, 1H) 2,30 (ушир.с, 6H) 2,36 (с, 6H) 2,42-2,49 (м, 1H) 2,73 (д, J=14,21 Гц, 1H) 2,77-2,83 (м, 1H) 2,94-2,99 (м, 1H) 3,06-3,11 (м, 1H) 3,17-3,21 (м, 1H) 3,26 (с, 3H) 3,49-3,54 (м, 1H) 3,59 (с, 1H) 3,84-3,92 (м, 2H) 4,02-4,09 (м, 2H) 4,21 (д, J=5,50 Гц, 1H) 4,55 (д, J=6,88 Гц, 1H) 4,93-4,98 (м, 2H) 5,13 (д, J=9,17 Гц, 1H) 5,82 (с, 1H) 6,51 (дт, J=15,93, 6,02 Гц, 1H) 6,74 (д, J=16,05 Гц, 1H) 7,33-7,37 (м, 1H) 7,75-7,79 (м, 1H) 7,91 (дд, J=8,94, 1,60 Гц, 1H) 8,03 (д, J=8,71 Гц, 1H) 8,19 (д, J=7,79 Гц, 1H) 8,83 (дд, J=4,13, 1,38 Гц, 1H)
-----	---	---------------------------	--------	--

Формула (SM4)

Формула 49



Пример 342

(1) Эпоксисоединение (111 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадии (1) и (3), в примере 4, стадия (6), и в примере 1, стадия (4), путем использования представленного формулой (SM4) соединения (335 мг), полученного способом, описанным в международной патентной публикации WO 08/014221, в качестве исходного вещества.

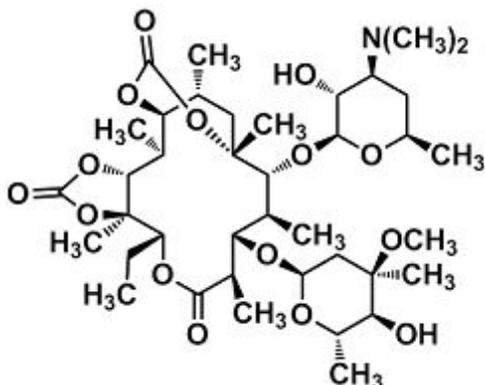
(2) Соединение (79,7 мг), представленное в таблице 9, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (105 мг), полученного на описанной выше стадии (1), и соединения (91,5 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

Пример 343

Соединение (28,3 мг), представленное в таблице 9, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 342, стадия (1), и N,N,N'-триметилэтилен-1,2-диамина (64 мкл) в качестве исходных веществ.

Формула (SM5)

Формула 50



Пример 344

(1) Представленное формулой (SM5) соединение (600 мг), полученное описанным в

литературе способом (Journal of Medicinal Chemistry, 2003, vol. 46, p. 2706), растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), к раствору добавляли 50% водный диметиламин (687 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2,5 суток. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали
5 полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 100/1/0,1 → 20/1/0,1) с получением амидного соединения (599 мг).

(2) Эпоксисоединение (166 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадии (1), (3) и (4), путем использования соединения (590 мг), полученного
10 на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Соединение (162 мг), полученное на описанной выше стадии (2), растворяли в смеси тетрагидрофурана и диметилформамида (2/1, 3 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (62,5 мг) и 60% гидрид натрия (13,1 мг), и перемешивали полученную смесь в течение 15 минут. К реакционной смеси добавляли
15 водный гидрокарбонат натрия и этилацетат, разделяли слои, и органический слой промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, полученный остаток растворяли в смеси тетрагидрофурана и ацетонитрила (2/1, 3 мл), к раствору добавляли 28% водный аммиак (587 мкл), и
20 перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 40 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 100/1/0,1 → 30/1/0,1) с получением карбаматного соединения (84,5 мг).

(4) Соединение со снятой защитой (79,2 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (84,5 мг), полученного на описанной выше стадии (3), в качестве исходного вещества.

(5) Соединение (16,8 мг), представленное в таблице 9, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (40 мг),
30 полученного на описанной выше стадии (4), и соединения (33,7 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

Пример 345

Соединение (16,5 мг), представленное в таблице 9, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (35 мг), полученного
35 в примере 344, стадия (4), в качестве исходного вещества.

Пример 346

(1) Эпоксисоединение (0,69 г) получали теми же способами, что и описанные в примере 344, стадия (1), в примере 1, стадии (1), (3) и (4), путем использования представленного формулой (SM5) соединения (900 мг), полученного описанным в литературе способом
40 (Journal of Medicinal Chemistry, 2003, vol. 46, p. 2706), и 40% водного метиламина (887 мкл) в качестве исходных веществ.

(2) Карбаматное соединение (269 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 344, стадия (3), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (0,47 г), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Соединение (57,6 мг), представленное в таблице 9, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (90 мг), полученного на описанной выше стадии (2), и соединения (77,1 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

Пример 347

Соединение (24,0 мг), представленное в таблице 9, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (40 мг), полученного в примере 346, стадия (2), в качестве исходного вещества.

5 Пример 348

(1) Амидное соединение (730 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 344, стадия (1), путем использования представленного формулой (SM5) соединения (900 мг), полученного описанным в литературе способом (Journal of Medicinal Chemistry, 2003, vol. 46, p. 2706), и аллиламина (257 мкл) в качестве исходных веществ.

10 (2) Соединение (350 мг), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в ацетонитриле (8 мл), к раствору в атмосфере азота добавляли 6-бромхиолин (190 мкл), триэтиламин (330 мкл), три-О-толилфосфин (144 мг) и ацетат палладия(II) (53,2 мг), и перемешивали полученную смесь при 130°C в течение 25 минут в условиях микроволновой обработки. К реакционной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 1/0/0→100/1/0,1→20/1/0,1) с получением соединения-аддукта (326 мг).

20 (3) Эпоксисоединение (31,9 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадии (1), (3) и (4), в примере 344, стадия (3), и примере 4, стадия (6), путем использования соединения (326 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

(4) Соединение (7,0 мг), представленное в таблице 9, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (14,0 мг), полученного на описанной выше стадии (3), в качестве исходного вещества.

Пример 349

Соединение (8,0 мг), представленное в таблице 9, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (14,0 мг), полученного в примере 348, стадия (3), и 50% водного диметиламина (6,4 мкл) в качестве исходных веществ.

Примеры 350 и 351

Ниже представлены способы получения соединений, представленных формулой (R) и характеризующихся значениями R²⁴ и R¹⁷, определенными в таблице 10, и в которых R^{4c} представляет собой метильную группу.

Формула (R)

Формула 51

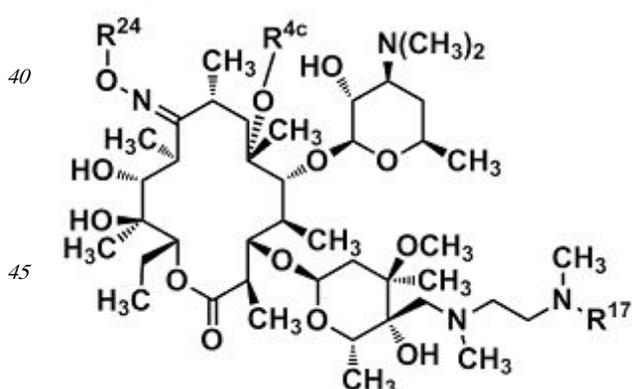


Таблица 10				
Пример	R ²⁴	R ¹⁷	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
5 350			960	(400 МГц): 0,86 (т, J=7,57 Гц, 3H) 1,04 (д, J=7,32 Гц, 3H) 1,06 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,12 (с, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,35 Гц, 6H) 1,20-1,30 (м, 1H) 1,24 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,27 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,38
10				(с, 3H) 1,40-1,58 (м, 4H) 1,62-2,07 (м, 12H) 2,14 (д, J=14,65 Гц, 1H) 2,24 (с, 6H) 2,30 (с, 3H) 2,35 (с, 3H) 2,36-2,66 (м, 8H) 2,70-2,90 (м, 6H) 2,95-3,12 (м, 1H) 3,09 (с, 3H) 3,21 (дд, J=10,25, 7,32 Гц, 1H) 3,29 (с, 3H) 3,30-3,52 (м, 2H) 3,65 (д, J=7,32 Гц, 1H) 3,76 (д, J=9,52 Гц, 1H) 3,95-4,02 (м, 2H) 4,13 (кв, J=6,10 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,32 Гц, 1H) 5,00 (д, J=4,64 Гц, 1H) 5,14 (дд, J=11,23, 2,20 Гц, 1H)
15 351			1094	(400 МГц): 0,83 (т, J=7,57 Гц, 3H) 1,04 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,06 (д, J=7,32 Гц, 3H) 1,12 (с, 6H) 1,18 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,19 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,20-1,30 (м, 1H) 1,23 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,27 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,43 (с, 3H) 1,44 (с, 3H) 1,44-1,80 (м, 8H) 1,86-2,08 (м, 7H) 2,18 (с, 1H) 2,26 (с, 3H) 2,30 (с, 6H) 2,39-2,90 (м, 1H) 3,06-3,11 (м, 1H) 3,10 (с, 3H) 3,20 (дд, J=10,25, 7,08 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,30-3,48 (м, 2H) 3,64 (д, J=7,32 Гц, 1H) 3,78 (д, J=9,52 Гц, 1H) 3,80 (с, 3H) 3,95-4,02 (м, 2H) 4,11 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,32 Гц, 1H) 5,02 (д, J=4,64 Гц, 1H) 5,14
				(дд, J=11,23, 2,20 Гц, 1H) 6,86-6,91 (м, 2H) 7,15-7,20 (м, 1H) 7,59-7,64 (м, 1H)

Пример 350

(1) Кларитромицин (312 мг), соединение (693 мг), полученное в справочном примере 97, и имидазол (171 мг) растворяли в этаноле (3,1 мл), и перемешивали раствор при 70°C в течение 3 суток. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия и хлороформ, разделяли слои, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат → этилацетат/этанол/28% водный аммиак = 5/1/0,1) с получением оксимного соединения. К собранному 4-нитробензил-(R)-3-(аминоокси)пиперидин-1-карбоксилату добавляли 4 М раствор соляной кислоты в диоксане (523 мкл), а затем концентрировали смесь в условиях пониженного давления. Путем использования полученного гидрохлорида (410 мг), кларитромицина (185 мг) и имидазола (101 мг) проводили реакции и очистку теми же способами, что и описанные выше, с получением оксимного соединения (всего 698 мг).

(2) 2'-Ацетильное соединение (303 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (1), путем использования соединения (348 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Кетоновое соединение (339 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 6, стадия (3), путем использования соединения (272 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

(4) Соединение со снятой защитой (214 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (339 мг), полученного на описанной выше стадии (3), в качестве исходного вещества.

(5) Эпоксисоединение (54 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (4), путем использования соединения (169 мг), полученного на описанной выше стадии (4), в качестве исходного вещества.

(6) Соединение-аддукт (11 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 129, стадия (3), путем использования соединения (16 мг), полученного на описанной выше стадии (5), и N,N,N'-тримилэтан-1,2-диамина (8,1 мкл) в качестве исходных веществ.

(7) Соединение (11 мг), полученное на описанной выше стадии (6), растворяли в смеси диоксана и дистиллированной воды (2/1, 228 мкл), к раствору в атмосфере аргона добавляли 5% палладированный уголь (11 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов под давлением 1 атм водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит, затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением соединения (6,9 мг), представленного в таблице 10.

Пример 351

Соединение (14 мг), представленное в таблице 10, получали теми же способами, что и описанные в примере 129, стадия (3), и в примере 350, стадия (7), путем использования соединения (38 мг), полученного в примере 350, стадия (5), и соединения (35 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

Примеры 352 и 353

Ниже представлены способы получения соединений, представленных формулой (R) и характеризующихся значениями R^{24} и R^{17} , определенными в таблице 11, и в которых R^{4c} представляет собой атом водорода.

Таблица 11

Пример	R^{24}	R^{17}	ESI MS (M+H)	1H -ЯМР, $CDCl_3$, δ (м.д.)
352			1041,8	(400 МГц): 0,84 (т, J=7,3 Гц, 3H) 1,05 (д, J=7,1 Гц, 3H) 1,07-1,30 (м, 22H) 1,38-1,73 (м, 14H) 2,18 (с, 3H) 2,22-2,36 (м, 9H) 2,38-2,74 (м, 6H) 2,76-2,94 (м, 2H) 3,10 (с, 1H) 3,22 (дд, J=9,9, 7,2 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,37-3,50 (м, 5H) 3,60 (д, J=7,1 Гц, 1H) 3,70-3,84 (м, 5H) 4,04 (д, J=9,3 Гц, 1H) 4,09 (кв, J=6,2 Гц, 1H) 4,26 (с, 1H) 4,41 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,9 Гц, 1H) 5,04 (д, J=7,3 Гц, 1H) 5,10 (дд, J=11,2, 2,0 Гц, 1H) 5,14 (д, J=7,3 Гц, 1H) 6,84-6,92 (м, 2H) 7,18 (т, J=7,3 Гц, 1H)
353			1068,8	7,61 (д, J=7,3 Гц, 1H) (400 МГц): 0,83 (т, J=7,3 Гц, 3H) 1,00 (д, J=6,8 Гц, 3H) 1,05-1,28 (м, 21H) 1,39-1,69 (м, 15H) 1,86-2,09 (м, 6H) 2,18 (с, 3H) 2,20 (с, 6H) 2,26 (с, 3H) 2,30 (с, 6H) 2,38-2,68 (м, 6H) 2,82 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,85-2,95 (м, 2H) 3,17 (с, 1H) 3,23 (дд, J=9,9, 7,2 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,33-3,39 (м, 1H) 3,39-3,49 (м, 1H) 3,52 (д, J=8,3 Гц, 1H) 3,62-3,72 (м, 1H) 3,80 (с, 3H) 3,93 (с, 1H) 4,08-4,17 (м, 3H) 4,23 (д, J=10,0 Гц, 1H) 4,37 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,62-4,73 (м, 1H) 4,95 (д, J=4,9 Гц, 1H) 5,12 (дд, J=11,1, 2,1 Гц, 1H) 5,88 (с, 1H) 6,85-6,90 (м, 2H) 7,14-7,20 (м, 1H) 7,62-7,67 (м, 1H)

Пример 352

(1) 9-оксим (E)-эритромицина А (22,0 г), полученный описанным в литературе способом (The Journal of Antibiotics, 1991, vol. 44, No. 3, p. 313), растворяли в тетрагидрофуране (250 мл), к раствору добавляли порошковый 85% гидроксид калия (2,3 г), тетрабутиламмония бромид (473 мг), и 2-хлорбензилхлорид (4,5 мл), и перемешивали полученную смесь при 45°C в течение 2 часов. Реакционную смесь вливали в дистиллированную воду при охлаждении на льду, к смеси добавляли этилацетат, и разделяли слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли, затем дважды промывали дистиллированной водой и насыщенным водным хлоридом аммония, а затем органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, полученный остаток растворяли в этилацетате, к раствору добавляли гексан, и собирали выпавшее в осадок твердое вещество путем фильтрования с получением алкильного соединения (14,5 г). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли этилацетат и гексан, и сходным образом обрабатывали

смесь с получением алкильного соединения (5,16 г).

(2) Ацетильное соединение (13,7 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (1), путем использования соединения (13,0 г), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

5 (3) Кетонное соединение (4,97 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (3), путем использования соединения (5,00 г), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

(4) Соединение со снятой защитой (4,74 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (4,97 г), полученного на описанной выше стадии (3), в качестве исходного вещества.

10 (5) Эпоксисоединение (4,67 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (4), путем использования соединения (4,74 г), полученного на описанной выше стадии (4), в качестве исходного вещества.

(6) К соединению (800 мг), полученному на описанной выше стадии (5), в атмосфере аргона добавляли 5% палладированный уголь (1,77 г), аммония формиат (114 мг), метанол (17 мл) и муравьиную кислоту (850 мкл), и перемешивали полученную смесь при 45°C в течение 2,5 часов под давлением 1 атм водорода. Реакционную смесь фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. К полученному остатку добавляли этилацетат и насыщенный водный гидрокарбонат

натрия, разделяли слои, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 95/5/0,5) с получением оксимного соединения (190 мг).

25 (7) Соединение (50 мг), полученное на описанной выше стадии (6), растворяли в тетрагидрофуране (500 мкл), к раствору добавляли при комнатной температуре гидроксид калия (4,42 мг) и метоксиметилхлорид (6,0 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 55 минут. К реакционной смеси добавляли этилацетат и дистиллированную воду, разделяли слои, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях

30 пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 94/6/0,6) с получением метоксиметильного соединения (32,0 мг).

(8) Соединение (20,0 мг), представленное в таблице 11, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (22,0 мг), полученного на описанной выше стадии (7), и соединения (12,9 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

Пример 353

(1) К соединению (150 мг), полученному в примере 352, стадия (6), при комнатной температуре добавляли тетрагидрофуран (1,5 мл), 2-хлор-N,N-диметилэтанамин гидрохлорид (34,1 мг) и порошковый 85% гидроксид калия (26,5 мг), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при 60°C. Затем к смеси добавляли 2-хлор-N,N-диметилэтанамин гидрохлорид (34,1 мг) и порошковый 85% гидроксид калия (26,5 мг), и перемешивали полученную смесь при 50°C в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли

45 слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 9/0,8/0,08) с получением диметиламиноэтильного соединения

(63,1 мг).

(2) Соединение (31,0 мг), представленное в таблице 11, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (37,0 мг), полученного на описанной выше стадии (1), и соединения (10,5 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

Примеры 354-362

Ниже представлены способы получения соединений, представленных формулой (S), с определенными в таблице 12 значениями R^{1c}.

Формула (S)

Формула 52

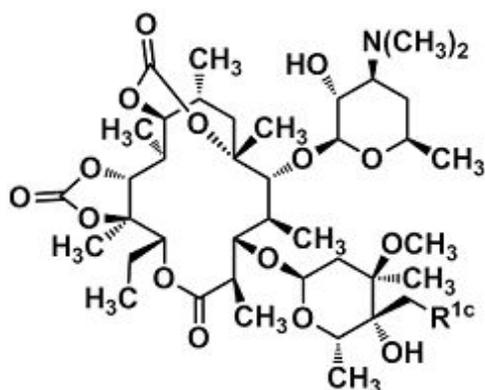
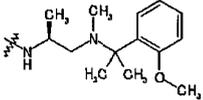


Таблица 12-1

Пример	R ^{1c}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
354		1036	(400 МГц): 0,88 (т, J=7,57 Гц, 3H) 1,11 (д, J=5,62 Гц, 9H) 1,12 (с, 3H) 1,17 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,20-1,30 (м, 1H) 1,22 (д, J=5,86 Гц, 3H) 1,24 (д, J=5,86 Гц, 3H) 1,44 (с, 6H) 1,48 (с, 3H) 1,50-2,15 (м, 9H) 1,69 (с, 3H) 2,18 (с, 3H) 2,26 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,37-2,71 (м, 7H) 2,74-2,83 (м, 1H) 2,82 (д, J=14,89 Гц, 1H) 3,21 (дд, J=10,25, 7,32 Гц, 1H) 3,24 (с, 3H) 3,40-3,55 (м, 2H) 3,81 (с, 3H) 3,81-3,84 (м, 1H) 3,93 (дд, J=8,55, 2,20 Гц, 1H) 4,09 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,14 (д, J=9,52 Гц, 1H) 4,33 (д, J=7,08 Гц, 1H) 4,68 (с, 1H) 4,93 (д, J=4,36 Гц, 1H) 5,05 (дд, J=10,74, 2,44 Гц, 1H) 6,85-6,92 (м, 2H) 7,15-7,22 (м, 1H) 7,60 (д, J=7,32 Гц, 1H)
355		1037	(400 МГц): 0,88 (т, J=7,57 Гц, 3H) 1,11 (д, J=7,57 Гц, 9H) 1,13 (с, 3H) 1,18 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,20-1,30 (м, 1H) 1,23 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,24 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,42 (с, 6H) 1,48 (с, 3H) 1,50-2,14 (м, 9H) 1,69 (с, 3H) 2,19 (с, 3H) 2,26 (с, 3H) 2,30 (с, 6H) 2,34-2,70 (м, 7H) 2,74-2,85 (м, 1H) 2,84 (д, J=14,65 Гц, 1H) 3,22 (дд, J=10,01, 7,08 Гц, 1H) 3,25 (с, 3H) 3,40-3,56 (м, 2H) 3,81 (д, J=9,03 Гц, 1H) 3,90-3,96 (м, 1H) 3,93 (с, 3H) 4,09 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,15 (д, J=9,28 Гц, 1H) 4,33 (д, J=7,32 Гц, 1H) 4,68 (с, 1H) 4,94 (д, J=4,64 Гц, 1H) 5,05 (дд, J=10,74, 2,44 Гц, 1H) 6,82 (дд, J=7,32, 4,88 Гц, 1H) 7,96 (дд, J=7,57, 1,71 Гц, 1H) 8,02 (дд, J=4,64, 1,71 Гц, 1H)
356		1022,6	(400 МГц): 0,88 (т, J=7,3 Гц, 3H) 0,92-1,02 (м, 3H) 1,05-1,36 (м, 26H) 1,48 (с, 3H) 1,51-1,75 (м, 2H) 1,75-2,19 (м, 7H) 2,27 (с, 6H) 2,38-2,87 (м, 14H) 3,16-3,26 (м, 4H) 3,44-3,58 (м, 1H) 3,75-3,85 (м, 4H) 3,93 (дд, J=10,4, 2,3 Гц, 1H) 4,16 (д, J=9,3 Гц, 1H) 4,20-4,29 (м, 1H) 4,33 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,35-4,45 (м, 1H) 4,69 (с, 1H) 4,92 (д, J=4,4 Гц, 1H) 5,05 (дд, J=10,4, 2,3 Гц, 1H) 6,86 (д, J=8,1 Гц, 1H) 6,94 (т, J=7,2 Гц, 1H) 7,17-7,37 (м, 2H)
357		052 FAB MASS	(400 МГц): 0,88 (т, J=7,3 Гц, 3H) 1,02-1,25 (м, 26H) 1,35 (д, J=6,8 Гц, 3H) 1,48 (с, 3H) 1,51-1,67 (м, 3H) 1,68 (с, 3H) 1,74-1,91 (м, 5H) 2,02 (д, J=14,6 Гц, 1H) 2,11 (т, J=13,7 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,33-2,61 (м, 6H) 2,64-2,86 (м, 5H) 3,15-3,22 (м, 1H) 3,23 (с, 3H) 3,41-3,62 (м, 3H) 3,76 (д, J=9,3 Гц, 1H) 3,83 (с, 3H) 3,94 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H) 4,16 (д, J=9,0 Гц, 1H) 4,25-4,31 (м, 2H) 4,46 (кв, J=6,8 Гц, 1H) 4,68 (с, 1H) 4,90 (д, J=4,4 Гц, 1H) 5,05 (дд, J=10,6, 2,3 Гц, 1H) 6,89 (д, J=8,1 Гц, 1H) 6,95 (т, J=7,1 Гц, 1H) 7,22-7,30 (м, 2H)
358		02 FAB MASS	(400 МГц): 0,88 (т, J=7,3 Гц, 3H) 1,08-1,26 (м, 21H) 1,48 (с, 3H) 1,49-1,61 (м, 2H) 1,66-1,71 (м, 5H) 1,94 (дд J=14,8, 4,8 Гц, 2H) 2,01 (д, J=13,9 Гц, 1H) 2,09 (д, J=12,7 Гц, 1H) 2,16 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,27 (с, 6H) 2,30 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,39-2,58 (м, 4H) 2,58-2,69 (м, 1H) 2,75-2,87 (м, 2H) 3,21 (дд, J=10,1, 7,4 Гц, 1H) 3,25 (с, 3H) 3,44-3,53 (м, 2H) 3,83 (д, J=9,0 Гц, 1H) 3,93 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H) 4,08-4,14 (м, 2H) 4,33 (д, J=7,3 Гц, 1H) 4,69 (с, 1H) 4,91 (д, J=3,9 Гц, 1H) 5,05 (дд, J=10,6, 2,6 Гц, 1H)

359		1036	(400 МГц): 0,88 (т, J=7,57 Гц, 3H) 0,92 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,11 (д, J=6,84 Гц, 6H) 1,12 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,14 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,20 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,20-1,30
-----	---	------	---

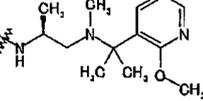
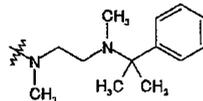
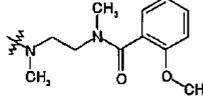
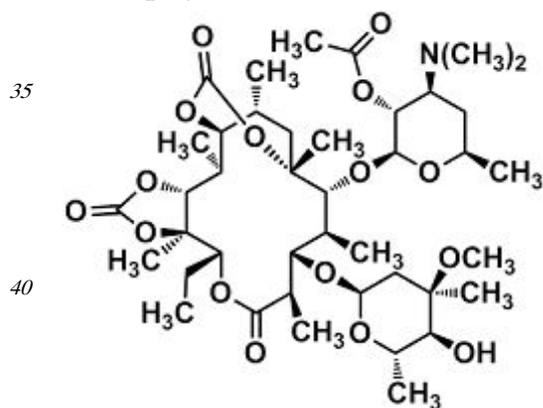
5			(м, 1H) 1,23 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,44 (с, 6H) 1,48 (с, 3H) 1,50-2,28 (м, 9H) 1,69 (с, 3H) 2,13 (с, 3H) 2,28 (с, 6H) 2,39-2,52 (м, 4H) 2,64-2,72 (м, 1H) 2,76-2,85 (м, 1H) 3,04 (д, J=13,18 Гц, 1H) 3,20 (дд, J=10,01, 7,32 Гц, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,44-3,56 (м, 2H) 3,80 (с, 3H) 3,80-3,87 (м, 1H) 3,94 (дд, J=8,30, 1,71 Гц, 1H) 4,14 (д, J=9,52 Гц, 1H) 4,21 (кв, J=6,10 Гц, 1H) 4,34 (д, J=7,08 Гц, 1H) 4,68 (с, 1H) 4,91-4,95 (м, 1H) 5,06 (дд, J=10,74, 2,69 Гц, 1H) 6,86-6,92 (м, 2H) 7,18-7,23 (м, 1H) 7,41-7,45 (м, 1H)	
10	360		1037	(400 МГц): 0,88 (т, J=7,32 Гц, 3H) 0,93 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,10 (с, 3H) 1,11 (д, J=6,59 Гц, 6H) 1,12 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,14 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,59 Гц, 3H) 1,20-1,30 (м, 1H) 1,21 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,23 (д, J=9,28 Гц, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,48 (с, 6H) 1,52-1,90 (м, 5H) 1,69 (с, 3H) 1,92-2,19 (м, 5H) 2,12 (с, 3H) 2,23-2,32 (м, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,35-2,53 (м, 4H) 2,60-2,71 (м, 1H) 2,76-2,85 (м, 1H) 3,02 (д, J=13,18 Гц, 1H) 3,20 (дд, J=10,25, 7,32 Гц, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,47-3,56 (м, 2H) 3,83 (д, J=8,79 Гц, 1H) 3,92-3,96 (м, 1H) 3,93 (с, 3H) 4,14 (д, J=9,52 Гц, 1H) 4,23 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,34 (д, J=7,08 Гц, 1H) 4,68 (с, 1H) 4,91-4,95 (м, 1H) 5,06 (дд, J=10,50, 2,44 Гц, 1H) 6,83 (дд, J=7,57, 4,88 Гц, 1H) 7,73 (дд, J=7,32, 1,71 Гц, 1H) 8,04 (дд, J=4,64,
15			1,71 Гц, 1H)	

