

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046481

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.03.20

(21) Номер заявки

202191286

(22) Дата подачи заявки

2020.01.07

(51) Int.Cl. A61K 31/4375 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
 A61K 31/4523 (2006.01) A61P 19/08 (2006.01)
 A61K 31/454 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)
 A61K 31/4545 (2006.01) A61P 21/04 (2006.01)
 A61K 31/4709 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
 A61K 31/496 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
 A61K 31/4985 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
 A61K 31/502 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
 A61K 31/5025 (2006.01) A61P 27/16 (2006.01)
 A61K 31/517 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
 A61K 31/519 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
 A61K 31/538 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
 A61K 31/5383 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
 A61K 31/5415 (2006.01) C07D 267/14 (2006.01)
 A61K 31/55 (2006.01) C07D 267/22 (2006.01)
 A61K 31/553 (2006.01) C07D 279/16 (2006.01)
 A61K 31/554 (2006.01) C07D 281/10 (2006.01)
 A61P 1/02 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
 A61P 1/04 (2006.01) C07D 413/06 (2006.01)
 A61P 1/16 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
 A61P 3/10 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
 A61P 9/00 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
 A61P 9/04 (2006.01) A61P 17/02 (2006.01)
 A61P 9/10 (2006.01) A61P 17/14 (2006.01)
 A61P 9/12 (2006.01) C07D 209/08 (2006.01)
 A61P 11/00 (2006.01) C07D 215/48 (2006.01)
 A61P 11/06 (2006.01) C07D 265/36 (2006.01)
 A61P 13/10 (2006.01) C07D 498/04 (2006.01)
 A61P 13/12 (2006.01) C07D 519/00 (2006.01)
 A61P 15/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОР 15-PGDH

(31) 2019-000915

(32) 2019.01.08

(33) JP

(43) 2021.11.19

(86) PCT/JP2020/000115

(87) WO 2020/145250 2020.07.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

КЕРИН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:

Сето Сигеки, Ямада Хитоми, Саито
Йосифуми, Курасаки Харуаки (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) JP-A-2014505053

WO-A1-2009051119

JP-A-2008531542

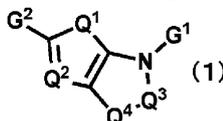
WO-A1-2008001076

UBEAU D.Y. et al., "Structure-activity relationship studies and biological characterization of human NAD⁺-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase inhibitors", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, 24(2), pp. 630-635 entire text, in particular, table 2

ANTCZAK M.I. et al., "Inhibitors of 15-Prostaglandin Dehydrogenase To Potentiate Tissue Repair", *Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 60(9), pp. 3979-4001 entire text, in particular, fig. 2

NIESEN F.H. et al., "High-Affinity Inhibitors of Human NAD⁺-Dependent 15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase: Mechanisms of Inhibition and Structure-Activity Relationships", *PLoS One*, 2010, 5(11), e13719 entire text, in particular, fig. 2

(57) Изобретение относится к производному формулы (1), где G¹, G², Q¹, Q², Q³ и Q⁴ определены в формуле изобретения, обладающему ингибирующей 15-PGDH активностью, полезному в качестве лекарственного средства, к его фармакологически приемлемой соли, к содержащей его фармацевтической композиции и его медицинскому применению.



B1

046481

046481

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к производному, обладающему ингибирующей 15-PGDH активностью, полезному в качестве лекарственного средства, к его фармакологически приемлемой соли, к содержащей его фармацевтической композиции и его медицинскому применению.

Предпосылки создания изобретения

15-Гидроксипростагландин дегидрогеназа (15-PGDH) представляет собой фермент, имеющий важное значение для инактивации (например, преобразования в 15-кето-PGE2 посредством катализирования реакции окисления гидроксильной группы в 15-положении PGE2) активного простагландина (PGD2, PGE1, PGE2, PGF2 α , PGI2 и т.п.), гидроксилькозатетраеновой кислоты (HETE) и регулирующего воспаление липидного медиатора (RvD1, RvD2, RvE1, MaR1, LXA4 и т.п.) (которые далее обобщенно называются субстратами 15-PGDH). 15-оксопроизводное субстрата 15-PGDH после окисления посредством 15-PGDH обычно имеет более низкую биологическую активность по сравнению с 15-гидроксильной молекулой. Человеческий фермент кодируется геном HPGD и состоит из гомодимера, имеющего субъединицы 29 кДа. Фермент принадлежит к эволюционно законсервированному суперсемейству короткоцепочечных ферментов дегидрогеназы/редуктазы (SDR). До настоящего времени были идентифицированы два типа 15-PGDH (SDR36C1), а именно NAD⁺-зависимый 15-PGDH типа I и NADP-зависимый 15-PGDH типа II (CBR1, SDR21C1). Сродство CBR1 к субстрату низкое, следовательно предполагается, что активность *in vivo* в основном связана с 15-PGDH типа I (см. непатентную литературу 1).

Каждый из этих простагландинов (PGD2, PGE1, PGE2, PGF2 α , PGI2 и т.п.), HETE и липидные медиаторы, устраняющие воспаление (RvD1, RvD2, RvE1, MaR1, LXA4 и т.п.), проявляют свою функцию через специфический рецептор, присутствующий на клетке-мишени. Рецепторы, соответствующие субстратам 15-PGDH, по-разному широко распределены в живом организме, и разнообразие типов рецепторов, разнообразие передачи сигналов и разнообразие распределения экспрессии проявляются как разнообразие ролей в живом организме.

Например, PGE1 воздействует на кровеносный сосуд и тромбоцит, демонстрируя эффект увеличения кровотока, основанный на сосудорасширяющем действии, и эффект ингибирования агрегации тромбоцитов, и, следовательно, известен как полезное лекарственное средство для лечения хронической артериальной окклюзии (облитерирующий тромбангиит (ТАО) или облитерирующий атеросклероз (АСО)), кожных язв и т.п. PGF2 α обладает эффектом сокращения матки и глазным гипотензивным эффектом (см., например, непатентную литературу 2), а его производное используется в качестве терапевтического средства при глаукоме. Известно, что PGD2 ингибирует воспаление за счет усиления барьерной функции кровеносных сосудов легких (см., например, непатентную литературу 3). Кроме того, PGE2 обладает сосудорасширяющим действием, а также выполняет множество функций, в том числе связанных с артериальным давлением, болью, формированием костей и клеточным ростом, а также с дифференцировкой стволовых клеток и антифибротическими и противовоспалительными эффектами (см., например, непатентную литературу 2, 4 и 5). PGI2, как известно, обладает ингибирующим эффектом против активации тромбоцитов и эффектом релаксанта для гладких мышц сосудов, а его производное используют в качестве терапевтического средства при хронической артериальной окклюзии и первичной легочной гипертензии.

Кроме того, существует терапевтическое средство от язвы желудка, повышающее уровень PGE2 и PGI2 (см., например, непатентную литературу 6).

Устраняющие воспаление липидные медиаторы (RvD1, RvD2, RvE1, MaR1, LXA4 и т.п.) ингибируют миграцию/активацию нейтрофилов и ускоряют апоптоз нейтрофилов. Кроме того, они имеют важное значение для эффективного удаления апоптотических нейтрофилов/тканевого дебриса, остающихся в очаге воспаления, путем повышения фагоцитарной активности макрофагов. Эти функции промотируют воспаление и поддерживают биологический гомеостаз (см., например, непатентную литературу 7).

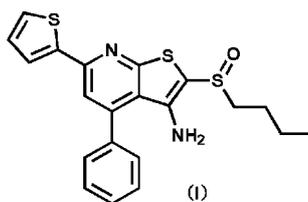
Согласно сообщениям, эти устраняющие воспаление липидные медиаторы демонстрируют медицинскую эффективность в различных типах патологических моделей (таких как мышьяная модель легочного воспаления (см. непатентную литературу 8), модели колита (см. непатентную литературу 9) и модели поражения печени (см. непатентную литературу 10)).

Поскольку 15-PGDH представляет собой фермент, имеющий важное значение для инактивации субстратов 15-PGDH, вовлеченных в такое большое количество эффектов в живом организме, ингибитор 15-PGDH можно использовать для профилактики или лечения заболевания, связанного с 15-PGDH и/или субстратом 15-PGDH, и/или когда предпочтительно повышение уровня субстрата 15-PGDH у субъекта.

Как описано выше, некоторые субстраты 15-PGDH обладают антифибротическим эффектом, противовоспалительным эффектом, улучшающим кровоток эффектом, ускоряющим рост эффектом, повышающим количество стволовых клеток эффектом, эффектом сокращения/релаксации гладких мышц, иммуносупрессорным эффектом и эффектом, связанным с метаболизмом костной ткани. Поэтому ингибитор 15-PGDH может быть эффективным для лечения или профилактики фиброза (такого как фиброз легких (идиопатический легочный фиброз и т.п.), фиброз печени, фиброз почки, фиброз миокарда, склеродерма и фиброз костного мозга), воспалительных заболеваний (таких как хроническая обструктивная

болезнь легких (COPD), острое повреждение легких, сепсис, обострение астмы и легочного заболевания, воспалительное заболевание кишечника (такое как язвенный колит и болезнь Крона), пептическая язва (такая как NSAID-индуцированная язва), аутовоспалительные заболевания (такие как болезнь Бехчета), синдром васкулита, острое поражение печени, острое поражение почки, неалкогольная жировая дистрофия печени (NASH), атопический дерматит, псориаз, интерстициальный цистит, синдром простатита (такой как хронический простатит/хронический синдром тазовой боли)), сердечно-сосудистых заболеваний (таких как легочная гипертензия, стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническое заболевание почек, почечная недостаточность, церебральный инсульт и нарушение периферического кровообращения), ран (таких как диабетическая язва, ожог, пролежневая язва, острое повреждение слизистой оболочки, включая синдром Стивенса-Джонсона, повреждение слизистой оболочки (такое как мукозит или стоматит), связанное с противораковым химиотерапевтическим средством, в основном таким как алкилирующее средство, ингибитор синтеза ДНК, ингибитор ДНК-гиразы или антиметаболит, клеточной или гуморальной иммунотерапией или радиоактивным излучением, или болезнью трансплантат против хозяина), аутоиммунных заболеваний (таких как рассеянный склероз или ревматоидный артрит), болезни трансплантат против хозяина (GVHD), роста волос, остеопороза, ушных заболеваний (таких как потеря слуха, шум в ушах, головокружение и нарушение равновесия), глазных заболеваний (таких как глаукома и синдром сухого глаза), диабета, гипоактивного мочевого пузыря, нейтропении, стимулирования приживления при трансплантации стволовых клеток или костного мозга или трансплантации органа, нейрогенеза и гибели нервных клеток (например, психоневрологического заболевания, невропатии, нейротоксического заболевания, невропатической боли и нейродегенеративного заболевания), мышечной регенерации (например, при мышечной атрофии, мышечной дистрофии и повреждении мышц) и созревания шейки матки.

На настоящий момент в качестве соединения, обладающего эффектом ингибирования 15-PGDH, в патентной литературе 1 раскрыто соединение, представленное формулой (I), содержащее аминогруппу и алкил-замещенный атом серы на двойной связи:



Кроме того, раскрыты тетразольное производное, содержащее карбонилметильную группу с заместителем (Патентная литература 2) и тиазолидин-2,4-дионовое производное (Патентная литература 3), и Патентная литература 4 раскрывает хиназолиновое производное, пиррольное производное, оксазолидиновое производное, тиазолидиновое производное и т.п.

Эти соединения, однако, имеют основные химические структурные формулы, отличные от соединения по настоящему изобретению. Совершенно очевидно, что эти соединения не охватываются прилагаемой формулой изобретения, представленной в настоящей заявке.

Перечень цитируемых документов

Непатентная литература

- Непатентная литература 1. TTai HH et al., Prostaglandines Other Lipid Mediat., 2002, vol. 68-69, pp. 483-493.
- Непатентная литература 2. Takeshi Shimizu, et al., The Oto-rhino-and laryngological clinic, 2007, vol. 100, No. 3, pp. 157-166.
- Непатентная литература 3. Takahisa Murata et al., PNAS, 2013, vol. 110, No. 13, pp. 5205-5210.
- Непатентная литература 4. Trista E. North et al., Nature, 2007, vol. 447, No. 7147, 1007-1011.
- Непатентная литература 5. Paul D. Bozyk et al., Am J Respir Cell Mol Biol 2011, vol 45, 445-452.
- Непатентная литература 6. M. Kinoshita et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1995, vol. 275, No. 1, pp. 494-501.
- Непатентная литература 7. Makoto Arita et al., The Journal of Japan Rhinologic Society, 2012, vol. 51, No. 1, pp. 60-62.
- Непатентная литература 8. Zenglin Liao et al., Respiratory Research 2012, vol. 13, pp. 110-121.
- Непатентная литература 9. Allisson Freire Bento et al., J Immunol. 2011, vol. 187, 1957-1969.
- Непатентная литература 10. Xiahong Chen et al., Immunopharmacol. Immunotoxicol. 2016, vol. 38, No. 2, 61-67.

Патентная литература

- Патентная литература 1. Международная публикация № WO 2013/158649.
- Патентная литература 2. Международная публикация № WO 2003/090699.
- Патентная литература 3. Японская выложенная патентная заявка № 2007-99775.
- Патентная литература 4. Японская выложенная патентная заявка № 2014-55193.

Сущность изобретения

Техническая задача

Соединение, которое может быть достаточно удовлетворительным лекарственным средством, обладающим отличным эффектом ингибирования 15-PGDH, в качестве профилактического и терапевтического средства против различных медицинских состояний, описанных выше, еще не найдено.

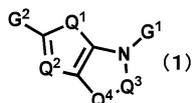
Целью настоящего изобретения является обеспечение соединения, обладающего эффектом ингибирования 15-PGDH.

Решаемая задача

В результате осуществления серьезных исследований авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединение, представленное следующей общей формулой (1) (далее иногда указано как соединение (1)), обладает отличным эффектом ингибирования 15-PGDH, и, таким образом, было создано настоящее изобретение.

В частности, настоящее изобретение обеспечивает следующее:

[1] Соединение, представленное следующей общей формулой (1), или его фармакологически приемлемая соль:



где Q¹ представляет собой -C(R¹)=C(R²)-, -C(R³)=N-, -N=C(R³)- или атом серы;

Q² представляет собой C(R⁴) или атом азота;

Q³ представляет собой -(CH₂)_m-(CR⁵R⁶)_n-(CH₂)_p;

Q⁴ представляет собой простую связь, метиленовую группу, атом кислорода, атом серы, SO группу, SO₂ группу, метиленоксигруппу, диформетиленовую группу или NR⁷ группу;

G¹ представляет собой фенильную группу, 5-членную ароматическую гетероциклическую группу, 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, конденсированную гетероциклическую группу, содержащую 8-10 кольцевых атомов (за исключением 6,7-дигидро-4H-тиазоло[5,4-с]пиридинового кольца), C₃-C₈ циклоалкильную группу или 3-8-членную гетероциклоалкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы А;

G² представляет собой -C(=O)-NR⁸R⁹, -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -C(=O)-CHR¹²R¹³, -CH(OH)-CHR¹²R¹³, -S-CHR¹²R¹³, -S(=O)-CHR¹²R¹³ или -SO₂-CHR¹²R¹³;

R¹ и R² являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена или C₁-C₆ алкильную группу, C₁-C₆-алкоксигруппу или C₃-C₈ циклоалкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R³ представляет собой атом водорода или C₁-C₆ алкильную группу, C₁-C₆-алкоксигруппу или C₃-C₈ циклоалкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R⁴ представляет собой атом водорода, атом галогена или C₁-C₆ алкильную группу, C₁-C₆-алкоксигруппу или C₃-C₈ циклоалкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R⁵ и R⁶ являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена или C₁-C₆ алкильную группу, C₁-C₆ алкоксигруппу или C₃-C₈ циклоалкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R⁷ представляет собой атом водорода или C₁-C₆ алкильную группу, C₃-C₈ циклоалкильную группу, C₁-C₆ алкилкарбонильную группу, фенильную группу, 5-членную ароматическую гетероциклическую группу или 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R⁸ и R⁹ являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода или C₁-C₆ алкильную группу или C₃-C₈ циклоалкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы В;

когда один из R⁸ и R⁹ представляет собой атом водорода, другой представляет собой C₁-C₆ алкильную группу, содержащую один или несколько заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, карбоксильной группы, C₁-C₆ алкилкарбонильной группы, C₁-C₆-алкоксигруппы и C₁-C₆ алкоксикарбонильной группы;

R¹⁰ и R¹¹ вместе с атомом азота, с которым они связаны, представляют собой азотсодержащую гетероциклоалкильную группу, содержащую 3-11 кольцевых атомов, необязательно содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы В;

R¹² и R¹³ являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой C₁-C₆ алкильную группу, C₃-C₈ циклоалкильную группу или 3-8-членную гетероциклоалкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы В; или

R¹² и R¹³ вместе с атомом углерода, с которым они связаны, представляют собой C₃-C₈ циклоалкиль-

ную группу, необязательно содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы В;

группа А состоит из атома галогена, гидроксигруппы, карбонильной группы, нитрильной группы, карбоксильной группы, формильной группы, оксо группы (=O); и C₁-C₆ алкильной группы, C₁-C₆ алкилкарбонильной группы, C₁-C₆ алкоксигруппы, C₁-C₆ алкоксикарбонильной группы, C₁-C₆ алкилсульфонильной группы, C₁-C₆ алкилсульфониламиногруппы, C₃-C₈ циклоалкильной группы, C₃-C₈ циклоалкилкарбонильной группы, C₃-C₈ циклоалкоксигруппы, C₃-C₈ циклоалкилсульфонильной группы, C₃-C₈ циклоалкилсульфониламиногруппы, 3-8-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей атом кислорода, 3-8-членной гетероциклоалкилкарбонильной группы, 3-8-членной гетероциклоалкиламиногруппы и 3-8-членной гетероциклоалкиламинокарбонильной группы, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы А1; аминогруппы, аминокарбонильной группы и аминсульфонильной группы, каждая из которых необязательно содержит одну или две C₁-C₆ алкильные группы, которые необязательно содержат, в аминогруппе, один или несколько заместителей, выбранных из группы А1; и фенильной группы, 5-членной ароматической гетероциклической группы и 6-членной ароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы В;

группа А1 состоит из атома галогена, гидроксигруппы, карбонильной группы, нитрильной группы, карбоксильной группы, формильной группы, оксо группы (=O); и C₁-C₆ алкильной группы, C₁-C₆ алкилкарбонильной группы, C₁-C₆-алкоксигруппы, C₁-C₆ алкоксикарбонильной группы, C₁-C₆ алкилсульфонильной группы, C₁-C₆ алкилсульфониламиногруппы, C₃-C₈ циклоалкильной группы, 3-8-членной гетероциклоалкильной группы, 3-8-членной гетероциклоалкилкарбонильной группы, 3-8-членной гетероциклоалкиламиногруппы и 3-8-членной гетероциклоалкиламинокарбонильной группы, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы А2; аминокарбонильной группы и аминогруппы, каждая из которых необязательно содержит одну или две C₁-C₆ алкильные группы, необязательно содержащие один или несколько заместителей, выбранных из группы А2; и фенильной группы, 5-членной ароматической гетероциклической группы и 6-членной ароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы В;

группа А2 состоит из атома галогена, гидроксигруппы, нитрильной группы, карбоксильной группы, формильной группы, оксо группы (=O), C₁-C₆ алкильной группы, C₁-C₆ алкилкарбонильной группы, C₁-C₆-алкоксигруппы, C₁-C₆ алкоксикарбонильной группы, C₁-C₆ алкилсульфониламиногруппы, 5-членной ароматической гетероциклической группы, 6-членной ароматической гетероциклической группы и 3-8-членной гетероциклоалкильной группы;

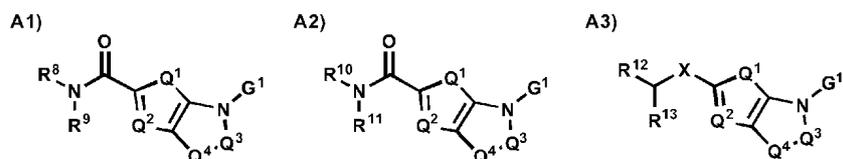
группа В состоит из атома галогена, гидроксигруппы, нитрильной группы, карбонильной группы, оксо группы (=O), карбоксильной группы, C₁-C₆ алкильной группы, C₁-C₆ алкилсульфонильной группы, галоген C₁-C₆ алкильной группы, гидрокси C₁-C₆ алкильной группы, C₁-C₆ алкилкарбонильной группы, C₁-C₆ алкоксигруппы, галоген C₁-C₆ алкоксигруппы, C₁-C₆ алкоксикарбонильной группы, C₁-C₆-алкокси C₁-C₆ алкильной группы, C₁-C₆ алкоксикарбонил C₁-C₆ алкильной группы, C₃-C₈ циклоалкильной группы, C₃-C₈ циклоалкилкарбонильной группы, C₃-C₈ циклоалкоксигруппы, аминокарбонильной группы, необязательно содержащей одну или две C₁-C₆ алкильные группы, C₁-C₆ алкилсульфонильной группы, аминсульфонильной группы, необязательно содержащей одну или две C₁-C₆ алкильные группы, C₁-C₆ алкилсульфониламиногруппы и аминогруппы, необязательно содержащей одну или две C₁-C₆ алкильные группы;

группа С состоит из атома галогена, гидроксигруппы, нитрильной группы, карбоксильной группы, C₁-C₆ алкилкарбонильной группы, C₁-C₆-алкоксигруппы, C₁-C₆ алкоксикарбонильной группы, аминокарбонильной группы, необязательно содержащей одну или две C₁-C₆ алкильные группы, аминогруппы, необязательно содержащей одну или две C₁-C₆ алкильные группы, и 3-8-членной гетероциклоалкильной группы; и

каждый из m, n и p имеет значение 0, 1 или 2, и m+n+p представляет собой целое число от 2 до 5.

[2] Соединение в соответствии с пунктом [1] или его фармакологически приемлемая соль,

где соединение, представленное общей формулой (1), представляет собой соединение, представленное формулой, выбранной из группы, состоящей из следующих А1), А2) и А3):



где Q¹ представляет собой -C(R¹)=C(R²)-, -C(R³)=N-, -N=C(R³)- или атом серы;

Q² представляет собой C(R⁴) или атом азота;

Q³ представляет собой -(CH₂)_m-(CR⁵R⁶)_n-(CH₂)_p-;

Q⁴ представляет собой простую связь, метиленовую группу, атом кислорода, атом серы, SO группу,

SO₂ группу, метиленоксигруппу, дифторметиленовую группу или NR⁷ группу;

X представляет собой -C(=O)-, -CH(OH)-, -S-, -SO- или -SO₂-;

G¹ представляет собой фенильную группу, 6-членную ароматическую гетероциклическую группу или конденсированную гетероциклическую группу, содержащую 8-10 кольцевых атомов (за исключением 6,7-дигидро-4Н-тиазоло[5,4-с]пиридинового кольца), каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы А;

R¹ и R² являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена или C₁-C₃ алкильную группу, C₁-C₃ алкоксигруппу или C₃-C₈ циклоалкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R³ представляет собой атом водорода или C₁-C₃ алкильную группу или C₁-C₃-алкоксигруппу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R⁴ представляет собой атом водорода, атом галогена или C₁-C₃ алкильную группу, C₁-C₃-алкоксигруппу или C₃-C₈ циклоалкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R⁵ и R⁶ являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена или C₁-C₃ алкильную группу или C₁-C₃ алкоксигруппу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R⁷ представляет собой атом водорода или C₁-C₃ алкильную группу, необязательно содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R⁸ и R⁹ являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода или C₁-C₆ алкильную группу, необязательно содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы В;

когда один из R⁸ и R⁹ представляет собой атом водорода, другой представляет собой C₁-C₆ алкильную группу, содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы В;

R¹⁰ и R¹¹ вместе с атомом азота, с которым они связаны, представляют собой азотсодержащую гетероциклоалкильную группу, содержащую 3-11 кольцевых атомов, необязательно содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы В;

азотсодержащая гетероциклоалкильная группа является моноциклической, конденсированной бициклической или бициклической, необязательно включающей связанное мостиковой связью кольцо или спиро кольцо;

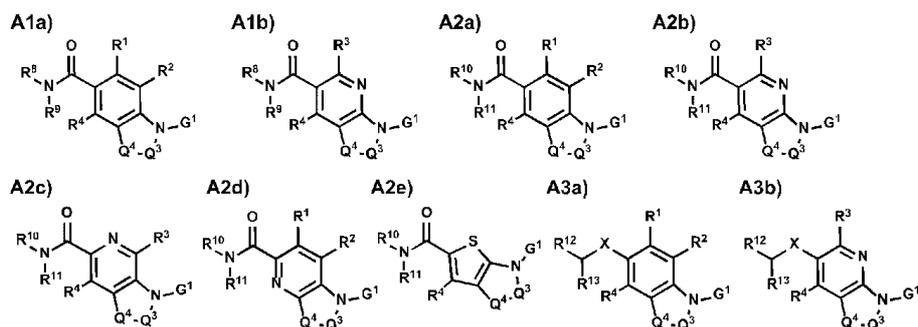
азотсодержащая гетероциклоалкильная группа также необязательно содержит один-три гетероатома, выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы;

R¹² и R¹³ вместе с атомом углерода, с которым они связаны, представляют собой C₃-C₈ циклоалкильную группу, необязательно содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы В;

каждый из m, n и p имеет значение 0, 1 или 2, и m+n+p представляет собой целое число от 2 до 5.

[3] Соединение в соответствии с пунктом [2] или его фармакологически приемлемая соль,

где соединение, представленное общей формулой (1), представляет собой соединение, представленное формулой, выбранной из группы, состоящей из следующих А1а), А1б), А2а), А2б), А2с), А2д), А2е), А3а) и А3б):



где R¹ и R² являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена, C₁-C₃ алкильную группу, C₁-C₃ алкоксигруппу или C₃-C₈ циклоалкильную группу;

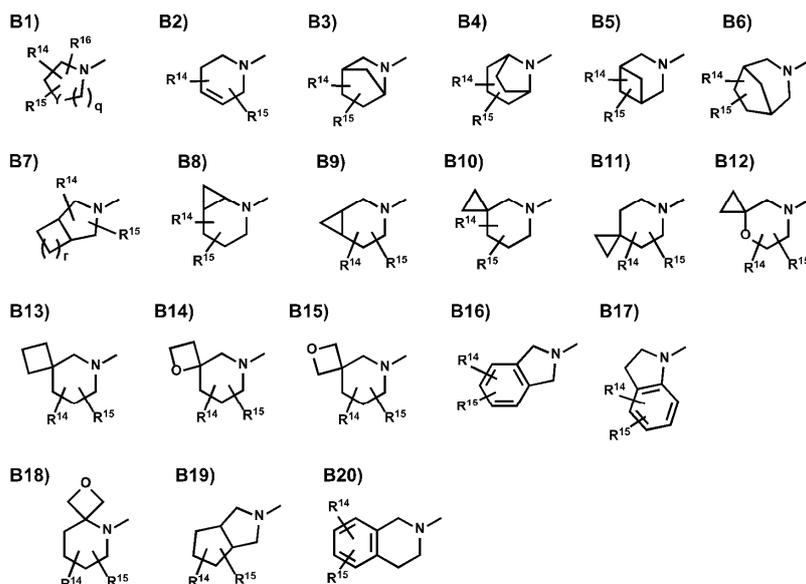
R³ представляет собой атом водорода, C₁-C₃ алкильную группу или C₁-C₃ алкоксигруппу;

R⁴ представляет собой атом водорода, атом галогена, C₁-C₃ алкильную группу, C₁-C₃-алкоксигруппу или C₃-C₈ циклоалкильную группу; и

R⁷ представляет собой атом водорода или C₁-C₃ алкильную группу.

[4] Соединение в соответствии с пунктом [3] или его фармакологически приемлемая соль,

где NR¹⁰R¹¹ в -CONR¹⁰R¹¹ из G² в общей формуле (1) представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из следующих В1) - В20):



где R^{14} , R^{15} и R^{16} являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода или заместитель, выбранный из группы В1;

R^{14} и R^{15} замещены, необязательно, в любом кольце в формуле;

Y представляет собой метиленовую группу, атом кислорода, атом серы или N- R^{17} группу;

R^{17} представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 алкильную группу, необязательно содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы D;

группа В1 состоит из атома галогена, гидроксигруппы, карбонильной группы, карбоксильной группы, C_1 - C_6 алкильной группы, галоген C_1 - C_6 алкильной группы, C_1 - C_6 алкилкарбонильной группы, C_1 - C_6 алкоксигруппы, галоген C_1 - C_6 алкоксигруппы, C_1 - C_6 алкоксикарбонильной группы, C_1 - C_6 алкилсульфониламиногруппы, аминокарбонильной группы, необязательно содержащей одну или две C_1 - C_6 алкильные группы, аминогруппы, необязательно содержащей одну или две C_1 - C_6 алкильные группы, и 3-8-членной гетероциклоалкильной группы;

группа D состоит из атома галогена, гидроксигруппы, карбоксильной группы, C_1 - C_6 алкилкарбонильной группы, C_1 - C_6 алкоксигруппы, C_1 - C_6 алкоксикарбонильной группы, аминокарбонильной группы, необязательно содержащей одну или две C_1 - C_6 алкильные группы, C_1 - C_6 алкилсульфонильной группы, аминсульфонильной группы, необязательно содержащей одну или две C_1 - C_6 алкильные группы, C_1 - C_6 алкилсульфониламиногруппы, аминогруппы, необязательно содержащей одну или две C_1 - C_6 алкильные группы, и 3-8-членной гетероциклоалкильной группы; и

каждый из q и r имеет значение 0, 1, 2 или 3, или

$-CHR^{12}R^{13}$ из G^2 представляет собой группу, представленную следующей С1):

С1)



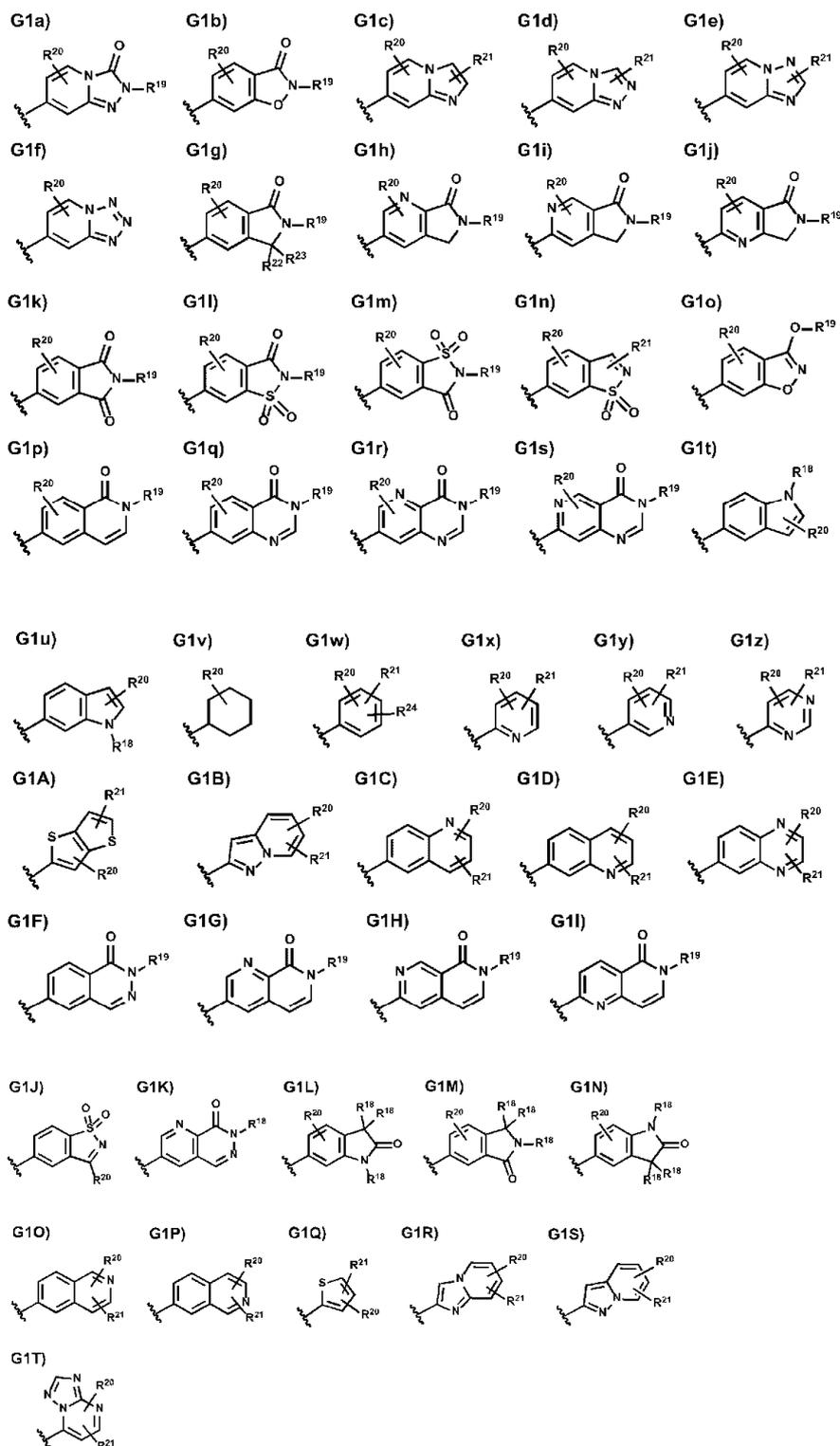
где R^{14} и R^{15} являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода или заместитель, выбранный из группы В1;

R^{14} и R^{15} замещены, необязательно, в любом кольце в формуле; и

r имеет значение 0, 1, 2 или 3.

[5] Соединение в соответствии с пунктом [4] или его фармакологически приемлемая соль,

где G^1 в общей формуле (1) представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из следующих G1a), G1b), G1c), G1d), G1e), G1f), G1g), G1h), G1i), G1j), G1k), G1l), G1m), G1n), G1o), G1p), G1q), G1r), G1s), G1t), G1u), G1v), G1w), G1x), G1y), G1z), G1A), G1B), G1C), G1D), G1E), G1F), G1G), G1H), G1I), G1J), G1K), G1L), G1M), G1N), G1O), G1P), G1Q), G1R), G1S) и G1T):



где R¹⁸ представляет собой атом водорода или C₁-C₃ алкильную группу;

R¹⁹ представляет собой атом водорода, 3-8-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую атом кислорода, или C₃-C₈ циклоалкильную группу, гидроксил C₁-C₆ алкильную группу, фенильную группу, фенил C₁-C₃ алкильную группу, 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, 6-членную ароматическую гетероциклическую C₁-C₃ алкильную группу, C₁-C₃ алкильную группу, галоген C₁-C₃ алкильную группу или C₁-C₃-алкокси C₁-C₃ алкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R²⁰ представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, нитрильную группу, карбоксильную группу, формильную группу, или C₁-C₆ алкильную группу, C₁-C₆ алкилкарбонильную группу, C₁-C₆-алкоксигруппу, C₁-C₆ алкоксикарбонильную группу, C₁-C₆ алкилсульфиламиногруппу, C₁-C₆

алкилсульфонильную группу, C₃-C₈ циклоалкильную группу, 3-8-членную гетероциклоалкилкарбонильную группу, 3-8-членную гетероциклоалкиламиногруппу или 3-8-членную гетероциклоалкиламинокарбонильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы А3; аминокарбонильную группу, необязательно содержащую одну или две C₁-C₆ алкильные группы, необязательно содержащие один или несколько заместителей, выбранных из группы В1; или 5-членную ароматическую гетероциклическую группу или 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы В1;

R²¹ представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, нитрильную группу, карбоксильную группу, формильную группу; или C₁-C₆ алкильную группу, C₁-C₆ алкилкарбонильную группу, C₁-C₆-алкоксигруппу, C₁-C₆ алкоксикарбонильную группу, C₁-C₆ алкилсульфонаминогруппу, C₁-C₆ алкилсульфонильную группу, C₃-C₈ циклоалкильную группу, 3-8-членную гетероциклоалкилкарбонильную группу, 3-8-членную гетероциклоалкиламиногруппу или 3-8-членную гетероциклоалкиламинокарбонильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы В1; аминокарбонильную группу, каждая из которых необязательно содержит одну или две C₁-C₆ алкильные группы, которые необязательно содержат, в аминокарбонильной группе, один или несколько заместителей, выбранных из группы А3; или 5-членную ароматическую гетероциклическую группу или 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы В1;

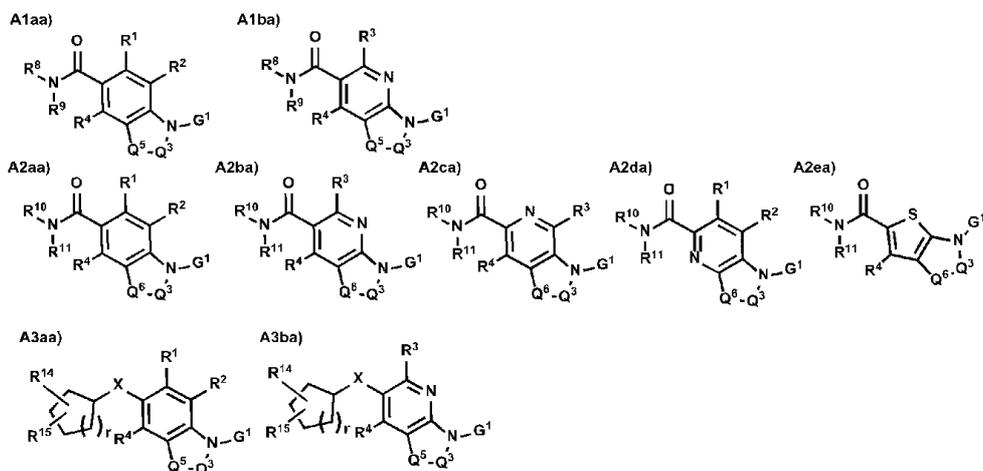
R²⁰ и R²¹ замещены, необязательно, в любом кольце в формуле;

R²² и R²³ являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена или C₁-C₃ алкильную группу;

R²⁴ представляет собой атом водорода или заместитель, выбранный из группы В1; и

группа А3 состоит из атома галогена, гидроксигруппы, нитрильной группы, карбоксильной группы, формильной группы, C₁-C₆ алкильной группы, C₁-C₆ алкилкарбонильной группы, C₁-C₆ алкоксигруппы, C₁-C₆ алкоксикарбонильной группы и C₁-C₆ алкилсульфонаминогруппы.

[6] Соединение в соответствии с пунктом [5] или его фармакологически приемлемая соль, где соединение, представленное общей формулой (1), представляет собой соединение, представленное формулой, выбранной из группы, состоящей из следующих А1аа), А1ба), А2аа), А2ба), А2са), А2да), А2еа), А3аа) и А3ба):



где Q³ представляет собой -(CH₂)_m-(CR⁵R⁶)_n-(CH₂)_p-;

Q⁵ представляет собой метиленовую группу, атом кислорода, атом серы или NR⁷ группу;

Q⁶ представляет собой простую связь, метиленовую группу, атом кислорода, атом серы, SO группу, SO₂ группу, метиленоксигруппу или NR⁷ группу;

R⁸ и R⁹ являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода или C₁-C₆ алкильную группу, необязательно содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы D1;

когда один из R⁸ и R⁹ представляет собой атом водорода, другой представляет собой C₁-C₆ алкильную группу, содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы D1;

R⁵ и R⁶ являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена или C₁-C₃ алкильную группу или C₁-C₃-алкоксигруппу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы D1;

R¹⁴ и R¹⁵ являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, карбонильную группу, карбоксильную группу, C₁-C₆ алкильную группу, галоген C₁-C₆ алкильную группу, C₁-C₆ алкилкарбонильную группу, C₁-C₆ алкоксигруппу, гало-

ген C₁-C₆-алкоксигруппу, C₁-C₆ алкоксикарбонильную группу, C₁-C₆ алкилсульфиламиногруппу, аминокарбонильную группу, необязательно содержащую одну или две C₁-C₆ алкильные группы, аминогруппу, необязательно содержащую одну или две C₁-C₆ алкильные группы, или 3-8-членную гетероциклоалкильную группу;

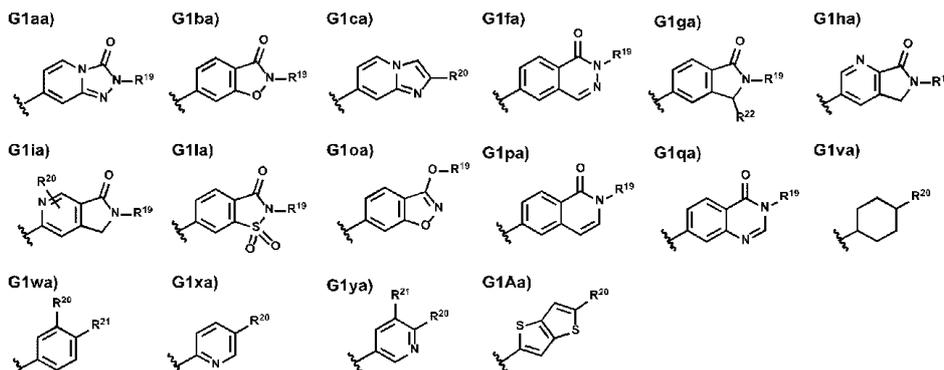
каждый из m, n и p имеет значение 0, 1 или 2, и m+n+p представляет собой целое число от 2 до 5;

г имеет значение 0, 1, 2 или 3; и

группа D1 состоит из атома галогена, гидроксигруппы, карбоксильной группы, C₁-C₆ алкилкарбонильной группы, C₁-C₆ алкоксигруппы и C₁-C₆ алкоксикарбонильной группы.

[7] Соединение в соответствии с пунктом [6] или его фармакологически приемлемая соль,

где G¹ в общей формуле (1) представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из следующих G1aa), G1ba), G1ca), G1fa), G1ga), G1ha), G1ia), G1la), G1oa), G1pa), G1qa), G1va), G1wa), G1xa), G1ya) и G1Aa):



где R¹⁹ представляет собой атом водорода, 3-8-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую атом кислорода, или C₃-C₈ циклоалкильную группу, гидроксил C₁-C₆ алкильную группу, фенильную группу, фенил C₁-C₃ алкильную группу, 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, 6-членную ароматическую гетероциклическую C₁-C₃ алкильную группу, C₁-C₃ алкильную группу, галоген C₁-C₃ алкильную группу или C₁-C₃ алкокси C₁-C₃ алкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы C;

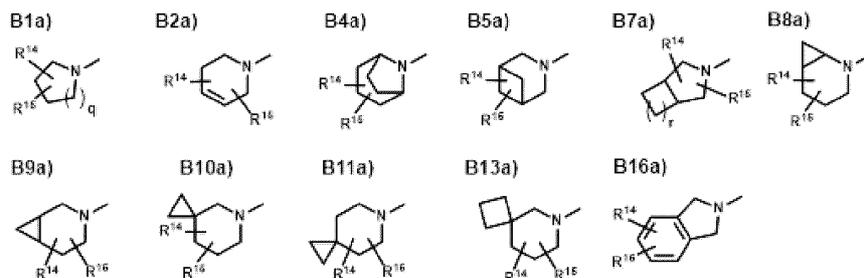
R²⁰ представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, нитрильную группу, карбоксильную группу, формильную группу; или C₁-C₆ алкильную группу, C₁-C₆ алкилкарбонильную группу, C₁-C₆ алкоксигруппу, C₁-C₆ алкоксикарбонильную группу, C₁-C₆ алкилсульфиламиногруппу, C₁-C₆ алкилсульфонильную группу, C₃-C₈ циклоалкильную группу, 3-8-членную гетероциклоалкилкарбонильную группу, 3-8-членную гетероциклоалкиламиногруппу или 3-8-членную гетероциклоалкиламинокарбонильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы A3; аминокарбонильную группу, необязательно содержащую одну или две C₁-C₆ алкильные группы, необязательно содержащие один или несколько заместителей, выбранных из группы B1; или 5-членную ароматическую гетероциклическую группу или 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы B1;

R²¹ представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, нитрильную группу, карбоксильную группу, формильную группу; или C₁-C₆ алкильную группу, C₁-C₆ алкилкарбонильную группу, C₁-C₆ алкоксигруппу, C₁-C₆ алкоксикарбонильную группу, C₁-C₆ алкилсульфиламиногруппу, C₁-C₆ алкилсульфонильную группу, C₃-C₈ циклоалкильную группу, 3-8-членную гетероциклоалкилкарбонильную группу, 3-8-членную гетероциклоалкиламиногруппу или 3-8-членную гетероциклоалкиламинокарбонильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы B1; аминогруппу или аминокарбонильную группу, каждая из которых необязательно содержит одну или две C₁-C₆ алкильные группы, которые необязательно содержат, в аминогруппе, один или несколько заместителей, выбранных из группы A3; или 5-членную ароматическую гетероциклическую группу или 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы B1; и

R²² представляет собой атом водорода, атом галогена или C₁-C₃ алкильную группу.

[8] Соединение в соответствии с пунктом [7] или его фармакологически приемлемая соль,

где NR¹⁰R¹¹ в -CONR¹⁰R¹¹ из G² в общей формуле (1) представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из следующих B1a), B2a), B4a), B5a), B7a), B8a), B9a), B10a), B11a), B13a) и B16a):

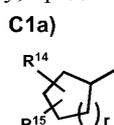


где R^{14} и R^{15} являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, нитрильную группу, карбоксильную группу, C_1 - C_6 алкильную группу, C_1 - C_6 алкилкарбонильную группу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 алкоксикарбонильную группу или галоген C_1 - C_6 алкильную группу;

R^{14} и R^{15} замещены, необязательно, в любом кольце в формуле; и

каждый из q и r имеет значение 0, 1, 2 или 3, и

$-CHR^{12}R^{13}$ из G^2 представляет собой группу, представленную следующей C1a):



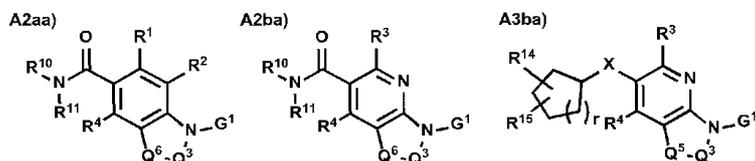
где R^{14} и R^{15} являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, нитрильную группу, карбоксильную группу, C_1 - C_6 алкильную группу, C_1 - C_6 алкилкарбонильную группу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 алкоксикарбонильную группу или галоген C_1 - C_6 алкильную группу;

R^{14} и R^{15} замещены, необязательно, в любом кольце в формуле; и

r имеет значение 0, 1, 2 или 3.

[9] Соединение в соответствии с пунктом [8] или его фармакологически приемлемая соль,

где соединение, представленное общей формулой (1), представляет собой соединение, представленное формулой, выбранной из группы, состоящей из следующих A2aa), A2ba) и A3ba):



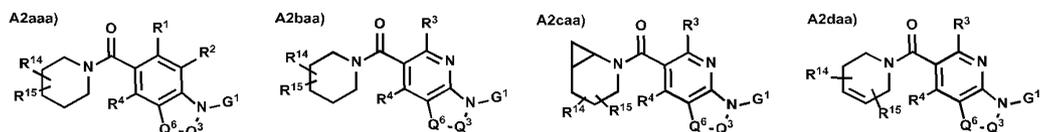
где Q^6 представляет собой простую связь, метиленовую группу, атом кислорода, метиленоксигруппу или NR^7 группу;

Q^3 представляет собой $-(CH_2)_m-(CR^5R^6)_n-(CH_2)_p-$;

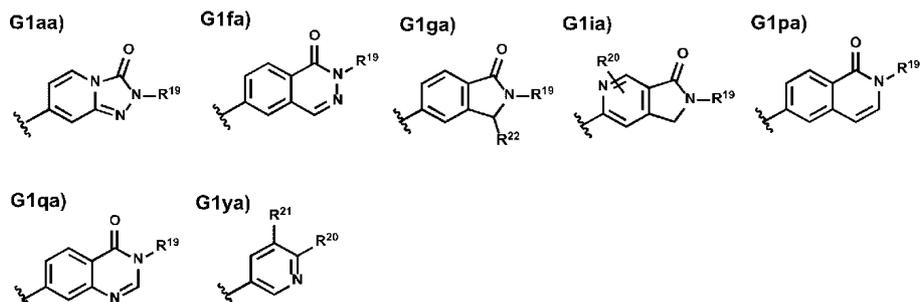
R^5 и R^6 являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена, C_1 - C_3 алкильную группу, C_1 - C_3 алкоксигруппу или галоген C_1 - C_3 алкильную группу; и каждый из m , n и p имеет значение 0, 1 или 2, и $m+n+p$ представляет собой целое число от 2 до 5.

[10] Соединение в соответствии с пунктом [9] или его фармакологически приемлемая соль,

где соединение, представленное общей формулой (1), представляет собой соединение, представленное формулой, выбранной из группы, состоящей из следующих A2aaa), A2baa), A2caa) и A2daa):



где G^1 представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из следующих G1aa), G1fa), G1ga), G1ia), G1pa), G1qa) и G1ya):



Q^3 представляет собой $-(CH_2)_m-(CR^5R^6)_n-(CH_2)_p-$;

Q^6 представляет собой простую связь, метиленовую группу, атом кислорода или NR^7 группу;

R^1 и R^2 являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена или C_1 - C_3 алкильную группу;

R^3 представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 алкильную группу;

R^4 представляет собой атом водорода, атом галогена или C_1 - C_3 алкильную группу;

R^{14} и R^{15} являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом фтора, атом хлора, C_1 - C_3 алкильную группу или галоген C_1 - C_3 алкильную группу;

R^5 и R^6 являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена или C_1 - C_3 алкильную группу;

R^{19} представляет собой атом водорода, C_1 - C_3 алкильную группу, C_3 - C_8 циклоалкильную группу, гидроксил C_1 - C_6 алкильную группу, C_1 - C_6 -алкокси C_1 - C_3 алкильную группу, C_1 - C_6 алкоксикарбонил C_1 - C_3 алкильную группу или 3-8-членную гетероциклоалкил C_1 - C_3 алкильную группу;

R^{20} представляет собой атом водорода, атом галогена, нитрильную группу, карбоксильную группу, формильную группу, гидроксид C_1 - C_6 алкильную группу, C_1 - C_6 алкоксикарбонильную группу или аминокарбонильную группу, необязательно содержащую одну или две C_1 - C_6 алкильные группы;

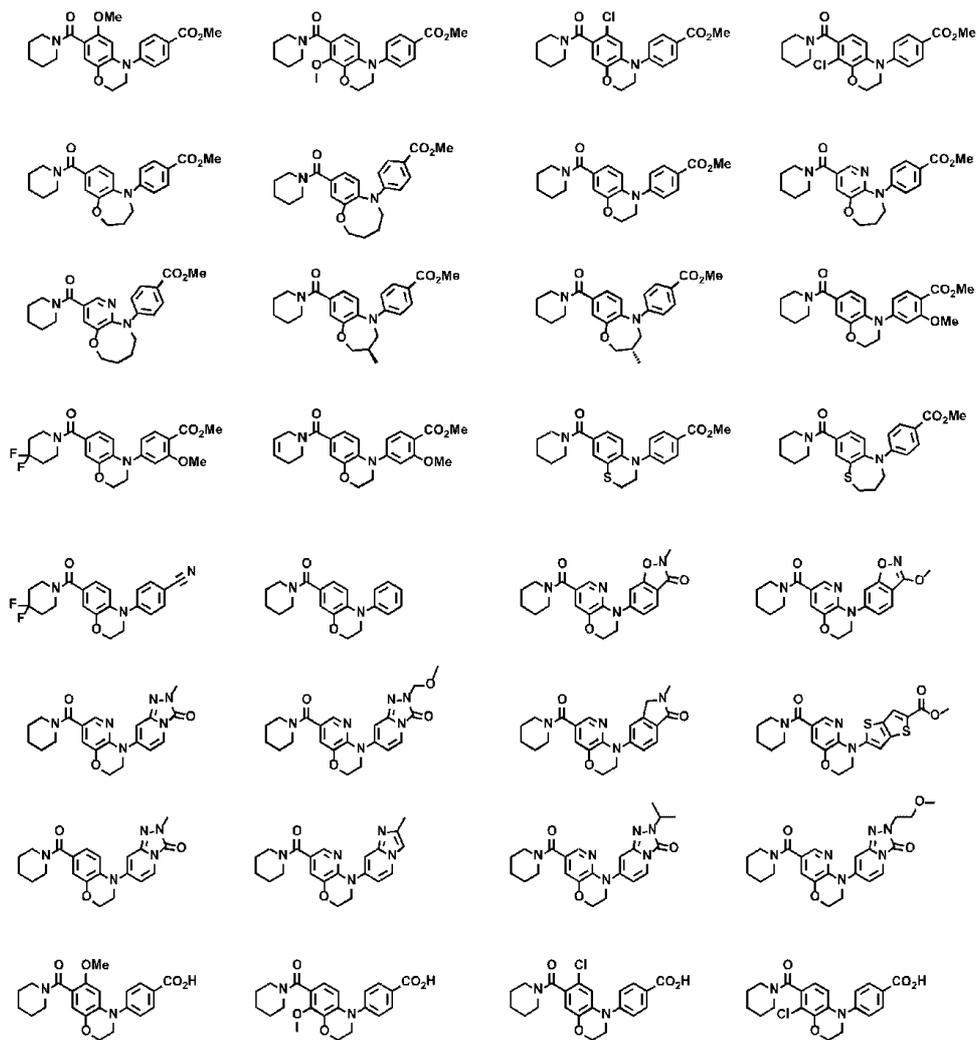
R^{21} представляет собой атом водорода или атом галогена;

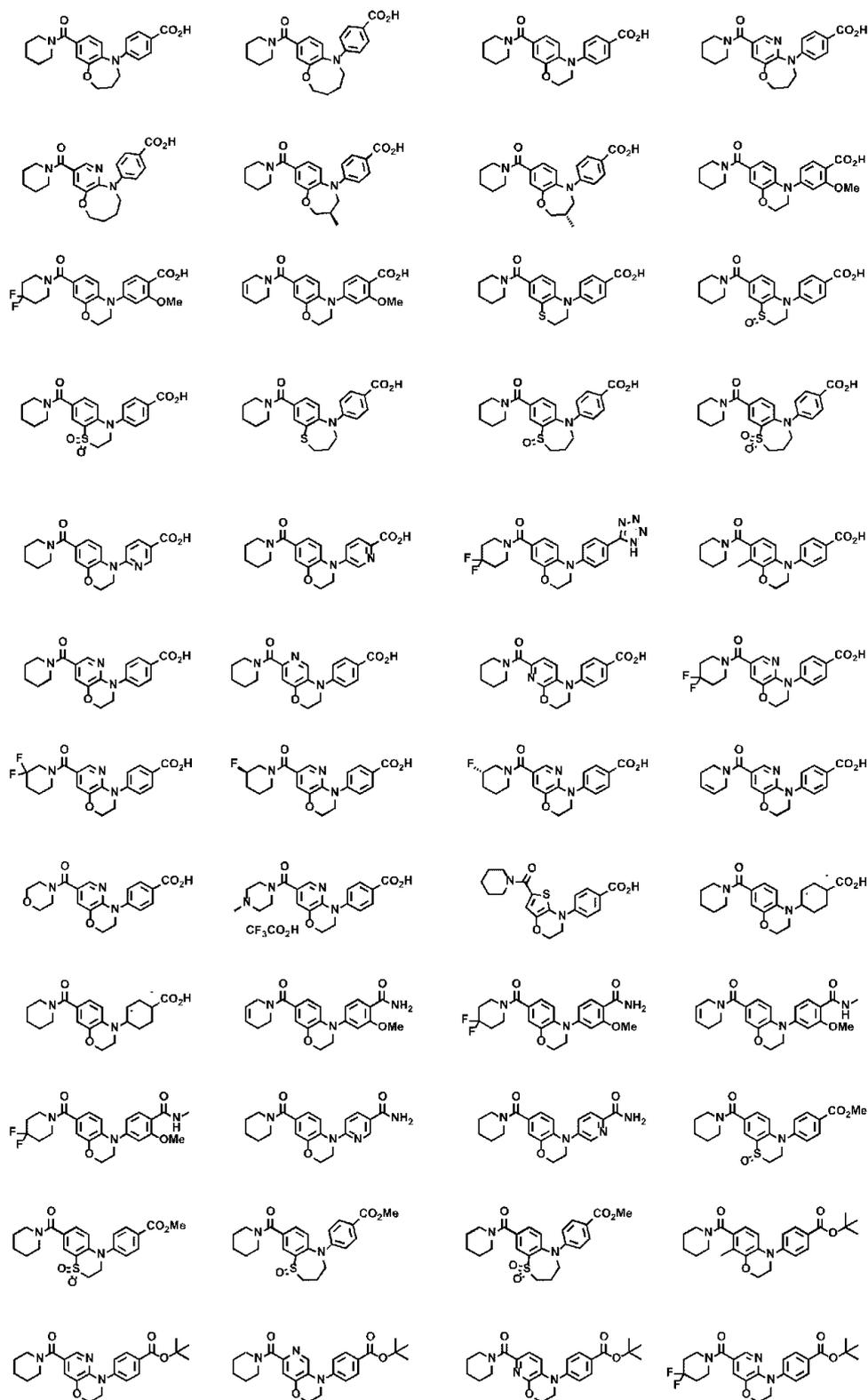
R^{22} представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 алкильную группу; и