Таблица 12-2

Пример	R ^{1c}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)	
20	361		1006	(400 МГц): 0,88 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,11 (д, J=5,13 Гц, 9H) 1,12 (с, 3H) 1,19 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,20-1,30 (м, 1H) 1,23 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,24 (д, J=5,86 Гц, 3H) 1,35 (с, 6H) 1,48 (с, 3H) 1,50-1,89 (м, 5H) 1,70 (с, 3H) 1,94-2,15 (м, 4H) 1,98 (с, 3H) 2,22-2,56 (м, 7H) 2,26 (с, 3H) 2,28 (с, 6H) 2,75-2,84 (м, 2H) 3,20 (дд, J=10,01, 7,08 Гц, 1H) 3,25 (с, 3H) 3,41-3,54 (м, 2H) 3,82 (д, J=9,03 Гц, 1H) 3,94 (дд, J=8,79, 2,20 Гц, 1H) 4,08 (кв, J=6,35 Гц, 1H) 4,15 (д, J=9,28 Гц, 1H) 4,33 (д, J=7,08 Гц, 1H) 4,69 (с, 1H) 4,96 (д, J=4,15 Гц, 1H) 5,06 (дд, J=10,74, 2,44 Гц, 1H) 7,15-7,20 (м, 1H) 7,24-7,31 (м, 2H) 7,52-7,56 (м, 2H)
25	362		1022	(400 МГц): 0,88 (т, J=7,20 Гц, 3H) 1,00-1,28 (м, 21H) 1,27-1,45 (м, 2H) 1,48 (с, 6H) 1,52-1,74 (м, 4H) 1,76-2,12 (м, 8H) 2,16 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,27 и 2,30 (каждый с, 6H) 2,39-2,47 (м, 5H) 2,49 (с, 3H) 2,73-2,84 (м, 1H) 2,86 (с, 3H) 2,91 (д, J=14,9 Гц, 1H) 3,17-3,21 (м, 1H) 3,22 и 3,26 (каждый с, 3H) 3,37-3,54 (м, 1H) 3,76 и 3,80 (каждый д,
30			J=8,54 Гц, 1H) 3,84 и 3,87 (каждый с, 3H) 3,91-3,96 (м, 1H) 4,02-4,23 (м, 2H) 4,30 и 4,33 (каждый д, J=7,07 Гц, 1H) 4,67 и 4,68 (каждый с, 1H) 4,91 и 4,93 (каждый д, J=4,64 Гц, 1H) 5,02-5,08 (м, 1H) 6,92 (д, J=8,3 Гц, 1H) 6,99 (д, J=7,45 Гц, 1H) 7,17-7,24 (м, 1H) 7,35 (т, J=7,81 Гц, 1H)	

Формула (SM6)

Формула 53



Пример 354

45 (1) Кетонное соединение (18,4 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (3), путем использования представленного формулой (SM6) соединения (10 г), полученного описанным в литературе способом (Journal of Medicinal Chemistry, 2003, vol. 46, No. 13, p. 2706), в качестве исходного вещества.

(2) Соединение (18,4 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в метаноле (200 мл), и перемешивали раствор при 50°C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ → хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 40/1/0,1). Полученное вещество дополнительно очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат → хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1), а затем растворяли в этилацетате (30 мл). К раствору при перемешивании добавляли гексан (18 мл), и собирали выпавшее в осадок твердое вещество путем фильтрования с получением соединения со снятой защитой (6,95 г).

(3) Эпоксисоединение (1,49 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (4), путем использования соединения (1,88 г), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

(4) Соединение (40 мг), полученное на описанной выше стадии (3), растворяли в этаноле (200 мкл), к раствору добавляли соединение (36 мг), полученное в справочном примере 104, и перемешивали полученную смесь при 40°C в течение 15 часов.

Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ → хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1), а затем снова очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 5/1/0,1) с получением соединения (19,8 мг), представленного в таблице 12.

Пример 355

Соединение (37 мг), представленное в таблице 12, получали тем же способом, что и описанный в примере 354, стадия (4), путем использования соединения (80 мг), полученного в примере 354, стадия (3), и соединения (48 мг), полученного в справочном примере 105, в качестве исходных веществ.

Пример 356

К соединению (30,0 мг), полученному в примере 354, стадия (3), и трис (трифторметансульфонат)иттербию (23,3 мг) добавляли тетрагидрофуран (300 мкл) и соединение (22,2 мг), полученное в справочном примере 102, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, а затем концентрировали в условиях пониженного давления до превращения в подобное сиропу вещество.

Полученный остаток перемешивали при 75°C в течение 12 часов, а затем очищали реакционную смесь методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением соединения (7,2 мг),

представленного в таблице 12.

Пример 357

Соединение (24,3 мг), представленное в таблице 12, получали тем же способом, что и описанный в примере 356, путем использования соединения (30 мг), полученного в примере 354, стадия (3), и соединения (25,0 мг), полученного в справочном примере 103, в качестве исходных веществ.

Пример 358

Соединение (10,1 мг), представленное в таблице 12, получали тем же способом, что и описанный в примере 356, путем использования соединения (30 мг), полученного в примере 354, стадия (3), и N,N,N'-триметилэтан-1,2-диамина (23,3 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 359

Соединение (10 мг), полученное в примере 354, стадия (3), и соединение (5,9 мг), полученное в справочном примере 107, растворяли в диметилформамиде (50 мкл), к

раствору добавляли иодид калия (21 мг), и перемешивали полученную смесь при 50°C в течение 24 часов. К реакционной смеси добавляли дистиллированную воду и этилацетат, разделяли слои, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлористый метилен/этанол/28% водный аммиак = 11/1:0,1) с получением соединения (5,1 мг), представленного в таблице 12.

Пример 360

Соединение (37 мг), представленное в таблице 12, получали тем же способом, что и описанный в примере 359, путем использования соединения (64 мг), полученного в примере 354, стадия (3), и соединения (38 мг), полученного в справочном примере 108, в качестве исходных веществ.

Пример 361

Соединение (94 мг), представленное в таблице 12, получали тем же способом, что и описанный в примере 359, путем использования соединения (80 мг), полученного в примере 354, стадия (3), и соединения (47 мг), полученного в справочном примере 109, в качестве исходных веществ.

Пример 362

Соединение (68 мг), представленное в таблице 12, получали тем же способом, что и описанный в примере 359, путем использования соединения (60 мг), полученного в примере 354, стадия (3), и соединения (34 мг), полученного в справочном примере 101, в качестве исходных веществ.

Примеры 363-366

Ниже представлены способы получения соединений, представленных формулой (Т), с определенными в таблице 13 значениями R²⁸ и R¹⁷.

Формула (Т)

Формула 54

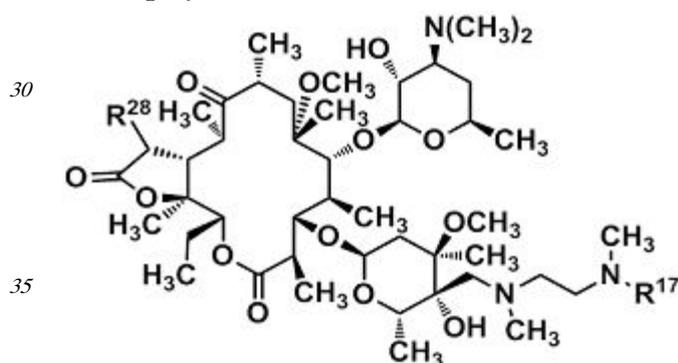


Таблица 13

Пример	R ²⁸	R ¹⁷	ESI MS (M+ H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
363			1045,7	(500 МГц): 0,90 (т, J=7,26 Гц, 3H) 1,04 (д, J=6,50 Гц, 3H) 1,07-1,28 (м, 19H) 1,39 (с, 3H) 1,41-1,50 (м, 9H) 1,53-1,69 (м, 2H) 1,73-2,07 (м, 7H) 2,18 (с, 3H) 2,22-2,34 (м, 9H) 2,39-2,65 (м, 6H) 2,78-2,91 (м, 2H) 2,99-3,05 (м, 1H) 3,06-3,13 (м, 4H) 3,18 (дд, J=9,94, 7,26 Гц, 1H) 3,29 (с, 3H) 3,42-3,50 (м, 1H) 3,72 (д, J=6,88 Гц, 1H) 3,77-3,86 (м, 4H) 4,05 (кв, J=6,12 Гц, 1H) 4,44 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,72 (с, 1H) 4,99 (д, J=4,59 Гц, 1H) 5,24 (дд, J=10,13, 2,10 Гц, 1H) 6,84-6,92 (м, 2H) 7,14-7,22 (м, 1H) 7,55-7,63 (м, 1H)

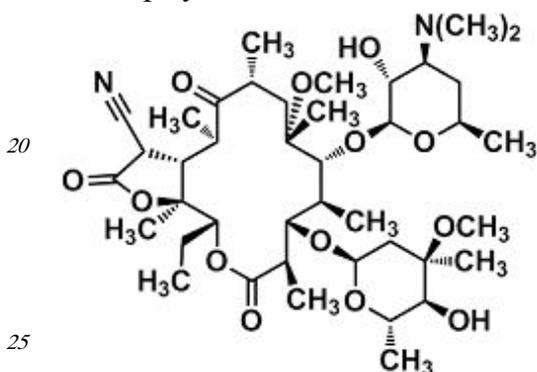
45

5	364			1093,8	(500 МГц): 0,88 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,06-1,14 (м, 9H) 1,16-1,27 (м, 13H) 1,38 (с, 3H) 1,44 (с, 3H) 1,49-2,05 (м, 8H) 2,16 (д, J=14,81 Гц, 1H) 2,22-2,26 (м, 7H) 2,30 (с, 6H) 2,33-2,64 (м, 11H) 2,70-2,90 (м, 3H) 3,02-3,08 (м, 1H) 3,10-3,17 (м, 4H) 3,19 (дд, J=10,28, 7,27 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,46-3,54 (м, 1H) 3,73-3,79 (м, 2H) 4,09 (кв, J=6,22 Гц, 1H) 4,35-4,54 (м, 4H) 4,97-5,01 (м, 1H) 5,42 (дд, J=10,42, 2,47 Гц, 1H) 5,65 (ушир.с, 2H) 8,21 (с, 1H) 8,36 (с, 1H)
	365			1066,9	(500 МГц): 0,87 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,06-1,14 (м, 12H) 1,16 (д, J=6,58 Гц, 3H) 1,19-1,26 (м, 7H) 1,38 (с, 3H) 1,40-1,46 (м, 9H) 1,49-2,07 (м, 9H) 2,18 (с, 3H) 2,25 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,42 (с, 3H) 2,43-2,65 (м, 7H) 2,78-2,89 (м, 2H) 2,98-3,05 (м, 1H) 3,10 (с, 3H) 3,19 (дд, J=10,28, 7,27 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,41-3,47 (м, 1H) 3,68-3,81 (м, 5H) 4,04-4,11 (м, 1H) 4,22-4,26 (м, 1H) 4,43 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,39 Гц, 1H) 5,55 (дд, J=10,28, 2,61 Гц, 1H) 6,84-6,91 (м, 2H) 7,14-7,21 (м, 1H) 7,60 (д, J=7,13 Гц, 1H)
10	366			932,8	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,06-1,13 (м, 9H) 1,15-1,27 (м, 13H) 1,37 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,49-1,58 (м, 1H) 1,62-1,75 (м, 2H) 1,79-2,04 (м, 5H) 2,16 (д, J=14,53 Гц, 1H) 2,24 (с, 6H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,35-2,39 (м, 2H) 2,42 (с, 3H) 2,43-2,49 (м, 1H) 2,50-2,66 (м, 4H) 2,78-2,88

					(м, 2H) 2,98-3,04 (м, 1H) 3,09 (с, 3H) 3,16-3,22 (м, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,47-3,54 (м, 1H) 3,71-3,78 (м, 2H) 4,09 (кв, J=6,30 Гц, 1H) 4,24 (д, J=0,82 Гц, 1H) 4,45 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,98 (дд, J=5,07, 1,78 Гц, 1H) 5,55 (дд, J=10,42, 2,47 Гц, 1H)
--	--	--	--	--	---

15 Формула (SM7)

Формула 55



Пример 363

(1) Ацетильное соединение (1,17 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (1), путем использования представленного формулой (SM7) соединения (1,5 г), полученного способом, описанным в международной патентной публикации WO 03/042228, в качестве исходного вещества.

(2) Эпоксисоединение (35 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 6, стадия (3), в примере 4, стадия (6), и в примере 1, стадия (4), путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Соединение (31 мг), представленное в таблице 13, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (35 мг), полученного на описанной выше стадии (2), и соединения (31 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

Пример 364

(1) Эпоксисоединение (0,64 г) получали теми же способами, что и описанные в примере 6, стадия (3), и в примере 1, стадия (4), путем использования 11,12-карбоната 2'-О-ацетил-6-О-метилэритромицина А (1,11 г), полученного способом, описанным в не прошедшей экспертизу публикации заявки на выдачу патента Японии № 1/96190), в качестве исходного вещества.

(2) Соединение (0,64 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в хлороформе (16 мл), к раствору добавляли хлоруксусный ангидрид (0,28 г), пиридин (0,14 мл) и 4-диметиламинопиридин (50 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли хлоруксусный

ангидрид (0,28 г), пиридин (0,14 мл) и 4-диметиламинопиридин (50 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и экстрагировали полученную смесь хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, а затем очищали полученный остаток методами колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/ацетон/триэтиламин = 30/10/0,2→20/10/0,2) и колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/ацетон/триэтиламин = 20/10/0,2) с получением сложноэфирного соединения (0,65 г).

(3) Соединение (0,22 г), полученное в справочном примере 76, растворяли в диметилформамиде (50 мл), к раствору добавляли 70% гидрид натрия (38 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли раствор соединения (0,45 г), полученного на описанной выше стадии (2), в диметилформамиде (10 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляли 70% гидрид натрия (20 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный хлорид аммония, и экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным хлоридом натрия, затем сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/ацетон/триэтиламин = 20/10/0,2) с получением лактонового соединения (176 мг).

(4) Соединение со снятой защитой (78 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (176 мг), полученного на описанной выше стадии (3), в качестве исходного вещества.

(5) Соединение (34 мг), представленное в таблице 13, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (78 мг), полученного на описанной выше стадии (4), и N,N,N'-триметилэтилен-1,2-диамина (40 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 365

(1) Соединение (200 мг), полученное в примере 364, стадия (2), растворяли в диметилформамиде (10 мл), к раствору добавляли метантиолят натрия (25 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный хлорид аммония, и экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным хлоридом натрия, затем сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, полученный остаток растворяли в тетрагидрофуране (6 мл) и диметилформамиде (2 мл), к раствору добавляли трет-бутоксид калия (29 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный хлорид аммония, и экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным хлоридом натрия, затем сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/ацетон/триэтиламин = 30/10/0,2→20/10/0,2) с получением лактонового соединения (137 мг).

(2) Соединение со снятой защитой (45 мг) получали тем же способом, что и описанный

в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (137 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Соединение (49 мг), представленное в таблице 13, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (84 мг), полученного на описанной выше стадии (2), и соединения (72 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

Пример 366

(1) Соединение (54 мг), представленное в таблице 13, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (72 мг), полученного в примере 365, стадия (2), и N,N,N'-триметилэтилен-1,2-диамина (56 мкл) в качестве исходных веществ.

Примеры 367 и 368

Ниже представлены способы получения соединений, представленных формулой (U) и характеризующихся значениями R^{1d}, определенными в таблице 14, в которых X¹ представляет собой NH, и R^{4c} представляет собой атом водорода.

Формула (U)

Формула 56

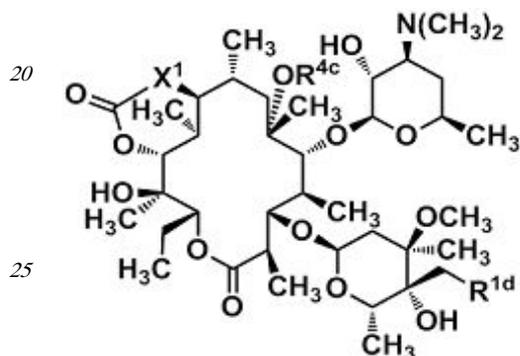


Таблица 14

Пример	R ^{1d}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
367		1009,9	(600 МГц): 0,94 (т, J=7,57 Гц, 3H) 1,04-1,08 (м, 1H) 1,09 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,11 (с, 3H) 1,13-1,16 (м, 9H) 1,19 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,22-1,25 (м, 9H) 1,24-1,29 (м, 1H) 1,43 (с, 6H) 1,45-1,52 (м, 1H) 1,64-1,68 (м, 1H) 1,75-1,81 (м, 1H) 1,88-1,97 (м, 3H) 1,98-2,03 (м, 2H) 2,15 (с, 3H) 2,14-2,17 (м, 1H) 2,24 (с, 3H) 2,24-2,28 (м, 1H) 2,31 (с, 6H) 2,39-2,62 (м, 6H)
			2,78 (д, J=14,21 Гц, 1H) 2,91-2,95 (м, 1H) 3,26-3,32 (м, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,36-3,41 (м, 1H) 3,52-3,57 (м, 1H) 3,58-3,60 (м, 1H) 3,80 (с, 3H) 3,94-3,97 (м, 1H) 4,04 (кв, J=6,11 Гц, 1H) 4,08-4,12 (м, 1H) 4,18-4,22 (м, 1H) 4,53 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,84-4,88 (м, 1H) 4,89-4,91 (м, 1H) 4,93-4,97 (м, 1H) 6,85-6,91 (м, 2H) 7,15-7,20 (м, 1H) 7,56 (д, J=6,88 Гц, 1H)
368		875,8	(600 МГц): 0,94 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,04-1,08 (м, 1H) 1,09 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,13-1,18 (м, 12H) 1,19 (с, 3H) 1,21-1,24 (м, 6H) 1,25 (д, J=5,96 Гц, 3H) 1,26-1,31 (м, 1H) 1,46-1,54 (м, 1H) 1,66-1,70 (м, 1H) 1,75-1,79 (м, 1H) 1,89-1,99 (м, 4H) 2,11-2,17 (м, 1H) 2,16-2,20 (м, 1H) 2,22-2,24 (м, 6H) 2,25-2,27 (м, 1H) 2,31 (с, 6H) 2,33 (с, 3H) 2,34-2,39 (м, 2H) 2,49-2,56 (м, 2H) 2,56-2,65 (м, 2H) 2,79 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,89-2,93 (м, 1H) 3,29 (с, 3H) 3,29-3,33 (м, 1H) 3,57-3,63 (м, 2H) 3,98-4,02 (м, 1H) 4,07 (кв, J=6,42 Гц, 1H) 4,09-4,12 (м, 1H) 4,18-4,21 (м, 1H) 4,54 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,85-4,90 (м, 1H) 4,92-4,96 (м, 1H) 5,03-5,08 (м, 1H)

Пример 367

(1) (9R)-[N-(карбобензилокси)амино-9-дезоксоэритромицин А] (877 мг), полученный описанным в литературе способом (Journal of Medicinal Chemistry, 1991, vol. 34, p. 3390), растворяли в изопропанол (18 мл), к раствору добавляли карбонат калия (558 мг), и

перемешивали полученную смесь при 60°C в течение 16 часов и при нагревании с обратным холодильником в течение 10 часов. К реакционной смеси добавляли хлороформ и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, разделяли слои, и экстрагировали водный слой хлороформом. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли этилацетат, и собирали выпавшее в осадок твердое вещество путем фильтрования с получением карбаматного соединения (237 мг).

(2) Эпоксисоединение (220 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадия (1), в примере 6, стадия (3), в примере 4, стадия (6), и в примере 1, стадия (4), путем использования соединения (360 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Соединение (36,8 мг), представленное в таблице 14, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (90 мг), полученного на описанной выше стадии (2), и соединения (83 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

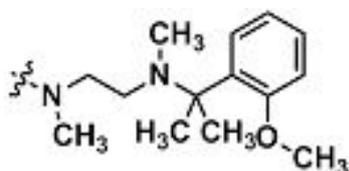
Пример 368

Соединение (22,0 мг), представленное в таблице 14, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (80 мг), полученного в примере 367, стадия (2), в качестве исходного вещества.

Пример 369

Ниже представлен способ получения соединения, представленного формулой (U), в котором X^1 представляет собой атом кислорода, R^{4c} представляет собой атом водорода, и R^{1d} представляет собой

Формула 57



Пример 369

(1) Ацетильное соединение (3,39 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (1), путем использования (9S)-9-дигидроэритромицина А (3,00 г), полученного описанным в литературе способом (The Journal of Antibiotics, 1989, vol. 42, No. 2, p. 293), в качестве исходного вещества.

(2) Соединение (3,29 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в хлороформе (30 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли пиридин (5,47 мл) и трифосген (1,88 г), и перемешивали полученную смесь в течение 1,5 часов при охлаждении на льду. К реакционной смеси добавляли лед, насыщенный водный гидрокарбонат натрия и хлороформ, разделяли слои, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 95/5/0,5) с получением карбонатного соединения (2,78 г).

(3) Соединение со снятой защитой (91,2 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадия (3), стадия (4), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (400 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

(4) Соединение (20,0 мг), полученное на описанной выше стадии (3), растворяли в тетрагидрофуране (60 мкл), к раствору добавляли соединение (12,9 мг), полученное в справочном примере 104, и перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 8,5 часов в герметизированной пробирке. Реакционную смесь очищали методом
 5 препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 95/5/0,5) с получением упомянутого выше целевого соединения (5,0 мг).

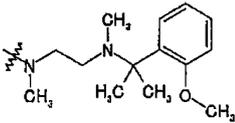
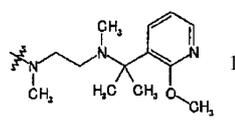
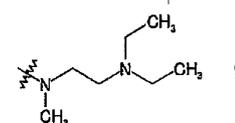
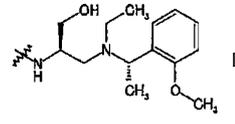
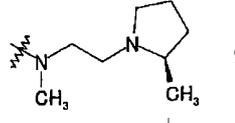
МС (FAB) $m/z = 1010 [M+H]^+$

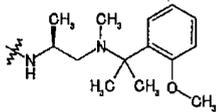
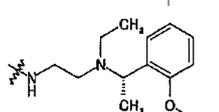
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0,93 (т, $J=7,3$ Гц, 3Н), 1,08-1,32 (м, 32Н), 1,35-1,59
 10 (м, 8Н), 1,59-1,97 (м, 9Н), 1,99-2,10 (м, 2Н), 2,14 (с, 2Н), 2,27-2,38 (м, 12Н), 2,42-2,74 (м, 4Н), 2,81 (д, $J=14,6$ Гц, 1Н), 3,27 (с, 3Н), 3,48-3,56 (м, 1Н), 3,66 (д, $J=5,6$ Гц, 1Н), 3,79-3,92 (м, 4Н), 4,05 (кв, $J=6,3$ Гц, 1Н), 4,37 (д, $J=2,2$ Гц, 1Н), 4,51 (д, $J=7,3$ Гц, 1Н), 4,91 (д, $J=3,4$ Гц, 1Н), 4,99 (дд, $J=9,6, 3,3$ Гц, 1Н), 6,86-6,95 (м, 2Н), 7,49-7,60 (м, 1Н)

Примеры 370-376

15 Ниже представлены способы получения соединений, представленных формулой (U) и характеризующихся значениями R^{1d} , определенными в таблице 15, в которых X^1 представляет собой атом кислорода, и R^{4c} представляет собой метильную группу.