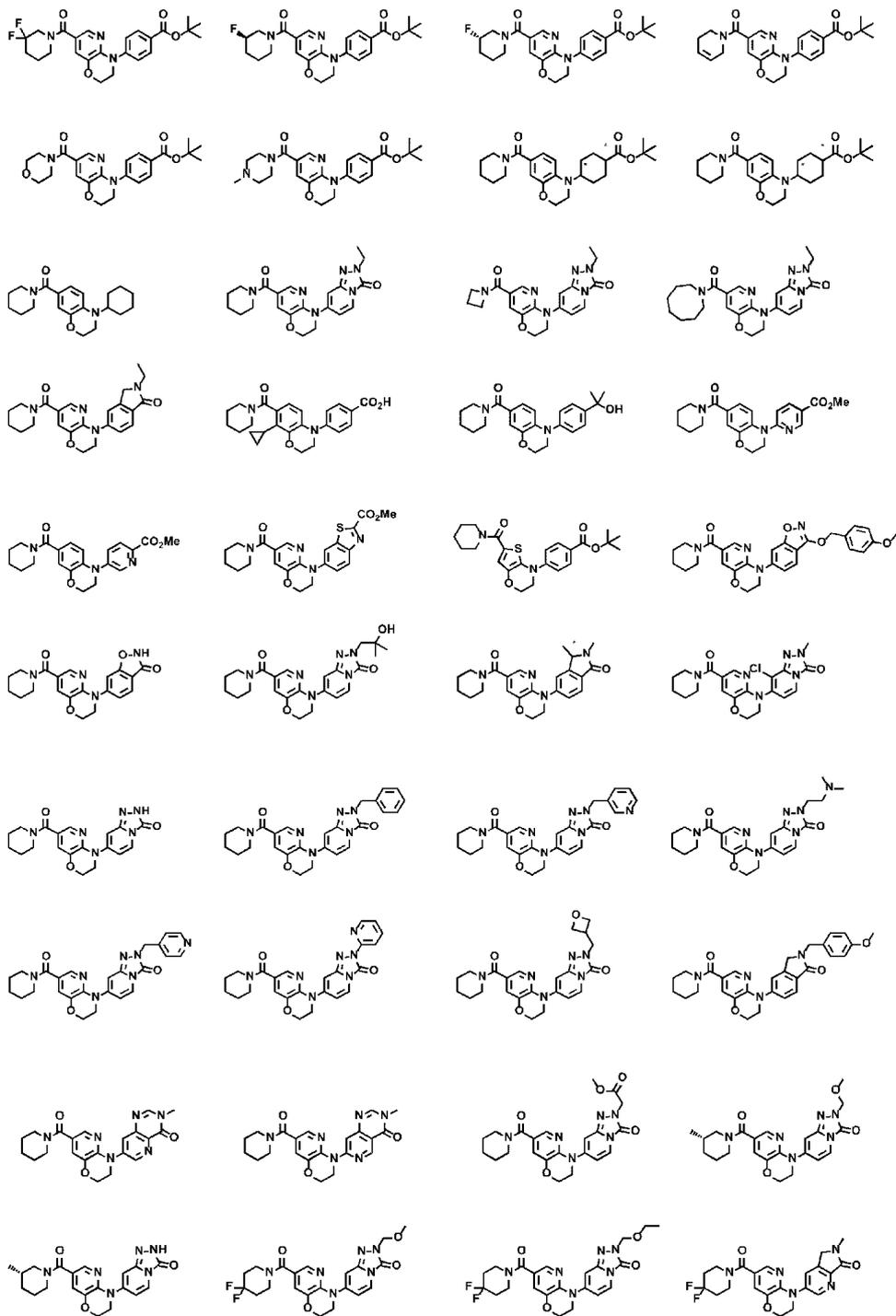
каждый из m , n и p имеет значение 0, 1 или 2, и $m+n+p$ представляет собой целое число от 2 до 5.

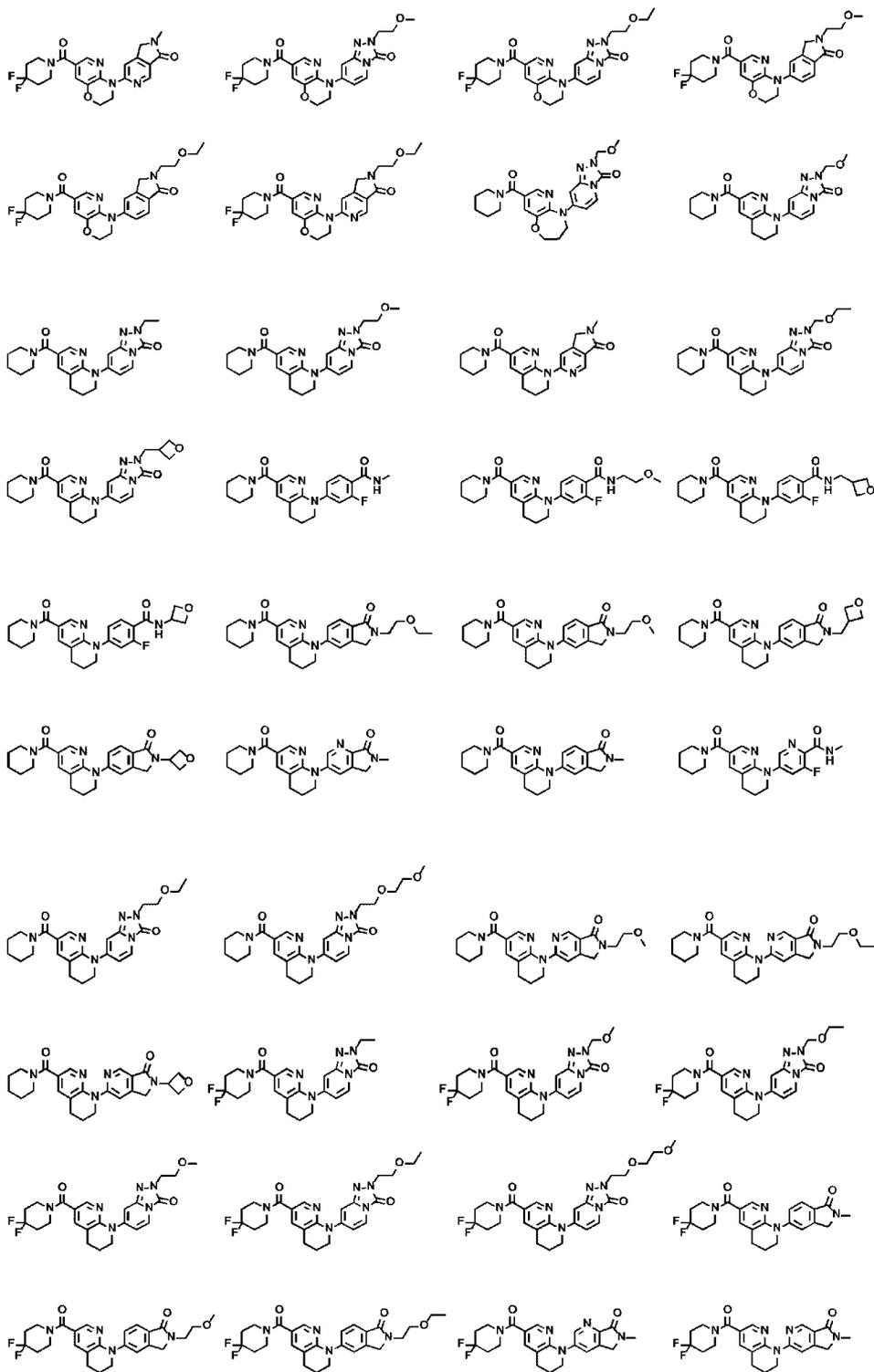
[11] Соединение в соответствии с пунктом [1] или его фармакологически приемлемая соль,

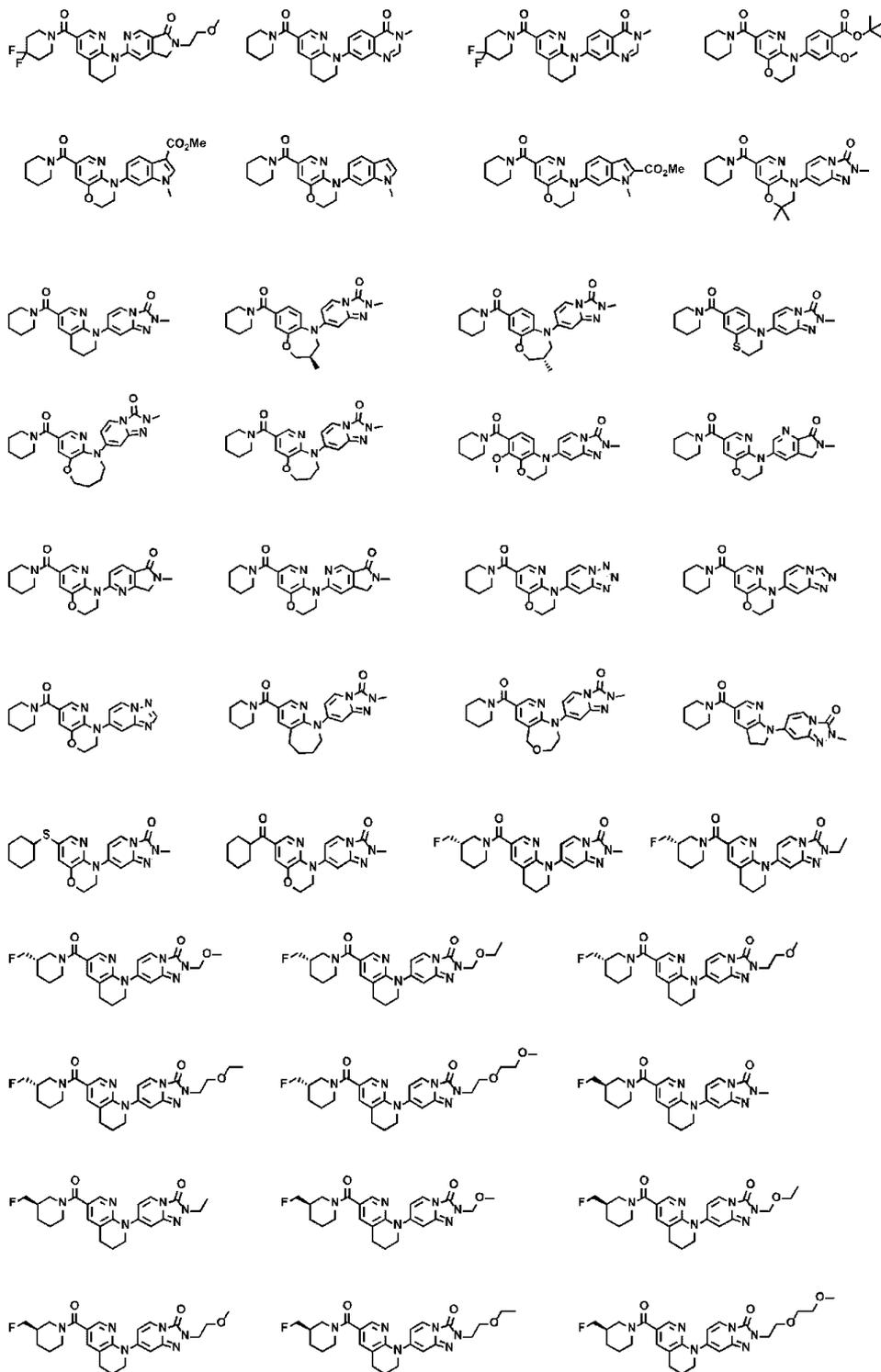
где соединение, представленное общей формулой (1), представляет собой соединение, имеющее структуру, выбранную из следующих структур:

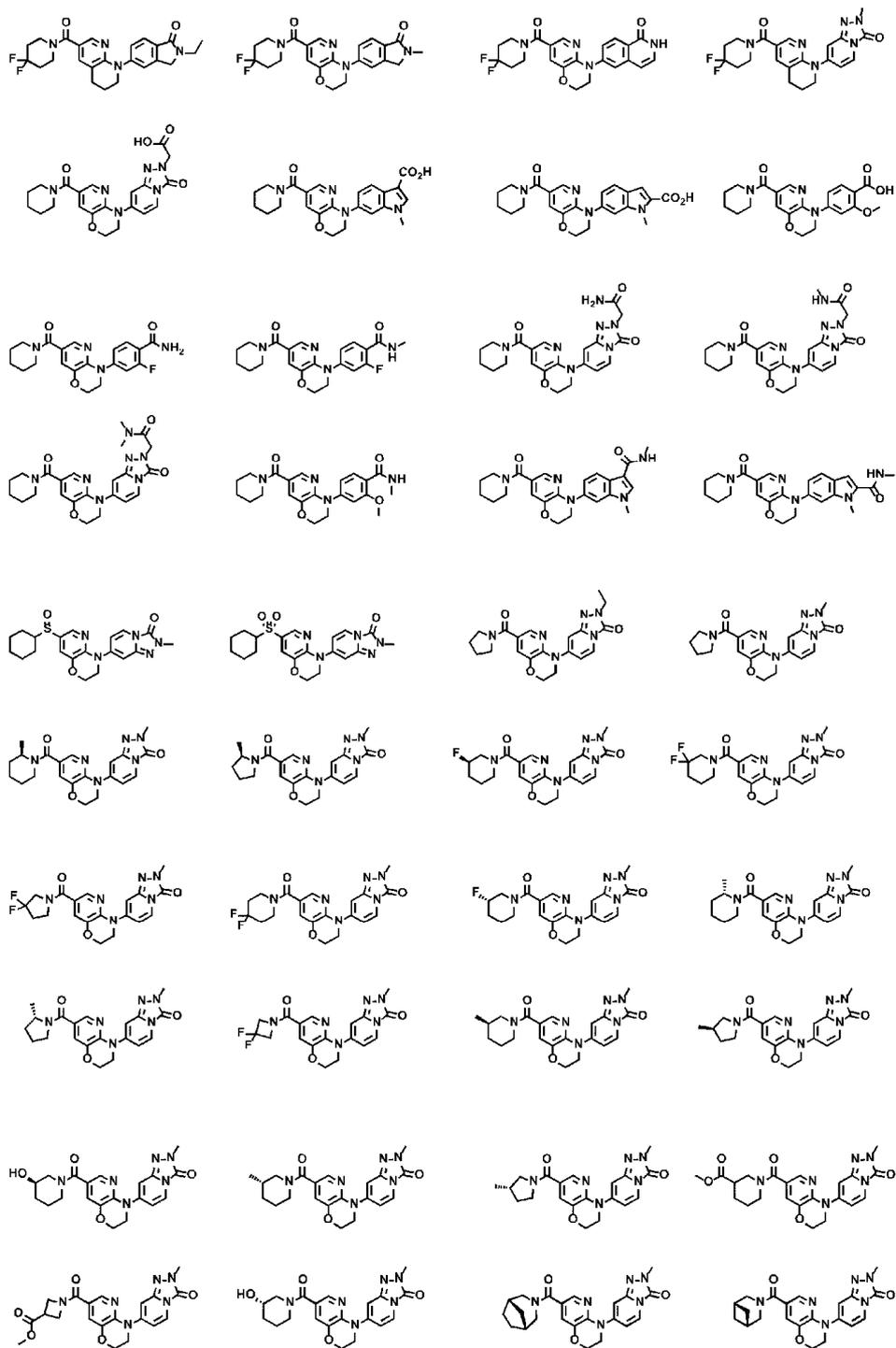


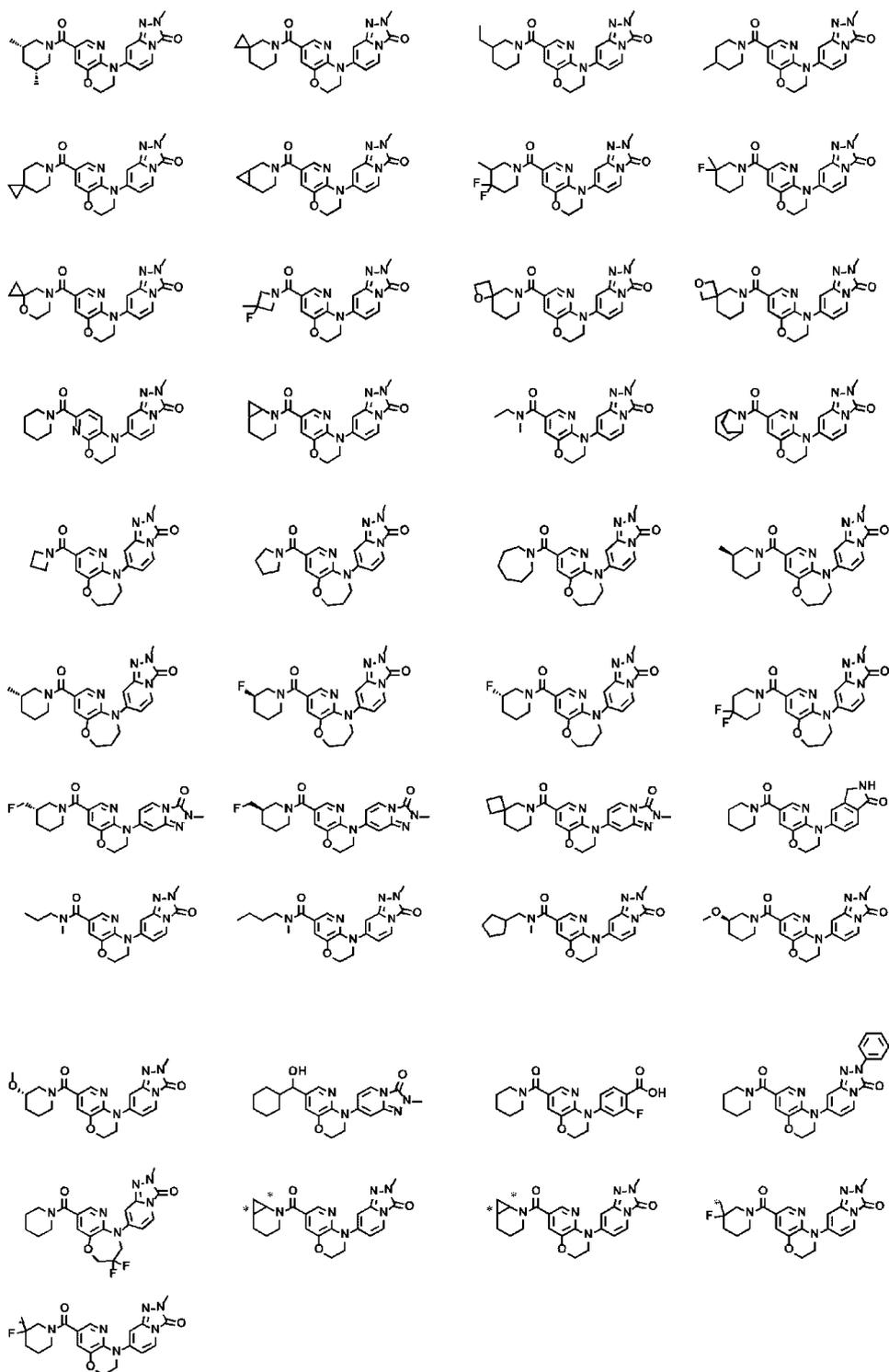


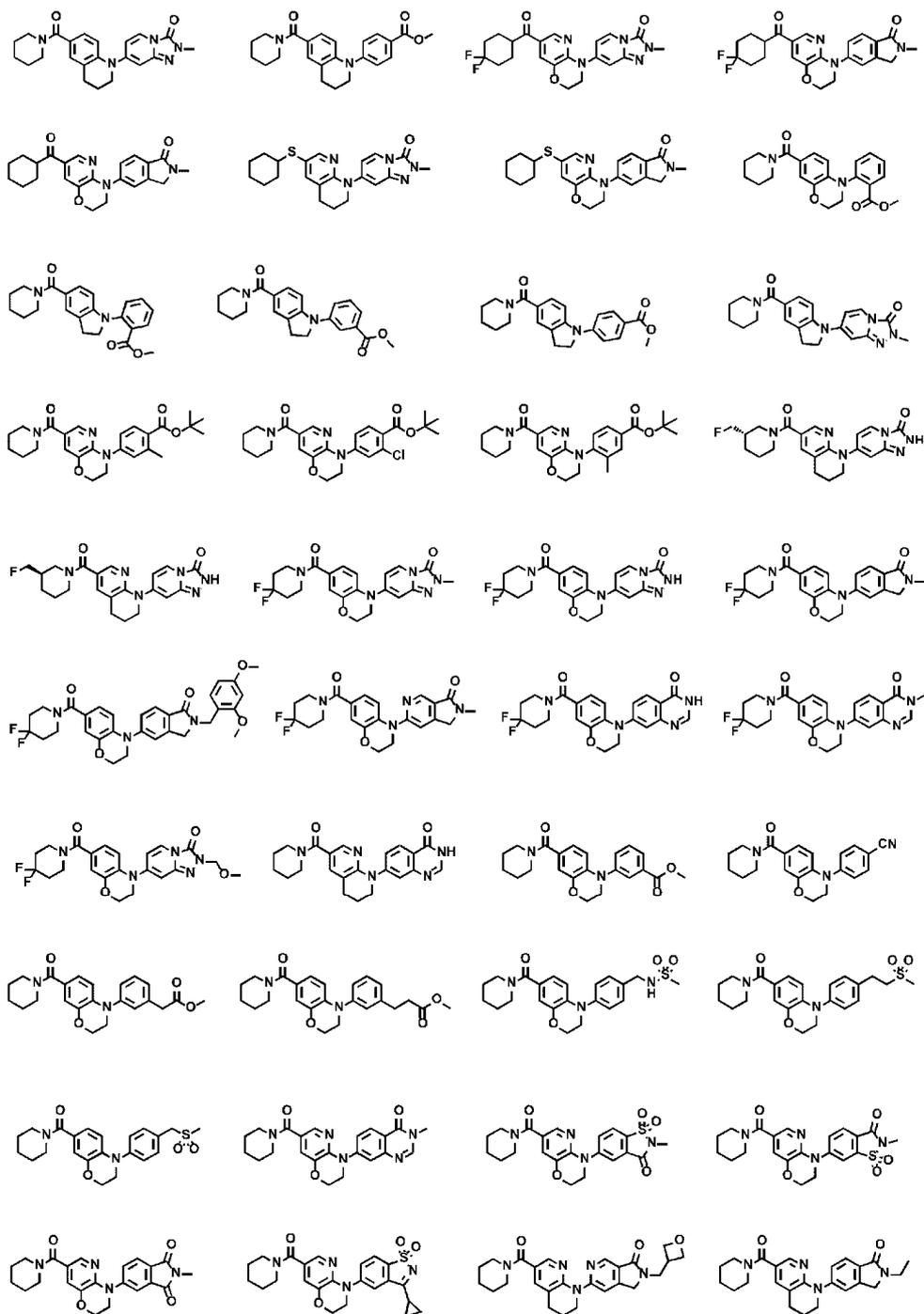


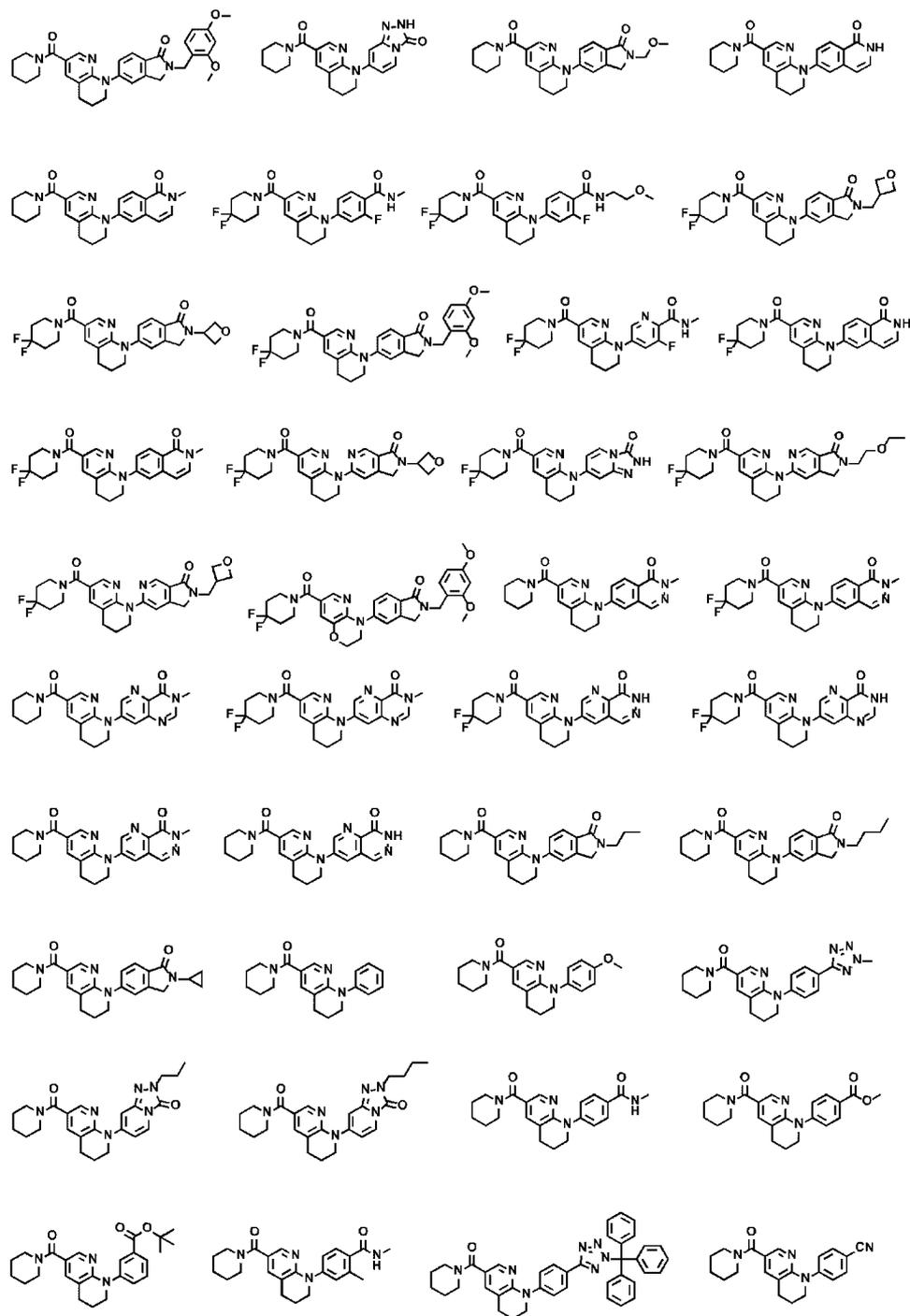


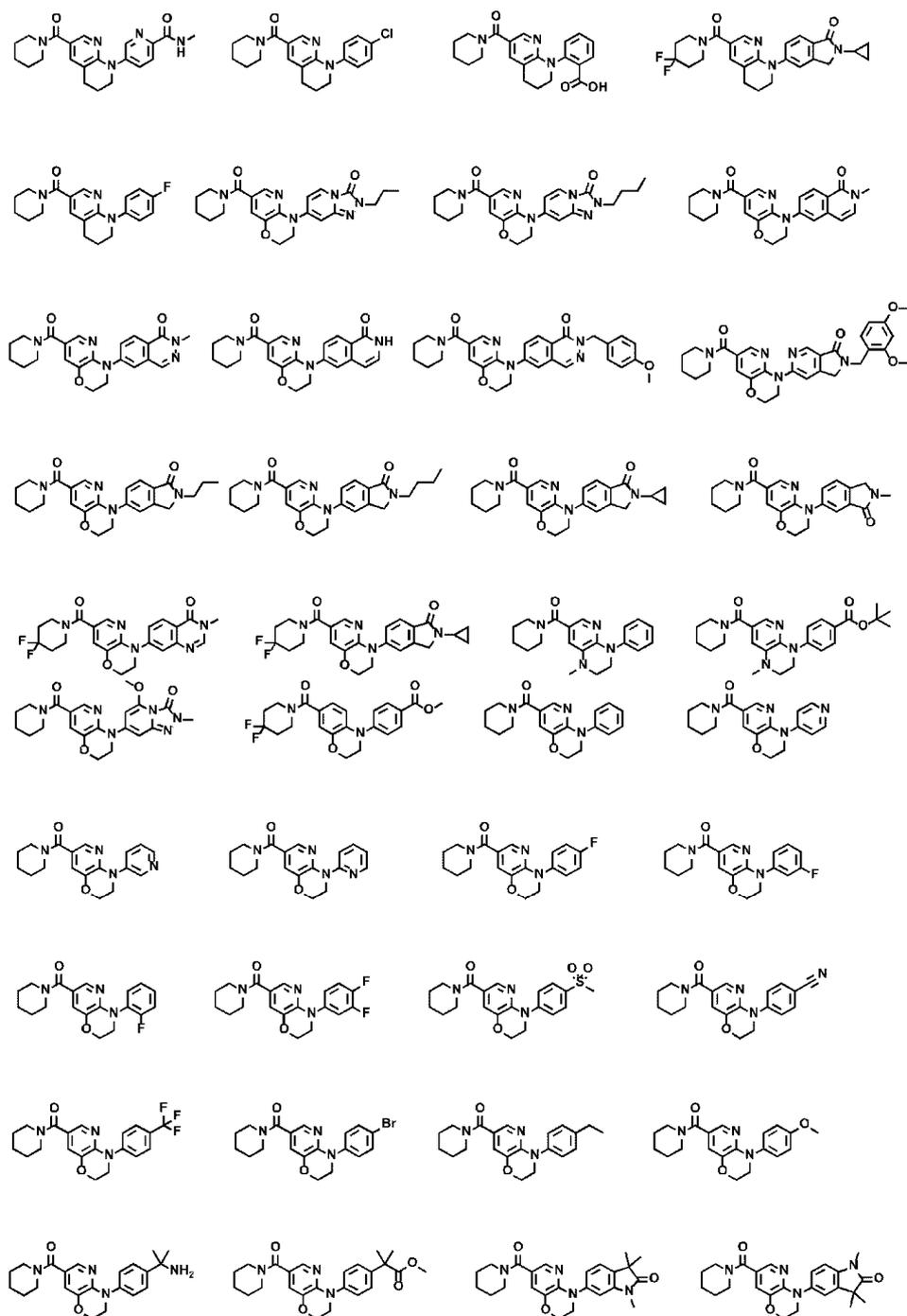


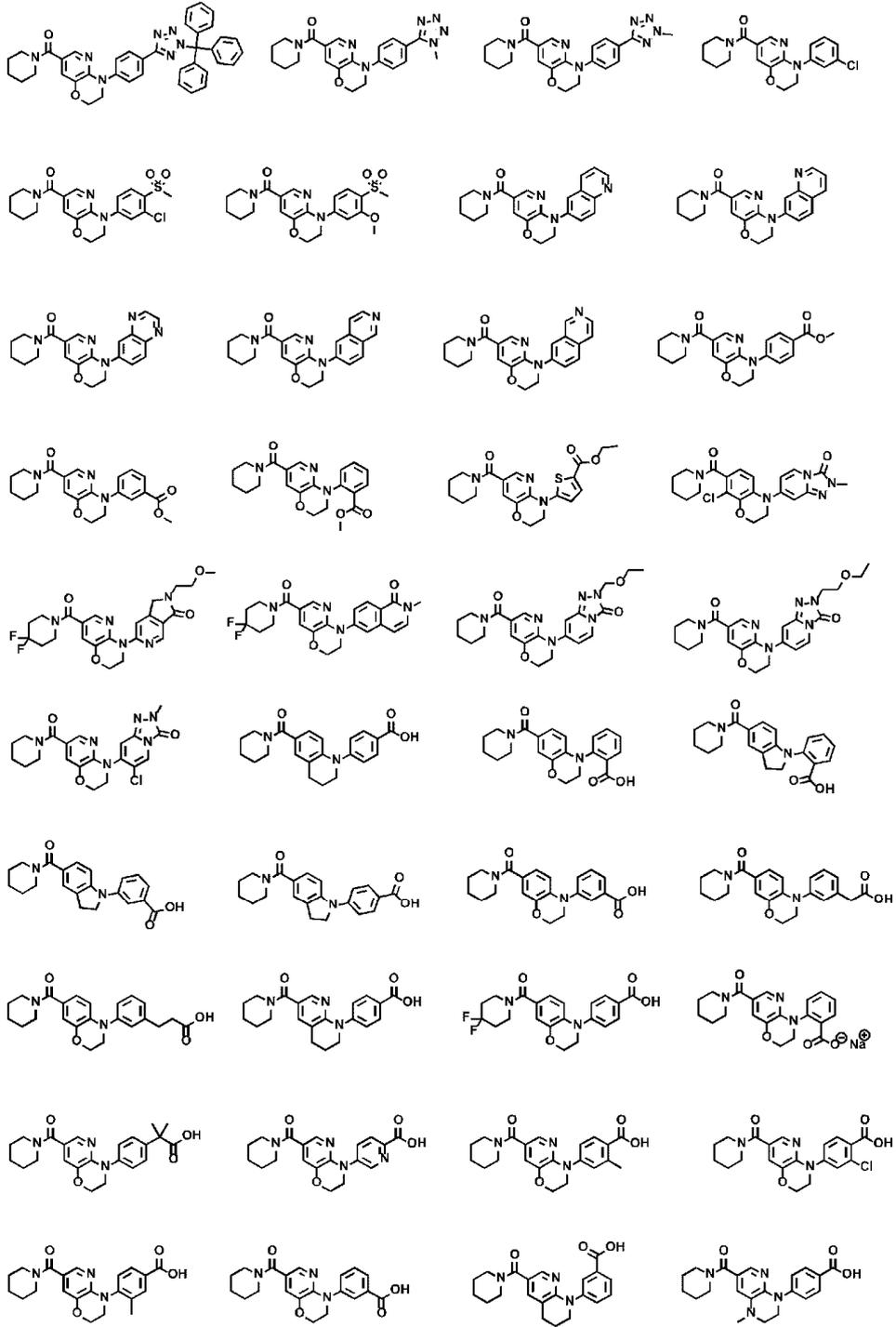


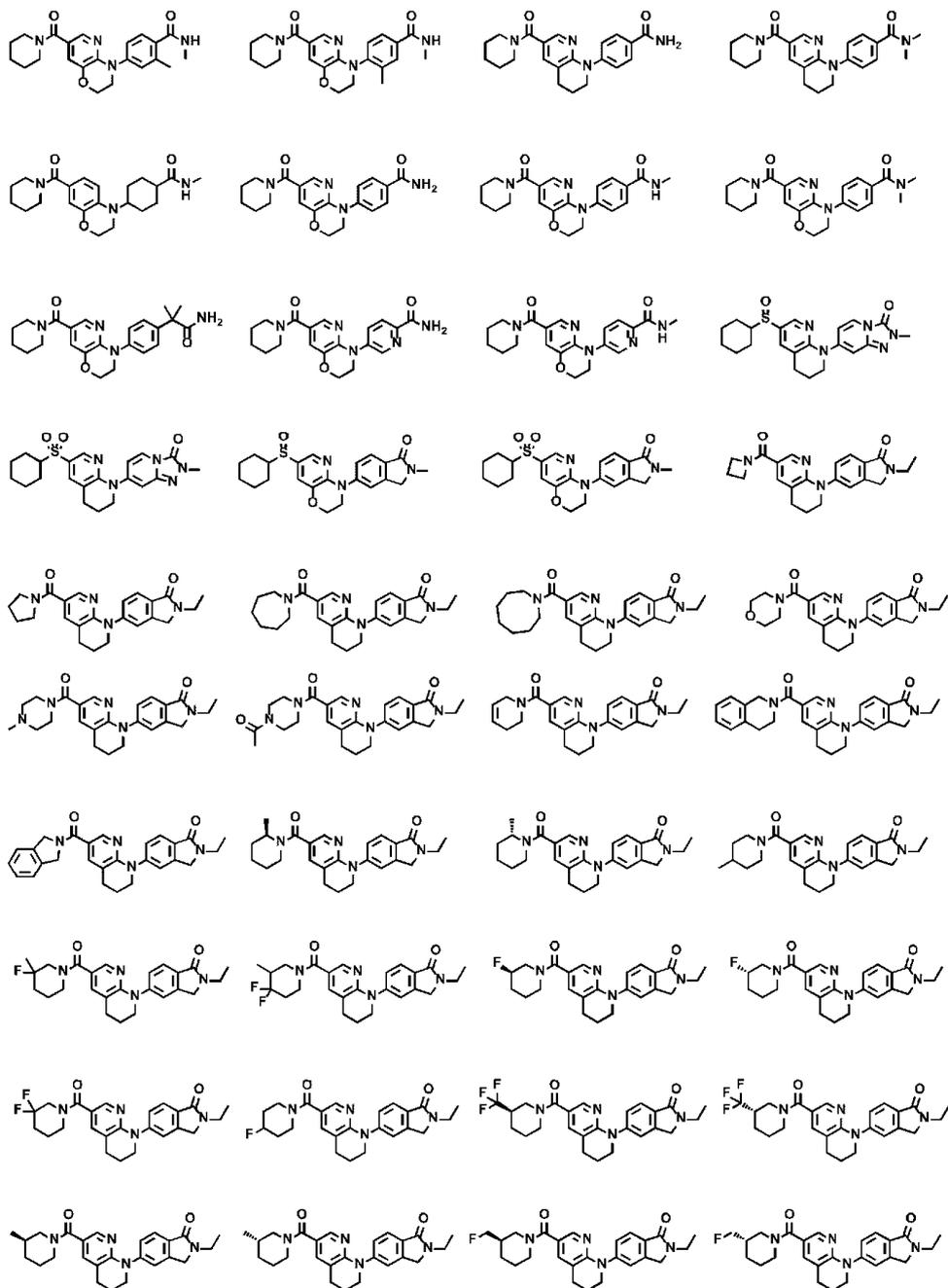


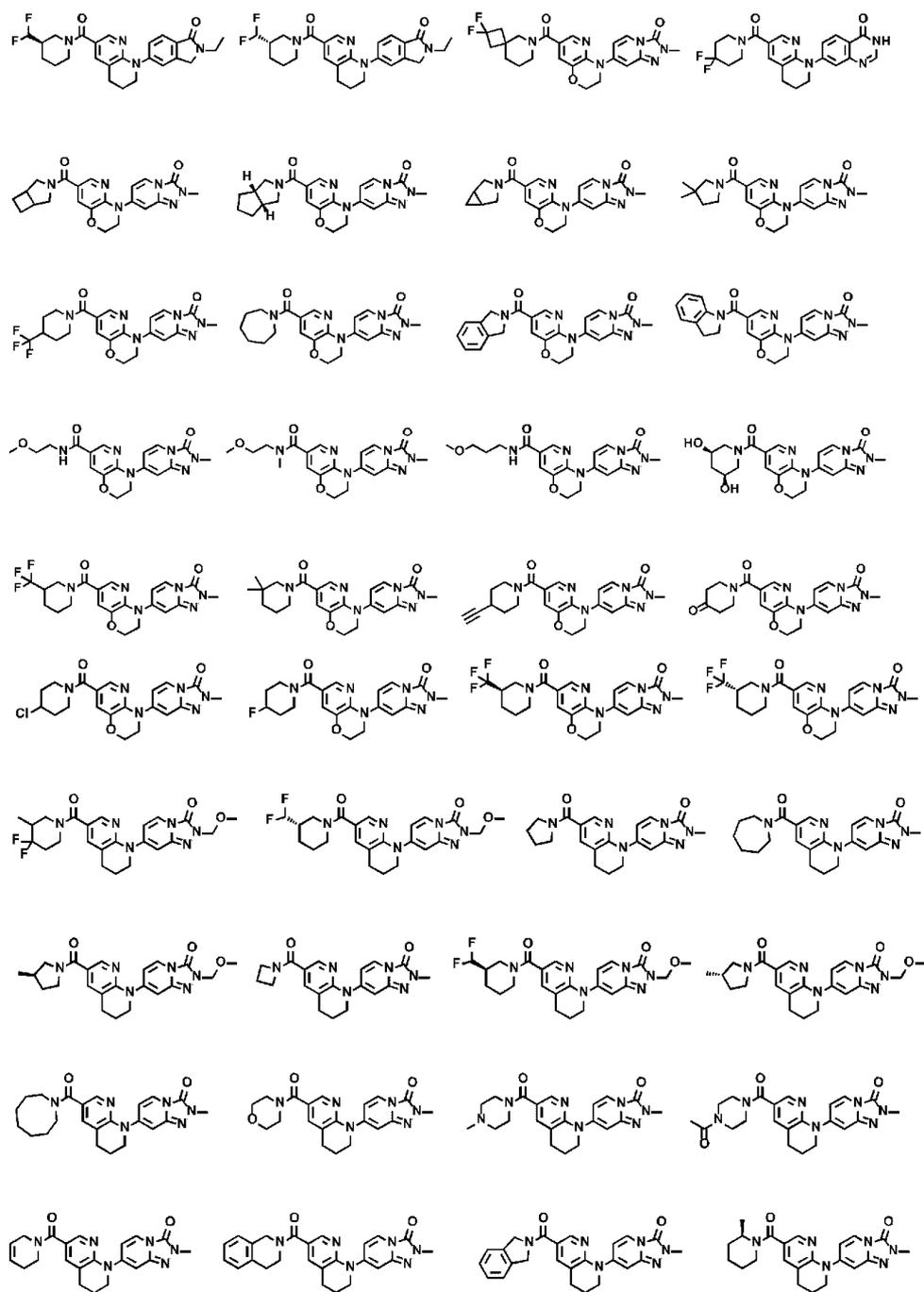


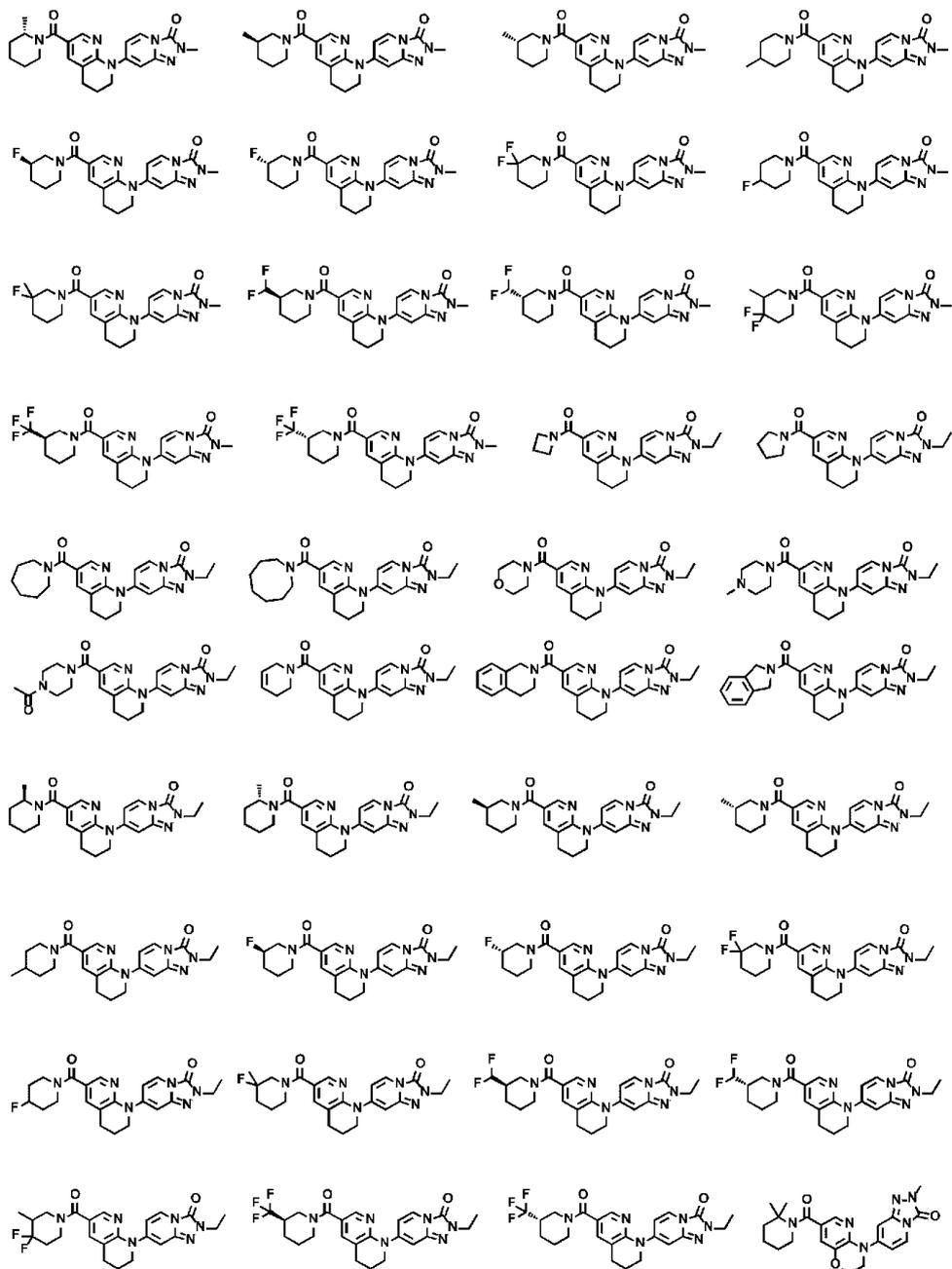


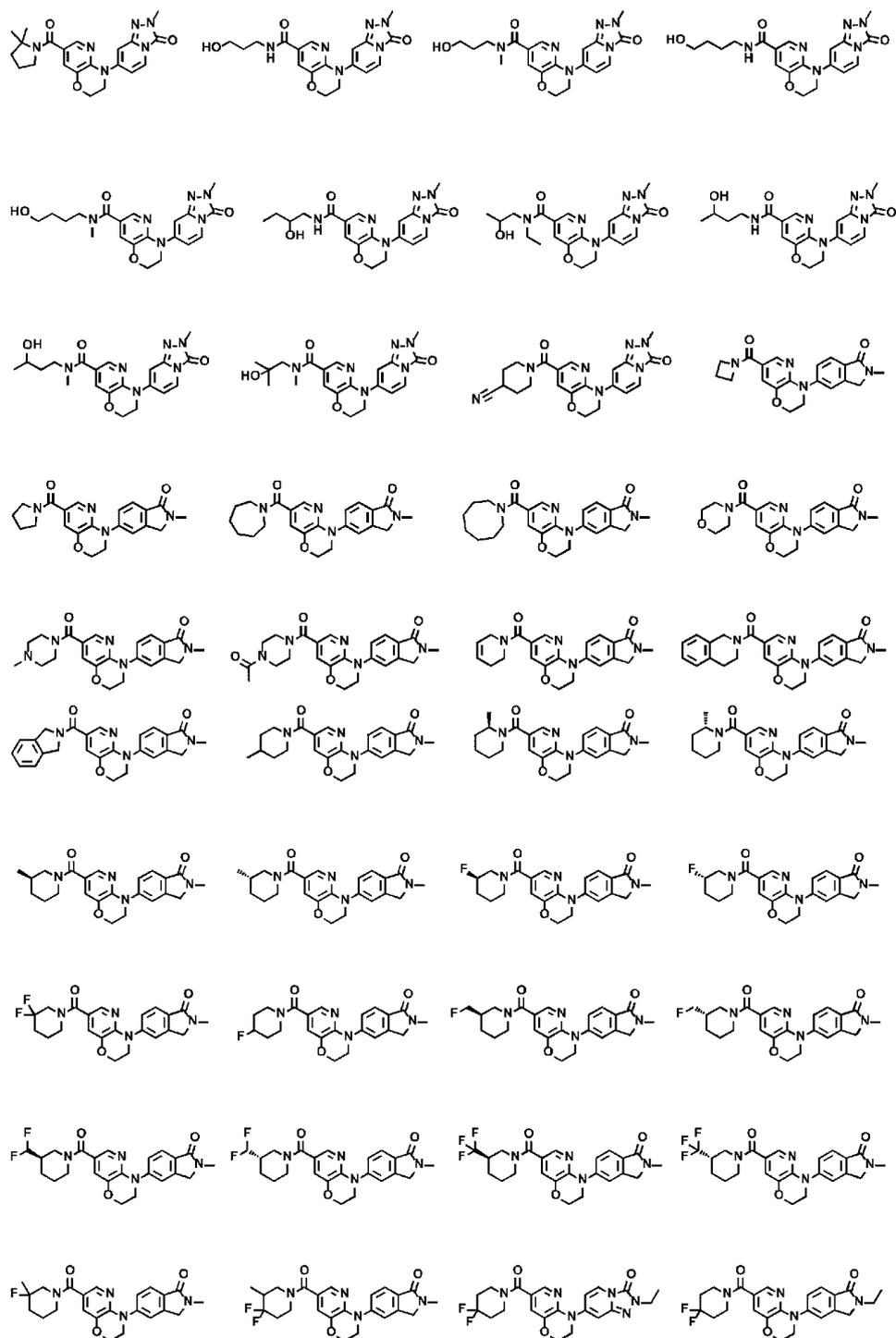


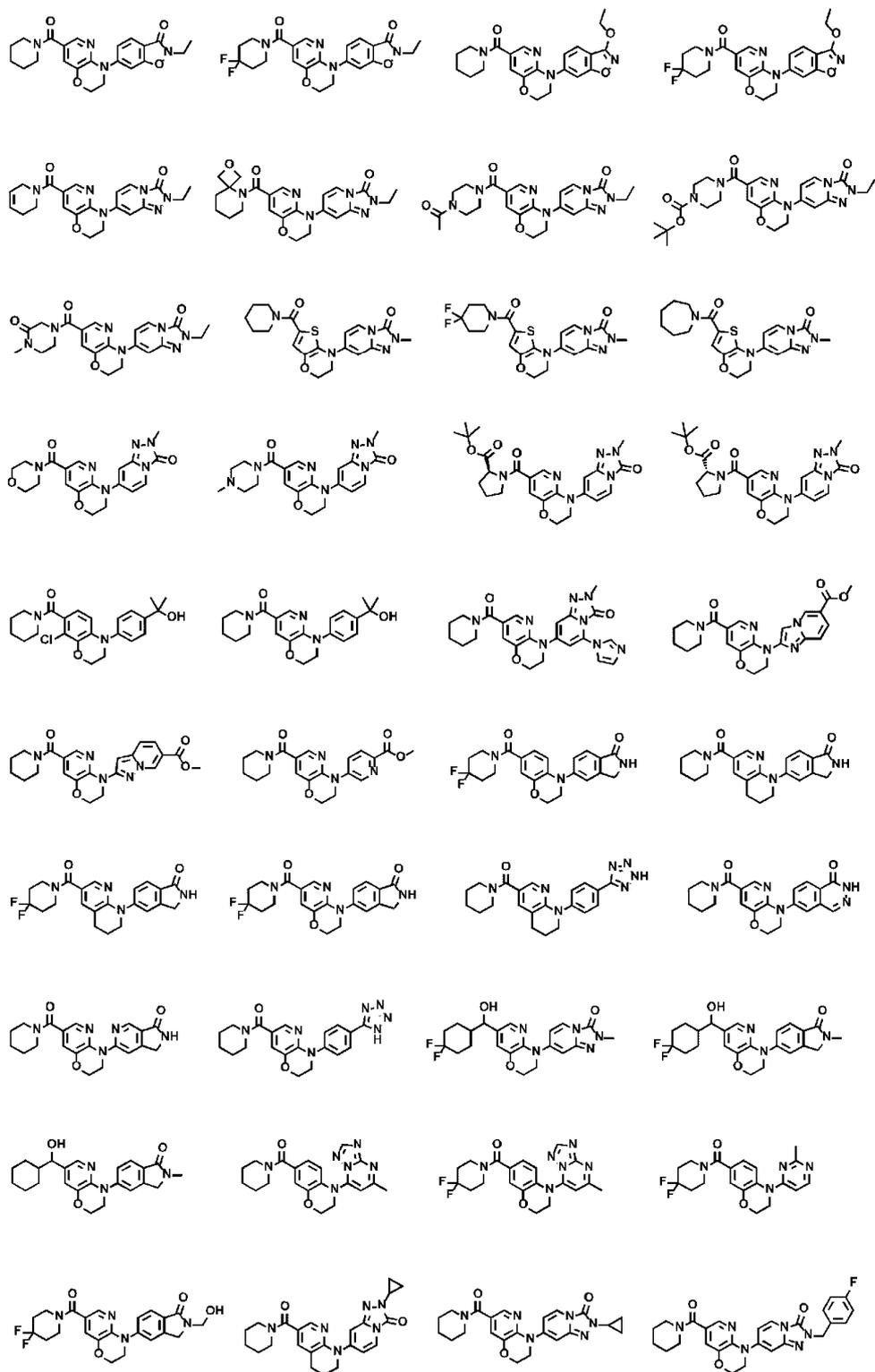


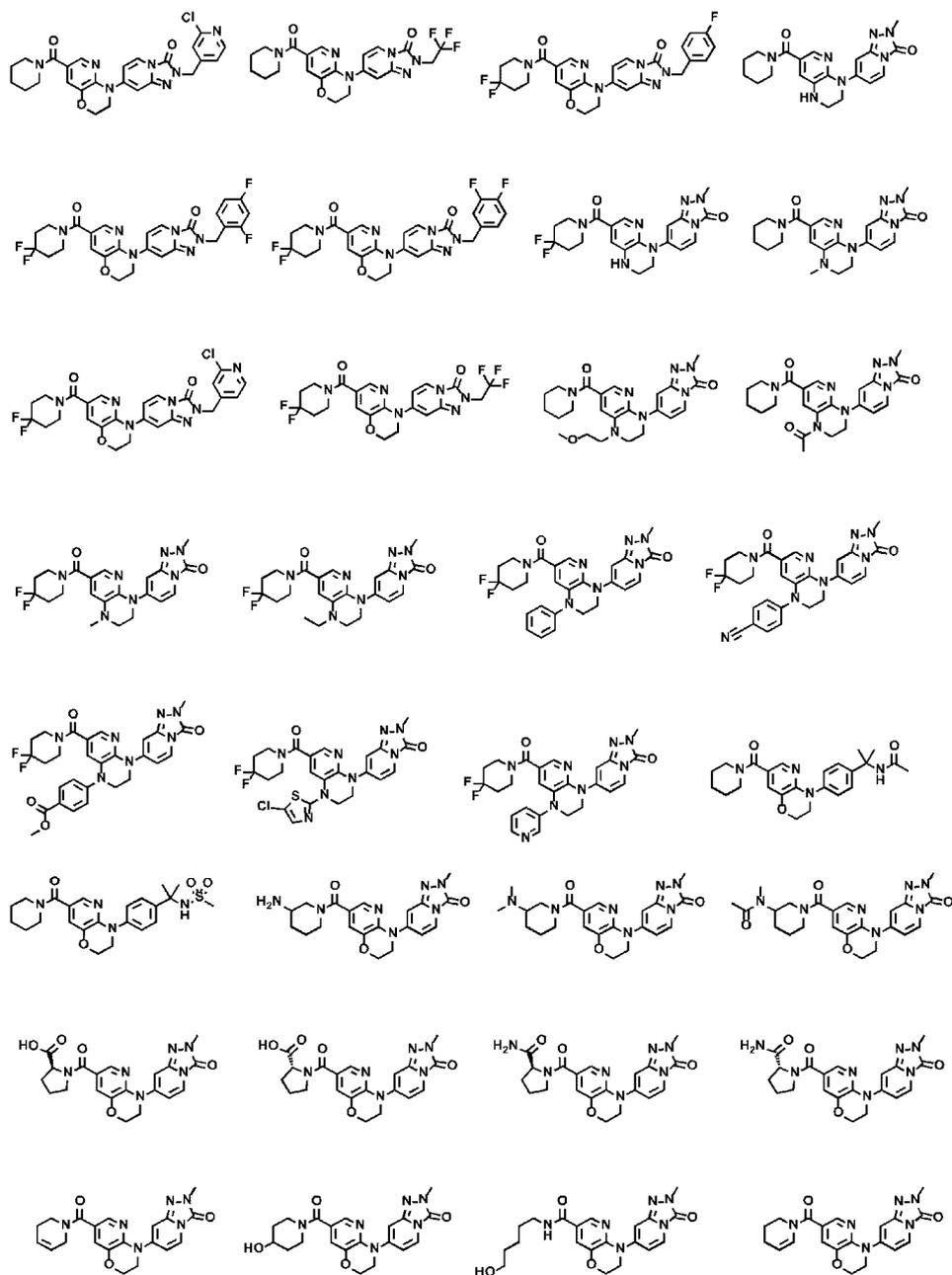












[12] Лекарственное средство, включающее в качестве активного ингредиента соединение в соответствии с любым из пунктов [1]-[11] или его фармакологически приемлемую соль.

[13] Ингибитор 15-PGDH, включающий в качестве активного ингредиента соединение в соответствии с любым из пунктов [1]-[11] или его фармакологически приемлемую соль.

[14] Способ лечения или профилактики одного, двух или более из фиброза (такого как фиброз легких (идиопатический легочный фиброз и т.п.), фиброз печени, фиброз почки, фиброз миокарда, склеродерма и фиброз костного мозга), воспалительных заболеваний (таких как хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), острое повреждение легких, сепсис, обострение астмы и легочного заболевания, воспалительное заболевание кишечника (такое как язвенный колит и болезнь Крона), пептическая язва (такая как NSAID-индуцированная язва), аутовоспалительные заболевания (такие как болезнь Бехчета), синдром васкулита, острое поражение печени, острое поражение почки, неалкогольная жировая дистрофия печени (NASH), атопический дерматит, псориаз, интерстициальный цистит, синдром простатита (такой как хронический простатит/хронический синдром тазовой боли)), сердечно-сосудистых заболеваний (таких как легочная гипертензия, стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническое заболевание почек, почечная недостаточность, церебральный инсульт и нарушение периферического кровообращения), ран (таких как диабетическая язва, ожог, пролежневая язва, острое повреждение слизистой оболочки, включая синдром Стивенса-Джонсона, повреждение слизистой оболочки (такое как мукозит или стоматит), связанное с противораковым химиотера-

пептическим средством, в основном таким как алкилирующее средство, ингибитор синтеза ДНК, ингибитор ДНК-гиразы или антимаетаболит, клеточной или гуморальной иммунотерапией или радиоактивным излучением или болезнью трансплантат против хозяина), аутоиммунных заболеваний (таких как рассеянный склероз или ревматоидный артрит), болезни трансплантат против хозяина (GVHD), роста волос, остеопороза, ушных заболеваний (таких как потеря слуха, шум в ушах, головокружение и нарушение равновесия), глазных заболеваний (таких как глаукома и синдром сухого глаза), диабета, гипоактивного мочевого пузыря, нейтропении, стимулирования приживления при трансплантации стволовых клеток или костного мозга или трансплантации органа, нейродегенеза и гибели нервных клеток (например, психоневрологического заболевания, невротии, нейротоксического заболевания, невропатической боли и нейродегенеративного заболевания), мышечной регенерации (например, при мышечной атрофии, мышечной дистрофии и повреждении мышц) и созревания шейки матки, включающий введение соединения в соответствии с любым из пунктов [1]-[11] или его фармакологически приемлемой соли.

[15] Применение соединения в соответствии с любым из пунктов [1]-[11] или его фармакологически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или профилактики одного, двух или более из фиброза (такого как фиброз легких (идиопатический легочный фиброз и т.п.), фиброз печени, фиброз почки, фиброз миокарда, склеродерма и фиброз костного мозга), воспалительных заболеваний (таких как хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), острое повреждение легких, сепсис, обострение астмы и легочного заболевания, воспалительное заболевание кишечника (такое как язвенный колит и болезнь Крона), пептическая язва (такая как NSAID-индуцированная язва), аутовоспалительные заболевания (такие как болезнь Бехчета), синдром васкулита, острое поражение печени, острое поражение почки, неалкогольная жировая дистрофия печени (NASH), атопический дерматит, псориаз, интерстициальный цистит, синдром простатита (такой как хронический простатит/хронический синдром тазовой боли)), сердечно-сосудистых заболеваний (таких как легочная гипертензия, стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническое заболевание почек, почечная недостаточность, церебральный инсульт и нарушение периферического кровообращения), ран (таких как диабетическая язва, ожог, пролежневая язва, острое повреждение слизистой оболочки, включая синдром Стивенса-Джонсона, повреждение слизистой оболочки (такое как мукозит или стоматит), связанное с противораковым химиотерапевтическим средством, в основном таким как алкилирующее средство, ингибитор синтеза ДНК, ингибитор ДНК-гиразы или антимаетаболит, клеточной или гуморальной иммунотерапией или радиоактивным излучением или болезнью трансплантат против хозяина), аутоиммунных заболеваний (таких как рассеянный склероз или ревматоидный артрит), болезни трансплантат против хозяина (GVHD), роста волос, остеопороза, ушных заболеваний (таких как потеря слуха, шум в ушах, головокружение и нарушение равновесия), глазных заболеваний (таких как глаукома и синдром сухого глаза), диабета, гипоактивного мочевого пузыря, нейтропении, стимулирования приживления при трансплантации стволовых клеток или костного мозга или трансплантации органа, нейрогенеза и гибели нервных клеток (например, психоневрологического заболевания, невротии, нейротоксического заболевания, невропатической боли и нейродегенеративного заболевания), мышечной регенерации (например, при мышечной атрофии, мышечной дистрофии и повреждении мышц) и созревания шейки матки.

[16] Фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с любым из пунктов [1]-[11] или фармакологически приемлемую соль и фармакологически приемлемый носитель, для применения в лечении или профилактике одного, двух или более из фиброза (такого как фиброз легких (идиопатический легочный фиброз и т.п.), фиброз печени, фиброз почки, фиброз миокарда, склеродерма и фиброз костного мозга), воспалительных заболеваний (таких как хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), острое повреждение легких, сепсис, обострение астмы и легочного заболевания, воспалительное заболевание кишечника (такое как язвенный колит и болезнь Крона), пептическая язва (такая как NSAID-индуцированная язва), аутовоспалительные заболевания (такие как болезнь Бехчета), синдром васкулита, острое поражение печени, острое поражение почки, неалкогольная жировая дистрофия печени (NASH), атопический дерматит, псориаз, интерстициальный цистит, синдром простатита (такой как хронический простатит/хронический синдром тазовой боли)), сердечно-сосудистых заболеваний (таких как легочная гипертензия, стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническое заболевание почек, почечная недостаточность, церебральный инсульт и нарушение периферического кровообращения), ран (таких как диабетическая язва, ожог, пролежневая язва, острое повреждение слизистой оболочки, включая синдром Стивенса-Джонсона, повреждение слизистой оболочки (такое как мукозит или стоматит), связанное с противораковым химиотерапевтическим средством, в основном таким как алкилирующее средство, ингибитор синтеза ДНК, ингибитор ДНК-гиразы или антимаетаболит, клеточной или гуморальной иммунотерапией или радиоактивным излучением или болезнью трансплантат против хозяина), аутоиммунных заболеваний (таких как рассеянный склероз или ревматоидный артрит), болезни трансплантат против хозяина (GVHD), роста волос, остеопороза, ушных заболеваний (таких как потеря слуха, шум в ушах, головокружение и нарушение равновесия), глазных заболеваний (таких как глаукома и синдром сухого глаза), диабета, гипоактивного мочевого пузыря, нейтропении, стимулирования приживления при трансплантации стволовых клеток или костного мозга или трансплантации органа, нейрогенеза и гибели нервных клеток (например, психоневроло-

гического заболевания, невропатии, нейротоксического заболевания, невропатической боли и нейродегенеративного заболевания), мышечной регенерации (например, при мышечной атрофии, мышечной дистрофии и повреждении мышц) и созревания шейки матки.

Описание варианта осуществления.

Далее описаны термины, используемые в изобретении.

Термин " C_n-C_m " в контексте настоящей заявки означает количество атомов углерода от n до m , и n и m соответственно представляют собой независимые натуральные числа, и m имеет значение, которое больше, чем значение n . Например, " C_1-C_6 " означает количество атомов углерода от 1 до 6.

Термин "атом галогена" в контексте настоящей заявки означает атом фтора, атом хлора, атом брома или атом иода. Предпочтительно он представляет собой атом фтора или атом хлора.

Термин "5-членная ароматическая гетероциклическая группа" в контексте настоящей заявки означает 5-членную ароматическую гетероциклическую группу, содержащую, в кольце, от 1 до 4 атомов, выбранных из атома серы, атома кислорода и атома азота. Примеры 5-членной ароматической гетероциклической группы включают фурильную группу, тиенильную группу, пиррольную группу, азепинильную группу, пирозольную группу, имидазольную группу, оксазольную группу, изоксазольную группу, тиазольную группу, изотиазольную группу, 1,2,3-оксадиазольную группу, триазольную группу, тетразольную группу и тиадиазольную группу.

Термин "6-членная ароматическая гетероциклическая группа" в контексте настоящей заявки означает 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, содержащую, в кольце, от 1 до 4 атомов азота. Примеры 6-членной ароматической гетероциклической группы включают пиридинильную группу, пиримидинильную группу, пиримидинильную группу и пиримидинильную группу.

Термин "конденсированная гетероциклическая группа, содержащая 8-10 кольцевых атомов" означает конденсированную ароматическую кольцевую группу или неароматическую кольцевую группу, которая содержит 8-10 составляющих кольцо атомов, содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из атома серы, атома кислорода и атома азота в качестве составляющих кольцо атомов, необязательно содержит от 1 до 5 двойных связей в кольце и необязательно содержит от 1 до 3 оксогрупп в качестве заместителя кольца (за исключением 6,7-дигидро-4H-тиазоло[5,4-с]пиридинового кольца). Примеры конденсированной гетероциклической группы, содержащей 8-10 кольцевых атомов, включают тиенотиофенильную группу, тиенофуранильную группу, тиеноимидазольную группу, бензофуранильную группу, изобензофуранильную группу, бензоксазольную группу, бензоизоксазольную группу, бензотиазольную группу, бензоизотиазольную группу, бензоимидазольную группу, бензотиофенильную группу, индолинильную группу, изоиндолинильную группу, индазольную группу, тиазолпиридинильную группу, оксазолпиримидинильную группу, тетрагидробензотиофенильную группу, тетрагидробензофуранильную группу, дигидробензоксазольную группу, имидазо[1,2-а]пиридинильную группу, 3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридинильную группу, 3-оксо-2,3-дигидробензо[д]изоксазольную группу, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридинильную группу, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинильную группу, триазоло[1,5-а]пиридинильную группу, 7-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-б]пиридинильную группу, 3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридинильную группу, 1-оксоизоиндолинильную группу, 1,3-диоксоизоиндолинильную группу, 1,1-диоксид-3-оксо-2,3-дигидробензо[д]изотиазольную группу, 1,1-диоксид-3-оксо-2,3-дигидробензо[б]тиофенильную группу, 1,1-диоксидбензо[д]изотиазольную группу, бензо[д]изоксазольную группу, 1-оксо-1,2-дигидроизохинолинильную группу, 4-оксо-3,4-дигидрохинолинильную группу, 4-оксо-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидинильную группу, 4-оксо-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидинильную группу, 8-оксо-7,8-дигидро-1,7-нафтиридинильную группу, 8-оксо-7,8-дигидро-2,7-нафтиридинильную группу, 5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридинильную группу, 1-оксо-1,2-дигидрофталадинильную группу, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинильную группу, тиено[3,2-б]тиофенильную группу, пирозоло[1,5-а]пиридинильную группу, хинолинильную группу, хиноксалинильную группу, нафтиридинильную группу, 8-оксопиридо[2,3-d]пиридазинильную группу, 2-оксоиндолинильную группу и изохинолинильную группу.

Термин "метиленовая группа" в контексте настоящей заявки означает CH_2 группу.

Термин "карбонильная группа" в контексте настоящей заявки означает $C=O$ группу.

Термин "оксогруппа" в контексте настоящей заявки означает $=O$ группу.

Термин "формильная группа" в контексте настоящей заявки означает $-CHO$ группу.

Термин " C_1-C_6 алкильная группа" в контексте настоящей заявки означает линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Примеры включают метильную группу, этильную группу, пропильную группу, изопропильную группу, бутильную группу, изобутильную группу, втор-бутильную группу, трет-бутильную группу, пентильную группу, изопентильную группу, неопентильную группу, 1-метилбутильную группу, 2-метилбутильную группу, 1,2-диметилпропильную группу, гексильную группу и изогексильную группу.

Термин " C_1-C_6 алкинильная группа" в контексте настоящей заявки означает линейную или разветвленную алкинильную группу, содержащую по меньшей мере одну тройную связь и от 1 до 6 атомов углерода. Примеры включают этинильную группу, 2-пропинильную группу, бутинильную группу, 5-пентинильную группу и гексенильную группу.

Термин "C₁-C₆ алкилкарбонильная группа" в контексте настоящей заявки представляет собой алкилкарбонильную группу, образованную из линейной или разветвленной алифатической карбоновой кислоты, имеющей от 1 до 6 атомов углерода, и означает C₁-C₆-алкил-C(=O)- группу. Примеры C₁-C₆ алкилкарбонильной группы включают метилкарбонильную группу, этилкарбонильную группу, пропилкарбонильную группу, изопропилкарбонильную группу, бутилкарбонильную группу, изобутилкарбонильную группу, втор-бутилкарбонильную группу, трет-бутилкарбонильную группу, пентилкарбонильную группу, изопентилкарбонильную группу, неопентилкарбонильную группу, 1-метилбутилкарбонильную группу, 2-метилбутилкарбонильную группу, 1,2-диметилпропилкарбонильную группу, гексилкарбонильную группу и изогексилкарбонильную группу.

Термин "C₁-C₆-алкоксигруппа" в контексте настоящей заявки представляет собой линейную или разветвленную алкоксигруппу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, и означает C₁-C₆-алкил-O- группу. Примеры включают метокси группу, этокси группу, пропокси группу, изопропокси группу, изобутокси группу, бутокси группу, втор-бутокси группу, трет-бутокси группу, пентилокси группу и гексилокси группу.

Термин "C₁-C₆ алкоксикарбонильная группа" в контексте настоящей заявки представляет собой линейную или разветвленную алкоксикарбонильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, и означает C₁-C₆-алкил-O-C(=O)- группу. Примеры включают метоксикарбонильную группу, этоксикарбонильную группу, пропоксикарбонильную группу, изопропоксикарбонильную группу, изобутоксикарбонильную группу, бутоксикарбонильную группу, втор-бутоксикарбонильную группу, трет-бутоксикарбонильную группу, пентилоксикарбонильную группу и гексилоксикарбонильную группу.

Термин "C₁-C₆ алкилсульфонильная группа" в контексте настоящей заявки представляет собой линейную или разветвленную алкилсульфонильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, и означает C₁-C₆-алкил-SO₂- группу. Примеры включают метилсульфонильную группу, этилсульфонильную группу, пропилсульфонильную группу, изопропилсульфонильную группу, бутилсульфонильную группу, изобутилсульфонильную группу, втор-бутилсульфонильную группу и трет-бутилсульфонильную группу.

Термин "C₁-C₆ алкилсульфониламиногруппа" в контексте настоящей заявки представляет собой аминогруппу, один атом водорода которой замещен C₁-C₆ алкилсульфонильной группой, и означает C₁-C₆-алкил-SO₂NH- группу. Примеры включают метилсульфониламиногруппу, этилсульфониламиногруппу, пропилсульфониламиногруппу, изопропилсульфониламиногруппу, бутилсульфониламиногруппу, изобутилсульфониламиногруппу, втор-бутилсульфониламиногруппу и трет-бутилсульфониламиногруппу.

Термин "C₃-C₈ циклоалкильная группа" в контексте настоящей заявки означает моноциклическую насыщенную алициклическую углеводородную группу, содержащую 3-8 атомов углерода. Примеры включают циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, циклогептильную группу и циклооктильную группу.

Термин "C₃-C₈ циклоалкилкарбонильная группа" в контексте настоящей заявки представляет собой циклоалкилкарбонильную группу, образованную из моноциклической насыщенной алициклической углеводородной карбоновой кислоты, содержащей 3-8 атомов углерода, и означает C₃-C₈ циклоалкил-C(=O)- группу. Примеры C₃-C₈ циклоалкилкарбонильной группы включают циклопропилкарбонильную группу, циклобутилкарбонильную группу, циклопентилкарбонильную группу, циклогексилкарбонильную группу, циклогептилкарбонильную группу и циклооктилкарбонильную группу.

Термин "C₃-C₈ циклоалкилсульфонильная группа" в контексте настоящей заявки означает циклоалкил-SO₂- группу, содержащую 3-8 атомов углерода. Примеры включают циклопропилсульфонильную группу, циклобутилсульфонильную группу, циклопентилсульфонильную группу, циклогексилсульфонильную группу, циклогептилсульфонильную группу и циклооктилсульфонильную группу.

Термин "C₃-C₈ циклоалкилсульфониламиногруппа" в контексте настоящей заявки представляет собой аминогруппу, один атом водорода которой замещен C₃-C₈ циклоалкилсульфонильной группой, и означает C₃-C₈-циклоалкил-SO₂NH- группу. Примеры включают циклопропилсульфониламиногруппу, циклобутилсульфониламиногруппу, циклопентилсульфониламиногруппу, циклогексилсульфониламиногруппу, циклогептилсульфониламиногруппу и циклооктилсульфониламиногруппу.

Термин "азотсодержащая гетероциклоалкильная группа, содержащая 3-11 кольцевых атомов" в контексте настоящей заявки означает насыщенную или неароматическую ненасыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую гетероциклоалкильную группу, содержащую 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 кольцевых членов, которая содержит один или несколько атомов азота в своей кольцевой структуре и необязательно содержит атом кислорода или атом серы.

Азот-содержащая гетероциклоалкильная группа, содержащая 3-11 кольцевых атомов, может быть также конденсирована с 6-членным ароматическим углеводородным кольцом или 6-членным ароматическим гетероциклом. Кроме того, азотсодержащая гетероциклоалкильная группа, содержащая 3-11 кольцевых атомов, может представлять собой связанную мостиковой связью или спиро кольцевую группу. Примеры азотсодержащей гетероциклоалкильной группы, содержащей 3-11 кольцевых атомов, включают азиридиновую группу, азетидинильную группу, пирролидинильную группу, пиперидинильную группу, азепанильную группу, азоканильную группу, дигидропиррольную группу, тетрагидропириди-

нильную группу, пиперазинильную группу, морфолинильную группу, тиоморфолинильную группу, 1-оксидтиоморфолинильную группу, 1,1-диоксидтиоморфолинильную группу, оксазепинильную группу, тиазепанильную группу, 1-оксид-1,4-тиазепанильную группу, 1,1-диоксид-1,4-тиазепанильную группу, 1,4-дитиазепанильную группу, 1,4-оксазоканильную группу, 1,5-оксазоканильную группу, октагидроиндолинильную группу, октагидроизоиндолинильную группу, октагидроциклопента[с]пирролильную группу, 3-азабицикло[3,2,0]гептанильную группу, 3-азабицикло[3,1,0]гексанильную группу, 5-азабицикло[2,1,1]гексанильную группу, 2-азабицикло[2,1,1]гексанильную группу, 2-азабицикло[4,1,0]гептанильную группу, 3-азабицикло[4,1,0]гептанильную группу, 2-азабицикло[4,2,0]октанильную группу, 3-азабицикло[4,2,0]октанильную группу, октагидро-1Н-циклопента[с]пиридинильную группу, 3-азабицикло[3,1,1]гептанильную группу, 2-азабицикло[2,2,1]гептанильную группу, 6-азабицикло[3,1,1]гептанильную группу, 8-азабицикло[3,2,1]октанильную группу, 3-азабицикло[3,2,1]октанильную группу, 6-азабицикло[3,2,1]октанильную группу, 4-азаспиро[2,4]гептанильную группу, 5-азаспиро[2,4]гептанильную группу, 1-оксо-5-азаспиро[2,4]гептанильную группу, 5-азаспиро[3,4]октанильную группу, 6-азаспиро[3,4]октанильную группу, 2-оксо-6-азаспиро[3,4]октанильную группу, 1-оксо-6-азаспиро[3,4]октанильную группу, 1-азаспиро[4,4]нонанильную группу, 2-азаспиро[4,4]нонанильную группу, 2-окса-7-азаспиро[4,4]нонанильную группу, 1-окса-7-азаспиро[4,4]нонанильную группу, 2-азаспиро[4,5]деканильную группу, 8-окса-2-азаспиро[4,5]деканильную группу, 7-окса-2-азаспиро[4,5]деканильную группу, 6-окса-2-азаспиро[4,5]деканильную группу, 2-азаспиро[4,6]ундеканильную группу, 4-азаспиро[2,5]октанильную группу, 5-азаспиро[2,5]октанильную группу, 6-азаспиро[2,5]октанильную группу, 1-окса-5-азаспиро[2,5]октанильную группу, 4-окса-7-азаспиро[2,5]октанильную группу, 1-окса-6-азаспиро[2,5]октанильную группу, 5-азаспиро[3,5]нонанильную группу, 6-азаспиро[3,5]нонанильную группу, 7-азаспиро[3,5]нонанильную группу, 1-окса-6-азаспиро[3,5]нонанильную группу, 2-окса-6-азаспиро[3,5]нонанильную группу, 2-окса-5-азаспиро[3,5]нонанильную группу, 2-окса-7-азаспиро[3,5]нонанильную группу, 7-азаспиро[4,5]деканильную группу, 8-азаспиро[4,5]деканильную группу, 2-азаспиро[5,5]ундеканильную группу и 3-азаспиро[5,5]ундеканильную группу. Примеры азотсодержащей гетероциклоалкильной группы, содержащей 3-11 кольцевых атомов, с которой конденсировано 6-членное ароматическое углеводородное кольцо или 6-членный ароматический гетероцикл, включают индолинильную группу, изоиндолинильную группу, 1,2,3,4-тетрагидрохинолильную группу, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолильную группу, 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[б]азепинильную группу, 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепинильную группу, 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[д]азепинильную группу, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-б]пиридинильную группу, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридинильную группу, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридинильную группу, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,2-б]пиридинильную группу, 6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-б]пиридинильную группу, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридинильную группу, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинильную группу, 1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридинильную группу, 1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридинильную группу, 1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридинильную группу, 5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридинильную группу, 1,2,3,4-тетрагидро-2,6-нафтиридинильную группу, 1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридинильную группу, 5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридинильную группу, 3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксадинильную группу, 2,3,4,5-тетрагидробензо[б][1,4]оксазепинильную группу, 2,3,4,5-тетрагидробензо[б][1,4]тиазепинильную группу и 2,3,4,5-тетрагидробензо[ф][1,4]оксазепинильную группу.

Термин "3-8-членная гетероциклоалкильная группа" в контексте настоящей заявки означает моноциклическую, бициклическую или трициклическую гетероциклоалкильную группу, содержащую 3, 4, 5, 6, 7 или 8 кольцевых членов, которая содержит от 1 до 4 эндоциклических гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N,N-оксида, O, S, SO и SO₂, необязательно содержит от 1 до 3 карбонил и необязательно содержит одну двойную связь в кольце.

3-8-членная гетероциклоалкильная группа может быть также конденсирована с 6-членным ароматическим углеводородным кольцом или 6-членным ароматическим гетероциклом. Кроме того, 3-8-членная гетероциклоалкильная группа может представлять собой связанную мостиковую связью или спиро кольцевую группу. Примеры 3-8-членной гетероциклоалкильной группы включают азиридилильную группу, азетидинильную группу, оксиранильную группу, оксетанильную группу, тетрагидро-2Н-пиранильную группу, дигидропиранильную группу, пиранильную группу, тетрагидрофуранильную группу, имидазолильную группу, дигидропиразолильную группу, дигидроимидазолильную группу, дигидрооксадиазолильную группу, тиазолидильную группу, пирролидинильную группу, пиперидинильную группу, азепанильную группу, азоканильную группу, дигидропирролильную группу, тетрагидропиридинильную группу, пиперазинильную группу, морфолинильную группу, тиоморфолинильную группу, 1-оксид тиоморфолинильную группу, 1,1-диоксид тиоморфолинильную группу, оксазепинильную группу, тиазепанильную группу, 1-оксид-1,4-тиазепанильную группу, 1,1-диоксид-1,4-тиазепанильную группу, 1,4-дизепанильную группу, 1,4-оксазоканильную группу, 1,5-оксазоканильную группу, октагидроциклопента[с]пирролильную группу, 3-азабицикло[3,2,0]гептанильную группу, 3-азабицикло[3,1,0]гексанильную группу, 5-азабицикло[2,1,1]гексанильную группу, 2-азабицикло[2,1,1]гексанильную группу, 2-азабицикло[4,1,0]гептанильную группу, 3-азабицикло[4,1,0]гептанильную группу, 2-азабицикло[4,2,0]октанильную группу, 3-азабицикло[4,2,0]октанильную группу, 3-азабицикло[3,1,1]гептанильную группу, 2-

азабицикло[2,2,1]гептанильную группу, 6-азабицикло[3,1,1]гептанильную группу, 8-азабицикло[3,2,1]октанильную группу, 3-азабицикло[3,2,1]октанильную группу, 6-азабицикло[3,2,1]октанильную группу, 4-азаспиро[2,4]гептанильную группу, 5-азаспиро[2,4]гептанильную группу, 1-оксо-5-азаспиро[2,4]гептанильную группу, 5-азаспиро[3,4]октанильную группу, 6-азаспиро[3,4]октанильную группу, 2-оксо-6-азаспиро[3,4]октанильную группу, 1-оксо-6-азаспиро[3,4]октанильную группу, 4-азаспиро[2,5]октанильную группу, 5-азаспиро[2,5]октанильную группу, 6-азаспиро[2,5]октанильную группу, 1-окса-5-азаспиро[2,5]октанильную группу, 4-окса-7-азаспиро[2,5]октанильную группу и 1-окса-6-азаспиро[2,5]октанильную группу. Примеры 3-8-членной гетероциклоалкильной группы, с которой конденсировано 6-членное ароматическое углеводородное кольцо или 6-членный ароматический гетероцикл, включают индолинильную группу, изоиндолинильную группу, 1,2,3,4-тетрагидрохинолильную группу, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолильную группу, 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[б]азепинильную группу, 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепинильную группу, 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[д]азепинильную группу, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-б]пиридинильную группу, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридинильную группу, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридинильную группу, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,2-б]пиридинильную группу, 6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-б]пиридинильную группу, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридинильную группу, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинильную группу, 1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридинильную группу, 1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридинильную группу, 1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридинильную группу, 5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридинильную группу, 1,2,3,4-тетрагидро-2,6-нафтиридинильную группу, 1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридинильную группу, 5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридинильную группу, 3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксадинильную группу, 2,3,4,5-тетрагидробензо[б][1,4]оксазепинильную группу, 2,3,4,5-тетрагидробензо[б][1,4]тиазепинильную группу и 2,3,4,5-тетрагидробензо[ф][1,4]оксазепинильную группу.