Таблица 15

Пример	R^{1d}	ESI MS (M+H)	^1H -ЯМР, CDCl_3 , δ (м.д.)
370		324,8	(400 МГц): 0,86 (т, $J=7,4$ Гц, 3Н) 1,05 (д, $J=6,8$ Гц, 3Н) 1,10-1,14 (м, 6Н) 1,17-1,34 (м, 18Н) 1,41-1,46 (м, 9Н) 1,47-1,69 (м, 4Н) 1,76-1,93 (м, 2Н) 1,97 (дд, $J=14,9, 4,9$ Гц, 1Н) 2,03 (д, $J=9,8$ Гц, 1Н) 2,06 (д, $J=9,8$ Гц, 1Н) 2,18 (с, 3Н) 2,26 (с, 3Н) 2,27-2,31 (м, 8Н) 2,39-2,71 (м, 5Н) 2,79-2,89 (м, 2Н) 3,16 (дд, $J=10,0, 7,3$ Гц, 1Н) 3,25 (с, 3Н) 3,27 (с, 3Н) 3,39-3,48 (м, 2Н) 3,72 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н) 3,79-3,83 (м, 4Н) 3,89 (д, $J=6,6$ Гц, 1Н) 4,13 (кв, $J=6,3$ Гц, 1Н) 4,36 (д, $J=7,3$ Гц, 1Н) 4,46 (д, $J=2,7$ Гц, 1Н) 5,00 (д, $J=4,4$ Гц, 1Н) 5,18 (дд, $J=10,7, 2,7$ Гц, 1Н) 6,86-6,91 (м, 2Н) 7,15-7,21 (м, 1Н) 7,61-7,65 (м, 1Н)
371		1025,8	(400 МГц): 0,86 (т, $J=7,3$ Гц, 3Н) 1,05 (д, $J=6,8$ Гц, 3Н) 1,09-1,16 (м, 22Н), 1,16-1,27 (м, 2Н) 1,30 (дд, $J=15,0, 6,7$ Гц, 1Н) 1,36-1,45 (м, 3Н) 1,46-1,72 (м, 7Н) 1,75-2,10 (м, 5Н) 2,18 (с, 3Н) 2,26 (с, 4Н) 2,29 (с, 7Н) 2,35-2,67 (м, 5Н) 2,78-2,88 (м, 2Н) 3,16 (дд, $J=10,1, 7,4$ Гц, 1Н) 3,25 (с, 3Н) 3,27 (с, 3Н) 3,38-3,48 (м, 2Н) 3,71 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н) 3,81 (д, $J=9,5$ Гц, 1Н) 3,89 (д, $J=7,1$ Гц, 1Н) 3,93 (с, 3Н) 4,14 (кв, $J=6,0$ Гц, 1Н) 4,36 (д, $J=7,1$ Гц, 1Н) 4,46 (д, $J=2,7$ Гц, 1Н) 5,00 (д, $J=4,6$ Гц, 1Н) 5,17 (дд, $J=10,6, 2,6$ Гц, 1Н)
372		918,7	6,82 (дд, $J=7,6, 4,9$ Гц, 1Н) 7,96-8,00 (м, 1Н) 8,01 (дд, $J=4,9, 2,0$ Гц, 1Н) (400 МГц): 0,85 (т, $J=7,4$ Гц, 3Н) 0,99-1,07 (м, 9Н) 1,11 (д, $J=7,6$ Гц, 3Н) 1,14-1,26 (м, 19Н) 1,30 (дд, $J=15,3, 7,2$ Гц, 1Н) 1,41 (с, 3Н) 1,44-1,68 (м, 3Н) 1,74-1,92 (м, 2Н) 1,96 (дд, $J=14,8, 5,0$ Гц, 1Н) 2,03 (д, $J=13,9$ Гц, 1Н) 2,09 (д, $J=14,6$ Гц, 1Н) 2,25 (м, 2Н) 2,28 (с, 6Н) 2,34 (с, 3Н) 2,38-2,64 (м, 9Н) 2,80-2,87 (м, 2Н) 3,16 (дд, $J=10,4, 7,2$ Гц, 1Н) 3,24 (с, 3Н) 3,27 (с, 3Н) 3,40-3,49 (м, 2Н) 3,72 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н) 3,80 (д, $J=9,8$ Гц, 1Н) 3,89 (д, $J=6,8$ Гц, 1Н) 4,13 (кв, $J=6,3$ Гц, 1Н) 4,36 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н) 4,46 (д, $J=2,7$ Гц, 1Н) 4,99 (д, $J=4,2$ Гц, 1Н) 5,17 (дд, $J=11,0, 2,7$ Гц, 1Н)
373		1040,7	(400 МГц): 0,85 (т, $J=7,3$ Гц, 3Н) 1,04 (д, $J=6,8$ Гц, 3Н) 1,07 (д, $J=7,1$ Гц, 3Н) 1,08-1,14 (м, 10Н) 1,16-1,22 (м, 13Н) 1,34 (с, 3Н) 1,36 (с, 3Н) 1,40 (с, 3Н) 1,44-1,64 (м, 4Н) 1,78-1,93 (м, 2Н) 2,04 (д, $J=14,9$ Гц, 1Н) 2,20-2,34 (м, 10Н) 2,35-2,54 (м, 4Н) 2,63-2,88 (м, 0Н) 3,14 (дд, $J=10,3, 7,3$ Гц, 1Н) 3,22 (с, 3Н) 3,25 (с, 3Н) 3,41-3,54 (м, 3Н) 3,55-3,62 (м, 1Н) 3,67 (д, $J=8,1$ Гц, 1Н) 3,80 (д, $J=9,5$ Гц, 1Н) 3,82 (с, 3Н) 3,90 (д, $J=6,6$ Гц, 1Н) 4,28 (кв, $J=6,4$ Гц, 1Н) 4,32 (д, $J=7,3$ Гц, 1Н) 4,42-4,48 (м, 2Н) 4,95 (д, $J=4,6$ Гц, 1Н) 5,17 (дд, $J=10,6, 2,6$ Гц, 1Н) 6,89 (дд, $J=8,3, 1,0$ Гц,
374		930,6	1Н) 6,95 (тд, $J=7,5, 0,9$ Гц, 1Н) 7,22-7,30 (м, 5Н) (400 МГц): 0,85 (т, $J=7,4$ Гц, 3Н) 1,04 (д, $J=6,6$ Гц, 3Н) 1,08 (д, $J=6,3$ Гц, 3Н) 1,11 (д, $J=7,6$ Гц, 3Н) 1,14 (с, 3Н) 1,16-1,26 (м, 14Н) 1,31 (дд, $J=14,9, 6,6$ Гц, 1Н) 1,41 (с, 3Н) 1,45-1,71 (м, 7Н) 1,72-1,92 (м, 4Н) 1,96 (дд, $J=14,6, 4,9$ Гц, 1Н) 2,03 (д, $J=14,2$ Гц, 1Н) 2,07-2,19 (м, 3Н) 2,20-2,35 (м, 10Н) 2,36 (с, 3Н) 2,39-2,47 (м, 1Н) 2,60-2,67 (м, 2Н) 2,80-2,94 (м, 3Н) 3,11-3,19 (м, 2Н) 3,24 (с, 3Н) 3,27 (с, 3Н) 3,40-3,48 (м, 2Н) 3,72 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н) 3,79 (д, $J=9,8$ Гц, 1Н) 3,89 (д, $J=6,8$ Гц, 1Н) 4,13 (кв, $J=6,3$ Гц, 1Н) 4,36 (д, $J=7,1$ Гц, 1Н) 4,47 (д, $J=2,7$ Гц, 1Н) 4,99 (д, $J=4,4$ Гц, 1Н) 5,17 (дд, $J=10,7, 2,7$ Гц, 1Н)

375		1024,7	(400 МГц): 0,86 (т, J=7,3 Гц, 3H) 0,91 (д, J=6,1 Гц, 3H) 1,04 (д, J=6,6 Гц, 3H) 1,11 (д, J=7,6 Гц, 3H) 1,13 (с, 3H) 1,16-1,25 (м, 18H) 1,32 (дд, J=15,0, 6,5 Гц, 1H) 1,41 (с, 3H) 1,44 (с, 6H) 1,47-1,58 (м, 2H) 1,59-1,66 (м, 1H) 1,78-1,94 (м, 2H) 1,97-2,03 (м, 2H) 2,13 (с, 3H) 2,14-2,21 (м, 2H) 2,22-2,33 (м, 9H) 2,38-2,48 (м, 2H) 2,63-2,72 (м, 1H) 2,80-2,89 (м, 1H) 3,10 (д, J=13,4 Гц, 1H) 3,16 (дд, J=10,3, 7,3 Гц, 1H) 3,24 (с, 3H) 3,30 (с, 3H) 3,41-3,52 (м, 2H) 3,74 (д, J=7,1 Гц, 1H) 3,77-3,80 (м, 1H) 3,80 (с, 4H) 3,90 (д, J=6,6 Гц, 1H) 4,23 (кв, J=6,2 Гц, 1H) 4,39 (д, J=7,3 Гц, 1H)
			4,47 (д, J=2,7 Гц, 1H) 5,18 (дд, J=10,6, 2,6 Гц, 1H) 6,86-6,92 (м, 2H) 7,18-7,23 (м, 1H) 7,42 (дд, J=7,8, 1,5 Гц, 1H)
376		1011	(400 МГц): 0,86 (т, J=7,4 Гц, 3H) 0,95 (т, J=7,0 Гц, 3H) 1,05 (д, J=6,6 Гц, 3H) 1,08-1,25 (м, 22H) 1,25-1,36 (м, 4H) 1,41 (с, 3H) 1,43 (с, 1H) 1,45-1,65 (м, 3H) 1,74-1,92 (м, 1H) 1,95 (дд, J=14,8, 5,0 Гц, 1H) 2,05 (д, J=14,9 Гц, 1H) 2,26 (с, 8H) 2,28-2,67 (м, 9H) 2,75-2,89 (м, 2H) 3,14 (дд, J=10,1, 7,2 Гц, 1H) 3,24 (с, 3H) 3,27 (с, 3H) 3,39-3,51 (м, 2H) 3,71 (д, J=7,8 Гц, 1H) 3,79-3,84 (м, 4H) 3,89 (д, J=6,8 Гц, 1H) 4,24 (кв, J=6,3 Гц, 1H) 4,32-4,41 (м, 2H) 4,46 (д, J=2,7 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,4 Гц, 1H) 5,17 (дд, J=10,6, 2,6 Гц, 1H) 6,86 (д, J=8,3 Гц, 1H) 6,93 (т, J=7,6 Гц, 1H) 7,18-7,23 (м, 1H) 7,31 (д, J=7,1 Гц, 1H)

Пример 370

(1) (9S)-9-дигидро-6-О-метилэритромицин А (2,00 г), полученный описанным в литературе способом (The Journal of Antibiotics, 1990, vol. 43, No. 10, p. 1334), растворяли в ацетоне (20 мл), к раствору добавляли уксусный ангидрид (334 мкл) и тетрагидрофуран (15 мл), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, затем к полученному остатку добавляли этилацетат и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и собирали полученное твердое вещество путем фильтрования с получением ацетильного соединения (1,53 г).

(2) Карбонатное соединение (1,07 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 369, стадия (2), путем использования соединения (1,15 г), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Кетоновое соединение (921 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (3), путем использования соединения (948 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

(4) Эпоксисоединение (790 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (6), и в примере 1, стадия (4), путем использования соединения (1,01 г), полученного на описанной выше стадии (3), в качестве исходного вещества.

(5) Соединение (65,4 мг), представленное в таблице 15, получали тем же способом, что и описанный в примере 359, путем использования соединения (80,0 мг), полученного на описанной выше стадии (4), и соединения (31,2 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

В примерах 371-376, соединения, представленные в таблице 15, синтезировали тем же способом, что и описанный в примере 359, путем использования соединения, полученного в примере 370, стадия (4), и соответствующих аминов.

Примеры 377-381

Ниже представлены способы получения соединений, представленных формулой (V) и характеризующихся значением R^{1e}, определенным в таблице 16, в которых R^{4c} представляет собой атом водорода.

Формула (V)

Формула 58

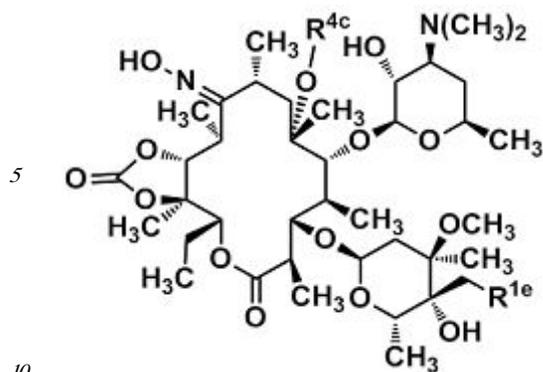


Таблица 16

Пример	R ^{1e}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
15 377		1023,7	(600 МГц): 0,87 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,04 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,08 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,12 (с, 3H) 1,15 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,17-
20			1,27 (м, 10H) 1,43 (с, 6H) 1,46 (с 3H) 1,48-1,67 (м, 7H) 1,81-1,96 (м, 3H) 2,00-2,05 (м, 2H) 2,18 (с, 3H) 2,25 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,36-2,68 (м, 6H) 2,77-2,88 (м, 2H) 3,19-3,25 (м, 1H) 3,26 (с, 3H) 3,38-3,42 (м, 1H) 3,42-3,48 (м, 1H) 3,56 (д, J=7,79 Гц, 1H) 3,80 (с, 3H) 3,83-3,91 (м, 1H) 4,03-4,12 (м, 2H) 4,39 (д, J=6,88 Гц, 1H) 4,84 (с, 1H) 4,92-4,95 (м, 1H) 4,98-5,03 (м, 1H) 6,84-6,92 (м, 2H) 7,14-7,20 (м, 1H) 7,57-7,63 (м, 1H)
25 378		1009,7	(500 МГц): 0,88 (т, J=7,45 Гц, 3H) 0,94-1,01 (м, 3H) 1,01-1,06 (м, 3H) 1,07-1,33 (м, 22H) 1,46 (с, 3H) 1,49-1,66 (м, 7H) 1,81-2,04 (м, 5H) 2,25-2,36 (м, 7H) 2,41-2,68 (м, 7H) 2,80-2,89 (м, 2H) 3,19-3,27 (м, 4H) 3,45-3,54 (м, 1H) 3,56 (д, J=7,64 Гц, 1H) 3,81 (с, 3H) 3,83-3,91 (м, 1H) 4,07 (д, J=8,41 Гц, 1H) 4,17-4,24 (м, 1H) 4,38 (д, J=7,26 Гц, 2H) 4,86 (с, 1H) 4,92 (д, J=4,97 Гц, 1H) 5,00 (дд, J=10,51, 2,48 Гц, 1H) 6,86 (д, J=8,03 Гц, 1H) 6,91-6,97 (м, 1H) 7,17-7,24 (м, 1H) 7,31-7,38 (м, 1H)
30 379		1024,7	(500 МГц): 0,88 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,05 (д, J-7,13 Гц, 3H) 1,08 (д, J=7,40 Гц, 3H) 1,10-1,31 (м, 16H) 1,37-1,43 (м, 6H) 1,47 (с,
35			3H) 1,48-1,72 (м, 9H) 1,81-2,06 (м, 7H) 2,18 (с, 3H) 2,22-2,54 (м, 12H) 2,62-2,67 (м, 1H) 2,78-2,88 (м, 2H) 3,20-3,29 (м, 4H) 3,42-3,50 (м, 1H) 3,56 (д, J=7,40 Гц, 1H) 3,84-3,91 (м, 1H) 3,92-3,95 (м, 3H) 4,03-4,12 (м, 2H) 4,39 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,83 (с, 1H) 4,93 (д, J=4,66 Гц, 1H) 4,99 (дд, J=10,28, 2,61 Гц, 1H) 6,80-6,85 (м, 1H) 7,93-7,96 (м, 1H) 8,00-8,05 (м, 1H)
378		1039,7	(500 МГц): 0,88 (т, J=7,45 Гц, 3H) 1,02-1,28 (м, 25H) 1,33-1,37 (м, 3H) 1,44-1,65 (м, 12H) 1,81-2,04 (м, 4H) 2,29 (с, 6H) 2,38-2,54 (м, 3H) 2,60-2,88 (м, 6H) 3,18-3,26 (м, 4H) 3,42-3,61 (м, 4H) 3,80-3,89 (м, 4H) 4,05-4,10 (м, 1H) 4,23-4,28 (м, 1H) 4,35 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,42-4,47 (м, 1H) 4,83 (с, 1H) 4,87-4,90 (м, 1H) 4,97-5,01 (м, 1H) 6,86-6,96 (м, 2H) 7,22-7,30 (м, 2H)
40 381		889,6	(600 МГц): 0,90 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,04 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,11 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,21 (с, 3H) 1,23-1,34 (м, 13H) 1,52 (с, 3H) 1,61 (с, 3H) 1,48-1,75 (м, 4H) 1,84-1,97 (м, 3H) 1,99-2,07 (м, 2H) 2,21-2,28 (м, 1H) 2,26-2,38 (м, 15H) 2,48-2,56 (м, 2H) 2,60-2,73 (м, 2H) 2,78-2,90 (м, 2H) 2,95-3,02 (м, 1H) 3,25-3,34 (м, 4H) 3,35-3,39 (м, 1H) 3,45-3,53
			(м, 1H) 3,61 (д, J=8,25 Гц, 1H) 3,90-3,96 (м, 1H) 4,10-4,19 (м, 2H) 4,41 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,99 (д, J=4,58 Гц, 1H) 5,02 (с, 1H) 5,04-5,10 (м, 1H)

Пример 377

45 (1) Эпоксисоединение (3,51 г) получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадии (1), (2) и (3), в примере 4, стадия (6), и в примере 1, стадия (4), путем использования 9-[О-(2-хлорбензил)]оксима (Е)-эритромицина А (10 г), полученного описанным в литературе способом (The Journal of Antibiotics, 1993, vol. 46, No. 7, p. 1163),

в качестве исходного вещества.

(2) Соединение (1,0 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в метаноле (30 мл), к раствору добавляли 10% палладированный уголь (113 мг), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре под давлением 1 атм водорода. Реакционную смесь фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Полученный остаток растворяли в метаноле (3 мл), к раствору добавляли формиат аммония (303 мг) и муравьиную кислоту (1,8 мл), и перемешивали полученную смесь при 45°C в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали, затем фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и к раствору полученного остатка в метаноле (50 мл) добавляли дистиллированную воду (150 мл). Значение pH смеси корректировали приблизительно до 10 добавлением 10% водного гидроксида натрия, и собирали выпавшее в осадок твердое вещество путем фильтрования. Полученное твердое вещество растворяли в этилацетате, раствор сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, полученный остаток растворяли в смеси хлороформа и гексана, и концентрировали раствор в условиях пониженного давления. Выпавшее в осадок твердое вещество суспендировали в гексане и собирали путем фильтрования с получением дебензилированного соединения (621 мг).

(3) Соединение (62,7 мг), представленное в таблице 16, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (71 мг), полученного на описанной выше стадии (2), и соединения (53 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

В примерах 378-380, соединения, представленные в таблице 16, синтезировали тем же способом, что и описанный в примере 317, путем использования соединения, полученного в примере 377, стадия (2), и соответствующих аминов.

Пример 381

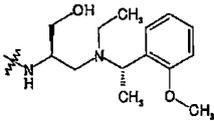
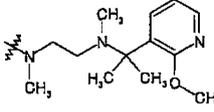
Соединение (33,6 мг), представленное в таблице 16, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (50 мг), полученного в примере 377, стадия (2), и N,N,N'-триметилэтилен-1,2-диамина (26 мг) в качестве исходных веществ.

Примеры 382-385

Ниже представлены способы получения соединений, представленных формулой (V) и характеризующихся значениями R^{1e}, определенными в таблице 17, в которых R^{4c} представляет собой метильную группу.

Таблица 17

Пример	R ^{1e}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
382		1037,7	(600 МГц): 0,87 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,98 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,06 (д, J=7,79 Гц, 3H) 1,13 (с, 3H) 1,18 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,21 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,22-1,27 (м, 7H) 1,37-1,44 (м, 7H) 1,47 (с, 3H) 1,49 (с, 3H) 1,52-1,67 (м, 3H) 1,81-2,06 (м, 5H) 2,18 (с, 3H) 2,26 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,40-2,64 (м, 6H) 2,77-2,87 (м, 2H) 3,07 (с, 3H) 3,16-3,22 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,37 (ушир.с, 1H) 3,41-3,48 (м, 1H) 3,60-3,66 (м, 1H) 3,75-3,84 (м, 2H) 3,80 (с, 3H) 4,10 (кв, J=6,11 Гц, 1H) 4,40 (д, J=6,88 Гц, 1H) 4,79 (с, 1H) 4,99 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,07 (дд, J=10,77, 2,52 Гц, 1H) 6,84-6,90 (м, 2H) 7,01 (ушир.с, 1H) 7,15-7,20 (м, 1H) 7,61 (д, J=6,88 Гц, 1H)
383		1023,7	(600 МГц): 0,85-0,89 (м, 3H) 0,94-1,00 (м, 6H) 1,04-1,30 (м, 22H) 1,36-1,42 (м, 1H) 1,46-1,51 (м, 6H) 1,52-1,66 (м, 3H) 1,81-2,11 (м, 4H) 2,26-2,28 (м, 6H) 2,28-2,31 (м, 1H) 2,40-2,63 (м, 8H) 2,81-2,87 (м, 2H) 3,05-3,08 (м, 3H) 3,16-3,22 (м, 1H) 3,27-3,30 (м, 3H) 3,45-3,52 (м, 1H) 3,63 (д J=7,34 Гц, 1H) 3,75-3,79 (м, 1H) 3,79-3,82 (м, 3H) 3,81-
			3,85 (м, 1H) 4,21 (кв, J=6,11 Гц, 1H) 4,34-4,48 (м, 2H) 4,79 (с, 1H) 4,94-4,98 (м, 1H) 5,05-5,09 (м, 1H) 6,86 (д, J=7,79 Гц, 1H) 6,90-6,94 (м, 1H)

			7,12-7,16 (м, 1H) 7,18-7,22 (м, 1H) 7,29-7,33 (м, 1H)
5	384		1053,7 (600 МГц): 0,87 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,98 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,05 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,07 (т, J=7,11 Гц, 3H) 1,10-1,14 (м, 6H) 1,17 (д, J=5,96 Гц, 3H) 1,20 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,23-1,27 (м, 1H) 1,35 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,36-1,44 (м, 1H) 1,47 (с, 3H) 1,49 (с, 3H) 1,51-1,65 (м, 3H) 1,82-1,93 (м, 3H) 2,01-2,05 (м, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,36-2,44 (м, 3H) 2,45-2,50 (м, 1H) 2,49-2,53 (м, 1H) 2,63-2,70 (м, 2H) 2,69-2,76 (м, 1H) 2,77-2,85 (м, 2H) 3,05 (с, 3H) 3,15-3,21 (м, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,38-3,51 (м, 2H) 3,55-3,62 (м, 2H) 3,75-3,78 (м, 1H) 3,78-3,83 (м, 1H) 3,82 (с, 3H) 4,23-4,28 (м, 1H) 4,36 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,42-4,47 (м, 1H) 4,78 (с, 1H) 4,93-4,95 (м, 1H) 5,04-5,08 (м, 1H) 6,90 (д, J=0,92 Гц, 1H) 6,92-6,97 (м, 1H) 7,04-7,08 (м, 1H) 7,22-7,30 (м, 2H)
10	385		1038,7 (600 МГц): 0,87 (т, J=7,34 Гц, 3H) 0,98 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,06 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,14 (с, 3H)
15			1,19 (д, J=6,42 Гц, 3H) 1,21 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,22-1,26 (м, 7H) 1,39-1,42 (м, 1H) 1,40 (с, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,47 (с, 3H) 1,50 (с, 3H) 1,51-1,58 (м, 1H) 1,60-1,67 (м, 2H) 1,83-1,90 (м, 2H) 1,95-2,00 (м, 1H) 2,02-2,07 (м, 2H) 2,19 (с, 3H) 2,26 (с, 3H) 2,27-2,33 (м, 2H) 2,30 (с, 6H) 2,42 (д, J=18,34 Гц, 3H) 2,49-2,53 (м, 1H) 2,79-2,87 (м, 2H) 3,07 (с, 3H) 3,18-3,24 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,35-3,40 (м, 1H) 3,41-3,47 (м, 1H) 3,63 (д, J=7,79 Гц, 1H) 3,78 (д, J=9,17 Гц, 1H) 3,79-3,86 (м, 1H) 3,92-3,93 (м, 3H) 4,11 (кв, J=6,27 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,79 (с, 1H) 4,99 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,04-5,08 (м, 1H) 6,82 (дд, J=7,34, 4,58 Гц, 1H) 7,29-7,35 (м, 1H) 7,94-7,98 (м, 1H) 8,00-8,02 (м, 1H)

Пример 382

(1) 9-[О-(2-хлорбензил)]оксим (Е)-2',4''-О-бис(триметилсилил)эритромицина А (14,0 г), полученный способом, описанным в международной патентной публикации WO 98/18808, растворяли в смеси тетрагидрофурана и диметилсульфоксида (1/1, 56 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли иодметан (1,19 мл) и гидроксид калия (998 мг), и перемешивали полученную смесь при той же температуре в течение 2,5 часов. К реакционной смеси добавляли иодметан (0,24 мл) и гидроксид калия (178 мг), и перемешивали полученную смесь при той же температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, и промывали насыщенным водным хлоридом аммония и насыщенным водным хлоридом натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Полученный остаток растворяли в толуоле, и концентрировали раствор в условиях пониженного давления с получением метильного соединения (13,9 г).

(2) Карбонатное соединение (5,79 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (2), путем использования соединения (5,0 г), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Соединение (5,79 г), полученное на описанной выше стадии (2), растворяли в тетрагидрофуране (50 мл), к раствору добавляли 1М раствор фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (11,2 мл), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, и промывали водным хлоридом аммония и насыщенным водным хлоридом натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали, затем фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 100/1/0,1 → 20/1/0,1) с получением соединения со снятой защитой (2,89 г).

(4) Ацетильное соединение (2,64 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (1), путем использования соединения (2,89 г), полученного на описанной выше стадии (3), в качестве исходного вещества.

(5) Эпоксисоединение (0,97 г) получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадия (3), в примере 4, стадия (6), и в примере 1, стадия (4), путем использования соединения (1,2 г), полученного на описанной выше стадии (4), в качестве исходного вещества.

5 (6) Соединение (300 мг), полученное на описанной выше стадии (5), растворяли в метаноле (3 мл), к раствору добавляли муравьиную кислоту (150 мкл), формиат аммония (40,9 мг) и 10% палладированный уголь (150 мг), и перемешивали полученную смесь при 45°C в течение 7 часов под давлением 1 атм водорода. Реакционную смесь фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления.