Термин "3-8-членная гетероциклоалкильная группа, содержащая атом кислорода" в контексте настоящей заявки означает 3-8-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую один или несколько эндоциклических кислородных атомов. Примеры 3-8-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей атом кислорода, включают оксиранильную группу, оксетанильную группу, тетрагидро-2Н-пиранильную группу, дигидропиранильную группу, пиранильную группу, тетрагидрофуранильную группу, дигидрооксадиазолильную группу, морфолинильную группу, оксазепинильную группу, 1,4-оксазоканильную группу, 1,5-оксазоканильную группу, 3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксадинильную группу, 2,3,4,5-тетрагидробензо[б][1,4]оксазепинильную группу и 2,3,4,5-тетрагидробензо[ф][1,4]оксазепинильную группу.

Термин "3-8-членная гетероциклоалкилкарбонильная группа" в контексте настоящей заявки означает 3-8-членную гетероциклоалкил-С(=О)- группу. Примеры 3-8-членной гетероциклоалкилкарбонильной группы включают азиридирилкарбонильную группу, азетидинилкарбонильную группу, оксетанилкарбонильную группу, имидазолидилкарбонильную группу, тиазолидилкарбонильную группу, пирролидинилкарбонильную группу, пиперидинилкарбонильную группу, пиперазинилкарбонильную группу, морфолинилкарбонильную группу, тиоморфолинилкарбонильную группу, дигидропиразолилкарбонильную группу, дигидропирролилкарбонильную группу, дигидроимидазолилкарбонильную группу, дигидрооксадиазолилкарбонильную группу, дигидрооксадиазолилкарбонильную группу, пиранилкарбонильную группу, тетрагидропиразинилкарбонильную группу, азепанилкарбонильную группу, диазепанилкарбонильную группу, оксазепанилкарбонильную группу, тиазепанилкарбонильную группу и а тетрагидродиазепинилкарбонильную группу.

Термин "3-8-членная гетероциклоалкиламиногруппа" в контексте настоящей заявки означает 3-8-членную гетероциклоалкил-NH- группу. Примеры 3-8-членной гетероциклоалкиламиногруппы включают азиридиниламиногруппу, азетидиниламиногруппу, оксетаниламиногруппу, имидазолидиламиногруппу, тиазолидиламиногруппу, пирролидиниламиногруппу, пиперидиниламиногруппу, пиперазиниламиногруппу, морфолиниламиногруппу, тиоморфолиниламиногруппу, дигидропиразолиламиногруппу, дигидропирролиламиногруппу, дигидроимидазолиламиногруппу, дигидрооксадиазолиламиногруппу, дигидропиразиниламиногруппу, азепаниламиногруппу, диазепаниламиногруппу, оксазепаниламиногруппу, тиазепаниламиногруппу и тетрагидродиазепиниламиногруппу.

Термин "3-8-членная гетероциклоалкиламинокарбонильная группа" в контексте настоящей заявки означает 3-8-членную гетероциклоалкил-NHC(=O)- группу. Примеры 3-8-членной гетероциклоалкиламинокарбонильной группы включают азиридиниламинокарбонильную группу, азетидиниламинокарбонильную группу, оксетаниламинокарбонильную группу, имидазолидиламинокарбонильную группу, тиазолидиламинокарбонильную группу, пирролидиниламинокарбонильную группу, пиперидиниламинокарбонильную группу, пиперазиниламинокарбонильную группу, морфолиниламинокарбонильную группу, тиоморфолиниламинокарбонильную группу, дигидропиразолиламинокарбонильную группу, дигидропирролиламинокарбонильную группу, дигидроимидазолиламинокарбонильную группу, дигидрооксадиазолиламинокарбонильную группу, дигидропиразиниламинокарбонильную группу, азепаниламинокарбонильную группу, диазепаниламинокарбонильную группу, оксазепаниламинокарбонильную группу, тиазепаниламино-

карбонильную группу и тетрагидродиазепиниламинокарбонильную группу.

Термин "C₃-C₈ циклоалкоксигруппа" в контексте настоящей заявки представляет собой моноциклическую насыщенную алициклическую углеводородную кольцевую алкоксигруппу, содержащую 3-8 атомов углерода, и означает C₃-C₈-циклоалкил-О- группу. Примеры включают циклопропилокси группу, циклобутилокси группу, циклопентилокси группу, циклогексилокси группу, циклогептилокси группу и циклооктилокси группу.

Термин "галоген C₁-C₆ алкильная группа" в контексте настоящей заявки означает C₁-C₆ алкильную группу, замещенную от 1 до 5 одинаковыми или отличными друг от друга атомами галогена. Примеры галоген C₁-C₆ алкильной группы включают фторметильную группу, дифторметильную группу, трифторметильную группу, 2-фторэтильную группу, 2-хлорэтильную группу, 2,2-дифторэтильную группу, 1,1-дифторэтильную группу, 1,2-дифторэтильную группу, 2,2,2-трифторэтильную группу, 1,1,2,2,2-пентафторэтильную группу, 2,2,2-трихлорэтильную группу, 3-фторпропильную группу, 2-фторпропильную группу, 1-фторпропильную группу, 3,3-дифторпропильную группу, 2,2-дифторпропильную группу, 1,1-дифторпропильную группу, 4-фторбутильную группу, 5-фторпентильную группу и 6-фторгексильную группу.

Термин "галоген C₁-C₆ алкоксигруппа" в контексте настоящей заявки означает C₁-C₆-алкоксигруппу, замещенную 1-5 одинаковыми или отличными друг от друга атомами галогена. Примеры галоген C₁-C₆ алкоксигруппы включают фторметокси группу, дифторметокси группу, трифторметокси группу, 2-фторэтокси группу, 2-хлорэтокси группу, 2,2-дифторэтокси группу, 1,1-дифторэтокси группу, 1,2-дифторэтокси группу, 2,2,2-трифторэтокси группу, 1,1,2,2,2-пентафторэтокси группу, 2,2,2-трихлорэтокси группу, 3-фторпропокси группу, 2-фторпропокси группу, 1-фторпропокси группу, 3,3-дифторпропокси группу, 2,2-дифторпропокси группу, 1,1-дифторпропокси группу, 4-фторбутокси группу, 5-фторпентокси группу и 6-фторгексилокси группу.

Термин "гидрокси C₁-C₆ алкильная группа" в контексте настоящей заявки означает C₁-C₆ алкильную группу, замещенную гидроксильной группой. Примеры гидрокси C₁-C₆ алкильной группы включают 2-гидроксиэтильную группу, 1-гидроксиэтильную группу, 3-гидроксипропильную группу, 2-гидроксипропильную группу, 1-гидроксипропильную группу, 4-гидроксибутильную группу, 3-гидроксибутильную группу, 2-гидроксибутильную группу, 1-гидроксибутильную группу, 5-гидроксипентильную группу и 6-гидроксигексильную группу.

Термин "C₇-C₁₀ аралкильная группа" в контексте настоящей заявки означает C₁-C₄ алкильную группу, замещенную фенильной группой. Примеры C₇-C₁₀ аралкильной группы включают бензильную группу, 2-фенилэтильную группу, 1-фенилэтильную группу, 3-фенилпропильную группу, 1-фенилпропильную группу и 4-фенилбутильную группу.

Термин "аминогруппа, необязательно содержащая одну или две C₁-C₆ алкильные группы" в контексте настоящей заявки означает аминогруппу, в которой один или два атома водорода необязательно замещены линейной алкильной группой или разветвленной алкильной группой, содержащей от 1 до 6 атомов углерода. Примеры включают аминогруппу, метиламиногруппу, этиламиногруппу, пропиламиногруппу, изопропиламиногруппу, бутиламиногруппу, изобутиламиногруппу, втор-бутиламиногруппу, трет-бутиламиногруппу, пентиламиногруппу, изопентиламиногруппу, неопентиламиногруппу, 1-метилбутиламиногруппу, 2-метилбутиламиногруппу, 1,2-диметилпропиламиногруппу, гексиламиногруппу, изогексиламиногруппу, диметиламиногруппу, диэтиламиногруппу, N-этил-N-метиламиногруппу и N-этил-N-пропиламиногруппу.

Термин "аминокарбонильная группа, необязательно содержащая одну или две C₁-C₆ алкильные группы" в контексте настоящей заявки означает аминокарбонильную группу, в которой один или два атома водорода аминогруппы необязательно замещены линейной алкильной группой или разветвленной алкильной группой, содержащей от 1 до 6 атомов углерода. Примеры включают аминокарбонильную группу, метиламинокарбонильную группу, этиламинокарбонильную группу, пропиламинокарбонильную группу, изопропиламинокарбонильную группу, бутиламинокарбонильную группу, изобутиламинокарбонильную группу, втор-бутиламинокарбонильную группу, трет-бутиламинокарбонильную группу, пентиламинокарбонильную группу, изопентиламинокарбонильную группу, неопентиламинокарбонильную группу, 1-метилбутиламинокарбонильную группу, 2-метилбутиламинокарбонильную группу, 1,2-диметилпропиламинокарбонильную группу, гексиламинокарбонильную группу, изогексиламинокарбонильную группу, диметиламинокарбонильную группу, диэтиламинокарбонильную группу, N-этил-N-метиламинокарбонильную группу и N-этил-N-пропиламинокарбонильную группу.

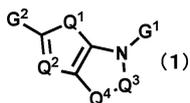
Термин "аминосульфонильная группа, необязательно содержащая одну или две C₁-C₆ алкильные группы" в контексте настоящей заявки означает аминосульфонильную группу, в которой один или два атома водорода аминогруппы необязательно замещены линейной алкильной группой или разветвленной алкильной группой, содержащей от 1 до 6 атомов углерода. Примеры включают аминосульфонильную группу, метиламиносульфонильную группу, этиламиносульфонильную группу, пропиламиносульфонильную группу, изопропиламиносульфонильную группу, бутиламиносульфонильную группу, изобутиламиносульфонильную группу, втор-бутиламиносульфонильную группу, трет-бутиламиносульфонильную группу, пентиламиносульфонильную группу, изопентиламиносульфонильную группу, неопентилами-

носульфонильную группу, 1-метилбутиламиносульфонильную группу, 2-метилбутиламиносульфонильную группу, 1,2-диметилпропиламиносульфонильную группу, гексиламиносульфонильную группу, изогексиламиносульфонильную группу, диметиламиносульфонильную группу, диэтиламиносульфонильную группу, N-этил-N-метиламиносульфонильную группу и N-этил-N-пропиламиносульфонильную группу.

Далее представленный вариант осуществления настоящего изобретения будет описан более подробно.

В следующем описании определение каждой функциональной группы, включенной в общую формулу, иногда может быть опущено со ссылкой на определение, которое уже было представлено. Указанное определение соответствует определению, на которое ссылаются в следующем описании варианта осуществления.

Настоящий вариант осуществления относится к соединению, представленному следующей общей формулой (1), или его фармакологически приемлемой соли.



В общей формуле (1) Q^1 представляет собой $-C(R^1)=C(R^2)-$, $-C(R^3)=N-$ или атом серы;

Q^2 представляет собой $C(R^4)$ или атом азота;

Q^3 представляет собой $-(CH_2)_m-(CR^5R^6)_n-(CH_2)_p-$;

Q^4 представляет собой простую связь, метиленовую группу, атом кислорода, атом серы, SO группу, SO_2 группу, метиленоксигруппу, диформетиленовую группу или NR^7 группу;

G^1 представляет собой фенильную группу, 5-членную ароматическую гетероциклическую группу, 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, конденсированную гетероциклическую группу, содержащую 8-10 кольцевых атомов (за исключением 6,7-дигидро-4H-тиазоло[5,4-c]пиридинового кольца), C_3-C_8 циклоалкильную группу или 3-8-членную гетероциклоалкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы А;

G^2 представляет собой $-C(=O)-NR^8R^9$, $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, $-C(=O)-CHR^{12}R^{13}$, $-CH(OH)-CHR^{12}R^{13}$, $-S-CHR^{12}R^{13}$, $-S(=O)-CHR^{12}R^{13}$ или $-SO_2-CHR^{12}R^{13}$;

R^1 и R^2 являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена или C_1-C_6 алкильную группу, C_1-C_6 -алкоксигруппу или C_3-C_8 циклоалкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R^3 представляет собой атом водорода или C_1-C_6 алкильную группу, C_1-C_6 -алкоксигруппу или C_3-C_8 циклоалкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R^4 представляет собой атом водорода, атом галогена или C_1-C_6 алкильную группу, C_1-C_6 -алкоксигруппу или C_3-C_8 циклоалкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R^5 и R^6 являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена или C_1-C_6 алкильную группу, C_1-C_6 -алкоксигруппу или C_3-C_8 циклоалкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_6 алкильную группу, C_3-C_8 циклоалкильную группу, C_1-C_6 алкилкарбонильную группу, фенильную группу, 5-членную ароматическую гетероциклическую группу или 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R^8 и R^9 являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода или C_1-C_6 алкильную группу или C_3-C_8 циклоалкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы В;

когда один из R^8 и R^9 представляет собой атом водорода, другой представляет собой C_1-C_6 алкильную группу, содержащую один или несколько заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, карбоксильной группы, C_1-C_6 алкилкарбонильной группы, C_1-C_6 -алкоксигруппы и C_1-C_6 алкоксикарбонильной группы;

R^{10} и R^{11} вместе с атомом азота, с которым они связаны, представляют собой азотсодержащую гетероциклоалкильную группу, содержащую 3-11 кольцевых атомов, необязательно содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы В;

R^{12} и R^{13} являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой C_1-C_6 алкильную группу, C_3-C_8 циклоалкильную группу или 3-8-членную гетероциклоалкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы В; или

R^{12} и R^{13} вместе с атомом углерода, с которым они связаны, представляют собой C_3-C_8 циклоалкильную группу, необязательно содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы В;

группа А состоит из атома галогена, гидроксигруппы, карбонильной группы, нитрильной группы, карбоксильной группы, формильной группы, оксо группы ($=O$); и C_1-C_6 алкильной группы, C_1-C_6 алкилкарбонильной группы, C_1-C_6 алкоксигруппы, C_1-C_6 алкоксикарбонильной группы, C_1-C_6 алкилсульфо-

нильной группы, C₁-C₆ алкилсульфониламиногруппы, C₃-C₈ циклоалкильной группы, C₃-C₈ циклоалкилкарбонильной группы, C₃-C₈ циклоалкоксигруппы, C₃-C₈ циклоалкилсульфонильной группы, C₃-C₈ циклоалкилсульфониламиногруппы, 3-8-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей атом кислорода, 3-8-членной гетероциклоалкилкарбонильной группы, 3-8-членной гетероциклоалкиламиногруппы и 3-8-членной гетероциклоалкиламинокарбонильной группы, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы A1; аминогруппы, аминокарбонильной группы и аминсульфонильной группы, каждая из которых необязательно содержит одну или две C₁-C₆ алкильные группы, которые необязательно содержат, в аминогруппе, один или несколько заместителей, выбранных из группы A1; и фенильной группы, 5-членной ароматической гетероциклической группы и 6-членной ароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы B;

группа A1 состоит из атома галогена, гидроксигруппы, карбонильной группы, нитрильной группы, карбоксильной группы, формильной группы, оксо группы (=O); и C₁-C₆ алкильной группы, C₁-C₆ алкилкарбонильной группы, C₁-C₆ алкоксигруппы, C₁-C₆ алкоксикарбонильной группы, C₁-C₆ алкилсульфонильной группы, C₁-C₆ алкилсульфониламиногруппы, C₃-C₈ циклоалкильной группы, 3-8-членной гетероциклоалкильной группы, 3-8-членной гетероциклоалкилкарбонильной группы, 3-8-членной гетероциклоалкиламиногруппы и 3-8-членной гетероциклоалкиламинокарбонильной группы, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы A2; аминокарбонильной группы и аминогруппы, каждая из которых необязательно содержит одну или две C₁-C₆ алкильные группы, необязательно содержащие один или несколько заместителей, выбранных из группы A2; и фенильной группы, 5-членной ароматической гетероциклической группы и 6-членной ароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы B;

группа A2 состоит из атома галогена, гидроксигруппы, нитрильной группы, карбоксильной группы, формильной группы, оксо группы (=O), C₁-C₆ алкильной группы, C₁-C₆ алкилкарбонильной группы, C₁-C₆ алкоксигруппы, C₁-C₆ алкоксикарбонильной группы, C₁-C₆ алкилсульфониламиногруппы, 5-членной ароматической гетероциклической группы, 6-членной ароматической гетероциклической группы и 3-8-членной гетероциклоалкильной группы;

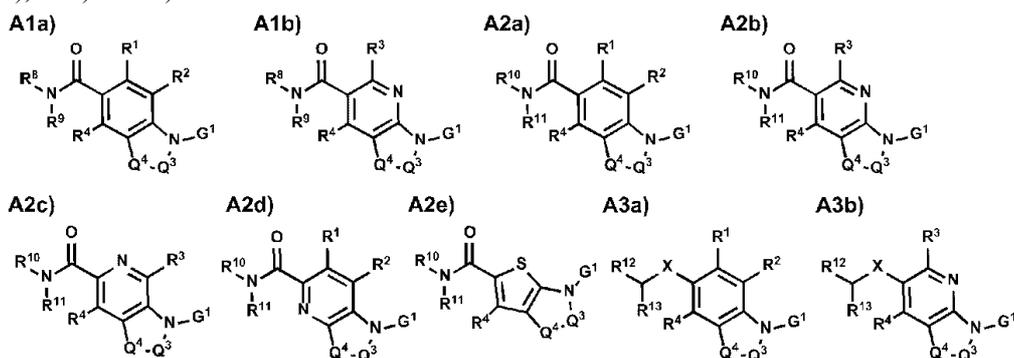
группа B состоит из атома галогена, гидроксигруппы, нитрильной группы, карбонильной группы, оксо группы (=O), карбоксильной группы, C₁-C₆ алкильной группы, C₁-C₆ алкинильной группы, галоген C₁-C₆ алкильной группы, гидрокси C₁-C₆ алкильной группы, C₁-C₆ алкилкарбонильной группы, C₁-C₆ алкоксигруппы, галоген C₁-C₆ алкоксигруппы, C₁-C₆ алкоксикарбонильной группы, C₁-C₆ алкокси C₁-C₆ алкильной группы, C₁-C₆ алкоксикарбонил C₁-C₆ алкильной группы, C₃-C₈ циклоалкильной группы, C₃-C₈ циклоалкилкарбонильной группы, C₃-C₈ циклоалкоксигруппы, аминокарбонильной группы, необязательно содержащей одну или две C₁-C₆ алкильные группы, C₁-C₆ алкилсульфонильной группы, аминсульфонильной группы, необязательно содержащей одну или две C₁-C₆ алкильные группы, C₁-C₆ алкилсульфониламиногруппы и аминогруппы, необязательно содержащей одну или две C₁-C₆ алкильные группы;

группа C состоит из атома галогена, гидроксигруппы, нитрильной группы, карбоксильной группы, C₁-C₆ алкилкарбонильной группы, C₁-C₆ алкоксигруппы, C₁-C₆ алкоксикарбонильной группы, аминокарбонильной группы, необязательно содержащей одну или две C₁-C₆ алкильные группы, аминогруппы, необязательно содержащей одну или две C₁-C₆ алкильные группы, и 3-8-членной гетероциклоалкильной группы; и

каждый из m, n, p имеет значение 0, 1 или 2, и m+n+p представляет собой целое число от 2 до 5.

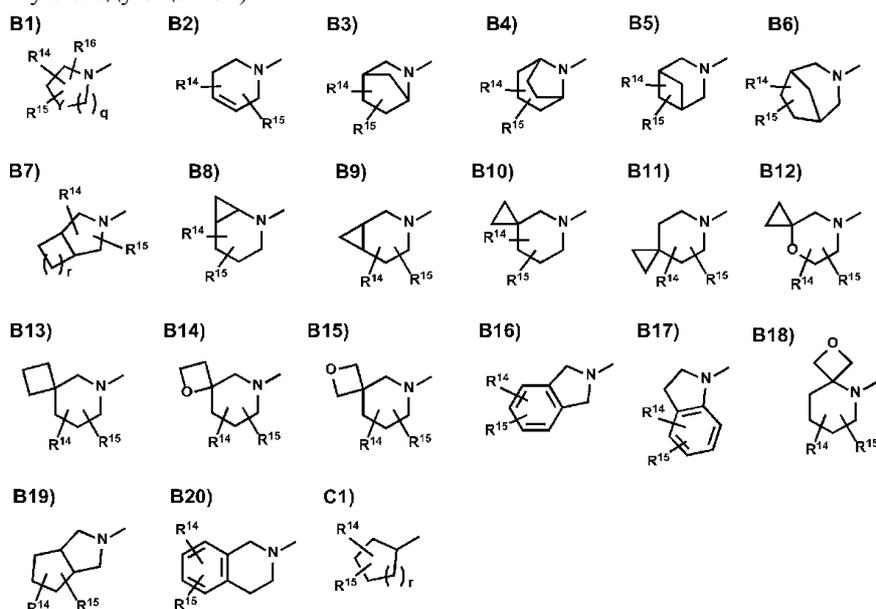
Что касается соединения (1) в соответствии с настоящим вариантом осуществления или его фармакологически приемлемой соли, предпочтительными соединениями являются следующие.

Соединение, представленное общей формулой (1), предпочтительно является соединением, представленным формулой, выбранной из группы, состоящей из следующих A1a), A1b), A2a), A2b), A2c), A2d), A2e), A3a) и A3b):

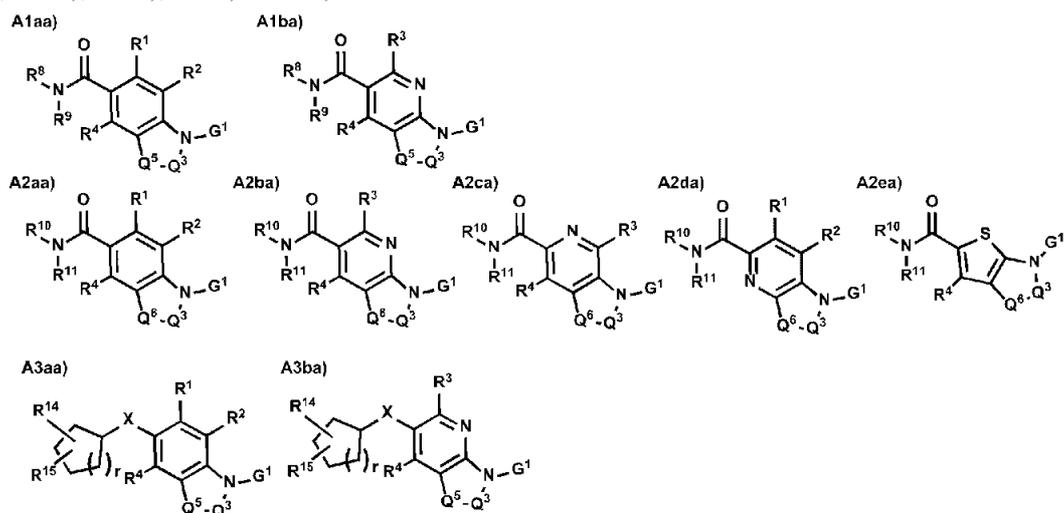


В общей формуле (1) предпочтительно NR¹⁰R¹¹ в -CONR¹⁰R¹¹ из G² представляет собой группу, вы-

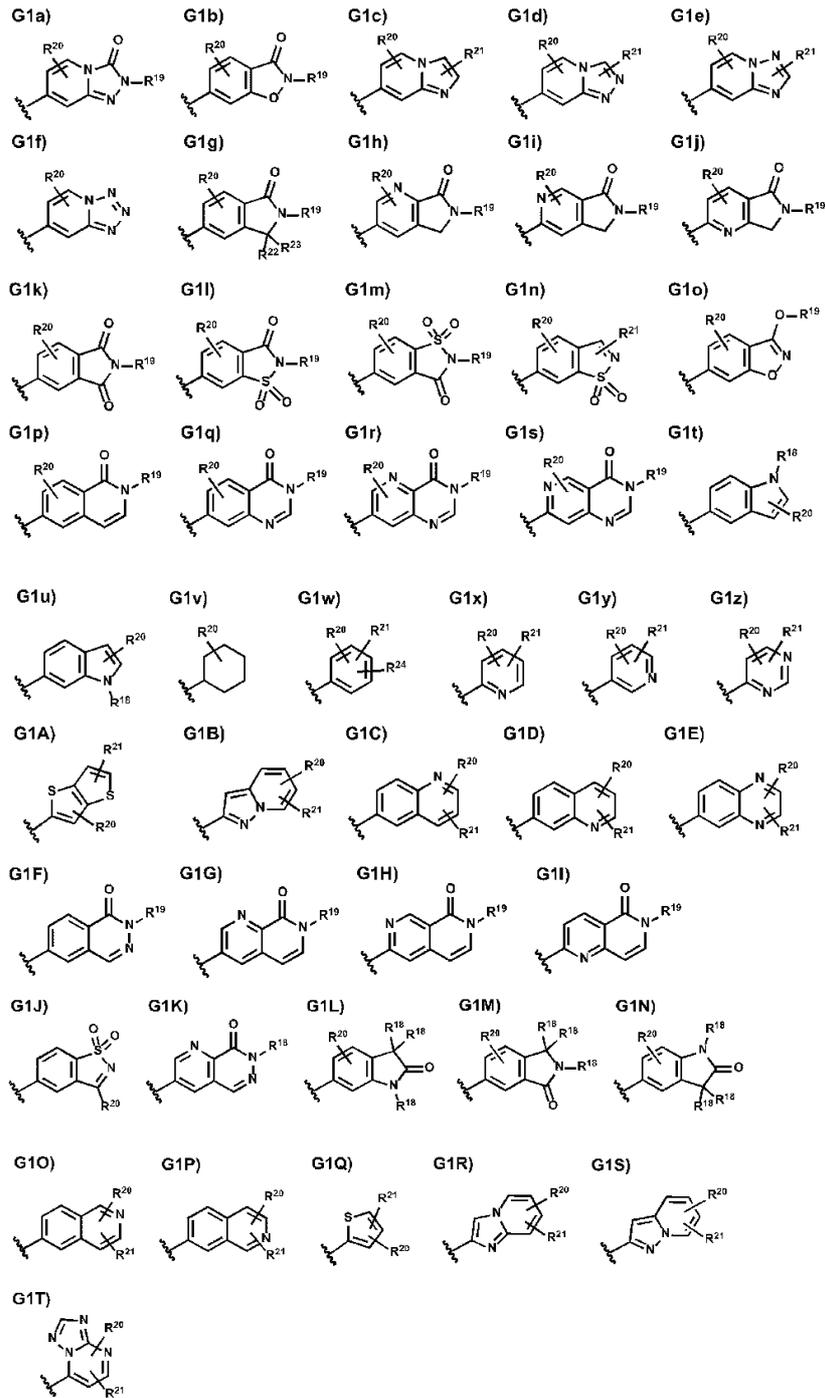
бранную из группы, состоящей из следующих B1) - B20), или $-\text{CHR}^{12}\text{R}^{13}$ из G^2 представляет собой группу, представленную следующей C1):



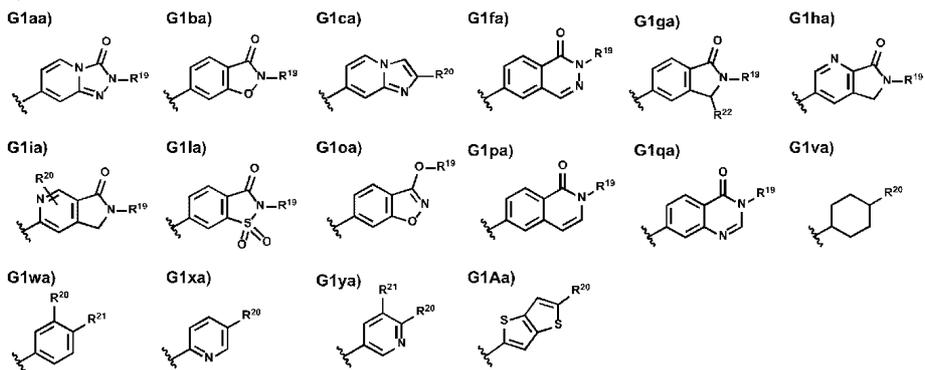
Соединение, представленное общей формулой (1) более предпочтительно является соединением, представленным формулой, выбранной из группы, состоящей из следующих A1aa), A1ba), A2aa), A2ba), A2ca), A2da), A2ea), A3aa) и A3ba):



В общей формуле (1) G^1 предпочтительно представляет собой группу, выбранную из следующих G1a), G1b), G1c), G1d), G1e), G1f), G1g), G1h), G1i), G1j), G1k), G1l), G1m), G1n), G1o), G1p), G1q), G1r), G1s), G1t), G1u), G1v), G1w), G1x), G1y), G1z), G1A), G1B), G1C), G1D), G1E), G1F), G1G), G1H), G1I), G1J), G1K), G1L), G1M), G1N), G1O), G1P), G1Q), G1R), G1S) и G1T):



В общей формуле (1) G^1 более предпочтительно представляет собой группу, выбранную из следующих G1aa), G1ba), G1ca), G1fa), G1ga), G1ha), G1ia), G1la), G1oa), G1pa), G1qa), G1va), G1wa), G1xa), G1ya) и G1Aa):



R^1 и R^2 предпочтительно являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена или C_1 - C_3 алкильную группу, C_1 - C_3 -алкоксигруппу или C_3 - C_8 циклоалкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R^1 и R^2 более предпочтительно являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена, C_1 - C_3 алкильную группу, C_1 - C_3 -алкоксигруппу или C_3 - C_8 циклоалкильную группу;

R^3 предпочтительно представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 алкильную группу или C_1 - C_3 -алкоксигруппу, необязательно содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R^3 более предпочтительно представляет собой атом водорода, C_1 - C_3 алкильную группу или C_1 - C_3 -алкоксигруппу;

R^4 предпочтительно представляет собой атом водорода, атом галогена или C_1 - C_3 алкильную группу, C_1 - C_3 -алкоксигруппу или C_3 - C_8 циклоалкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R^4 более предпочтительно представляет собой атом водорода, атом галогена, C_1 - C_3 алкильную группу, C_1 - C_3 алкоксигруппу или C_3 - C_8 циклоалкильную группу;

R^5 и R^6 предпочтительно являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена или C_1 - C_6 алкильную группу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу или C_3 - C_8 циклоалкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R^5 и R^6 более предпочтительно являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена или C_1 - C_3 алкильную группу или C_1 - C_3 -алкоксигруппу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R^7 предпочтительно представляет собой атом водорода или C_1 - C_6 алкильную группу или C_3 - C_8 циклоалкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R^7 более предпочтительно представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 алкильную группу, необязательно содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы С; и

R^7 наиболее предпочтительно представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 алкильную группу.

R^8 и R^9 предпочтительно являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода или C_1 - C_6 алкильную группу, необязательно содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы В;

когда один из R^8 и R^9 представляет собой атом водорода, другой представляет собой C_1 - C_6 алкильную группу, содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы В;

R^8 и R^9 более предпочтительно являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода или C_1 - C_6 алкильную группу, необязательно содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы D1;

когда один из R^8 и R^9 представляет собой атом водорода, другой представляет собой C_1 - C_6 алкильную группу, содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы D1;

R^{10} и R^{11} предпочтительно вместе с атомом азота, с которым они связаны, представляют собой азотсодержащую гетероциклоалкильную группу, необязательно содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы В и содержащую 3-11 кольцевых атомов;

азотсодержащая гетероциклоалкильная группа является моноциклической, конденсированной бициклической или бициклической, необязательно содержащей связанное мостиковое кольцо или спиральное кольцо;

азотсодержащая гетероциклоалкильная группа необязательно также содержит один-три гетероатома, выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы;

R^{12} и R^{13} вместе с атомом углерода, с которым они связаны, предпочтительно представляют собой C_3 - C_8 циклоалкильную группу, необязательно содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы В;

R^{14} и R^{15} предпочтительно являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, нитрильную группу, карбоксильную группу, C_1 - C_6 алкильную группу, C_1 - C_6 алкилкарбонильную группу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 алкоксикарбонильную группу или галоген C_1 - C_6 алкильную группу;

R^{14} и R^{15} необязательно замещены в любом кольце в формуле;

R^{16} представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 алкильную группу, необязательно содержащую один или несколько заместителей, выбранных из группы D;

R^{17} и R^{18} предпочтительно являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена или C_1 - C_3 алкильную группу или C_1 - C_3 -алкоксигруппу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы D1;

R^{17} и R^{18} предпочтительно являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена, C_1 - C_3 алкильную группу, C_1 - C_3 -алкоксигруппу или галоген C_1 - C_3

алкильную группу;

R^{19} предпочтительно представляет собой атом водорода, 3-8-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую атом кислорода, или C_3-C_8 циклоалкильную группу, гидроксигруппу, фенольную группу, фенил C_1-C_3 алкильную группу, 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, 6-членную ароматическую гетероциклическую C_1-C_3 алкильную группу, C_1-C_3 алкильную группу или C_1-C_3 -алкокси C_1-C_3 алкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы С;

R^{20} предпочтительно представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, нитрильную группу, карбоксильную группу, формильную группу или C_1-C_6 алкильную группу, C_1-C_6 алкилкарбонильную группу, C_1-C_6 алкоксигруппу, C_1-C_6 алкоксикарбонильную группу, C_1-C_6 алкилсульфониламиногруппу, C_1-C_6 алкилсульфонильную группу, C_3-C_8 циклоалкильную группу, 3-8-членную гетероциклоалкилкарбонильную группу, 3-8-членную гетероциклоалкиламиногруппу или 3-8-членную гетероциклоалкиламинокарбонильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы АЗ, или аминокарбонильную группу, необязательно содержащую одну или две C_1-C_6 алкильные группы, необязательно содержащие один или несколько заместителей, выбранных из группы В1, или 5-членную ароматическую гетероциклическую группу или 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы В1;

R^{21} предпочтительно представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, нитрильную группу, карбоксильную группу, формильную группу; или C_1-C_6 алкильную группу, C_1-C_6 алкилкарбонильную группу, C_1-C_6 алкоксигруппу, C_1-C_6 алкоксикарбонильную группу, C_1-C_6 алкилсульфониламиногруппу, C_1-C_6 алкилсульфонильную группу, C_3-C_8 циклоалкильную группу, 3-8-членную гетероциклоалкилкарбонильную группу, 3-8-членную гетероциклоалкиламиногруппу или 3-8-членную гетероциклоалкиламинокарбонильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы В1; аминокгруппу или аминокарбонильную группу, каждая из которых необязательно содержит одну или две C_1-C_6 алкильные группы, которые необязательно содержат, в аминокгруппе, один или несколько заместителей, выбранных из группы АЗ; или 5-членную ароматическую гетероциклическую группу или 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы В1;

R^{20} и R^{21} необязательно замещены в любом кольце в формуле;

R^{22} и R^{23} предпочтительно являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена или C_1-C_3 алкильную группу;

R^{24} представляет собой атом водорода или один или несколько заместителей, выбранных из группы В1;

У предпочтительно представляет собой метиленовую группу, атом кислорода, атом серы или $N-R^{16}$ группу;

Q^3 предпочтительно представляет собой метиленовую группу, атом кислорода или атом серы;

Q^6 предпочтительно представляет собой простую связь, метиленовую группу, атом кислорода, атом серы, SO группу, SO₂ группу, метиленоксигруппу, диформетиленовую группу или NR^7 , и более предпочтительно простую связь, метиленовую группу, атом кислорода или метиленоксигруппу.

каждый из m, n и p имеет значение 0, 1 или 2, и m+n+p представляет собой целое число от 2 до 5.

q и r предпочтительно имеют значение 0, 1, 2 или 3.

Группа А состоит из атома галогена, гидроксигруппы, карбонильной группы, нитрильной группы, карбоксильной группы, формильной группы, оксо группы (=O); и C_1-C_6 алкильной группы, C_1-C_6 алкилкарбонильной группы, C_1-C_6 алкоксигруппы, C_1-C_6 алкоксикарбонильной группы, C_1-C_6 алкилсульфонильной группы, C_1-C_6 алкилсульфониламиногруппы, C_3-C_8 циклоалкильной группы, C_3-C_8 циклоалкилкарбонильной группы, C_3-C_8 циклоалкоксигруппы, C_3-C_8 циклоалкилсульфонильной группы, C_3-C_8 циклоалкилсульфониламиногруппы, 3-8-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей атом кислорода, 3-8-членной гетероциклоалкилкарбонильной группы, 3-8-членной гетероциклоалкиламиногруппы и 3-8-членной гетероциклоалкиламинокарбонильной группы, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы А1; аминокгруппы, аминокарбонильной группы и аминсульфонильной группы, каждая из которых необязательно содержит одну или две C_1-C_6 алкильные группы, которые необязательно содержат, в аминокгруппе, один или несколько заместителей, выбранных из группы А1; и фенольной группы, 5-членной ароматической гетероциклической группы и 6-членной ароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы В.

Группа А1 состоит из атома галогена, гидроксигруппы, карбонильной группы, нитрильной группы, карбоксильной группы, формильной группы, оксо группы (=O); и C_1-C_6 алкильной группы, C_1-C_6 алкилкарбонильной группы, C_1-C_6 -алкоксигруппы, C_1-C_6 алкоксикарбонильной группы, C_1-C_6 алкилсульфонильной группы, C_1-C_6 алкилсульфониламиногруппы, C_3-C_8 циклоалкильной группы, 3-8-членной гетероциклоалкильной группы, 3-8-членной гетероциклоалкиламиногруппы и 3-8-членной гетероциклоалкиламинокарбонильной группы, каждая из которых

необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы А2; аминокарбонильной группы и аминогруппы, каждая из которых обязательно содержит одну или две С₁-С₆ алкильные группы, обязательно содержащие один или несколько заместителей, выбранных из группы А2; и фенильной группы, 5-членной ароматической гетероциклической группы и 6-членной ароматической гетероциклической группы, каждая из которых обязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы В.

Группа А2 состоит из атома галогена, гидроксигруппы, нитрильной группы, карбоксильной группы, формильной группы, оксо группы (=O), С₁-С₆ алкильной группы, С₁-С₆ алкилкарбонильной группы, С₁-С₆-алкоксигруппы, С₁-С₆ алкоксикарбонильной группы, С₁-С₆ алкилсульфониламиногруппы, 5-членной ароматической гетероциклической группы, 6-членной ароматической гетероциклической группы и 3-8-членной гетероциклоалкильной группы.

Группа А3 состоит из атома галогена, гидроксигруппы, нитрильной группы, карбоксильной группы, оксо группы (=O), формильной группы, С₁-С₆ алкильной группы, С₁-С₆ алкинильной группы, С₁-С₆ алкилкарбонильной группы, С₁-С₆-алкоксигруппы, С₁-С₆ алкоксикарбонильной группы и С₁-С₆ алкилсульфониламиногруппы.

Группа В состоит из атома галогена, гидроксигруппы, нитрильной группы, карбонильной группы, карбоксильной группы, С₁-С₆ алкильной группы, галоген С₁-С₆ алкильной группы, гидрокси С₁-С₆ алкильной группы, С₁-С₆ алкилкарбонильной группы, С₁-С₆-алкоксигруппы, галоген С₁-С₆-алкоксигруппы, С₁-С₆ алкоксикарбонильной группы, С₁-С₆-алокси С₁-С₆ алкильной группы, С₁-С₆ алкоксикарбонил С₁-С₆ алкильной группы, С₃-С₈ циклоалкильной группы, С₃-С₈ циклоалкилкарбонильной группы, С₃-С₈-циклоалкоксигруппы, аминокарбонильной группы, обязательно содержащей одну или две С₁-С₆ алкильные группы, С₁-С₆ алкилсульфонильной группы, аминосульфонильной группы, обязательно содержащей одну или две С₁-С₆ алкильные группы, С₁-С₆ алкилсульфониламиногруппы и аминогруппы, обязательно содержащей одну или две С₁-С₆ алкильные группы.

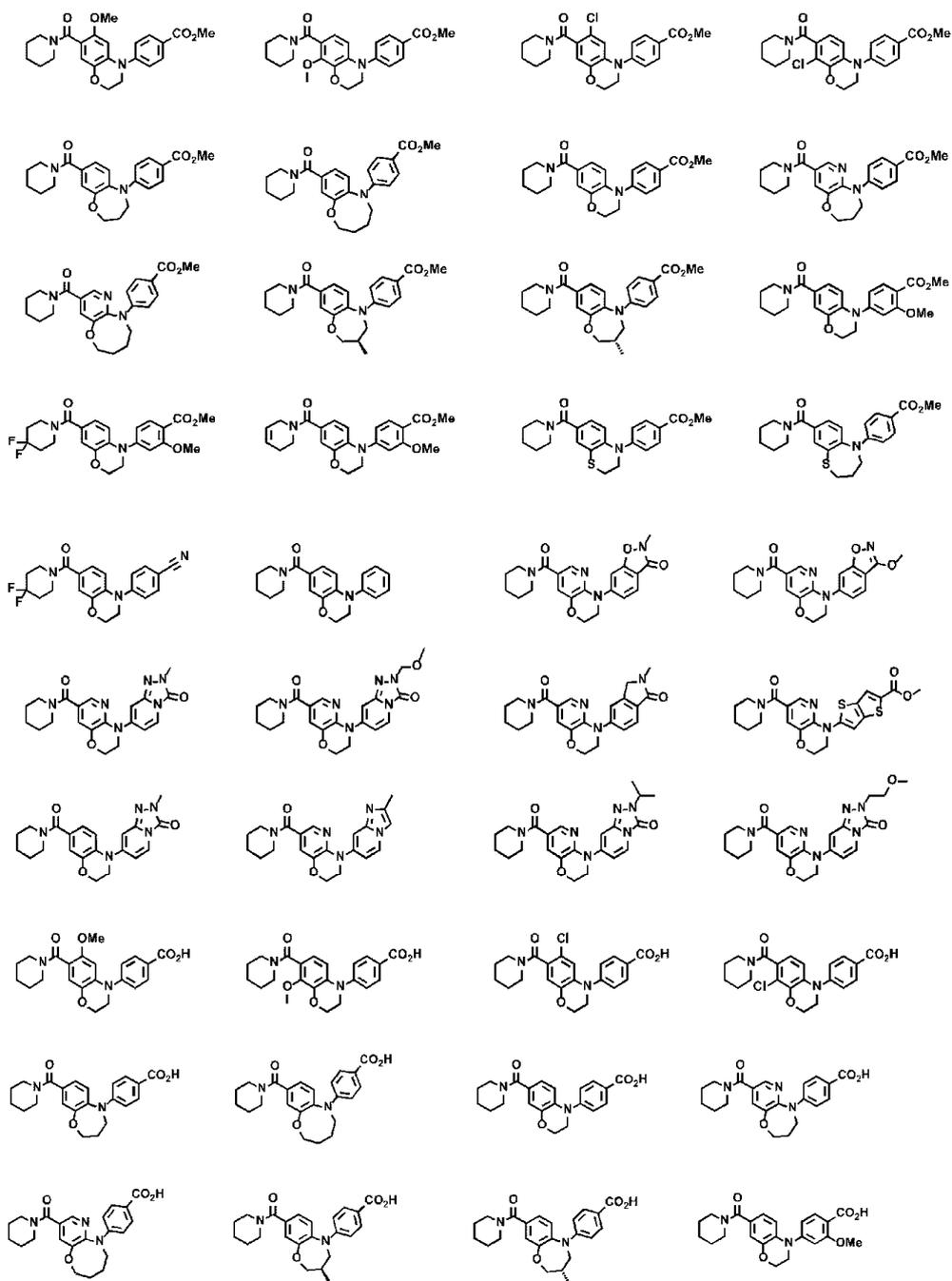
Группа В1 состоит из атома галогена, гидроксигруппы, нитрильной группы, карбонильной группы, карбоксильной группы, С₁-С₆ алкильной группы, галоген С₁-С₆ алкильной группы, С₁-С₆ алкилкарбонильной группы, С₁-С₆ алкоксигруппы, галоген С₁-С₆ алкоксигруппы, С₁-С₆ алкоксикарбонильной группы, С₁-С₆ алкилсульфониламиногруппы, аминокарбонильной группы, обязательно содержащей одну или две С₁-С₆ алкильные группы, аминогруппы, обязательно содержащей одну или две С₁-С₆ алкильные группы, и 3-8-членной гетероциклоалкильной группы.

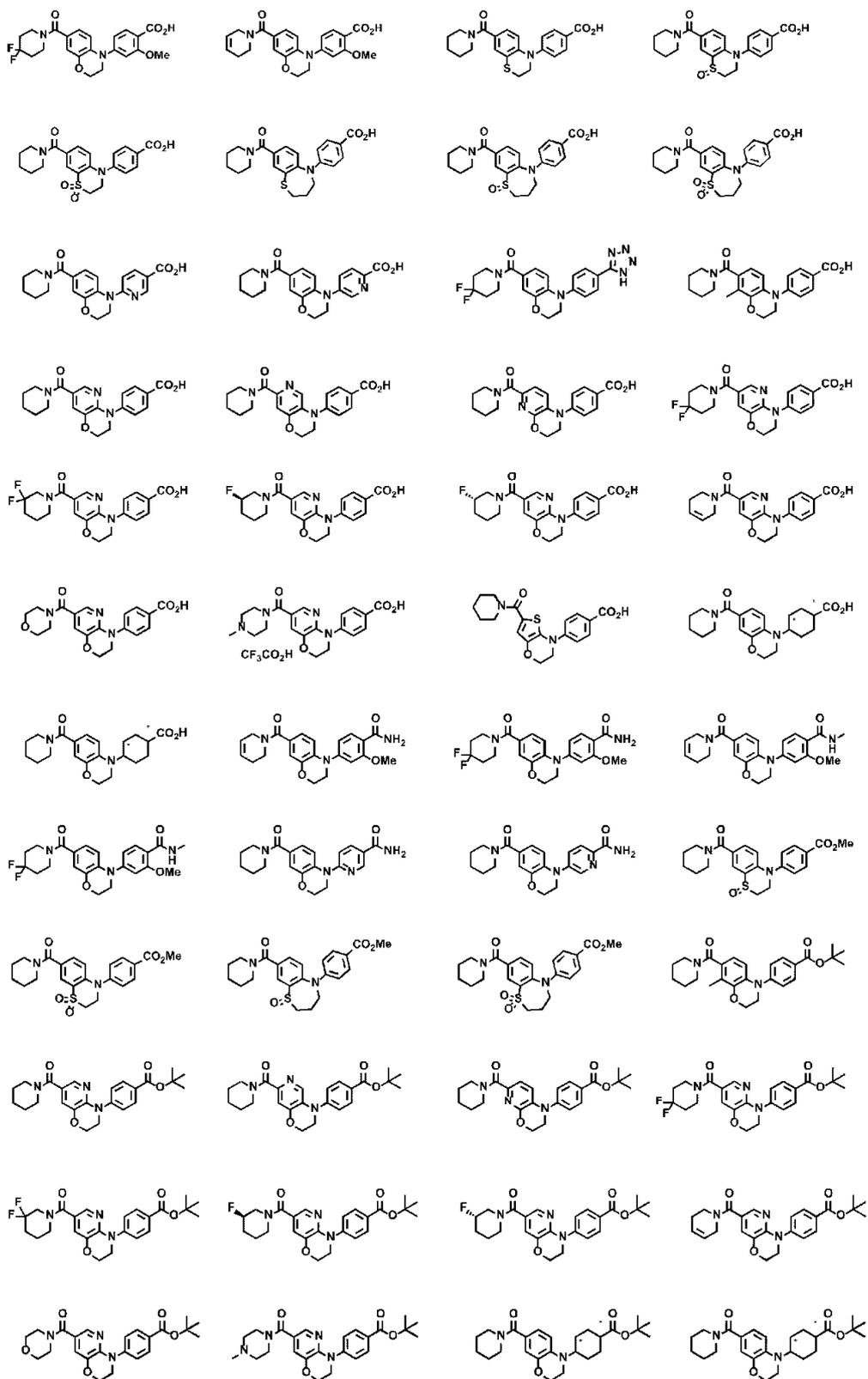
Группа С состоит из атома галогена, гидроксигруппы, карбоксильной группы, С₁-С₆ алкилкарбонильной группы, С₁-С₆-алкоксигруппы, С₁-С₆ алкоксикарбонильной группы, аминокарбонильной группы, обязательно содержащей одну или две С₁-С₆ алкильные группы, аминогруппы, обязательно содержащей одну или две С₁-С₆ алкильные группы, и 3-8-членной гетероциклоалкильной группы.

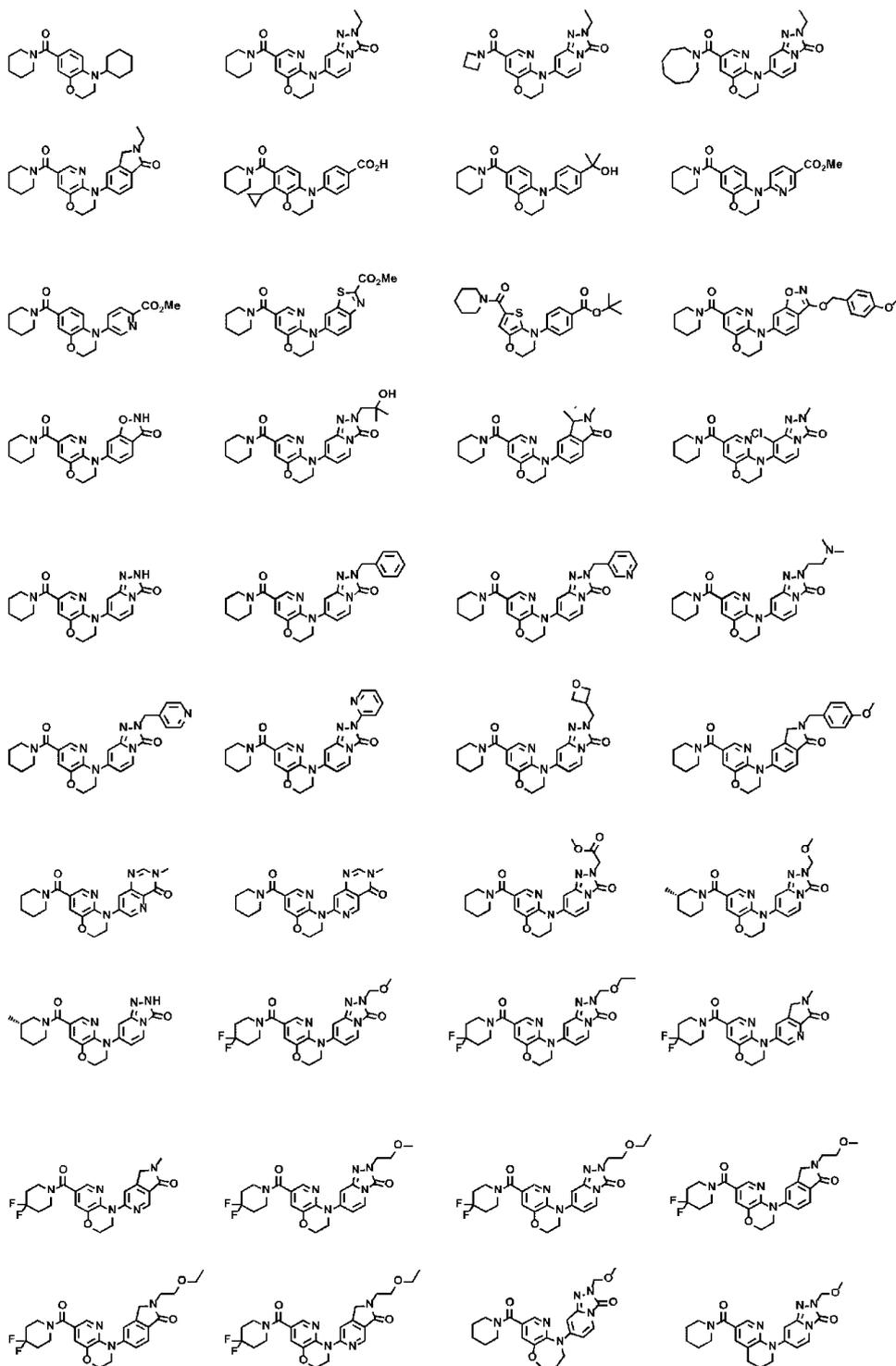
Группа D состоит из атома галогена, гидроксигруппы, карбоксильной группы, С₁-С₆ алкилкарбонильной группы, С₁-С₆-алкоксигруппы, С₁-С₆ алкоксикарбонильной группы, аминокарбонильной группы, обязательно содержащей одну или две С₁-С₆ алкильные группы, С₁-С₆ алкилсульфонильной группы, аминосульфонильной группы, обязательно содержащей одну или две С₁-С₆ алкильные группы, С₁-С₆ алкилсульфониламиногруппы, аминогруппы, обязательно содержащей одну или две С₁-С₆ алкильные группы, и 3-8-членной гетероциклоалкильной группы.

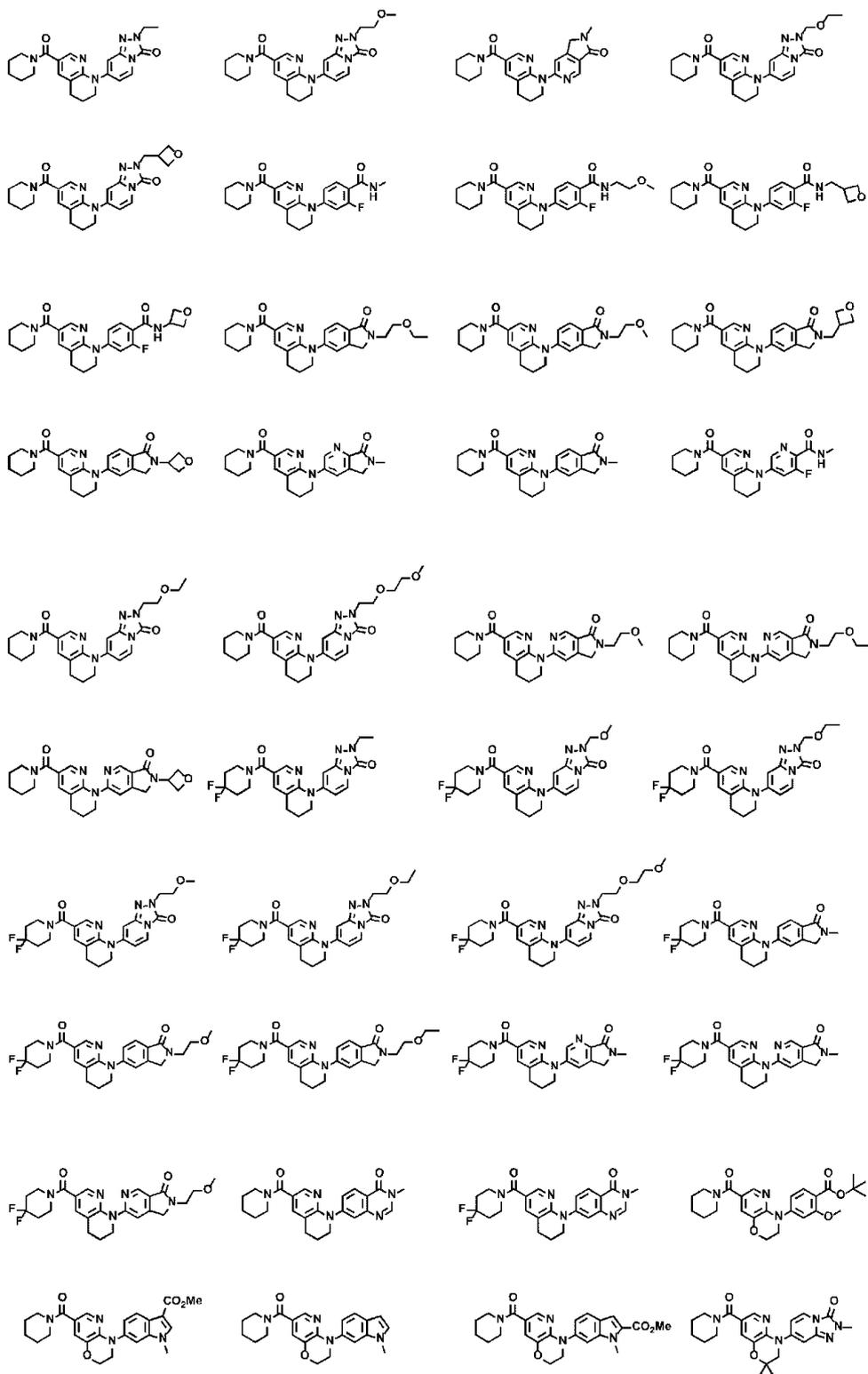
Группа D1 состоит из атома галогена, гидроксигруппы, карбоксильной группы, С₁-С₆ алкилкарбонильной группы, С₁-С₆-алкоксигруппы и С₁-С₆ алкоксикарбонильной группы.