10 Полученный остаток растворяли в метаноле (3 мл), к раствору добавляли муравьиную кислоту (150 мкл), формиат аммония (40,9 мг) и 10% палладированный уголь (150 мг), и перемешивали полученную смесь при 45°C в течение 7 часов под давлением 1 атм водорода. Реакционную смесь фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Полученный остаток растворяли в метаноле (3 мл),

15 к раствору добавляли муравьиную кислоту (150 мкл), формиат аммония (40,9 мг) и 10% палладированный уголь (300 мг), и перемешивали полученную смесь при 45°C в течение 3 часов под давлением 1 атм водорода. Реакционную смесь фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Полученный остаток растворяли в этилацетате, и добавляли к раствору 10% водный гидроксид натрия. К

20 реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали, затем фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 40/1/0,1 → 10/1/0,1) с получением соединения со снятой защитой (114 мг).

25

(7) Соединение (74,5 мг), представленное в таблице 17, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (6), и соединения (88,5 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

30 В примерах 383-385, соединения, представленные в таблице 17, синтезировали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения, полученного в примере 382, стадия (6), и соответствующих аминов.

Примеры 386-395

Ниже представлены способы получения соединений, представленных формулой (W)

35 и характеризующихся значениями X^2 , определенными в таблице 18.

Формула (W)

Формула 59

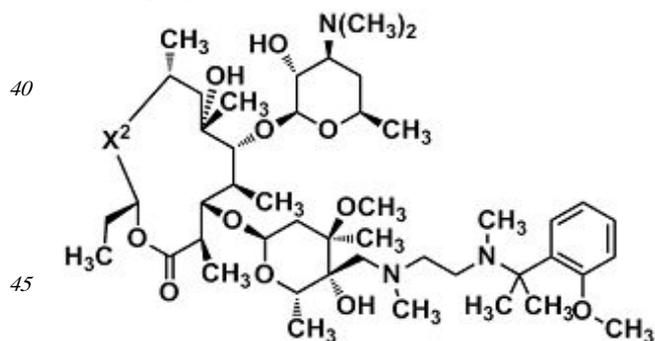


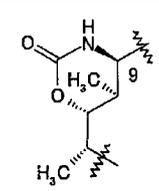
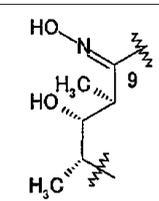
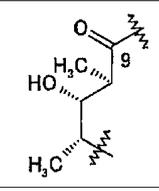
Таблица 18-1

Пример	X ²	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
5 386		1009,7	(500 МГц): 0,88 (т, J=7,27 Гц, 3H) 0,98 (д, J=6,86 Гц, 3H) 1,10 (с, 9H) 1,14-1,23 (м, 9H) 1,23-1,26 (м, 1H) 1,28 (с, 3H) 1,36-1,41 (м, 1H) 1,42 (с, 6H) 1,45 (с, 3H) 1,47-1,60 (м, 2H) 1,64 (д, J=10,70 Гц, 1H) 1,77-1,86 (м, 1H) 1,87-2,08 (м, 6H) 2,16 (с, 3H) 2,24 (ушир.с, 3H) 2,28 (с, 6H) 2,35-2,67 (м, 5H) 2,73-2,84 (м, 3H) 3,20-3,28 (м, 1H) 3,26 (с, 3H) 3,41-3,51 (м, 1H) 3,60 (д, J=7,40 Гц, 1H) 3,79 (с, 3H) 4,06-4,13 (м, 1H) 4,23 (д, J=7,95 Гц, 1H) 4,43 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,89 (с, 1H) 4,93 (д, J=4,66 Гц, 1H) 4,98 (дд, J=9,74, 2,88 Гц, 1H) 6,82-6,90 (м, 2H) 7,13-7,19 (м, 1H) 7,54-7,63 (м, 1H)
10 387		1037,7	(600 МГц): 0,88 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,02 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,08 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,12 (с, 3H) 1,14-1,26 (м, 13H) 1,43 (с, 6H) 1,46 (с, 6H) 1,47-1,68 (м, 4H) 1,81-1,97 (м, 3H) 2,00-2,05 (м, 2H) 2,18 (с, 3H) 2,25 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,38-2,55 (м, 4H) 2,57-2,64 (м, 2H) 2,77-2,86 (м, 2H) 3,22 (дд, J=10,09, 7,34 Гц, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,42-3,48 (м, 1H) 3,54 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,72-3,77 (м, 1H) 3,80 (с, 3H) 3,85 (с, 3H) 4,04-4,12 (м, 2H) 4,39 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,79 (с, 1H) 4,93 (д, J=4,58 Гц, 1H) 4,99 (дд, J=10,09, 2,75 Гц, 1H) 6,84-6,91 (м, 2H) 7,17 (с, 1H) 7,61 (д, J=6,88 Гц, 1H)
15 388		1094	(400 МГц): 0,85 (т, J=7,32 Гц, 3H) 0,98 (д, J=6,84 Гц, 3H) 1,06 (д, J=7,32 Гц, 6H) 1,12 (с, 3H) 1,18 (д, J=6,10 Гц, 6H) 1,22 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,24 (д, J=6,35 Гц, 3H) 1,44 (с, 6H) 1,48 (с, 3H) 1,50-1,74 (м, 6H) 1,78-1,97 (м, 2H) 1,98-2,08 (м, 1H) 2,17 (с, 9H) 2,26 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,37-2,50 (м, 2H) 2,50-2,67 (м, 2H) 2,69-2,78 (м, 2H) 3,23 (дд, J=10,3, 7,32 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,32-3,45 (м, 1H) 3,48 (д, J=8,30 Гц, 1H) 3,62-3,75 (м, 1H) 3,78 (с, 3H) 4,04-4,16 (м, 2H) 4,25-4,37 (м, 3H) 4,92 (д, J=4,64 Гц, 1H) 4,95 (с, 1H) 5,07 (дд, J=10,6, 1,57 Гц, 1H) 6,07 (с, 6H) 6,81-6,92 (м, 2H) 7,17 (т, J=7,20 Гц, 1H) 7,64 (т, J=7,32 Гц, 1H)
20 389		1011,7	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,02 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,08-1,25 (м, 22H) 1,41-1,54 (м, 11H) 1,60-1,67 (м, 2H) 1,87-2,06 (м, 5H) 2,18 (с, 3H) 2,25 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,35-2,69 (м, 6H) 2,81 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,85-2,91 (м, 1H) 3,10 (с, 1H) 3,22 (дд, J=10,09, 7,34 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,38 (ушир.с, 1H) 3,43-3,49 (м, 1H) 3,60 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,66-3,72 (м, 2H) 3,80 (с, 3H) 3,82 (с, 3H) 4,02 (дд, J=9,40, 1,15 Гц, 1H) 4,08 (кв, J=6,42 Гц, 1H) 4,37 (с, 1H) 4,42 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,98 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,11 (дд, J=10,77, 2,06 Гц, 1H) 6,85-6,92 (м, 2H) 7,17 (т, J=7,11 Гц, 1H) 7,61 (д, J=7,34 Гц, 1H)
25 390		1011,7	(600 МГц): 0,88 (т, J=7,57 Гц, 3H) 1,05-1,30 (м, 28H) 1,34-1,71 (м, 10H) 1,88-2,09 (м, 5H) 2,17 (с, 3H) 2,23-2,33 (м, 9H) 2,88 (с, 8H) 3,25-3,44 (м, 6H) 3,47-3,59 (м, 5H) 3,79 (с, 3H) 3,98-4,14 (м, 2H) 4,46-4,51 (м, 1H) 4,81-4,86 (м, 1H) 4,94 (д, J=5,04 Гц, 1H) 6,87 (д, J=7,79 Гц, 2H) 7,14-7,20 (м, 1H) 7,57-7,63 (м, 1H)
30 391		1083	(600 МГц): 0,87 (т, J=7,57 Гц, 3H) 1,06-1,12 (м, 9H) 1,13-1,19 (м, 6H) 1,22-1,30 (м, 13H) 1,35 (с, 3H) 1,43 (ушир.с, 6H) 1,47-1,65 (м, 3H) 1,69-1,75 (м, 1H) 1,83-1,92 (м, 3H) 2,00-2,08 (м, 3H) 2,19 (ушир.с, 3H) 2,25 (ушир.с, 3H) 2,31 (ушир.с, 6H) 2,45-2,97 (м, 8H) 2,92 (ушир.с, 3H) 3,26 (с, 3H)
35			3,26-3,31 (м, 1H) 3,47-3,53 (м, 1H) 3,57-3,61 (м, 1H) 3,70 (с, 3H) 3,77-3,83 (м, 3H) 4,07-4,12 (м, 1H) 4,23-4,26 (м, 1H) 4,45 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,74-4,78 (м, 1H) 4,90-4,93 (м, 1H) 5,06 (ушир.с, 1H) 6,85-6,91 (м, 2H) 7,15-7,20 (м, 1H) 7,58-7,62 (м, 1H)

Таблица 18-2

Пример	X ²	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
40 392		967,7	(600 МГц): 0,84-1,01 (м, 12H) 1,09 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,12 (с, 3H) 1,14-1,29 (м, 11H) 1,31 (с, 3H) 1,40-1,51 (м, 8H) 1,62-1,69 (м, 2H) 1,72-1,81 (м, 1H) 1,90-1,97 (м, 2H) 1,99-2,10 (м, 4H) 2,18 (с, 3H) 2,25 (с, 3H) 2,30 (с, 6H) 2,37-2,65 (м, 5H) 2,78-2,90 (м, 3H) 3,24-3,30 (м, 4H) 3,45-3,51 (м, 1H) 3,66 (д, J=7,34 Гц, 1H) 3,80 (с, 3H) 3,89-3,94 (м, 1H) 4,12 (м, 1H) 4,20 (д, J=7,79 Гц, 1H) 4,46 (д, J=7,34 Гц, 1H) 5,02 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,07-5,12 (м, 1H) 6,85-6,90 (м, 2H) 7,15-7,20 (м, 1H) 7,58-7,62 (м, 1H)

45

5	393		993,7	(600 МГц): 0,85-0,92 (м, 6H) 0,98-1,05 (м, 4H) 1,06 (д, J=7,34 Гц, 3H) 1,10-1,17 (м, 12H) 1,24 (т, J=2,98 Гц, 7H) 1,43 (с, 7H) 1,63-2,11 (м, 9H) 2,16 (с, 3H) 2,24 (с, 4H) 2,31 (с, 6H) 2,39-2,65 (м, 6H) 2,78 (д, J=14,21 Гц, 1H) 3,00-3,03
10	394		981,8	(м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,53-3,62 (м, 2H) 3,80 (с, 3H) 3,93-4,04 (м, 3H) 4,14 (д, J=9,63 Гц, 1H) 4,58 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,72-4,75 (м, 1H) 4,89-4,93 (м, 1H) 5,02-5,07 (м, 1H) 6,88 (с, 2H) 7,15-7,20 (м, 1H) 7,54-7,59 (м, 1H)
15	395		967,1	(500 МГц): 0,84-0,91 (м, 6H) 0,99 (д, J=6,86 Гц, 3H) 1,08-1,28 (м, 19H) 1,40-1,49 (м, 10H) 1,51-1,74 (м, 8H) 1,92-1,98 (м, 1H) 2,01-2,06 (м, 2H) 2,09-2,14 (м, 1H) 2,16-2,19 (м, 3H) 2,23-2,33 (м, 9H) 2,39-2,66 (м, 6H) 2,78-2,83 (м, 1H) 2,87-2,93 (м, 1H) 3,21-3,25 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,38-3,42 (м, 1H) 3,44-3,50 (м, 1H) 3,57-3,60 (м, 1H) 3,61-3,66 (м, 2H) 3,80 (с, 4H) 4,01-4,04 (м, 1H) 4,07-4,11 (м, 1H) 4,43 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,98 (д, J=5,04 Гц, 1H) 5,40-5,45 (м, 1H)

Пример 386

(1) (9R)-9-амино-9-дезоксоэритромицин А (5,0 г), полученный описанным в литературе способом (Tetrahedron Letters, 1970, vol. 2, p. 157), растворяли в хлороформе (70 мл), к раствору добавляли дистиллированную воду (28 мл) и гидрокарбонат натрия (2,57 г), к смеси добавляли при охлаждении на льду бензилхлороформиат (2,55 г), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часов. К реакционной смеси добавляли бензилхлороформиат (0,2 мл), и перемешивали полученную смесь при той же температуре в течение 15 минут. К реакционной смеси добавляли дистиллированную воду, и экстрагировали полученную смесь хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением защищенного соединения (7,29 г).

(2) Эпоксисоединение (197,5 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадии (2) и (3), в примере 4, стадия (6), в примере 1, стадия (4), и в примере 170, стадия (1), путем использования соединения (7,29 г), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Соединение (66,1 мг), представленное в таблице 18, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (100 мг), полученного на описанной выше стадии (2), и соединения (76,4 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

Пример 387

(1) Гидроксид калия (14 мг) суспендировали в тетрагидрофуране (2 мл), к суспензии добавляли соединение (100 мг), полученное в примере 377, стадия (2), и иодметан (16 мкл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли иодметан (8 мкл) и гидроксид калия (7 мг), и перемешивали полученную смесь в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор хлорида аммония, разделяли слои, органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный

аммиак = 20/1/0,1) с получением метильного соединения (72,5 мг).

(2) Соединение, представленное в таблице 18, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (70 мг), полученного на описанной выше стадии (1), и соединения (52 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

Пример 388

(1) Соединение (5,0 г), полученное в примере 352, стадия (2), растворяли в хлороформе (60 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли пиридин (11 мл) и раствор трифосгена (2,16 г) в хлороформе (28 мл), и перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при охлаждении на льду. К реакционной смеси добавляли при охлаждении на льду холодную воду, полученную смесь нейтрализовывали добавлением 5н водного гидроксида натрия, а затем разделяли органический слой и водный слой. Водный слой экстрагировали хлороформом, органические слои объединяли, а затем дважды промывали дистиллированной водой и насыщенным водным хлоридом натрия, а затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. К фильтрату добавляли этилацетат и дистиллированную воду, разделяли слои, органический слой последовательно промывали дистиллированной водой и насыщенным водным хлоридом натрия, а затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и растворяли полученный остаток в этилацетате. К раствору добавляли гексан, и собирали выпавшее в осадок твердое вещество путем фильтрования с получением карбонатного соединения (3,03 г). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ → хлороформ/метанол = 70/1 → 30/1). Полученное твердое вещество (2,0 г) растворяли в этилацетате (10 мл), к раствору добавляли гексан (20 мл), и собирали выпавшее в осадок твердое вещество путем фильтрования с получением карбонатного соединения (814 мг).

(2) Деацетилированное соединение (3,85 г) получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадия (3), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (3,84 г), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

(3) Эпоксисоединение (1,25 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (4), путем использования соединения (2,05 г), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

(4) Соединение (43,6 г), полученное на описанной выше стадии (3), растворяли в метаноле (15 мл), к раствору в атмосфере аргона добавляли формиат аммония (232 мг) и 5% палладированный уголь (2,0 г), а затем перемешивали полученную смесь при 45°C в течение 3 часов под давлением 1 атм водорода. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия, полученную смесь фильтровали через целит, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. К полученному остатку добавляли этилацетат (100 мл) и метанол (14 мл), растворяли в них осадок, органический слой промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия, дистиллированной водой и насыщенным водным хлоридом натрия, а затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ → хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 70/1/0,1 → 50/1/0,1) с получением дебензилированного соединения (1,07 г).

(5) Соединение (70 мг), полученное на описанной выше стадии (4), и 2-хлор-N,N-

диметилэтанамин (100 мг) растворяли в тетрагидрофуране (1 мл), к раствору добавляли порошковый 85% гидроксид калия (7 мг) и бромид тетрабутиламмония (1,5 мг), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 часов, а затем при 60°C в течение 16 часов. К реакционной смеси при охлаждении на льду добавляли этилацетат и 20% водный хлорид аммония, разделяли слои, органический слой дважды промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия, дистиллированной водой и насыщенным водным хлоридом натрия, а затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением алкилоксимного соединения (59 мг).

(6) Соединение (33 мг), представленное в таблице 18, получали тем же способом, что и описанный в примере 129, стадия (3), путем использования соединения (98 мг), полученного на описанной выше стадии (5), и соединения (54 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

Пример 389

Соединение, представленное в таблице 18, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (70 мг), полученного в примере 387, стадия (1), и соединения (52 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

Пример 390

(1) 9-Оксим (Е)-эритромицина А (10 г), полученный способом, описанным в публикации европейского патента № 0508726, растворяли в тетрагидрофуране (60 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли гидроксид калия (825 мг), бензилхлорид (1,7 мл) и бромид тетрабутиламмония (215 мг), и перемешивали полученную смесь при 45°C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат, дистиллированную воду и насыщенный водный хлорид натрия, полученную смесь фильтровали, а затем разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением бензильного соединения (10,49 г).

(2) Соединение (10,49 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в диметилформамиде (125 мл), к раствору при охлаждении на льду добавляли имидазол (6,41 г) и триэтилсилилхлорид (4,71 г), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 суток. К реакционной смеси добавляли имидазол (1,28 г) и триэтилсилилхлорид (942 мг), и перемешивали полученную смесь в течение 7 часов. К реакционной смеси добавляли имидазол (2,56 г) и триэтилсилилхлорид (1,88 г), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли этилацетат, дистиллированную воду и насыщенный водный хлорид аммония, и разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным водным хлоридом аммония и насыщенным водным хлоридом натрия, затем сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/ацетон/триэтиламин = 40/1/0 → 8/1/0 → 3/1/0,2 → 2/1/0,2) с получением силильного соединения (10,82 г).

(3) Соединение (9,15 г), полученное на описанной выше стадии (2), растворяли в диметилформамиде (83 мл), к раствору добавляли борную кислоту (539 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа. К реакционной смеси добавляли 0,6М раствор триметилсилилдиазометана в гексане (69,2

мл), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия и этилацетат, и разделяли слои. Органический слой дважды промывали дистиллированной водой, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением метильного соединения (10,3 г).

(4) Соединение (10,3 г), полученное на описанной выше стадии (3), растворяли в тетрагидрофуране (30 мл), к раствору добавляли комплекс 70% фтороводорода/пиридина (11,8 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия для нейтрализации смеси, затем к смеси добавляли 1н водный гидроксид натрия и этилацетат, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ → хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 20/1/0,1 → 10/1/0,1) с получением соединения со снятой защитой (5,7 г).

(5) Эпоксисоединение (507 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадии (1) и (3), в примере 4, стадия (6), и в примере 1, стадия (4), путем использования соединения (700 мг), полученного на описанной выше стадии (4), в качестве исходного вещества.

(6) Соединение (500 мг), полученное на описанной выше стадии (5), растворяли в метаноле (15 мл), к раствору добавляли формиат аммония (739,2 мг), муравьиную кислоту (0,45 мл) и 5% палладированный уголь (150 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли хлороформ и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, и разделяли слои. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, к полученному остатку добавляли толуол, и концентрировали полученную смесь в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 20/1/0,1) с получением соединения со снятой защитой (26 мг).

(7) Соединение (3 мг), представленное в таблице 18, получали тем же способом, что и описанный в примере 317, путем использования соединения (26 мг), полученного на описанной выше стадии (6), и соединения (39,6 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

Пример 391

(1) Карбонатное соединение (1,72 г) получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадии (1) и (2), путем использования 9-метилоксима (E)-эритромицина А (2,2 г), полученного описанным в литературе способом (The Journal of Antibiotics, 1991, vol. 44, No. 3, p. 313), в качестве исходного вещества.

(2) Соединение (500 мг), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в метаноле (5 мл), к раствору добавляли гидрохлорид пиридина (13,9 мг) и 50% водный диметиламин (5,0 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 суток. К реакционной смеси добавляли хлороформ и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, разделяли слои, и экстрагировали водный слой хлороформом. Органические слои объединяли, фильтровали с использованием фазового сепаратора для дополнительного разделения слоев, полученный органический слой концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной

хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 100/1/0,1 → 10/1/0,1) с получением амидного соединения (327 мг).

(3) Эпоксисоединение (48,2 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадия (1), в примере 6, стадия (3), в примере 4, стадия (6), и в примере 1, стадия (4), путем использования соединения (323 мг), полученного на описанной выше стадии (2), в качестве исходного вещества.

(4) Соединение (17,3 мг), представленное в таблице 18, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (28,0 мг), полученного на описанной выше стадии (3), и соединения (23,5 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

Пример 392

(1) Эритромицин В (10 г) растворяли в метаноле (20 мл), к раствору добавляли 50% водный гидроксилламин (6,63 г) и 80% водную уксусную кислоту (2,87 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 15 минут и при 50°C в течение 18 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем к реакционной смеси добавляли этилацетат и дистиллированную воду, добавляли 25% водный гидроксид натрия до получения pH 9, и разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением оксимного соединения (10,85 г).

(2) Соединение (10,5 г), полученное на описанной выше стадии (1), растворяли в метаноле (30 мл), к раствору добавляли формиат аммония (55,2 г), раствор хлорида титана(III) в соляной кислоте (21 мл), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 минут. К реакционной смеси добавляли цианоборгидрид натрия (4,5 г), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный гидрокарбонат натрия, разделяли слои, органический слой промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия и насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 10/1/0,1) с получением аминсоединения (6,23 г).

(3) Соединение (6,2 г), полученное на описанной выше стадии (2), растворяли в хлороформе (15 мл), к раствору добавляли насыщенный водный гидрокарбонат натрия (30 мл), затем к смеси по каплям добавляли раствор бензилхлороформиата (2,46 мл) в хлороформе (15 мл), и перемешивали полученную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Слои реакционной смеси разделяли, органический слой промывали насыщенным водным гидрокарбонатом натрия и насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ → хлороформ/метанол/28% водный аммиак = 100/1/0,1 → 20/1/0,1) с получением защищенного соединения (390 мг).

(4) Эпоксисоединение (115 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадия (3), в примере 4, стадия (6), и в примере 1, стадия (4), путем использования соединения (390 мг), полученного на описанной выше стадии (3), в качестве исходного вещества.

(5) Соединение-аддукт (51 мг) получали тем же способом, что и описанный в примере

317, путем использования соединения (85 мг), полученного на описанной выше стадии (4), и соединения (70 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

5 (6) Соединение (10 мг), представленное в таблице 18, получали тем же способом, что и описанный в примере 166, стадия (2), путем использования соединения (46 мг), полученного на описанной выше стадии (5), в качестве исходного вещества.

Пример 393

10 (1) Циклизированное соединение (24 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадия (3), в примере 4, стадия (6), и в примере 1, стадия (4), путем использования соединения (390 мг), полученного в примере 392, стадия (3), в качестве исходного вещества.

15 (2) Соединение (15 мг), представленное в таблице 18, получали тем же способом, что и описанный в примере 317, путем использования соединения (20 мг), полученного на описанной выше стадии (1), и соединения (18,7 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

Пример 394

(1) Диацетильное соединение (5,16 г) получали тем же способом, что и описанный в примере 1, стадия (1), путем использования соединения (5 г), полученного в примере 392, стадия (1), в качестве исходного вещества.

20 (2) Эпоксисоединение (485 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 6, стадия (3), в примере 1, стадия (4), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (1,45 г), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

25 (3) Соединение (12 мг), представленное в таблице 18, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (50 мг), полученного на описанной выше стадии (2), и соединения (47,5 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

Пример 395

30 (1) Эпоксисоединение (295 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 1, стадия (1), в примере 6, стадия (3), в примере 4, стадия (6), и в примере 1, стадия (4), путем использования эритромицина В (2 г) в качестве исходного вещества.

35 (2) Соединение (23 мг), представленное в таблице 18, получали тем же способом, что и описанный в примере 317, путем использования соединения (150 мг), полученного на описанной выше стадии (1), и соединения (121 мг), полученного в справочном примере 104, в качестве исходных веществ.

Примеры 396-398

Ниже представлены способы получения соединений, представленных формулой (X) и характеризующихся значениями X^3 , определенными в таблице 19.

40 Формула (X)

Формула 60

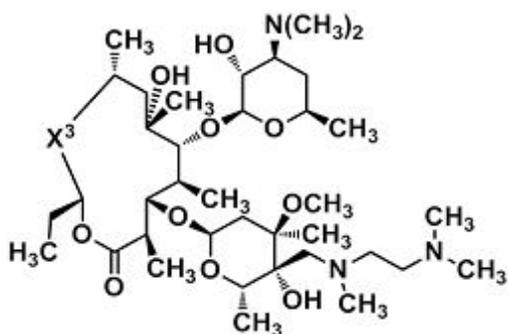


Таблица 19

Пример	X ³	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
396		948,9	(600 МГц) d м.д. 0,87 (т, J=7,34 Гц, 3H) 1,06-1,11 (м, 6H) 1,13-1,19 (м, 9H) 1,21-1,30 (м, 10H) 1,35 (с, 3H) 1,47-1,54 (м, 1H) 1,55-1,61 (м, 1H) 1,64-1,68 (м, 1H) 1,70-1,74 (м, 1H) 1,84-1,92
			(м, 3H) 2,01 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,01-2,06 (м, 1H) 2,15 (д, J=15,13 Гц, 1H) 2,24 (с, 6H) 2,31 (с, 6H) 2,33-2,37 (м, 1H) 2,34 (с, 3H) 2,37-2,43 (м, 1H) 2,48-2,56 (м, 2H) 2,60-2,66 (м, 1H) 2,70-2,75 (м, 1H) 2,82 (д, J=14,67 Гц, 1H) 2,84-2,88 (м, 1H) 2,91-3,00 (м, 6H) 3,27 (с, 3H) 3,27-3,31 (м, 1H) 3,49-3,55 (м, 1H) 3,59 (д, J=6,88 Гц, 1H) 3,71 (с, 3H) 4,09-4,13 (м, 1H) 4,24 (д, J=5,96 Гц, 1H) 4,45 (д, J=7,34 Гц, 1H) 4,73-4,77 (м, 1H) 4,92 (д, J=4,58 Гц, 1H) 5,07 (с, 1H)
397		832,7	(500 МГц) d м.д. 0,84-0,91 (м, 6H) 0,99 (д, J=6,86 Гц, 3H) 1,10-1,28 (м, 19H) 1,42-1,51 (м, 4H) 1,57-1,76 (м, 4H) 1,91-2,17 (м, 6H) 2,21-2,26 (м, 6H) 2,26-2,56 (м, 13H) 2,58-2,66 (м, 1H) 2,70-2,90 (м, 3H) 2,95-3,02 (м, 1H) 3,22 (дд, J=10,28, 7,27 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,48 (ушир.с, 1H) 3,60 (д, J=7,13 Гц, 1H) 3,81 (д, J=10,15 Гц, 1H) 4,01-4,05 (м, 1H) 4,12 (кв, J=6,40 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,95 (д, J=4,39 Гц, 1H) 5,34 (дд, d=9,19, 4,53 Гц, 1H)
398		847,7	(500 МГц) d м.д. 0,83-0,89 (м, 6H) 1,00 (д, J=7,13 Гц, 6H) 1,09 (д, J=7,40 Гц, 3H) 1,11-1,14 (м, 3H) 1,17-1,30 (м, 10H) 1,39-1,54
			(м, 5H) 1,57-1,71 (м, 4H) 1,98-2,14 (м, 4H) 2,22-2,37 (м, 15H) 2,41-2,92 (м, 8H) 3,21-3,29 (м, 4H) 3,43-3,51 (м, 1H) 3,61 (д, J=7,40 Гц, 1H) 3,72 (д, J=9,32 Гц, 1H) 3,79-3,85 (м, 1H) 4,04 (д, J=9,60 Гц, 1H) 4,10 (кв, J=5,94 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,97 (ушир.с, 1H) 5,45 (дд, J=9,32, 4,11 Гц, 1H)

Пример 396

Соединение (6,9 мг), представленное в таблице 19, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (18 мг), полученного в примере 391, стадия (3), в качестве исходного вещества.

Пример 397

Соединение (13 мг), представленное в таблице 19, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (50 мг), полученного в примере 395, стадия (1), в качестве исходного вещества.

Пример 398

Соединение (19 мг), представленное в таблице 19, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (50 мг), полученного в примере 394, стадия (2), в качестве исходного вещества.

Примеры 399-456

Ниже представлены способы получения соединений, представленных формулой (Y) и характеризующихся значениями R^{1f} и R^{29d} , определенными в таблице 20.

Формула 61

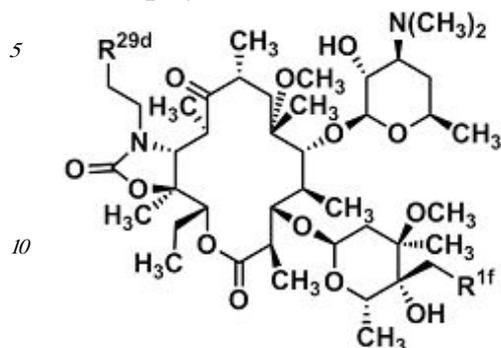


Таблица 20-1

Пример	R^{29d}	R^{1f}	ESI MS (M+H)	1H -ЯМР, $CDCl_3$, δ (м.д.)
399			1048,6	(500 МГц): 0,37-0,50 (м, 4H) 0,86 (т, J=7,45 Гц, 3H) 0,99-1,29 (м, 25H) 1,40 (с, 6H) 1,50-1,81 (м, 5H) 1,82-2,10 (м, 5H) 2,30 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,74 (м, 8H) 2,83 (д, J=14,52 Гц, 1H) 2,89-2,97 (м, 1H) 2,99 (с, 3H) 3,05 (с, 3H) 3,12 (кв, J=7,01 Гц, 1H) 3,19 (дд, J=9,94, 7,26 Гц, 1H) 3,24-3,36 (м, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,40-3,57 (м, 2H) 3,59 (с, 1H) 3,66-3,73 (м, 2H) 3,76-3,83 (м, 1H) 3,84-3,92 (м, 1H) 4,08 (кв, J=6,37 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,92-5,01 (м, 2H) 5,55 (т, J=5,73 Гц, 1H)
400			1034,6	(499 МГц): 0,37-0,48 (м, 4H) 0,85 (т, J=7,40 Гц, 3H) 0,99-1,28 (м, 22H) 1,40 (с, 6H) 1,51-1,62 (м, 1H) 1,63-1,71 (м, 2H) 1,74 (д, J=6,58 Гц, 2H) 1,82-2,11 (м, 5H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,48 (м, 1H) 2,50-2,68 (м, 5H) 2,83 (д, J=14,53 Гц, 1H) 2,93 (дд, J=9,60, 7,13 Гц, 1H) 2,98 (с, 3H) 3,05 (с, 3H) 3,12 (кв, J=6,86 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,15, 7,40 Гц, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,24-3,36 (м, 1H) 3,40-3,50 (м, 1H) 3,50-3,62 (м, 1H) 3,58 (с, 1H) 3,69 (т, J=7,68 Гц, 2H) 3,76-3,92 (м, 2H) 4,08 (кв, J=6,12 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,92-5,01 (м, 2H) 5,56 (т, J=5,76 Гц, 1H)
401			1062,7	(500 МГц): 0,37-0,51 (м, 4H) 0,86 (т, J=7,26 Гц, 3H) 0,99-1,27 (м, 28H) 1,40 (с, 6H) 1,51-1,62 (м, 1H) 1,63-1,69 (м, 1H) 1,74 (д, J=6,50 Гц, 2H) 1,82-2,08 (м, 6H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,70 (м, 7H) 2,82 (д, J=14,52 Гц, 1H) 2,89-3,03 (м, 1H) 2,99 (с, 3H) 3,06 (с, 3H) 3,12 (кв, J=7,14 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,28-3,36 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,39-3,61 (м, 2H) 3,58 (с, 1H) 3,66-3,73 (м, 2H) 3,77-3,83 (м, 1H) 3,84-3,92 (м, 1H) 4,09 (кв, J=6,12 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,96 (дд, J=10,70, 1,91 Гц, 1H) 4,98 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,96 (дд, J=10,70, 1,91 Гц, 1H)
402			1060,6	1,91 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,59 Гц, 1H) 5,55 (т, J=5,73 Гц, 1H) (500 МГц): 0,36-0,48 (м, 8H) 0,86 (т, J=7,26 Гц, 3H) 1,02 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,07-1,28 (м, 19H) 1,40 (с, 6H) 1,51-1,69 (м, 2H) 1,74 (д, J=6,12 Гц, 2H) 1,82-2,11 (м, 7H) 2,29 (с, 6H) 2,36 (с, 3H) 2,39-2,47 (м, 1H) 2,54-2,88 (м, 6H) 2,94 (дд, J=9,94, 7,26 Гц, 1H) 2,99 (с, 3H) 3,06 (с, 3H) 3,12 (кв, J=6,88 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,25-3,36 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,39-3,61 (м, 2H) 3,58 (с, 1H) 3,66-3,73 (м, 2H) 3,77-3,83 (м, 1H) 3,84-3,92 (м, 1H) 4,09 (кв, J=6,12 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,96 (дд, J=10,70, 1,91 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,97 Гц, 1H) 5,56 (т, J=5,73 Гц, 1H)
403			1062,7	(500 МГц): 0,37-0,49 (м, 4H) 0,85 (т, J=7,45 Гц, 6H) 1,02 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,07-1,29 (м, 19H) 1,40 (с, 6H) 1,48-1,81 (м, 7H) 1,82-2,09 (м, 5H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,76 (м, 8H) 2,83 (д, J=14,91 Гц, 1H) 2,89-3,00 (м, 1H) 2,99 (с, 3H) 3,06 (с, 3H) 3,12 (кв, J=6,88 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,25-3,36 (м, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,40-3,61 (м, 2H) 3,58 (с, 1H) 3,66-3,73 (м, 1H) 3,77-3,83 (м, 1H) 3,84-3,92
404			1064,7	(м, 1H) 4,08 (кв, J=6,12 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,96 (дд, J=11,08, 1,91 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,97 Гц, 1H) 5,55 (т, J=5,92 Гц, 1H) (500 МГц): 0,85 (т, J=7,26 Гц, 3H) 0,95-1,28 (м, 34H) 1,40 (с, 6H) 1,50-1,78 (м, 4H) 1,82-2,09 (м, 5H) 2,29 (с, 6H) 2,33-2,38 (м, 3H) 2,39-2,64 (м, 6H) 2,83 (д, J=14,91 Гц, 1H) 2,90-3,03 (м, 6H) 3,05 (с, 3H) 3,09-3,21 (м, 2H) 3,25-3,36 (м, 4H) 3,40-3,55 (м, 2H) 3,58 (с, 1H) 3,66-3,73 (м, 2H) 3,76-3,93 (м, 2H) 4,05-4,13 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,92-5,02 (м, 2H) 5,52-5,59 (м, 1H)
405			1036,6	(500 МГц): 0,85 (т, J=7,26 Гц, 3H) 0,96-1,04 (м, 9H) 1,07-1,27 (м, 19H) 1,40 (с, 6H) 1,50-1,77 (м, 4H) 1,82-2,14 (м, 5H) 2,22 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,32-2,62 (м, 9H) 2,78-2,96 (м, 3H) 2,98 (с, 3H) 3,05 (с, 3H) 3,09-3,22 (м, 2H) 3,24-3,36 (м, 4H) 3,42-3,57 (м, 2H) 3,59 (с, 1H) 3,85-3,93 (м, 4H) 4,05-4,13 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,92-5,01 (м, 2H) 5,50-5,61 (м, 1H)

			1050,7	(500 МГц): 0,81-0,90 (м, 6H) 0,98-1,05 (м, 6H) 1,08-1,29 (м, 19H) 1,36-1,76 (м, 11H) 1,82-2,11 (м, 5H) 2,29 (с, 6H) 2,31-2,64 (м, 13H) 2,81-2,96 (м, 2H)
5				2,98 (с, 3H) 3,06 (с, 3H) 3,08-3,21 (м, 2H) 3,25-3,36 (м, 4H) 3,41-3,57 (м, 3H) 3,59 (с, 1H) 3,65-3,74 (м, 2H) 3,77-3,93 (м, 2H) 4,04-4,14 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,92-5,01 (м, 2H) 5,51-5,60 (м, 1H)
			1064,7	(500 МГц): 0,85 (т, J=7,26 Гц, 6H) 0,94-1,04 (м, 9H) 1,07-1,27 (м, 19H) 1,35-1,48 (м, 8H) 1,51-1,77 (м, 4H) 1,81-2,10 (м, 5H) 2,26-2,63 (м, 16H) 2,80-3,00 (м, 6H) 3,06 (с, 3H) 3,08-3,21 (м, 2H) 3,24-3,36 (м, 4H) 3,41-3,57 (м, 3H) 3,58 (с, 1H) 3,67-3,73 (м, 2H) 3,76-3,93 (м, 2H) 4,04-4,12 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,93-5,01 (м, 2H) 5,51-5,59 (м, 1H)
10			1036,6	(499 МГц): 0,82-0,91 (м, 6H) 1,02 (д, J=6,86 Гц, 3H) 1,08-1,28 (м, 19H) 1,40 (с, 6H) 1,43-1,77 (м, 6H) 1,82-2,14 (м, 5H) 2,16-2,66 (м, 18H) 2,81-2,96 (м, 2H) 2,98 (с, 3H) 3,05 (с, 3H) 3,09-3,22 (м, 2H) 3,25-3,35 (м, 4H) 3,43-3,60 (м, 4H) 3,66-3,74 (м, 2H) 3,77-3,92 (м, 2H) 4,07-4,13 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,93-5,00 (м, 2H) 5,53-5,59 (м, 1H)
			1048,6	(499 МГц): 0,86 (т, J=7,27 Гц, 3H) 1,02 (д, J=6,86 Гц, 3H) 1,08-1,27 (м, 19H) 1,40 (ушир.с, 6H) 1,51-2,14 (м, 18H) 2,24-2,36 (м, 10H) 2,40-2,64 (м, 4H) 2,77-3,00 (м, 6H) 3,06 (с, 3H) 3,09-3,21 (м, 2H)
15				3,25-3,37 (м, 4H) 3,42-3,60 (м, 4H) 3,66-3,74 (м, 2H) 3,76-3,93 (м, 2H) 4,10 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,92-5,02 (м, 2H) 5,52-5,59 (м, 1H)

Таблица 20-2

Пример	R ^{29d}	R ^{1f}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
20			1062,7	(499 МГц): 0,85 (т, J=7,40 Гц, 3H) 0,95-1,05 (м, 6H) 1,08-1,28 (м, 19H) 1,36-1,44 (м, 6H) 1,51-1,77 (м, 6H) 1,82-2,11 (м, 9H) 2,29 (с, 6H) 2,31-2,35 (м, 3H) 2,38-2,63 (м, 8H) 2,84 (д, J=14,53 Гц, 1H) 2,90-3,00 (м, 4H) 3,03-3,21 (м, 6H) 3,25-3,36 (м, 4H) 3,43-3,60 (м, 4H) 3,66-3,73 (м, 2H) 3,77-3,92 (м, 2H) 4,09 (кв, J=6,22 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,92-5,03 (м, 2H) 5,53-5,60 (м, 1H)
25			1048,6	(499 МГц): 0,06-0,14 (м, 2H) 0,46-0,55 (м, 2H) 0,81-0,93 (м, 4H) 0,98-1,29 (м, 22H) 1,40 (с, 6H) 1,52-1,78 (м, 4H) 1,83-2,16 (м, 5H) 2,21-2,68 (м, 20H) 2,83 (д, J=14,81 Гц, 1H) 2,88-3,01 (м, 4H) 3,05 (с, 3H) 3,09-3,22 (м, 2H) 3,25-3,36 (м, 4H) 3,43-3,57 (м, 2H) 3,59 (с, 1H) 3,66-3,92 (м, 4H) 4,07-4,15 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,92-5,01 (м, 2H) 5,53-5,59 (м, 1H)
30			1080,6	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,43 Гц, 3H) 1,02 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,11 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,15-1,20 (м, 9H) 1,20-1,25 (м, 7H) 1,40 (с, 6H) 1,52-1,61 (м, 1H) 1,63-1,68 (м, 1H) 1,72-1,76 (м, 2H) 1,84-1,89 (м, 1H) 1,89-1,96 (м, 1H) 2,01 (д, 2H) 2,08 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,33 (с, 3H) 2,38-2,77 (м, 12H) 2,80-2,85 (м, 1H) 2,89-2,95 (м, 1H) 2,96-3,02 (м, 1H) 2,99 (с, 3H) 3,05-3,07 (м, 3H) 3,12 (кв, J=6,88 Гц, 1H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,28 (д, J=3,72 Гц, 3H) 3,30-3,36 (м, 1H) 3,43-3,50 (м, 1H) 3,51-3,57 (м, 1H) 3,59 (с, 1H) 3,69 (д, J=11,15 Гц, 1H) 3,72 (д, J=4,54 Гц, 1H) 3,77-3,83 (м, 1H) 3,85-3,91 (м, 1H) 4,05-4,10 (м, 1H) 4,42 (д, J=7,02 Гц, 1H) 4,95-4,97 (м, 1H) 4,98-5,01 (м, 1H) 5,50-5,57 (м, 1H)
35			1050,7	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,22 Гц, 3H) 0,98-1,04 (м, 12H) 1,11 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,22 (м, 7H) 1,23 (д, J=6,19 Гц, 3H) 1,40 (с, 6H) 1,53-1,60 (м, 1H) 1,62-1,66 (м, 1H) 1,72-1,75 (м, 2H) 1,83-1,89 (м, 1H) 1,89-1,95 (м, 1H) 1,98-2,01 (м, 2H) 2,17 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,29 (в, 6H) 2,40-2,63 (м, 10H) 2,66-2,76 (м, 2H)
40				2H) 2,87 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,92-2,96 (м, 1H) 2,98 (с, 3H) 3,05 (с, 3H) 3,12 (кв, J=7,02 Гц, 1H) 3,16-3,20 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,29-3,35 (м, 1H) 3,45 (ушир.с, 1H) 3,47-3,57 (м, 2H) 3,59 (с, 1H) 3,68 (д, J=9,91 Гц, 1H) 3,73 (д, J=7,43 Гц, 1H) 3,78-3,82 (м, 1H) 3,85-3,91 (м, 1H) 4,07-4,11 (м, 1H) 4,43 (д, J=7,02 Гц, 1H) 4,96 (дд, J=10,94, 1,86 Гц, 1H) 4,97-4,99 (м, 1H) 5,54 (т, J=5,78 Гц, 1H)
45			1063,6	(500 МГц): 0,84 (т, J=7,45 Гц, 3H) 0,93-1,06 (м, 15H) 1,07-1,30 (м, 19H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-1,61 (м, 1H) 1,62-1,69 (м, 1H) 1,71-1,77 (м, 2H) 1,84-2,08 (м, 6H) 2,10-2,32 (м, 2H) 2,29 (с, 6H) 2,36 (с, 3H) 2,38-2,65 (м, 6H) 2,83 (д, J=14,91 Гц, 1H) 2,87-3,06 (м, 3H) 2,83 (с, 3H) 3,03 (с, 3H) 3,06-3,21 (м, 4H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,49 (м, 1H) 3,81-3,77 (м, 3H) 3,63 (с, 1H) 3,86-3,95 (м, 1H) 4,09 (кв, J=6,12 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,89 (дд, J=10,89, 2,10 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,59 Гц, 1H)

	415			1035,6	(500 МГц): 0,84 (т, J=7,26 Гц, 3H) 0,95-1,03 (м, 9H) 1,07-1,28 (м, 19H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,50-1,60 (м, 1H) 1,62-1,68 (м, 1H) 1,71-1,78 (м,
5					2H) 1,84-2,04 (м, 4H) 2,11 (д, J=14,52 Гц, 1H) 2,13-2,31 (м, 2H) 2,22 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,31-2,64 (м, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,78-2,86 (м, 2H) 2,87-2,95 (м, 1H) 2,93 (с, 3H) 3,03 (с, 3H) 3,06-3,21 (м, 4H) 3,28 (с, 3H) 3,41-3,51 (м, 1H) 3,63 (с, 1H) 3,66-3,76 (м, 3H) 3,86-3,93 (м, 1H) 4,09 (кв, J=6,12 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,88 (дд, J=10,89, 2,10 Гц, 1H) 4,98 (д, J=3,82 Гц, 1H)
10	416			1049,6	(500 МГц): 0,85 (дт, J=10,13, 7,55 Гц, 6H) 0,96-1,04 (м, 6H) 1,07-1,29 (м, 19H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,43-1,61 (м, 3H) 1,63-1,69 (м, 1H) 1,69-1,79 (м, 2H) 1,84-2,05 (м, 4H) 2,08 (д, J=14,91 Гц, 1H) 2,11-2,32 (м, 2H) 2,29 (с, 6H) 2,32-2,65 (м, 10H) 2,34 (с, 3H) 2,83 (д, J=14,91 Гц, 1H) 2,87-2,96 (м, 1H) 2,93 (с, 3H) 3,03 (с, 3H) 3,06-3,21 (м, 4H) 3,28 (с, 3H) 3,41-3,60 (м, 1H) 3,63 (с, 1H) 3,66-3,76 (м, 3H) 3,86-3,94 (м, 1H) 4,09 (кв, J=6,12 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,89 (дд, J=10,89, 2,10 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,59 Гц, 1H)
15	417			1047,6	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,43 Гц, 3H) 1,00 (д, J=6,61 Гц, 3H) 1,10 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,18-1,22 (м, 7H) 1,24 (д, J=5,78
20					Гц, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,51-1,69(м, 4H) 1,72-1,76 (м, 2H) 1,81-1,94 (м, 5H) 1,97-2,04 (м, 3H) 2,09 (с, 3H) 2,09-2,12 (м, 1H) 2,13-2,21 (м, 1H) 2,22-2,31 (м, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,33 (с, 3H) 2,40-2,47 (м, 1H) 2,47-2,55 (м, 1H) 2,55-2,63 (м, 2H) 2,77-2,84 (м, 1H) 2,84 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,88-2,92 (м, 1H) 2,93-2,94 (м, 3H) 3,04 (с, 3H) 3,08-3,20 (м, 4H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,49 (м, 2H) 3,63 (с, 1H) 3,67-3,75 (м, 3H) 3,87-3,92 (м, 1H) 4,10 (кв, J=6,19 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,43 Гц, 1H) 4,87-4,90 (м, 1H) 4,99 (д, J=4,54 Гц, 1H)
25	418			1061,6	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,22 Гц, 3H) 0,98 (т, J=7,02 Гц, 3H) 1,01 (с, 3H) 1,10 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,18-1,20 (м, 6H) 1,21-1,26 (м, 1H) 1,24 (д, J=6,19 Гц, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,52-1,68 (м, 4H) 1,72-1,76 (м, 2H) 1,85-1,93 (м, 4H) 1,96-2,05 (м, 4H) 2,07 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,13-2,20 (м, 1H) 2,23-2,28 (м, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,33 (с, 3H) 2,37-2,53 (м, 6H) 2,54-2,62 (м, 2H) 2,84 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,89-2,93 (м, 1H) 2,93 (с, 3H) 3,04 (с, 3H) 3,08-3,20 (м, 5H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,49 (м, 2H) 3,63 (с, 1H) 3,68
					(д, J=7,43 Гц, 1H) 3,69-3,76 (м, 2H) 3,86-3,93 (м, 1H) 4,09 (кв, J=6,19 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,02 Гц, 1H) 4,86-4,92 (м, 1H) 4,99 (д, J=4,95 Гц, 1H)
30	Таблица 20-3				
	Пример	R ^{29d}	R ^{1f}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
35	419			1049,6	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,22 Гц, 3H) 0,98-1,04 (м, 12H) 1,10 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,18-1,24 (м, 7H) 1,23 (д, J=6,19 Гц, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,52-1,59 (м, 1H) 1,62-1,66 (м, 1H) 1,71-1,75 (м, 2H) 1,86-1,94 (м, 2H) 1,97-2,02 (м, 2H) 2,13-2,19 (м, 2H) 2,22-2,28 (м, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,39-2,44 (м, 1H) 2,45-2,63 (м, 9H) 2,66-2,75 (м, 2H) 2,87 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,89-2,93 (м, 1H) 2,93 (с, 3H) 3,03 (с, 3H) 3,07-3,21 (м, 4H) 3,28 (с, 3H) 3,44 (с, 1H) 3,45-3,53 (м, 1H) 3,64 (с, 1H) 3,67-3,70 (м, 2H) 3,71-3,75 (м, 1H) 3,87-3,94 (м, 1H) 4,06-4,12 (м, 1H) 4,43 (д, J=7,43 Гц, 1H) 4,89 (дд, J=10,94, 2,27 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,54 Гц, 1H)
40	420			1035,6	(500 МГц): 0,84 (т, J=7,45 Гц, 3H) 0,88 (т, J=7,26 Гц, 3H) 1,00 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,10 (д, J=7,64 Гц, 3H) 1,13 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,15-1,27 (м, 1H) 1,17 (с, 3H) 1,18-1,20 (м, 6H) 1,24 (д, J=6,12 Гц, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,46-1,52 (м, 2H) 1,51-1,59 (м, 1H) 1,67 (д, J=13,00 Гц, 1H) 1,72-1,76 (м, 2H) 1,84-1,96 (м, 2H) 1,98-2,05 (м, 2H) 2,11 (д, J=14,91 Гц, 1H) 2,13-2,20 (м, 1H) 2,24 (с, 3H) 2,24-2,30 (м, 1H) 2,30 (с, 6H) 2,30-2,35 (м, 2H) 2,35 (с, 3H) 2,37-2,48 (м, 3H) 2,49-2,56 (м, 1H) 2,56-2,66 (м, 2H) 2,83 (д, J=14,91 Гц, 1H) 2,87-2,93 (м, 1H) 2,93 (с, 3H) 3,03 (с, 3H) 3,07-3,21 (м, 4H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,50 (м, 1H) 3,63 (с, 1H) 3,67-3,76 (м, 3H) 3,86-3,94 (м, 1H) 4,10 (кв, J=6,12 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,89 (дд, J=10,89, 2,10 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,59 Гц, 1H)
45	421			1047,8	(500 МГц): 0,08-0,12 (м, 2H) 0,48-0,53 (м, 2H) 0,84 (т, J=7,45 Гц, 3H) 0,85-0,91 (м, 1H) 1,00 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,10 (д, J=7,64 Гц, 3H) 1,13 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,16-1,26 (м, 1H) 1,17 (с, 3H) 1,18-1,21 (м, 6H) 1,24(д, J=6,12 Гц, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,56 (д, J=11,08 Гц, 1H) 1,66 (д,

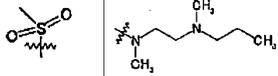
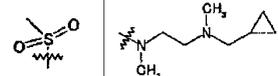
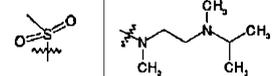
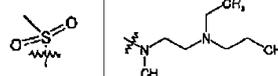
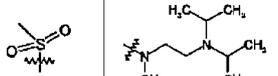
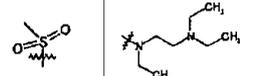
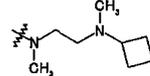
5				J=13,76 Гц, 1H) 1,71-1,77 (м, 2H) 1,85-1,96 (м, 2H) 1,98-2,04 (м, 2H) 2,13 (д, J=14,91 Гц, 1H) 2,13-2,20 (м, 1H) 2,22-2,32 (м, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,31 (с, 3H) 2,35 (с, 3H) 2,40-2,66 (м, 6H) 2,83 (д, J=14,52 Гц, 1H) 2,88-2,94 (м, 1H) 2,93 (с, 3H) 3,03 (с, 3H) 3,07-3,21 (м, 4H) 3,28 (с, 3H) 3,43-3,52 (м, 1H) 3,63 (с, 1H) 3,67-3,76 (м, 3H) 3,86-3,93 (м, 1H) 4,09-4,14 (м, 1H) 4,41 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,89 (дд, J=10,89, 2,10 Гц, 1H) 4,98 (д, J=4,59 Гц, 1H)
10	422		1021,7	(500 МГц): 0,84 (т, J=7,26 Гц, 3H) 0,88 (т, J=7,45 Гц, 3H) 1,02 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,09 (д, J=7,26 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,26 Гц, 3H) 1,15-1,26 (м, 1H) 1,17 (с, 3H) 1,18-1,22 (м, 6H) 1,23 (д, J=6,12 Гц, 3H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,44-1,57 (м, 3H) 1,66 (д, J=14,14 Гц, 1H) 1,73-1,77 (м, 2H) 1,82-1,91 (м, 2H) 1,94-2,05 (м, 2H) 2,11 (д, J=14,52 Гц, 1H) 2,23 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,29-2,33 (м, 2H) 2,34 (с, 3H) 2,37-2,48 (м, 3H) 2,49-2,55 (м, 1H) 2,56-2,65 (м, 2H) 2,83 (д, J=14,52 Гц, 1H) 2,86-2,93 (м, 1H) 3,02 (с, 3H) 3,08 (с, 3H) 3,06-3,12 (м, 1H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,41-3,50 (м,
15	423		1033,7	(500 МГц): 0,10 (кв, J=4,97 Гц, 2H) 0,48-0,53 (м, 2H) 0,84 (т, J=7,45 Гц, 3H) 0,83-0,93 (м, 1H) 1,02 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,09 (д, J=7,26 Гц, 3H) 1,13 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,16-1,27 (м, 1H) 1,17 (с, 3H) 1,18-1,21 (м, 6H) 1,23 (д, J=5,73 Гц, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-1,58 (м, 1H) 1,66 (д, J=12,61 Гц, 1H) 1,73-1,76 (м, 2H) 1,81-1,91 (м, 2H) 1,94-2,06 (м, 2H) 2,13 (д, J=14,52 Гц, 1H) 2,25-2,30 (м, 2H) 2,29 (с, 6H) 2,31 (с, 3H) 2,35 (с, 3H) 2,40-2,67 (м, 6H) 2,83 (д, J=14,52 Гц, 1H) 2,86-2,93 (м, 1H) 3,02 (с, 3H) 3,06-3,11 (м, 1H) 3,07 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,50 (м, 2H) 3,51-3,59 (м, 1H) 3,63 (с, 1H) 3,68-3,74 (м, 2H) 4,00-4,18 (м, 3H) 4,42 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,93-5,01 (м, 2H)
20	424		1021,8	(499 МГц): 0,84 (т, J=7,27 Гц, 3H) 0,96-1,27 (м, 28H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,47-2,14 (м, 9H) 2,22 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,36-2,64 (м, 6H) 2,79-2,94 (м, 3H) 3,00-3,13 (м, 7H) 3,15-
25	425		1035,8	(499 МГц): 0,80-0,90 (м, 6H) 0,98-1,28 (м, 25H) 1,36-1,59 (м, 9H) 1,62-1,78 (м, 3H) 1,81-2,12 (м, 5H) 2,29 (с, 6H) 2,32-2,65 (м, 13H) 2,80-2,94 (м, 2H) 3,02 (с, 3H) 3,05-3,12 (м, 4H) 3,15-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,39-3,59 (м, 3H) 3,63 (с, 1H) 3,67-3,74 (м, 2H) 4,00-4,19 (м, 3H) 4,41 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,93-5,02 (м, 2H)
30	426		1049,8	(499 МГц): 0,84 (т, J=7,27 Гц, 3H) 0,98-1,27 (м, 34H) 1,39 (с, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,48-1,77 (м, 4H) 1,80-2,07 (м, 6H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,39-2,66 (м, 6H) 2,81-2,95 (м, 2H) 2,96-3,21 (м, 10H) 3,28 (с, 3H) 3,39-3,59 (м, 3H) 3,63 (с, 1H) 3,67-3,75 (м, 2H) 4,00-4,18 (м, 3H) 4,41 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,93-5,02 (м, 2H)
35	427		1035,7	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,43 Гц, 3H) 0,99-1,04 (м, 12H) 1,10 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,18-1,27 (м, 7H) 1,23 (д, J=6,19 Гц, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,49-1,58 (м, 1H) 1,61-1,67 (м, 1H) 1,72-1,76 (м, 2H) 1,82-1,92 (м,
40				2H) 1,97-2,01 (м, 2H) 2,17 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,40-2,64 (м, 10H) 2,65-2,76 (м, 2H) 2,86 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,88-2,93 (м, 1H) 3,02 (с, 3H) 3,07 (с, 3H) 3,07-3,11 (м, 1H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,41-3,47 (м, 2H) 3,48-3,52 (м, 1H) 3,52-3,58 (м, 1H) 3,63 (с, 1H) 3,69-3,73 (м, 2H) 4,00-4,17 (м, 3H) 4,43 (д, J=7,02 Гц, 1H) 4,94-5,00 (м, 2H)

Таблица 20-4

Пример	R ^{29d}	R ^{1f}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
40			1033,7	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,43 Гц, 3H) 1,03 (д, J=6,61 Гц, 3H) 1,10 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,19-1,22 (м, 6H) 1,19-1,25 (м, 1H) 1,24 (д, J=5,78 Гц, 3H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-1,56 (м, 1H) 1,56-1,70 (м, 3H) 1,73-1,77 (м, 2H) 1,82-1,92 (м, 4H) 1,96-2,05 (м, 4H) 2,07-2,13 (м, 1H) 2,09 (с, 3H) 2,23-2,32 (м, 2H) 2,29 (с, 6H) 2,33 (с, 3H) 2,41-2,46 (м, 1H) 2,48-2,54 (м, 1H) 2,54-2,63 (м, 2H) 2,77-2,83 (м, 1H) 2,84 (д, J=14,45 Гц, 1H) 2,87-2,92 (м, 1H) 3,02 (с, 3H) 3,06-3,11 (м, 1H) 3,07 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,32,
45				7,43 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,41-3,49 (м, 3H) 3,51-3,59 (м, 1H) 3,63 (с, 1H) 3,69-3,74 (м, 2H) 4,01-4,17 (м, 3H) 4,42 (д, J=7,43 Гц, 1H) 4,96 (дд, J=10,73, 2,06 Гц, 1H) 4,98-5,01 (м, 1H)

5	429		1047,7	(600 МГц): 0,84 (т, J=7,43 Гц, 3H) 0,98 (т, J=7,02 Гц, 3H) 1,03 (д, J=6,61 Гц, 3H) 1,10 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,18-1,21 (м, 6H) 1,18-1,27 (м, 1H) 1,24 (д, J=5,78 Гц, 3H) 1,38 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-1,68 (м, 4H) 1,73-1,77 (м, 2H) 1,83-1,93 (м, 4H) 1,95-2,04 (м, 4H) 2,07 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,33 (с, 3H) 2,38-2,63 (м, 8H) 2,84 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,88-2,92 (м, 1H) 3,02 (с, 3H) 3,05-3,14 (м, 2H) 3,07 (с, 3H) 3,18 (дд, J=10,11, 7,22 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,41-3,49 (м, 3H) 3,51-3,58 (м, 1H) 3,63 (с, 1H) 3,70 (д, J=7,02 Гц, 1H) 3,72 (д, J=9,91 Гц, 1H) 4,02-4,17 (м, 3H) 4,41 (д, J=7,02 Гц, 1H) 4,96 (дд, J=10,94, 1,86 Гц, 1H) 5,00 (д, J=4,13 Гц, 1H)
10	430		1022,6	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,26 Гц, 3H) 1,00-1,07 (м, 6H) 1,11 (д, J=7,26 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,26 Гц, 3H) 1,17 (с, 3H) 1,19-1,22 (м, 6H) 1,20-1,26 (м, 1H) 1,23 (д, J=6,12 Гц, 3H) 1,40 (с, 6H) 1,52-1,61 (м,
15				1H) 1,65 (д, J=11,80 Гц, 1H) 1,71-1,77 (м, 2H) 1,84-1,98 (м, 2H) 1,97-2,02 (м, 2H) 2,13 (д, J=14,91 Гц, 1H) 2,23 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,36-2,48 (м, 5H) 2,49-2,56 (м, 1H) 2,56-2,66 (м, 2H) 2,83 (д, J=14,52 Гц, 1H) 2,89-2,96 (м, 1H) 2,98 (с, 3H) 3,05 (с, 3H) 3,09-3,14 (м, 1H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,29-3,37 (м, 1H) 3,42-3,50 (м, 2H) 3,51-3,56 (м, 1H) 3,59 (с, 1H) 3,69 (д, J=9,94 Гц, 1H) 3,72 (д, J=7,26 Гц, 1H) 3,76-3,84 (м, 1H) 3,84-3,92 (м, 1H) 4,10 (кв, J=6,50 Гц, 1H) 4,42 (д, J=6,88 Гц, 1H) 4,93-5,00 (м, 2H) 5,54 (т, J=5,73 Гц, 1H)
20	431		1064,7	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,43 Гц, 3H) 0,99-1,04 (м, 15H) 1,10 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,19-1,26 (м, 13H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,53-1,60 (м, 1H) 1,61-1,65 (м, 1H) 1,73 (д, J=6,61 Гц, 2H) 1,83-1,89 (м, 1H) 1,90-1,95 (м, 1H) 1,96-1,99 (м, 2H) 2,25-2,29 (м, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,41-2,63 (м, 10H) 2,88-2,96 (м, 3H) 2,98 (с, 3H) 3,04 (с, 3H) 3,11 (кв, J=6,74 Гц, 1H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,30-3,35 (м, 1H) 3,41-3,48 (м, 1H) 3,51-3,57 (м, 2H) 3,60 (с, 1H) 3,63-3,66 (м, 1H)
25	432		1064,7	3,75 (д, J=6,61 Гц, 1H) 3,77-3,82 (м, 1H) 3,84-3,91 (м, 1H) 4,10 (кв, J=6,19 Гц, 1H) 4,46 (д, J=7,43 Гц, 1H) 4,94-4,98 (м, 2H) 5,55 (т, J=5,78 Гц, 1H)
30	433		1036,7	(600 МГц): 0,83-0,87 (м, 3H) 0,92 (т, J=7,43 Гц, 3H) 0,99-1,04 (м, 9H) 1,10 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,17-1,25 (м, 1H) 1,18-1,22 (м, 6H) 1,23 (д, J=6,19 Гц, 3H) 1,40 (с, 6H) 1,48-1,65 (м, 4H) 1,73 (д, J=6,61 Гц, 2H) 1,83-1,90 (м, 1H) 1,90-1,97 (м, 1H) 1,97-2,03 (м, 2H) 2,19 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,40-2,46 (м, 1H) 2,46-2,61 (м, 9H) 2,62-2,64 (м, 1H) 2,65-2,69 (м, 1H) 2,88-2,95 (м, 2H) 2,98 (с, 3H) 3,05 (с, 3H) 3,09-3,14 (м, 1H) 3,15-3,21 (м, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,28-3,34 (м, 1H) 3,45 (с, 1H) 3,47-3,57 (м, 2H) 3,59 (с, 1H) 3,67 (д, J=9,91 Гц, 1H) 3,72 (д, J=7,02 Гц, 1H) 3,77-3,83 (м, 1H) 3,85-3,91 (м, 1H) 4,06-4,11 (м, 1H) 4,43 (д, J=7,43 Гц, 1H) 4,93-4,99 (м, 2H)
35	434		1022,6	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,22 Гц, 3H) 0,98-1,07 (м, 9H) 1,11 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,15-1,25 (м, 1H) 1,18 (с, 3H) 1,19-1,22 (м, 6H) 1,23 (д, J=6,19 Гц, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,40-1,40 (м, 3H) 1,54-1,59 (м, 1H) 1,64 (д, J=12,39 Гц, 1H) 1,73 (д, J=6,61 Гц, 2H) 1,84-1,88 (м, 1H) 1,90-1,97 (м, 1H) 1,97-2,00 (м, 2H) 2,20-2,26 (м, 1H) 2,22 (с, 6H) 2,29 (с, 6H) 2,32-2,41 (м, 2H) 2,42-2,48 (м, 1H) 2,55-2,64 (м, 3H) 2,65-2,72 (м, 2H) 2,85 (д, J=14,86 Гц, 1H) 2,90-2,96 (м, 1H) 2,98 (с, 3H) 3,05
40				(с, 3H) 3,12 (кв, J=7,02 Гц, 1H) 3,17-3,21 (м, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,29-3,35 (м, 1H) 3,42-3,46 (м, 1H) 3,48-3,57 (м, 2H) 3,59 (с, 1H) 3,67 (д, J=9,91 Гц, 1H) 3,74 (д, J=7,02 Гц, 1H) 3,77-3,83 (м, 1H) 3,84-3,91 (м, 1H) 4,11 (кв, J=6,19 Гц, 1H) 4,44 (д, J=7,43 Гц, 1H) 4,93-4,98 (м, 2H) 5,54 (т, J=5,78 Гц, 1H)
45				

Таблица 20-5

Пример	R ^{29d}	R ^{1f}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
--------	------------------	-----------------	--------------	--

441			1107,7	(499 МГц): 0,86 (т, J=7,27 Гц, 3H) 1,00-1,05 (м, 9H) 1,10 (д, J=7,40 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,13 Гц, 3H)
-----	--	--	--------	--

5

				1,16-1,26 (м, 13H) 1,40 (с, 6H) 1,53-1,61 (м, 1H) 1,66-1,70 (м, 1H) 1,72-1,76 (м, 2H) 1,84-1,88 (м, 1H) 1,89-1,95 (м, 1H) 1,95-2,03 (м, 2H) 1,96 (с, 3H) 2,25-2,31 (м, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,39-2,61 (м, 8H) 2,67-2,73 (м, 2H) 2,73-2,79 (м, 2H) 2,90-2,95 (м, 1H) 2,97-3,02 (м, 1H) 2,97-3,00 (м, 3H) 3,04 (с, 3H) 3,12 (кв, J=6,86 Гц, 1H) 3,19 (дд, J=10,28, 7,27 Гц, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,29-3,49 (м, 5H) 3,50-3,57 (м, 1H) 3,59 (с, 1H) 3,67 (д, J=9,87 Гц, 1H) 3,71 (д, J=7,13 Гц, 1H) 3,75-3,83 (м, 1H) 3,83-3,92 (м, 1H) 4,08-4,14 (м, 1H) 4,39 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,93-4,98 (м, 2H) 5,52-5,57 (м, 1H) 6,18-6,24 (м, 1H)
--	--	--	--	---

10

Таблица 20-6

Пример	R ^{29d}	R ^{1f}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
442			1066,7	(499 МГц): 0,86 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,01-1,06 (м, 9H) 1,11 (д, J=7,68 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,13 Гц, 3H) 1,17-1,26 (м, 1H) 1,18-1,22 (м, 9H) 1,23 (д, J=6,03 Гц, 3H) 1,40 (с, 6H) 1,53-1,61 (м, 1H) 1,66 (д, J=11,79 Гц, 1H) 1,74 (д, J=6,31 Гц, 2H) 1,83-1,90 (м, 1H) 1,90-1,97 (м, 1H) 1,99-2,05 (м, 2H) 2,29

15

				(с, 6H) 2,29-2,35 (м, 1H) 2,40-2,47 (м, 1H) 2,48-2,64 (м, 7H) 2,74-2,86 (м, 4H) 2,91-2,96 (м, 1H) 2,98 (с, 3H) 3,05 (с, 3H) 3,05-3,09 (м, 1H) 3,12 (кв, J=6,86 Гц, 1H) 3,18 (дд, J=10,28, 7,27 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,28-3,36 (м, 1H) 3,40-3,49 (м, 2H) 3,50-3,58 (м, 1H) 3,59 (с, 1H) 3,65-3,72 (м, 4H) 3,75-3,83 (м, 1H) 3,83-3,91 (м, 1H) 4,12 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,93-4,99 (м, 2H) 5,50-5,57 (м, 1H)
--	--	--	--	---

20

443			1080,7	(499 МГц): 0,86 (т, J=7,27 Гц, 3H) 0,99-1,05 (м, 9H) 1,10 (д, J=7,40 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,13 Гц, 3H) 1,18 (с, 3H) 1,19-1,27 (м, 1H) 1,19-1,22 (м, 6H) 1,23 (д, J=6,31 Гц, 3H) 1,40 (с, 6H) 1,53-1,61 (м, 1H) 1,61-1,67 (м, 1H) 1,74 (д, J=6,58 Гц, 2H) 1,83-1,88 (м, 1H) 1,89-1,96 (м, 1H) 1,98-2,01 (м, 2H) 2,27-2,32 (м, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,40-2,61 (м, 8H) 2,70 (т, J=6,03 Гц, 2H) 2,84 (кв, J=5,48 Гц, 2H) 2,91-2,95 (м, 1H) 2,97-3,02 (м, 1H) 2,98 (с, 3H) 3,05 (с, 3H) 3,09-3,14 (м, 1H) 3,16-3,20 (м, 1H) 3,27 (с, 3H) 3,30-3,36 (м, 1H) 3,33 (с, 3H) 3,42-3,57 (м, 5H) 3,59 (с, 1H) 3,67 (д, J=9,87 Гц, 1H) 3,73 (д, J=7,13 Гц, 1H) 3,76-3,83 (м, 1H) 3,84-3,91
-----	--	--	--------	---

25

				(м, 1H) 4,08 (кв, J=6,12 Гц, 1H) 4,43 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,93-5,00 (м, 2H) 5,55 (т, J=5,76 Гц, 1H)
--	--	--	--	--

30

444			1143,7	(500 МГц): 0,86 (т, J=7,26 Гц, 3H) 1,00-1,06 (м, 9H) 1,10 (д, J=7,64 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,26 Гц, 3H) 1,16-1,28 (м, 1H) 1,19-1,22 (м, 9H) 1,24 (д, J=6,12 Гц, 3H) 1,40 (с, 6H) 1,52-1,61 (м, 1H) 1,67-1,71 (м, 1H) 1,72-1,79 (м, 2H) 1,84-1,89 (м, 1H) 1,89-1,95 (м, 1H) 1,96-2,05 (м, 2H) 2,27-2,30 (м, 6H) 2,33 (д, J=14,91 Гц, 1H) 2,39-2,63 (м, 8H) 2,71-2,77 (м, 2H) 2,81-2,87 (м, 2H) 2,90-2,95 (м, 1H) 2,93 (с, 3H) 2,96-3,02 (м, 1H) 2,99 (с, 3H) 3,04 (с, 3H) 3,11 (кв, J=6,88 Гц, 1H) 3,16-3,25 (м, 3H) 3,28-3,30 (м, 3H) 3,29-3,38 (м, 1H) 3,40-3,48 (м, 2H) 3,50-3,57 (м, 1H) 3,58 (с, 1H) 3,65-3,72 (м, 2H) 3,75-3,90 (м, 2H) 4,13 (кв, J=6,37 Гц, 1H) 4,39 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,94-4,97 (м, 2H) 5,51-5,56 (м, 1H)
-----	--	--	--------	--

35

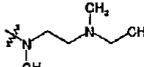
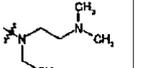
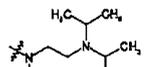
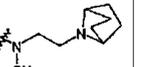
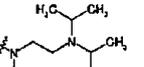
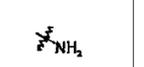
445			1121,7	(500 МГц): 0,85 (т, J=7,45 Гц, 3H) 0,99-1,04 (м, 15H) 1,10 (д, J=7,64 Гц, 3H) 1,13 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,16-1,28 (м, 1H) 1,18-1,22 (м, 9H) 1,23 (д, J=6,12 Гц, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,52-1,61 (м, 1H) 1,64 (д, J=11,47 Гц, 1H) 1,73 (д, J=6,12
-----	--	--	--------	--

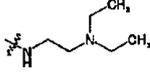
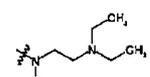
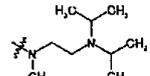
40

				Гц, 2H) 1,83-1,88 (м, 1H) 1,89-1,96 (м, 1H) 1,97-2,02 (м, 2H) 2,23 (д, J=14,91 Гц, 1H) 2,28 (с, 6H) 2,40-2,46 (м, 1H) 2,46-2,57 (м, 12H) 2,57-2,62 (м, 1H) 2,63-2,74 (м, 4H) 2,88-3,02 (м, 2H) 2,98 (с, 3H) 3,05 (с, 3H) 3,09-3,14 (м, 1H) 3,18 (дд, J=10,32, 7,26 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,30-3,36 (м, 1H) 3,44 (с, 1H) 3,46-3,56 (м, 2H) 3,59 (с, 1H) 3,67 (д, J=9,94 Гц, 1H) 3,73 (д, J=6,88 Гц, 1H) 3,76-3,84 (м, 1H) 3,84-3,92 (м, 1H) 4,07 (кв, J=5,73 Гц, 1H) 4,43 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,94-4,99 (м, 2H) 5,52-5,58 (м, 1H)
--	--	--	--	--

45

446			1060,6	(500 МГц): 0,85 (т, J=7,45 Гц, 3H) 1,02 (д, J=6,88 Гц, 3H) 1,10 (д, J=7,26 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,26 Гц, 3H) 1,16-1,26 (м, 1H) 1,18 (с, 3H) 1,19-1,22 (м, 6H) 1,23 (д, J=6,12 Гц, 3H) 1,28 (д, J=7,26 Гц, 4H) 1,40 (с, 6H) 1,53-1,61 (м, 1H) 1,66 (д, J=12,23 Гц, 1H) 1,69-1,75 (м, 6H) 1,84-1,89 (м, 1H) 1,89-1,96 (м, 1H) 1,98-2,01 (м, 2H) 2,13 (д, J=14,52 Гц, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,33 (с, 3H) 2,40-2,49 (м, 3H) 2,53-2,67 (м, 3H) 2,84 (д, J=14,52 Гц, 1H) 2,90-2,95 (м, 1H) 2,98 (с, 3H) 3,05 (с, 3H) 3,09-3,14 (м, 1H) 3,16-3,21 (м, 1H) 3,23 (ушир.с, 2H) 3,27 (с, 3H)
-----	--	--	--------	--

				3,29-3,37 (м, 1H) 3,42-3,50 (м, 2H) 3,51-3,57 (м, 1H) 3,59 (с, 1H) 3,68 (д, J=9,56 Гц, 1H) 3,73 (д, J=6,88 Гц, 1H) 3,77-3,83 (м, 1H) 3,84-3,92 (м, 1H) 4,10 (кв, J=6,12 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,26 Гц, 1H) 4,93-5,00 (м, 2H) 5,55 (т, J=5,73 Гц, 1H)	
5	447			1021,6	(499 МГц): 0,84 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,00 (д, J=6,86 Гц, 3H) 1,05 (т, J=7,13 Гц, 3H) 1,10 (д, J=7,68 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,13 Гц, 3H) 1,16-1,26 (м, 1H) 1,17 (с, 3H) 1,18-1,20 (м, 6H) 1,24 (д, J=6,31 Гц, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,40-1,41 (м, 3H) 1,51-1,59 (м, 1H) 1,63-1,68 (м, 1H) 1,72-1,77 (м, 2H) 1,85-1,95 (м, 2H) 1,98-2,03 (м, 2H) 2,12 (д, J=14,81 Гц, 1H) 2,15-2,19 (м, 1H) 2,21-2,29 (м, 1H) 2,23 (с, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,36-2,40 (м, 1H) 2,41-2,47 (м, 4H) 2,48-2,55 (м, 1H) 2,55-2,66 (м, 2H) 2,83 (д, J=14,81 Гц, 1H) 2,87-2,93 (м, 1H) 2,92-2,95 (м, 3H) 3,03 (с, 3H) 3,07-3,21 (м, 4H) 3,28 (с, 3H) 3,44 (с, 1H) 3,44-3,51 (м, 1H) 3,63 (с, 1H) 3,67-3,71 (м, 2H) 3,71-3,76 (м, 1H) 3,85-3,93 (м, 1H) 4,10 (кв, J=6,22 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,89 (дд, J=11,11, 2,06 Гц, 1H) 4,97 (д, J=4,11 Гц, 1H)
10					
15	448			1021,6	(499 МГц): 0,84 (т, J=7,40 Гц, 3H) 0,98-1,03 (м, 6H) 1,10 (д, J=7,40 Гц, 3H) 1,13 (д, J=6,86 Гц, 3H) 1,16-1,26 (м, 1H) 1,17-1,20 (м, 9H) 1,23 (д, J=6,03 Гц, 3H) 1,40 (с, 6H) 1,51-1,58 (м, 1H) 1,64 (д, J=12,62 Гц, 1H) 1,69-1,77 (м, 2H) 1,85-1,95 (м, 2H) 1,96-2,03 (м, 2H) 2,11-2,26 (м, 3H) 2,24 (с, 6H) 2,29 (с, 6H) 2,31-2,40 (м, 2H) 2,41-2,48 (м, 1H) 2,56-2,65 (м, 3H) 2,66-2,72 (м, 2H) 2,86 (д, J=14,81 Гц, 1H) 2,88-2,95 (м, 1H) 2,91 (с, 3H) 3,03 (с, 3H) 3,07-3,22 (м, 4H) 3,28 (с, 3H) 3,43 (с, 1H) 3,47-3,55 (м, 1H) 3,64 (с, 1H) 3,66-3,75 (м, 3H) 3,85-3,93 (м, 1H) 4,11 (кв, J=6,31 Гц, 1H) 4,43 (д, J=7,13 Гц, 1H) 4,89 (дд, J=10,97, 1,92 Гц, 1H) 4,96 (д, J=3,02 Гц, 1H)
Таблица 20-7					
	Пример	R ^{29d}	R ^{1f}	ESI MS (M+H)	¹ H-ЯМР, CDCl ₃ , δ (м.д.)
20	449			1091,7	(600 МГц): 0,82-0,86 (м, 3H) 0,98-1,03 (м, 15H) 1,09-1,11 (м, 3H) 1,13-1,15 (м, 6H) 1,14-1,26 (м, 1H) 1,17 (д, J=6,61 Гц, 3H) 1,20 (д, J=7,02 Гц, 3H) 1,23 (д, J=6,19 Гц, 3H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,48-1,55 (м, 1H) 1,64-1,68 (м, 1H) 1,70-1,81 (м,
25					2H) 1,87-1,94 (м, 2H) 1,96-2,09 (м, 3H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (с, 3H) 2,39-2,64 (м, 6H) 2,81-2,85 (м, 1H) 2,88-2,95 (м, 1H) 2,95-3,01 (м, 2H) 3,04 (с, 3H) 3,06-3,11 (м, 1H) 3,14-3,22 (м, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,37-3,40 (м, 1H) 3,41-3,49 (м, 4H) 3,53-3,58 (м, 1H) 3,62 (с, 1H) 3,63-3,71 (м, 4H) 3,91 (д, J=5,37 Гц, 1H) 4,10 (кв, J=6,19 Гц, 1H) 4,40 (д, J=7,02 Гц, 1H) 4,66-4,72 (м, 1H) 4,98 (д, J=4,95 Гц, 1H) 5,29 (дд, J=11,15, 2,48 Гц, 1H)
30	450			1059,7	(499 МГц): 0,84 (т, J=7,40 Гц, 3H) 1,00 (д, J=6,86 Гц, 3H) 1,10 (д, J=7,40 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,13 Гц, 3H) 1,16-1,25 (м, 1H) 1,17 (с, 3H) 1,18-1,21 (м, 6H) 1,23 (д, J=6,03 Гц, 3H) 1,28 (д, J=7,40 Гц, 4H) 1,39 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,50-1,59 (м, 1H) 1,65 (д, J=12,34 Гц, 1H) 1,69-1,77 (м, 6H) 1,86-1,95 (м, 2H) 1,98-2,02 (м, 2H) 2,12 (д, J=14,53 Гц, 1H) 2,13-2,20 (м, 1H) 2,21-2,29 (м, 1H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,49 (м, 3H) 2,54-2,67 (м, 3H) 2,84 (д, J=14,81 Гц, 1H) 2,88-2,93 (м, 1H) 2,92-2,95 (м, 3H) 3,03 (с, 3H) 3,07-3,13 (м, 2H) 3,14-3,21 (м, 2H) 3,23 (ушир.с, 2H) 3,28 (с, 3H) 3,40-3,49 (м, 2H) 3,64 (с, 1H) 3,67-3,75 (м, 3H) 3,85-
35	451			1064,7	3,93 (м, 1H) 4,10 (кв, J=6,03 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,40 Гц, 1H) 4,87-4,91 (м, 1H) 4,97 (д, J=3,29 Гц, 1H)
40	452			922,5	(499 МГц): 0,85 (т, J=7,38 Гц, 3H) 1,00 (д, J=6,86 Гц, 3H) 1,07-1,27 (м, 19H) 1,40 (с, 3H) 1,41 (с, 3H) 1,50-1,78 (м, 4H) 1,84-1,96 (м, 2H) 1,98 (д, J=5,15 Гц, 2H) 2,10-2,33 (м, 2H) 2,28 (с, 6H) 2,39-2,46 (м, 1H) 2,50 (д, J=13,72 Гц, 1H) 2,55-2,64 (м, 1H) 2,87-2,97 (м, 1H) 2,93 (с, 3H) 3,01 (д, J=13,72 Гц, 1H) 3,03 (с, 3H) 3,06-3,21 (м, 4H) 3,29 (с, 3H)
45	453			936,5	3,47-3,54 (м, 1H) 3,63 (с, 1H) 3,65-3,76 (м, 3H) 3,86-3,93 (м, 1H) 4,28 (кв, J=6,17 Гц, 1H) 4,42 (д, J=7,20 Гц, 1H) 4,89 (д, J=10,98 Гц, 1H) 4,97 (д, J=4,80 Гц, 1H)
					(499 МГц): 0,85 (т, J=7,38 Гц, 3H) 1,00 (д, J=6,86 Гц, 3H) 1,07-1,27 (м, 19H) 1,40 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,50-1,61 (м, 1H) 1,62-1,68 (м, 1H) 1,68-1,80 (м, 2H) 1,84-1,96 (м, 3H) 2,05 (д, J=15,09 Гц, 1H) 2,11-2,33 (м, 2H) 2,28 (с, 6H) 2,40 (с, 3H) 2,39-2,46 (м, 1H) 2,49 (д, J=13,38 Гц, 1H) 2,56-2,64 (м, 1H) 2,75 (д, J=13,04 Гц, 1H) 2,86-2,93 (м, 1H) 2,93 (с, 3H) 3,03 (с, 3H) 3,06-3,20 (м, 4H) 3,28 (с, 3H) 3,61-3,76 (м, 5H) 3,85-3,93 (м, 1H) 4,37 (кв,

				J=6,40 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,20 Гц, 1H) 4,89 (дд, J=10,81, 1,89 Гц, 1H) 4,94 (д, J=4,80 Гц, 1H)	
5	454			1021,6	(499 МГц): 0,84 (т, J=7,38 Гц, 3H) 0,98-1,04 (м, 9H) 1,08-1,28 (м, 19H) 1,40 (с, 3H) 1,40 (с, 3H) 1,50-1,61 (м, 1H) 1,62-1,68 (м, 1H) 1,69-1,79 (м, 2H) 1,85-2,07 (м, 4H) 2,11-2,32 (м, 2H) 2,29 (с, 6H) 2,35 (д, J=13,72 Гц, 1H) 2,40-2,70 (м, 10H) 2,87-2,97 (м, 2H) 2,83 (с, 3H) 3,03 (с, 3H) 3,06-3,21 (м, 4H) 3,29 (с, 3H) 3,48-3,55 (м, 1H) 3,63
10	455			1049	(400 МГц): 0,84 (т, J=7,32 Гц, 3H) 1,01 (т, J=7,57 Гц, 6H) 1,04 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,09 (д, J=7,57 Гц, 3H) 1,13 (д, J=7,08 Гц, 3H) 1,16 (с, 3H) 1,18-1,20 (м, 6H) 1,24 (д, J=6,10 Гц, 3H) 1,25-1,27 (м, 1H) 1,37-1,42 (м, 9H) 1,51-1,59 (м, 1H) 1,64-1,88 (м, 2H) 1,72-1,75 (м, 2H) 1,84-1,93 (м, 2H) 1,99-2,03 (м, 2H) 2,09 (д, J=14,7 Гц, 1H) 2,13-2,18 (м, 1H) 2,20-2,26 (м, 2H) 2,29 (с, 6H) 2,34 (с, 3H) 2,40-2,64 (м, 10H) 2,83 (д, J=14,7 Гц, 1H) 2,88-2,92 (м, 1H) 3,00-3,04 (м, 5H) 3,06-3,12 (м, 3H) 3,19 (дд, J=9,77, 7,08 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,42-3,50 (м, 1H) 3,63 (с, 1H) 3,67-3,75 (м, 3H) 3,86 (ддд, 14,0, 7,45, 5,62 Гц, 1H) 4,09 (кв, J=6,18 Гц, 1H) 4,41 (д, J=7,08 Гц, 1H) 4,89 (дд, J=11,0, 2,20 Гц, 1H) 4,98 (д, J=3,66 Гц, 1H)
15	456			1066,7	(600 МГц): 0,86 (т, J=7,22 Гц, 3H) 0,94-1,06 (м, 12H) 1,09 (д, J=7,43 Гц, 3H) 1,11-1,28 (м, 19H) 1,39 (с, 3H) 1,42 (с, 3H) 1,46-1,55 (м, 1H) 1,63-1,78 (м, 3H) 1,86-2,07 (м, 5H) 2,29 (с, 6H) 2,36
20					(с, 3H) 2,38-2,64 (м, 6H) 2,80-2,93 (м, 2H) 2,95-3,05 (м, 2H) 3,02 (с, 3H) 3,09-3,13 (м, 1H) 3,18 (дд, J=10,11, 7,64 Гц, 1H) 3,28 (с, 3H) 3,43 (ушир.с, 1H) 3,62-3,68 (м, 2H) 3,66 (с, 1H) 3,89-3,95 (м, 1H) 4,03-4,13 (м, 2H) 4,20-4,25 (м, 1H) 4,40 (д, J=7,02 Гц, 1H) 4,62 (ддд, J=10,53, 7,64, 3,30 Гц, 1H) 4,95 (д, J=4,95 Гц, 1H) 5,20 (дд, J=10,32, 2,06 Гц, 1H) 5,46 (ушир.с, 2H)

Пример 399

Соединение (129,0 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (300,0 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N-циклопропил-N'-этил-N'-метилэтан-1,2-диамина (142,2 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 400

Соединение (206,0 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (300,0 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N,N'-диметил-N-циклопропилэтан-1,2-диамина (128,2 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 401

Соединение (256,0 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (300,0 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N-циклопропил-N-изопропил-N'-метилэтан-1,2-диамина (156,3 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 402

Соединение (184,0 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (300,0 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N,N-дициклопропил-N'-метилэтан-1,2-диамина (154,3 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 403

Соединение (183,0 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (300,0 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N-циклопропил-N'-метил-N-пропилэтан-1,2-диамина (156,3 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 404

Соединение (145,0 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (200,0 мг),

полученного в примере 86, стадия (1), и N,N-диизопропил-N'-метилэтан-1,2-диамина (104,8 мг) в качестве исходных веществ.

К соединению (1,07 г), полученному способом, описанным в примере 404, добавляли метанол (3,2 мл), и полностью растворяли соединение при нагревании реакционной смеси на водяной бане при 65°C. К раствору при той же температуре по каплям добавляли воду (2,0 мл), затем смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Полученные кристаллические вещества собирали путем фильтрования, и промывали метанолом/водой (1/2) с получением соединения со следующими идентифицированными физико-химическими данными (725 мг).

Точка плавления: 118-126°C

DSC (пик): 124,9°C

XRD пик 2θ (°): 7,0, 10,1, 14,1, 15,9, 17,7, 20,2

Пример 405

Соединение (155,0 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (200,0 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N,N'-диметил-N-изопропилэтан-1,2-диамина (86,2 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 406

Соединение (191,0 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (200,0 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N-этил-N'-метил-N-пропилэтан-1,2-диамина (95,5 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 407

Соединение (145,0 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (200,0 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N-изопропил-N'-метил-N-пропилэтан-1,2-диамина (104,8 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 408

Соединение (69,0 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (200,0 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N,N'-диметил-N-пропилэтан-1,2-диамина (86,2 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 409

Соединение (118,0 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (200,0 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N-циклопропил-N,N'-диметилэтан-1,2-диамина (94,2 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 410

Соединение (193,0 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (200,0 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и соединения (103,5 мг), полученного в справочном примере 112, в качестве исходных веществ.

Пример 411

Соединение (149,0 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (200,0 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N-(циклопропилметил)-N,N'-диметилэтан-1,2-диамина (94,1 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 412

Соединение (73,2 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (86,0 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и соединения (49,6 мг), полученного в справочном примере 113, в качестве исходных веществ.

5 Пример 413

Соединение (64,8 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N,N,N'-триэтилэтан-1,2-диамина (59,7 мкл) в качестве исходных веществ.

10 Пример 414

Соединение (277,0 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (300,0 мг), полученного в примере 35, стадия (1), и N,N-диизопропил-N'-метилэтан-1,2-диамина (158,3 мг) в качестве исходных веществ.

15 Пример 415

Соединение (284,0 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (300,0 мг), полученного в примере 35, стадия (1), и N-изопропил-N,N'-диметилэтан-1,2-диамина (130,2 мг) в качестве исходных веществ.

20 Пример 416

Соединение (331,0 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (300,0 мг), полученного в примере 35, стадия (1), и N-этил-N'-метил-N-пропилэтан-1,2-диамина (144,3 мг) в качестве исходных веществ.

25 Пример 417

Соединение (312 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (300 мг), полученного в примере 35, стадия (1), и N-циклобутил-N,N'-диметилэтан-1,2-диамина (141 мг) в качестве исходных веществ.

30 Пример 418

Соединение (290 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (300 мг), полученного в примере 35, стадия (1), и соединения (155 мг), полученного в справочном примере 112, в качестве исходных веществ.

35 Пример 419

Соединение (262,5 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (300 мг), полученного в примере 35, стадия (1), и N,N,N'-триэтилэтан-1,2-диамина (239 мкл) в качестве исходных веществ.

40 Пример 420

Соединение (256 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (300 мг), полученного в примере 35, стадия (1), и N,N'-диметил-N-пропилэтан-1,2-диамина (129 мг) в качестве исходных веществ.

45 Пример 421

Соединение (274 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (300 мг), полученного в примере 35, стадия (1), и N-(циклопропилметил)-N,N'-диметилэтан-1,2-

диамина (141 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 422

Соединение (295 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (300 мг),
5 полученного в примере 31, стадия (1), и N,N'-диметил-N-пропилэтан-1,2-диамина (263 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 423

Соединение (296 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (300 мг),
10 полученного в примере 31, стадия (1), и N-(циклопропилметил)-N,N'-диметилэтан-1,2-диамина (287 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 424

Соединение (260 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (300 мг),
15 полученного в примере 31, стадия (1), и N-изопропил-N,N'-диметилэтан-1,2-диамина (131,5 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 425

Соединение (286 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (300 мг),
20 полученного в примере 31, стадия (1), и N-этил-N'-метил-N-пропилэтан-1,2-диамина (145,7 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 426

Соединение (217 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (300 мг),
25 полученного в примере 31, стадия (1), и N,N-диизопропил-N'-метилэтан-1,2-диамина (159,9 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 427

Соединение (258 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (300 мг),
30 полученного в примере 31, стадия (1), и N,N,N'-триэтилэтан-1,2-диамина (182 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 428

Соединение (303 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (300 мг),
35 полученного в примере 31, стадия (1), и N-циклобутил-N,N'-диметилэтан-1,2-диамина (144 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 429

Соединение (302 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (300 мг),
40 полученного в примере 31, стадия (1), и соединения (158 мг), полученного в справочном примере 112, в качестве исходных веществ.

Пример 430

Соединение (46,6 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (50 мг),
45 полученного в примере 86, стадия (1), и N-этил-N,N'-диметилэтан-1,2-диамина (19 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 431

Соединение (6,5 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и

описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (25 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N,N-диэтил-N'-изопропилэтан-1,2-диамина (13 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 432

- 5 Соединение (91,7 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N,N-диэтил-N'-пропилэтан-1,2-диамина (52 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 433

- 10 Соединение (99,2 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N,N'-диэтил-N-метилэтан-1,2-диамина (57 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 434

- 15 Соединение (91,7 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N-этил-N',N'-диметилэтан-1,2-диамина (70 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 435

- 20 Соединение (100,6 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N-этил-N'-изопропил-N'-метилэтан-1,2-диамина (48 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 436

- 25 Соединение (56,7 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N-(циклопропилметил)-N'-этил-N-метилэтан-1,2-диамина (52 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 437

- 30 Соединение (72,3 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N-этил-N'-метил-N'-пропилэтан-1,2-диамина (48 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 438

- 35 Соединение (86,4 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N,N'-этил-N-пропилэтан-1,2-диамина (52 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 439

- 40 Соединение (83,9 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N-этил-N',N'-диизопропилэтан-1,2-диамина (57 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 440

- 45 (1) Деацетилированное соединение (121 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 15, стадия (1), и в примере 2, стадия (2), путем использования соединения (2,4 г), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (1,4 г), полученного в справочном примере 114, в качестве исходных

веществ.

(2) Соединение (7,8 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 15, стадия (2), путем использования соединения (40,0 мг), полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

5 Пример 441

Соединение (54,4 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N-(2-{{2-(диэтиламино)этил}амино}этил)ацетамида (67 мг) в качестве исходных веществ.

10 Пример 442

Соединение (73,0 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и 2-(2-диэтиламиноэтиламино)этанола (53 мг) в качестве исходных веществ.

15 Пример 443

Соединение (47,8 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N,N-диэтил-N'-(2-метоксиэтил)этан-1,2-диамина (58 мг) в качестве исходных веществ.

20 Пример 444

Соединение (32,4 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (60 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N-(2-{{2-(диэтиламино)этил}амино}этил)-метансульфонамид (47 мг) в качестве исходных веществ.

25 Пример 445

Соединение (94,8 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и N,N,N',N'-тетраэтилдиэтилентриамина (88 мкл) в качестве исходных веществ.

30 Пример 446

Соединение (45,7 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (50 мг), полученного в примере 86, стадия (1), и соединения (26 мг), полученного в справочном примере 115, в качестве исходных веществ.

35 Пример 447

Соединение (106 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 35, стадия (1), и N-этил-N,N'-диметилэтан-1,2-диамина (51 мг) в качестве исходных веществ.

40 Пример 448

Соединение (90,1 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (100 мг), полученного в примере 35, стадия (1), и N-этил-N',N'-диметилэтан-1,2-диамина (70 мкл) в качестве исходных веществ.

45 Пример 449

Соединение (8,4 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (40,0 мг), полученного в примере 440, стадия (1), и N,N-диизопропил-N'-метилэтан-1,2-диамина

(20,4 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 450

Соединение (44,8 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 2, стадия (5), путем использования соединения (100 мг),
5 полученного в примере 35, стадия (1), и соединения (20 мг), полученного в справочном примере 115, в качестве исходных веществ.

Пример 451

Соединение (158 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (227,0 мг),
10 полученного в примере 48, стадия (1), и N,N-диизопропил-N'-метилэтан-1,2-диамина (119 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 452

Соединение (37,4 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (50,0 мг),
15 полученного в примере 35, стадия (1), и 28% водного аммиака (135 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 453

Соединение (43,9 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (50,0 мг),
20 полученного в примере 35, стадия (1), и 40% водного метиламина (43 мкл) в качестве исходных веществ.

Пример 454

Соединение (38,1 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 4, стадия (8), путем использования соединения (50,0 мг),
25 полученного в примере 35, стадия (1), и N,N-диизопропилэтилендиамина (64 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 455

(1) Деацетилированное соединение (292 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 15, стадия (1), и в примере 2, стадия (2), путем использования
30 соединения (300 мг), представленного формулой (A) и полученного в примере 1, стадия (5), и соединения (192 мг), полученного в справочном примере 116, в качестве исходных веществ.

(2) Соединение (46 мг), представленное в таблице 20, получали тем же способом, что и описанный в примере 129, стадия (3), путем использования соединения (80 мг),
35 полученного на описанной выше стадии (1), в качестве исходного вещества.

Пример 456

Соединение (112 мг), представленное в таблице 20, получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (8), в примере 1, стадия (1), в примере 81, стадия (3), и в примере 4, стадия (6), путем использования соединения (450 мг), полученного в примере
40 1, стадия (7), и N,N-диизопропил-N'-метилэтан-1,2-диамина (256 мг) в качестве исходных веществ.

Пример 457: Синтез соединения формулы (H), в котором R^{2b} представляет собой диэтиламиногруппу, и R^{29c} представляет собой 3-метилбут-2-ениламинокарбонильную
45 группу

Указанное в заголовке соединение (32 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 196, стадия (2), в примере 2, стадия (2), и в примере 11, путем использования соединения (300 мг), полученного в примере 196, стадия (1), и соединения (72 мг), полученного в справочном примере 117, в качестве исходных веществ.

МС (ESI) $m/z = 1041 [M+H]^+$

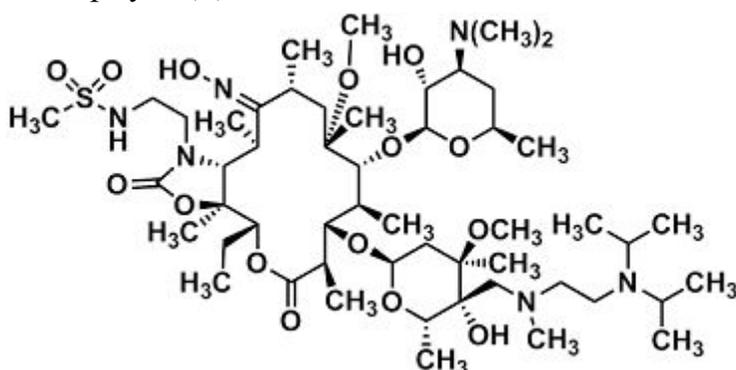
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0,88 (т, $J=7,32$ Гц, 3H), 1,03 (т, $J=7,08$ Гц, 6H), 1,08 (д, $J=6,35$ Гц, 3H), 1,08 (д, $J=6,84$ Гц, 3H), 1,14 (д, $J=6,84$ Гц, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,17 (д, $J=6,18$ Гц, 3H), 1,21 (д, $J=7,57$ Гц, 1H), 1,23 (д, $J=6,10$ Гц, 1H), 1,24-1,26 (м, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,52-2,11 (м, 9H), 1,65 (с, 3H), 1,68 (с, 3H), 2,29 (с, 6H), 2,34 (с, 3H), 2,41-2,67 (м, 10H), 2,81-2,89 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 3,07 (кв, $J=6,84$ Гц, 1H), 3,17 (дд, $J=10,1, 7,20$ Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,40-3,51 (м, 1H), 3,67 (д, $J=7,08$ Гц, 1H), 3,73 (д, $J=9,28$ Гц, 1H), 3,76 (с, 1H), 3,76-3,88 (м, 2H), 4,07 (кв, $J=6,18$ Гц, 1H), 4,42 (д, $J=7,20$ Гц, 1H), 4,98 (д, $J=4,15$ Гц, 1H), 5,24 (т, $J=7,08$ Гц, 1H), 5,33 (д, $J=9,77$ Гц, 1H), 7,67 (с, 1H)

Пример 458

Ниже представлен способ получения соединения, представленного формулой (Z).

Формула 62

Формула (Z)



Пример 458

Упомянутое выше целевое соединение (37,2 мг) получали теми же способами, что и описанные в примере 4, стадия (8), в примере 334, стадия (1), и в примере 162, путем использования соединения (80 мг), полученного в примере 333, стадия (2), и N,N -диизопропил- N' -метилэтан-1,2-диамина (46,9 мг) в качестве исходных веществ.

МС (ESI) $m/z = 1079,7 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0,84 (т, $J=7,45$ Гц, 3H), 0,96-1,04 (м, 15H), 1,07 (д, $J=7,64$ Гц, 3H), 1,09 (д, $J=6,88$ Гц, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,16-1,27 (м, 1H), 1,18 (д, $J=6,50$ Гц, 3H), 1,20 (д, $J=7,26$ Гц, 3H), 1,24 (д, $J=6,12$ Гц, 3H), 1,38-1,44 (м, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,51-1,57 (м, 1H), 1,60 (д, $J=13,76$ Гц, 1H), 1,65 (д, $J=12,61$ Гц, 1H), 1,84-1,92 (м, 2H), 1,94-2,07 (м, 3H), 2,29 (с, 6H), 2,36 (с, 3H), 2,39-2,63 (м, 6H), 2,84 (д, $J=14,52$ Гц, 1H), 2,88-2,93 (м, 1H), 2,94-3,01 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 3,12 (с, 3H), 3,20 (дд, $J=9,94, 7,26$ Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,39-3,48 (м, 2H), 3,51-3,67 (м, 3H), 3,68-3,74 (м, 2H), 3,77-3,88 (м, 3H), 4,11 (кв, $J=6,12$ Гц, 1H), 4,40 (д, $J=7,26$ Гц, 1H), 4,88 (д, $J=9,17$ Гц, 1H), 4,99 (д, $J=4,97$ Гц, 1H), 5,90 (ушир.с, 1H), 8,02 (ушир.с, 1H)

Тестовый пример 1 (антибактериальная активность *in vitro*)

Антибактериальную активность соединений согласно настоящему изобретению *in vitro* в отношении различных тестовых бактерий измеряли в соответствии со способом микроразведений в бульоне (способ CLSI). Используемые тестовые бактерии представлены в таблице 21. Среди них бактерии С, D и E представляют собой резистентные к эритромицину бактерии. Значения МИС (минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл) в отношении тестовых бактерий А и В приведены в таблице 22. Диапазоны значений МИС, демонстрируемые соединениями, приведенными в таблице 22, в отношении тестовых бактерий С и D представлены ниже.

Значения МИС (минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл), демонстрируемые соединениями примеров 62, 94, 183, 263, 329, 332, 367, 390, 391 и 393 в отношении тестовой бактерии С, составляли не менее 0,5 и не более 2; значения МИС (минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл), демонстрируемые соединениями примеров 1, 4, 15, 16, 24, 28, 30, 38, 48, 50, 53, 63, 70, 72, 76, 83, 87, 92, 103, 131, 141, 154, 170, 172, 191, 192, 193, 198, 208, 210, 233, 264, 299, 334, 338, 340, 341, 342, 348, 363, 366, 377, 395, 404, 413, 418, 440, 443, 445, 446, 451, 456, 457 и 458 в отношении тестовой бактерии С, составляли не менее 0,12 и не более 0,25; и значения МИС (минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл), демонстрируемые соединениями примеров 3, 26, 73, 113, 114, 142, 231, 353, 354, 364 и 370 в отношении тестовой бактерии С, составляли не более 0,06.

Значения МИС (минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл), демонстрируемые соединениями примеров 1, 4, 30, 72, 94, 183, 192, 193, 233, 263, 264, 299, 329, 332, 366, 367, 390, 391, 393 и 395 в отношении тестовой бактерии D, составляли не менее 16; значения МИС (минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл), демонстрируемые соединениями примеров 15, 16, 28, 38, 48, 50, 53, 62, 63, 70, 73, 76, 83, 87, 92, 103, 131, 141, 154, 170, 191, 208, 210, 334, 348, 413, 440, 443, 445, 446, 451, 457 и 458 в отношении тестовой бактерии D, составляли не менее 4 и не более 8; и значения МИС (минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл), демонстрируемые соединениями примеров 3, 24, 26, 113, 114, 142, 172, 198, 231, 338, 340, 341, 342, 353, 354, 363, 364, 370, 377, 404, 418 и 456 в отношении тестовой бактерии D, составляли не более 2.

Диапазоны значений МИС, демонстрируемые соединениями примеров 3, 15, 16, 26, 38, 62, 63, 70, 87, 92, 131, 142, 172, 198, 299, 334, 338, 340, 341, 342, 353, 354, 363, 364, 370, 377, 390, 395 и 404 в отношении тестовой бактерии E, представлены ниже. Значения МИС (минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл), демонстрируемые соединениями примеров 3, 62, 63, 299 и 395 в отношении тестовой бактерии E, составляли не менее 0,5 и не более 1; и значения МИС (минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл), демонстрируемые соединениями примеров 15, 16, 26, 38, 70, 87, 92, 131, 142, 172, 198, 334, 338, 340, 341, 342, 353, 354, 363, 364, 370, 377, 390 и 404 в отношении тестовой бактерии E, составляли не более 0,25.

Тестовая бактерия	Обозначение бактерий
Haemophilus influenzae ATCC43095	A
Streptococcus pneumoniae ATCC49619	B
Streptococcus pneumoniae ATCC700904	C
Streptococcus pyogenes M808	D
Mycoplasma pneumoniae MSC04933	E

Соединение	A	B	Соединение	A	B
Агент сравнения 1	4	0,03	Соединение примера 208	2	0,03
Соединение примера 1	4	0,03	Соединение примера 210	8	0,12
Соединение примера 3	8	0,03	Соединение примера 231	4	0,03
Соединение примера 4	8	0,06	Соединение примера 233	8	0,03
Соединение примера 15	4	0,03	Соединение примера 299	4	0,03
Соединение примера 16	4	0,03	Соединение примера 263	8	0,06
Соединение примера 24	8	0,06	Соединение примера 264	8	0,06
Соединение примера 50	8	0,12	Соединение примера 329	8	0,03
Соединение примера 26	4	0,06	Соединение примера 332	4	0,06
Соединение примера 28	8	0,06	Соединение примера 334	4	0,06
Соединение примера 30	8	0,06	Соединение примера 338	8	0,06
Соединение примера 38	4	0,06	Соединение примера 340	4	0,06

Соединение примера 48	4	0,03	Соединение примера 341	4	0,06
Соединение примера 53	8	0,03	Соединение примера 342	4	0,06
Соединение примера 62	4	0,016	Соединение примера 348	16	0,03
Соединение примера 63	4	0,03	Соединение примера 353	4	0,06

5	Соединение примера 70	4	0,06	Соединение примера 354	2	0,03
	Соединение примера 72	8	0,06	Соединение примера 363	8	0,06
	Соединение примера 73	4	0,03	Соединение примера 364	8	0,03
	Соединение примера 76	8	0,06	Соединение примера 366	8	0,03
	Соединение примера 83	4	0,06	Соединение примера 367	8	0,25
10	Соединение примера 87	4	0,06	Соединение примера 370	4	0,03
	Соединение примера 92	4	0,06	Соединение примера 377	2	0,03
	Соединение примера 94	8	0,06	Соединение примера 390	4	0,03
	Соединение примера 103	4	0,03	Соединение примера 391	16	0,12
	Соединение примера 113	4	0,03	Соединение примера 393	4	0,06
15	Соединение примера 114	4	0,03	Соединение примера 395	4	0,03
	Соединение примера 131	4	0,06	Соединение примера 404	4	0,03
	Соединение примера 141	16	0,06	Соединение примера 413	4	0,03
	Соединение примера 142	4	0,03	Соединение примера 418	4	0,03
	Соединение примера 154	4	0,06	Соединение примера 440	4	0,03
20	Соединение примера 172	2	0,03	Соединение примера 443	4	0,03
	Соединение примера 183	8	0,016	Соединение примера 445	8	0,12
	Соединение примера 170	4	0,03	Соединение примера 446	4	0,03
25	Соединение примера 191	4	0,016	Соединение примера 451	4	0,03
	Соединение примера 192	4	0,016	Соединение примера 456	2	0,03
	Соединение примера 193	4	0,03	Соединение примера 457	2	0,06
	Соединение примера 198	2	0,03	Соединение примера 458	4	0,06

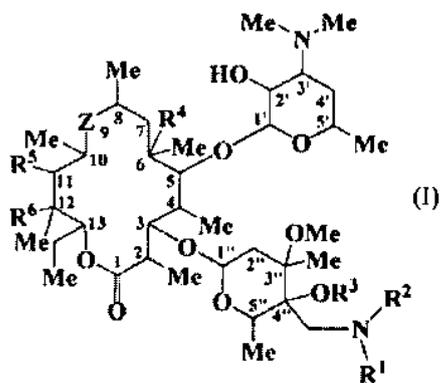
Промышленная применимость

Соединения согласно настоящему изобретению обладают мощной антибактериальной активностью в отношении различных микроорганизмов, и даже в отношении резистентных к эритромицину бактерий (например, резистентные пневмококки, стрептококки и микоплазмы) и т.п., в отношении которых не может быть достигнута значимая антибактериальная активность с использованием традиционных макролидных антибиотиков, а потому они могут быть использованы в качестве лекарственных средств для профилактического и/или терапевтического лечения различных микробиальных инфекционных заболеваний.

Формула изобретения

1. Соединение, представленное следующей формулой (I):

Формула 1



где в формуле

Me представляет собой метильную группу,

R^1 представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу (C_{1-6} алкильная группа может быть замещена одним заместителем, выбранным из гидроксигруппы, C_{1-6}

5 алкоксигруппы, ди C_{1-6} алкиламиногруппы и группы, представленной формулой $-NR^{78}$ COR^{79} или формулой $-NR^{80}SO_2R^{81}$, где R^{78} и R^{80} представляют собой атом водорода и R^{79} и R^{81} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу) или C_{1-6} алкилсульфонильную группу,

10 R^2 представляет собой атом водорода, 4-8-членную насыщенную гетероциклическую группу с одним гетероатомом, выбранным из атома азота (насыщенная гетероциклическая группа может быть замещена одним заместителем, выбранным из фенил C_{1-6} алкильной группы и C_{1-6} алкильной группы), C_{1-6} алканоильную группу (C_{1-6} алканоильная группа может быть замещена аминогруппой или ди C_{1-6} алкиламиногруппой) или C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей 1,

или

20 R^1 и R^2 могут быть объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-8-членной насыщенной азотсодержащей гетероциклической группы, которая может дополнительно содержать 1 гетероатом, выбранный из атома азота (насыщенная азотсодержащая гетероциклическая группа может быть замещена 1 заместителем, выбранными из гидроксигруппы, аминогруппы, ди C_{1-6} алкиламиногруппы и C_{1-6} алкильной группы (C_{1-6} алкильная группа может быть замещена ди C_{1-6} алкиламиногруппой)),

группа заместителей 1 представляет собой группу, состоящую из C_{1-6} алкилсульфонильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы, C_{3-6} циклоалкильной группы, гидроксигруппы, фенильной группы (фенильная группа может быть замещена C_{1-6} алкоксигруппой), 4-8-членной насыщенной гетероциклической группы с 1 гетероатомом, выбранным из атома азота, которая может дополнительно содержать 1 гетероатом, выбранный из атома серы (насыщенная гетероциклическая группа может быть замещена C_{1-6} алкильной группой), и группу, представленную формулой $-CONR^7R^8$, формулой 35 $-SO_2NR^9R^{10}$, формулой $-NR^{11}COR^{12}$, формулой $-NR^{13}CO_2R^{14}$, формулой $-NR^{15}SO_2R^{16}$ или формулой $-NR^{17}R^{18}$,

40 $R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}$ и R^{15} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу,

R^{12} представляет собой фенильную группу (фенильная группа может быть замещена C_{1-6} алкоксигруппой),

45 R^{16} представляет собой C_{1-6} алкильную группу или фенильную группу (фенильная группа может быть замещена C_{1-6} алкоксигруппой),

R^{17} и R^{18} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу (C_{1-6} алкильная группа может быть замещена 1

заместителем, выбранным из гидроксигруппы, C₁₋₆алкоксигруппы и C₃₋₆циклоалкильной группы, диC₁₋₆алкиламиногруппы), C₂₋₆алкенильную группу, C₃₋₆циклоалкильную группу, C₁₋₆алканоильную группу, фенилC₁₋₆алкильную группу (фенилC₁₋₆алкильная группа может быть замещена C₁₋₆алкоксигруппой) или (6-членная гетероарильная группа с 1 гетероатомом, выбранным из атома азота)-C₁₋₆алкильную группу (гетероарильная группа может быть замещена C₁₋₆алкоксигруппой), или

R¹⁷ и R¹⁸ могут быть объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-8-членной насыщенной азотсодержащей гетероциклической группы, которая может дополнительно содержать 1 гетероатом, выбранный из атома азота, серы или кислорода, и которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей 2, или 6-членной частично насыщенной азотсодержащей гетероциклической группы,

группа заместителей 2 представляет собой группу, состоящую из гидроксигруппы, C₁₋₆алкоксигруппы, оксогруппы, C₁₋₆алкоксииминогруппы, диC₁₋₆алкиламиногруппы, группы, представленной формулой -CONR¹⁹R²⁰ (R¹⁹ и R²⁰, которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой C₁₋₆алкильную группу), C₁₋₆галогеналкильной группы и C₁₋₆алкильной группы (C₁₋₆алкильная группа может быть замещена 1 заместителем, выбранным из гидроксигруппы, C₁₋₆алкоксигруппы, диC₁₋₆алкиламиногруппы),

R³ представляет собой атом водорода, или

R³ и R¹ могут быть объединены вместе с образованием карбонильной группы,

R⁴ представляет собой гидроксигруппу, C₁₋₆алкоксигруппу или группу,

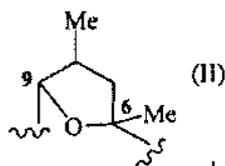
представленную формулой OCONR²¹R²² (R²¹ и R²², которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода, C₁₋₆алкильную группу или C₂₋₆алкенильную группу, замещенную одной 10-членной конденсированной гетероарильной группой, содержащей 1 гетероатом, независимо выбранный из атома азота),

Z представляет собой группу, представленную формулой CHR²³ (R²³ представляет собой гидроксигруппу или аминогруппу), формулой C(=O) или формулой C(=N-OR²⁴),

R²⁴ представляет собой атом водорода, C₁₋₆алкильную группу (C₁₋₆алкильная группа может быть замещена C₁₋₆алкоксигруппой или диC₁₋₆алкиламиногруппой) или 4-8-членную насыщенную гетероциклическую группу с 1 гетероатомом, выбранным из атома азота, или

R⁴ и Z могут быть объединены вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием циклической структуры, представленной формулой (II):

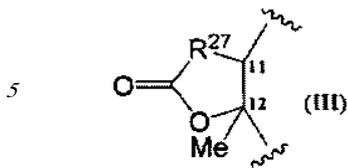
Формула 2



R⁵ и R⁶ объединены вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с

образованием циклической структуры, представленной формулой (III):

Формула 3



10 R^{27} представляет собой атом кислорода или группу, представленную формулой CHR^{28} или формулой NR^{29} ,

15 R^{28} представляет собой атом водорода, цианогруппу или C_{1-6} алкилсульфанильную группу (C_{1-6} алкилсульфанильная группа может быть замещена 9-членной конденсированной гетероарильной группой с 4 гетероатомами, выбранными из атома азота, которая может быть замещена одной аминогруппой),

20 R^{29} представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, C_{1-6} алкоксигруппу (C_{1-6} алкоксигруппа может быть замещена фенильной группой), 4-8-членную насыщенную гетероциклическую группу с 1 гетероатомом, выбранным из атома кислорода, серы, азота (насыщенная гетероциклическая группа может быть замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из оксогруппы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы или

25 дифенилметильной группы), группу, представленную формулой $-NR^{30}R^{31}$, формулой $-NR^{32}CSNR^{33}R^{34}$, формулой $-NR^{32}CO_2R^{35}$, формулой $-NR^{32}COR^{36}$, формулой $-NR^{32}SO_2R^{37}$, формулой $-NR^{32}CONR^{38}R^{39}$, формулой $-NR^{32}SO_2NR^{40}R^{41}$ или C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей 3,

30 R^{30} и R^{31} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (C_{1-6} алкильная группа может быть замещена C_{1-6} алкилсульфонильной группой, фенильной группой или 10-членной конденсированной гетероарильной группой с одним гетероатомом, выбранным из азота),

35 R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{37} , R^{40} , R^{41} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода, или C_{1-6} алкильную группу, или фенил C_{1-6} алкильную группу,

R^{35} представляет собой фенил C_{1-6} алкильную группу,

40 R^{36} представляет собой C_{1-6} алкильную группу (C_{1-6} алкильная группа может быть замещена C_{1-6} алкилсульфонильной группой) или фенил C_{1-6} алкильную группу,

45 R^{38} и R^{39} , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу (C_{1-6} алкильная группа может быть замещена C_{3-6} циклоалкильной группой), фенил C_{1-6} алкильную группу (фенил C_{1-6} алкильная группа может быть замещена заместителем, выбранным из атома галогена, C_{1-6} алкильной группы и C_{1-6} алкоксигруппы), нафтил C_{1-6} алкильную группу или (5-6-членная гетероарильная группа с 1 гетероатомом, выбранным из атома кислорода, азота)- C_{1-6} алкильной группу,

группа заместителей 3 представляет собой группу, состоящую из гидроксигруппы, C₁₋₆-алкоксигруппы, C₃₋₆-циклоалкильной группы, C₁₋₆-алкилсульфанильной группы, C₁₋₆-алкилсульфинильной группы, C₁₋₆-алкилсульфонильной группы, фенильной группы, феноксигруппы, бензилоксигруппы, фенилсульфанильной группы, фенилсульфонильной группы, цианогруппы, 4-8-членной насыщенной гетероциклической группы с 1 гетероатомом, выбранным из атома серы, (насыщенная гетероциклическая группа может быть замещена 2 заместителями, выбранными из оксогруппы, 5-членной гетероарильной группы с 2-4 гетероатомами, независимо выбранными из атома азота, кислорода, гетероарильная группа может быть замещена 1 заместителем, выбранным из C₁₋₆-алкильной группы, 9-членной конденсированной гетероарильной группы с 2 гетероатомами, независимо выбранными из атома азота, серы, фенилC₁₋₆-алкильной группы, фенильной группы и 6-членной гетероарильной группы с 1 гетероатомом, выбранным из атома азота) и группы, представленной формулой -NR⁴⁴CO₂R⁴⁵, формулой -OSO₂NR⁴⁶R⁴⁷, формулой -NR⁴⁹SO₂NR⁵⁰R⁵¹, формулой -CONR⁵²SO₂NR⁵³R⁵⁴, формулой -OCONR⁵⁵R⁵⁶, формулой -NR⁵⁷COR⁵⁸, формулой -CONR⁵⁹R⁶⁰, формулой -NR⁶¹CONR⁶²R⁶³, формулой -OCOR⁶⁴, формулой -SO₂NR⁶⁵R⁶⁶, формулой -NR⁶⁷SO₂R⁶⁸, формулой -NR⁶⁹R⁷⁰ или формулой CONR⁷¹SO₂R⁷²,

R⁴⁴-R⁵⁷, R⁶¹, R⁶⁷, R⁷¹ и R⁷², которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода или C₁₋₆-алкильную группу,

R⁵⁸ представляет собой C₁₋₆-алкильную группу, C₁₋₆-галогеналкильную группу или фенильную группу,

R⁵⁹ и R⁶⁰, которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода, C₁₋₆-алкильную группу, фенильную группу, фенилC₁₋₆-алкильную группу или (6-членная гетероарильная группа с 1 гетероатомом, выбранным из азота)-C₁₋₆-алкильную группу,

R⁶² и R⁶³, которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода или C₁₋₆-алкильную группу (C₁₋₆-алкильная группа может быть замещена диC₁₋₆-алкиламиногруппой),

R⁶⁴ представляет собой C₁₋₆-алкильную группу или фенильную группу,

R⁶⁵ и R⁶⁶, которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода, C₁₋₆-алкильную группу или фенильную группу,

R⁶⁸ представляет собой C₁₋₆-алкильную группу, C₁₋₆-галогеналкильную группу, C₃₋₆-циклоалкильную группу, фенильную группу (фенильная группа может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из C₁₋₆-алкильной группы, C₁₋₆-алкоксигруппы, цианогруппы и карбоксигруппы) или 5-6-членную гетероарильную группу с 1-2 гетероатомами, выбранными из атома серы, азота, которая может быть замещена 1-3 C₁₋₆-алкильными группами,

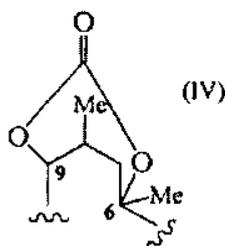
R⁶⁹ и R⁷⁰, которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода, C₁₋₆-алкильную группу, фенильную группу, 6-членную гетероарильную

группу с 1-2 гетероатомами, выбранными из атома азота, которая может быть замещена одной цианогруппой, фенилC₁₋₆алкильную группу или (6-членная гетероарильная группа с 1 гетероатомом, выбранным из атома азота)-C₁₋₆алкильную группу, или

5 R⁶⁹ и R⁷⁰ могут быть объединены вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-8-членной насыщенной азотсодержащей гетероциклической группы, которая может дополнительно содержать 1-2 гетероатома, выбранных из азота, серы (насыщенная азотсодержащая гетероциклическая группа может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из C₁₋₆алкильной группы и оксогруппы),

если R²⁷ представляет собой атом кислорода, то R⁴ и Z могут быть объединены вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием циклической структуры, представленной формулой (IV):

Формула 4



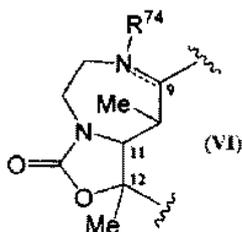
или

R⁷³ представляет собой атом кислорода или группу, представленную формулой NH,

или

25 R⁵, R⁶ и Z могут быть объединены вместе с получением циклической структуры, представленной формулой (VI):

Формула 6



двойная связь, содержащая прерывистую линию, представляет собой двойную связь при условии,

что если R¹ и R³ оба представляют собой атомы водорода, R⁴ представляет собой метоксигруппу, Z представляет собой группу, представленную формулой C(=O), то R² не представляет собой 2-аминоэтильную группу, 2-(N-2-метоксибензиламино)этильную группу или 2-(N-изобутил-N-метоксибензиламино)этильную группу, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой атом водорода, C₁₋₆алкильную группу или C₁₋₆алкилсульфонильную группу,

45 R² представляет собой 4-8-членную насыщенную гетероциклическую группу с 1 гетероатомом, выбранным из атома азота (насыщенная гетероциклическая группа может быть замещена одним заместителем, выбранным из фенилC₁₋₆алкильной группы

и C₁₋₆алкильной группы), C₁₋₆алканоильную группу (C₁₋₆алканоильная группа может быть замещена диC₁₋₆алкиламиногруппой) или C₁₋₆алкильную группу, которая может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей 1, и

5 R³⁸ и R³⁹, которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода, C₁₋₆алкильную группу (C₁₋₆алкильная группа может быть замещена C₃₋₆циклоалкильной группой), фенилC₁₋₆алкильную группу (фенилC₁₋₆алкильная группа может быть замещена заместителем, выбранными из атома галогена, C₁₋₆алкильной
10 группы и C₁₋₆алкоксигруппы), нафтилC₁₋₆алкильную группу или (5-6-членная гетероарильная группа с 1 гетероатомом, выбранным из кислорода, азота)
-C₁₋₆алкильную группу.

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой C₁₋₆алкильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными
15 из группы заместителей 1.

4. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой C₁₋₆алкильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными
20 из группы, состоящей из гидроксигруппы и группы, представленной формулой -NR¹⁷R¹⁸.

5. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹⁷ и R¹⁸,
25 которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода или C₁₋₆алкильную группу (C₁₋₆алкильная группа может быть замещена C₃₋₆циклоалкильной группой).

6. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R²⁷ представляет собой группу, представленную формулой NR²⁹.

7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R²⁹ представляет собой атом водорода, группу, представленную формулой -NR³⁰R³¹, формулой
30 -NR³²CO₂R³⁵, формулой -NR³²SO₂R³⁷, формулой -NR³²CONR³⁸R³⁹ или формулой -NR³²SO₂NR⁴⁰R⁴¹, или C₁₋₆алкильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы заместителей 3.

8. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R²⁹ представляет собой C₁₋₆алкильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксигруппы, C₁₋₆алкилсульфонильной группы, 4-8-членной насыщенной гетероциклической группы (насыщенная гетероциклическая группа может быть замещена C₁₋₆алкилсульфонильной группой) и группы, представленной формулой
40 -OSO₂NR⁴⁶R⁴⁷, формулой -NR⁴⁹SO₂NR⁵⁰R⁵¹, формулой -CONR⁵⁹R⁶⁰, формулой -SO₂NR⁶⁵R⁶⁶, формулой -NR⁶⁷SO₂R⁶⁸ или формулой -NR⁶⁹R⁷⁰.

9. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R²⁹ представляет собой C₁₋₆алкильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆алкилсульфонильной группы и группы, представленной формулой
45 OSO₂NR⁴⁶R⁴⁷, формулой -SO₂NR⁶⁵R⁶⁶ или формулой -NR⁶⁷SO₂R⁶⁸.

10. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{29} представляет собой C_{1-6} алкильную группу, замещенную C_{1-6} алкилсульфонильной группой.

5 11. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкильную группу.

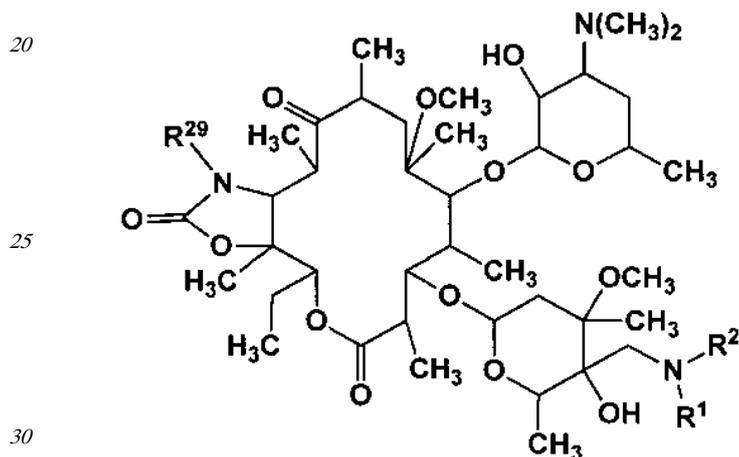
12. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой гидроксигруппу или C_{1-6} алкоксигруппу.

10 13. Соединение по п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой метоксигруппу.

14. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой группу, представленную формулой $C(=O)$, или группу, представленную формулой $C(=N-OR^{24})$.

15 15. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой группу, представленную формулой $C(=O)$.

16. Соединение по п. 1, представленное следующей формулой, или его фармацевтически приемлемая соль:

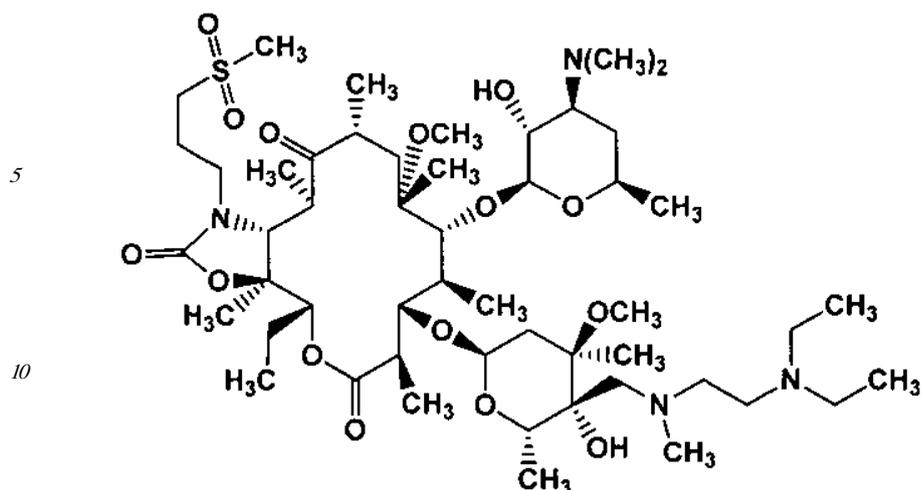


где R^1 представляет собой C_{1-6} алкильную группу; R^2 представляет собой C_{1-6} алкильную группу, которая замещена гидроксильной группой или группой,

35 представленной формулой $-NR^{17}R^{18}$, где R^{17} и R^{18} , которые могут быть одинаковыми или различными, представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу (C_{1-6} алкильная группа может быть замещена C_{3-6} циклоалкильной группой),

R^{29} представляет собой C_{1-6} алкильную группу, замещенную группой, представленной формулой $-CONR^{59}R^{60}$, где R^{59} и R^{60} , которые могут быть одинаковыми или различными, представляют собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу, фенильную группу, фенил C_{1-6} аралкильную группу или (6-членная гетероарильная группа с 1 гетероатомом, выбранным из атома азота)- C_{1-6} алкильную группу.

45 17. Соединение по п. 1, представленное следующей формулой:



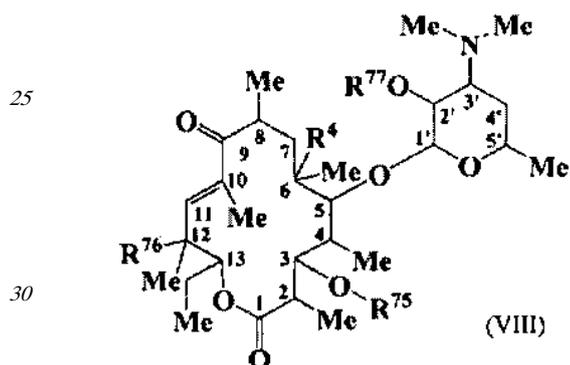
или его фармацевтически приемлемая соль.

15 18. Лекарственное средство в качестве макролидного антибиотика для профилактики и/или терапевтического лечения различных микробных инфекционных заболеваний, содержащее в качестве активного ингредиента вещество, выбранное из группы, состоящей из соединения по любому из пп. 1-17, его фармацевтически приемлемой соли.

19. Лекарственное средство по п. 18, которое используют для профилактического и/или терапевтического лечения инфекционного заболевания.

20. Соединение, представленное следующей формулой (VIII):

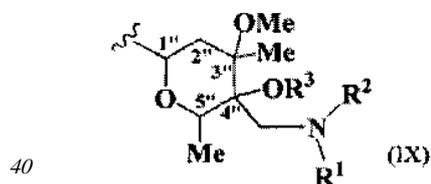
Формула 8



где в формуле

R⁷⁵ представляет собой группу, представленную формулой (IX):

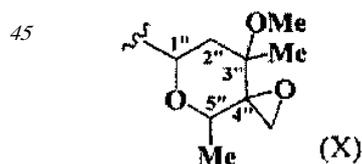
35 Формула 9



или

представленную формулой (X):

Формула 10



R^{76} представляет собой имидазолкарбонилксигруппу,

R^{77} представляет собой ацетильную группу, и

R^1, R^2, R^3 и R^4 характеризуются теми же значениями, как определено в п. 1, или его
5 фармацевтически приемлемая соль.

10

15

20

25

30

35

40

45