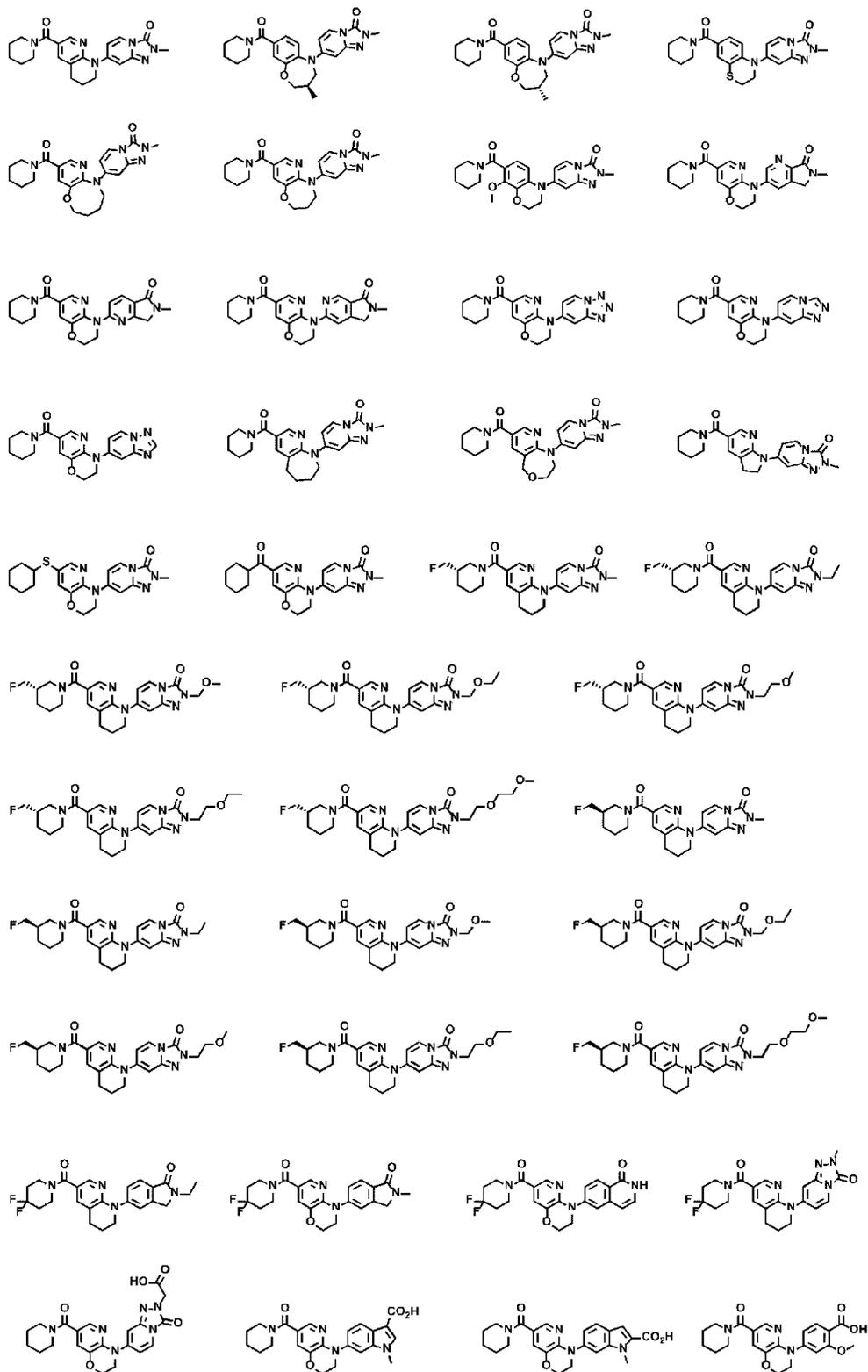
Примеры предпочтительного соединения в соответствии с настоящим вариантом осуществления включают следующие соединения:

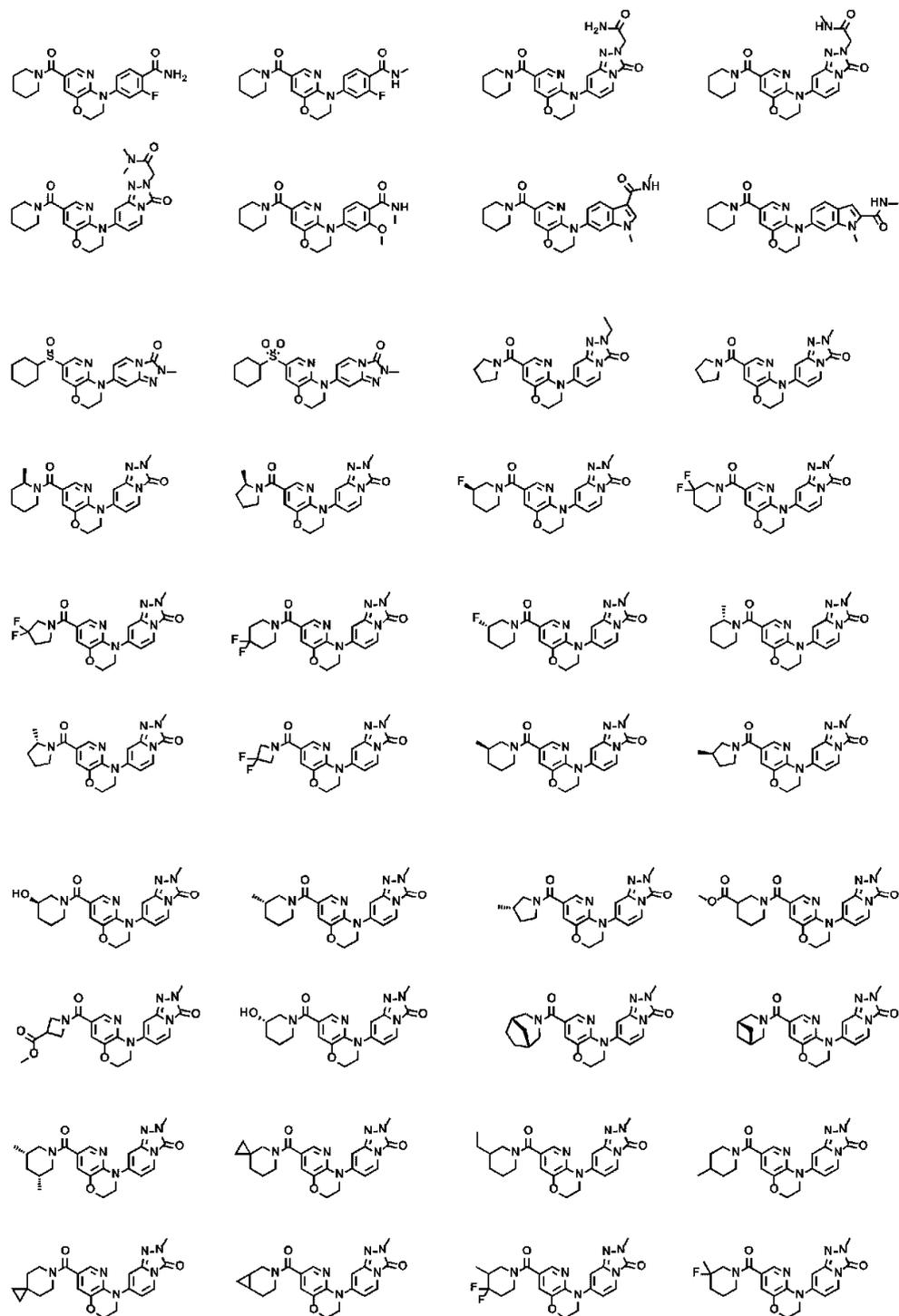


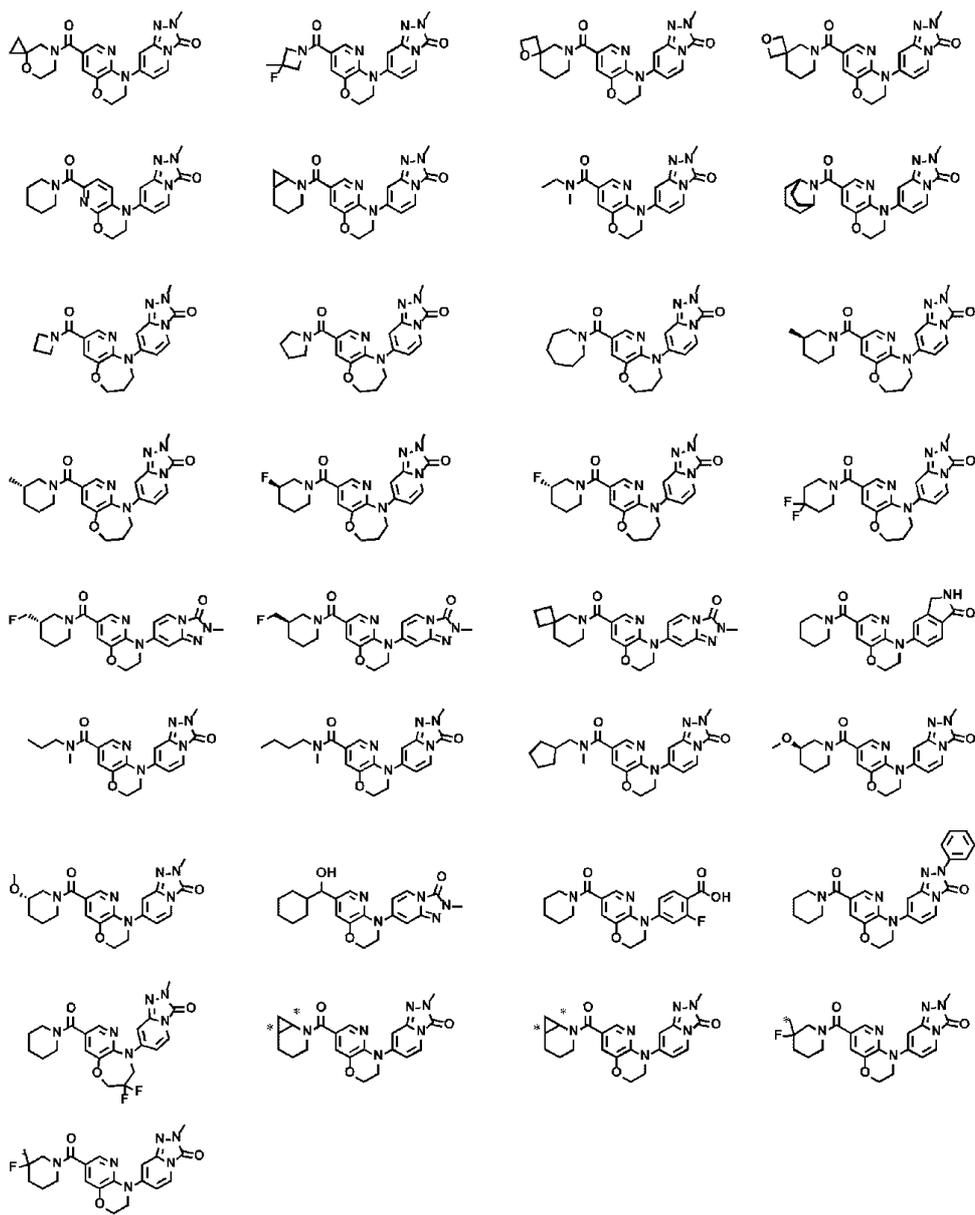


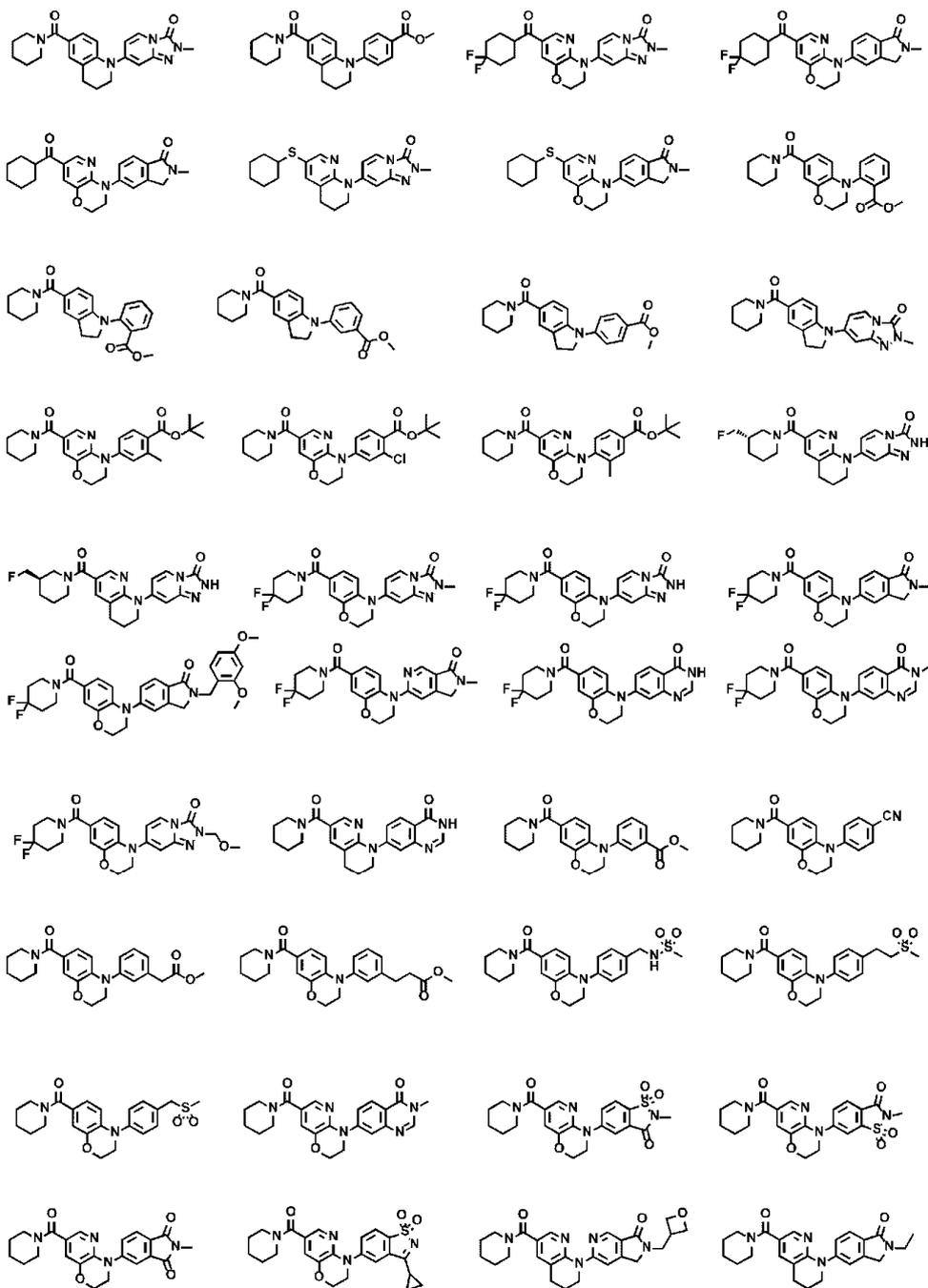


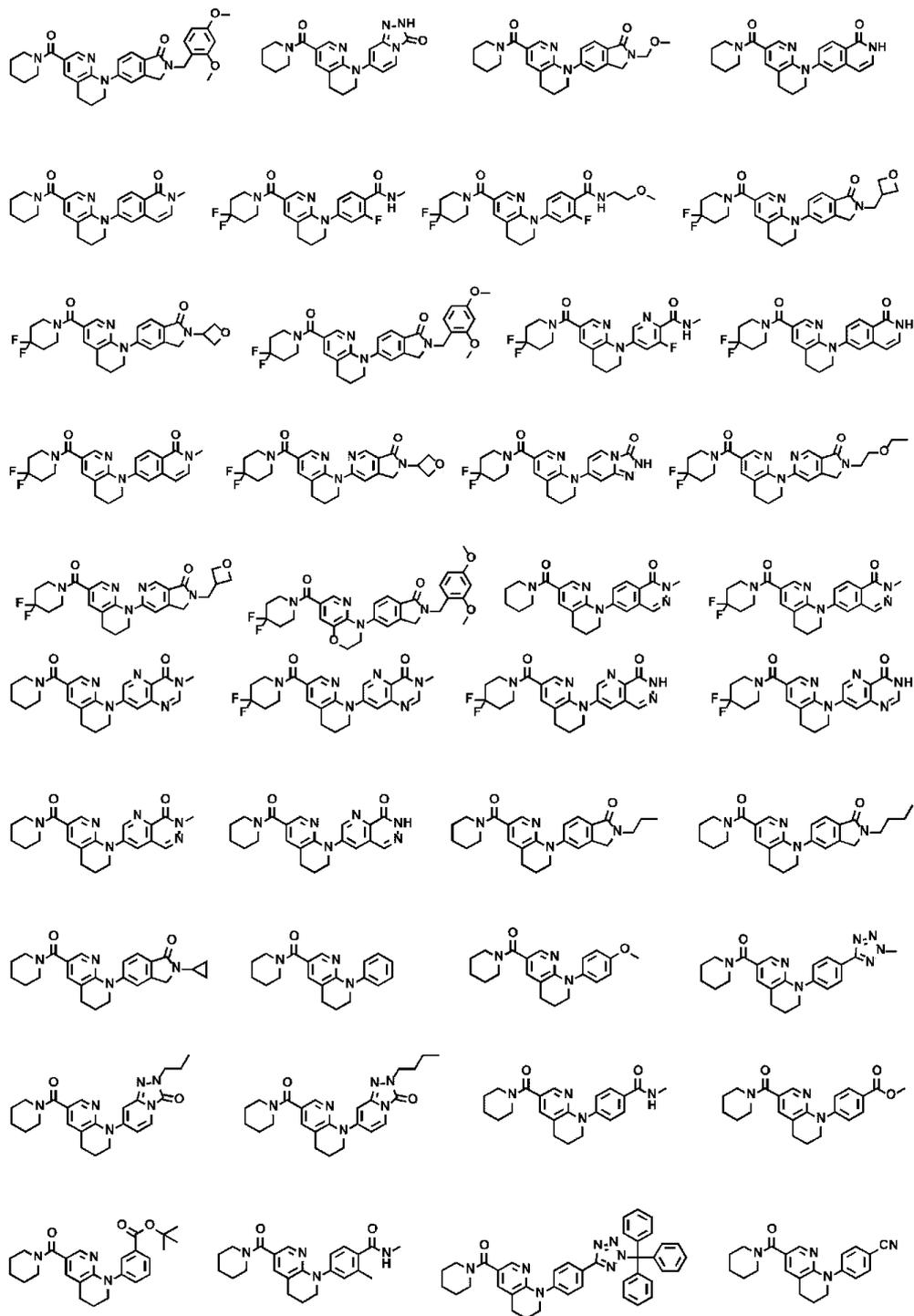


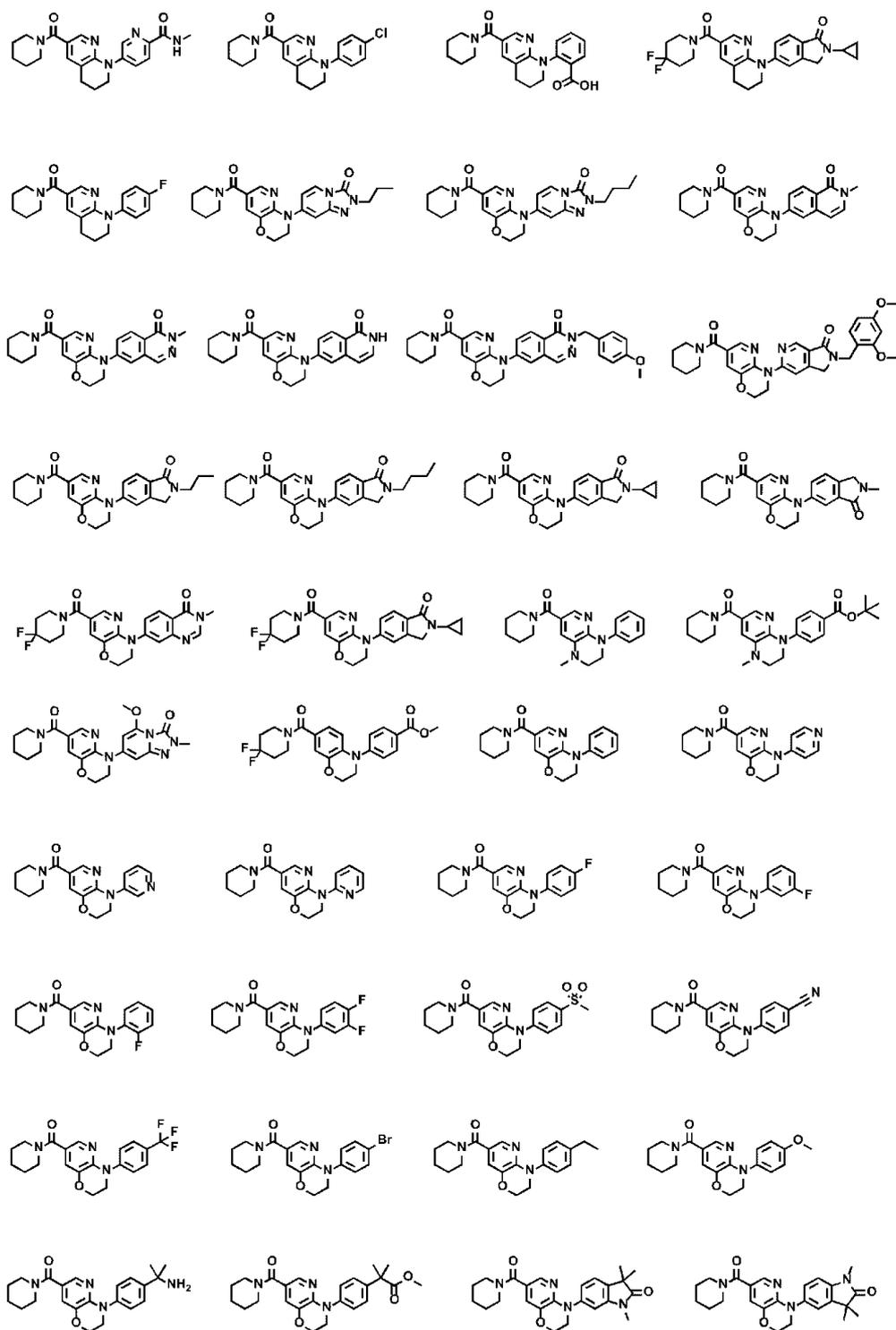


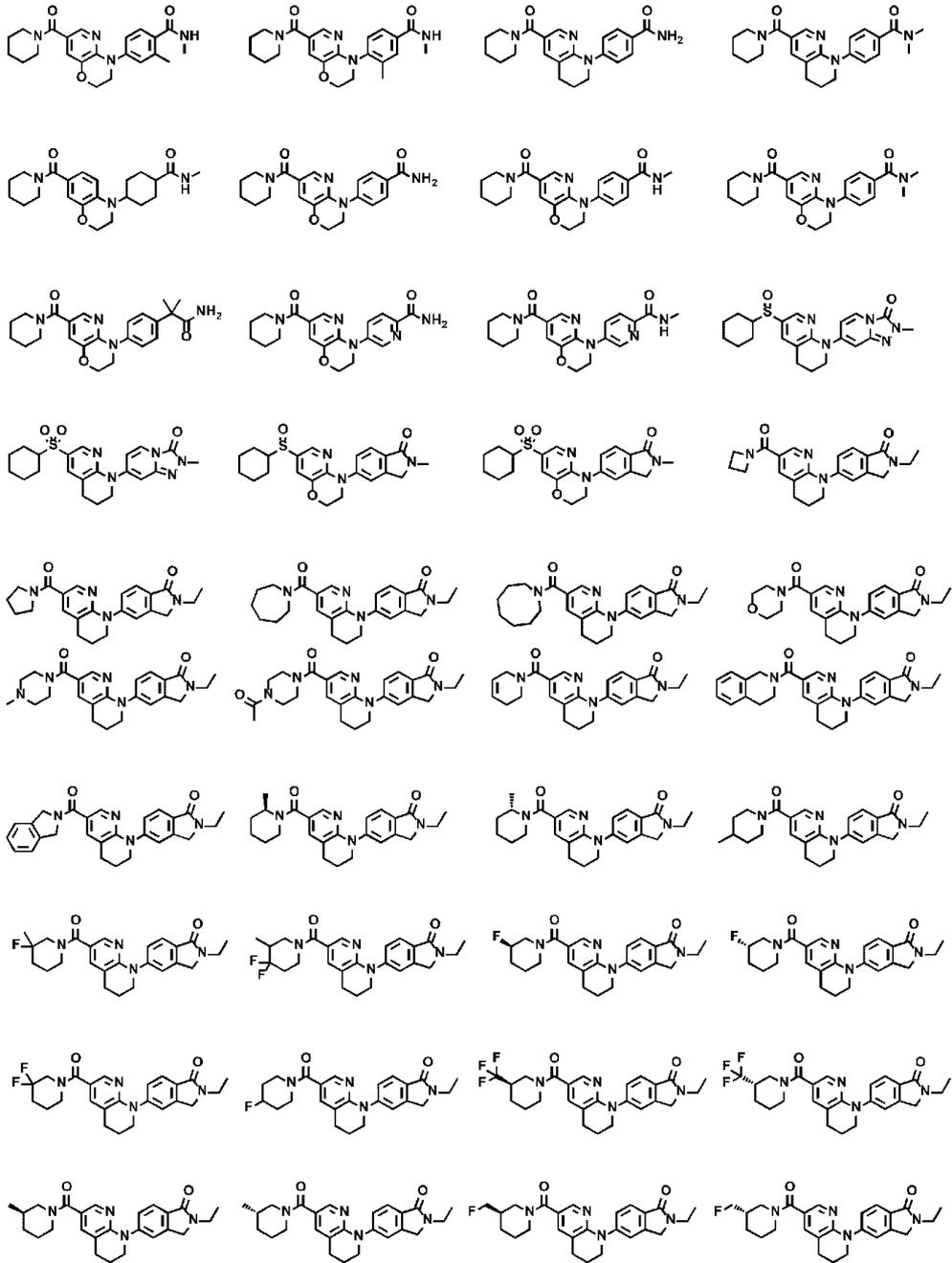


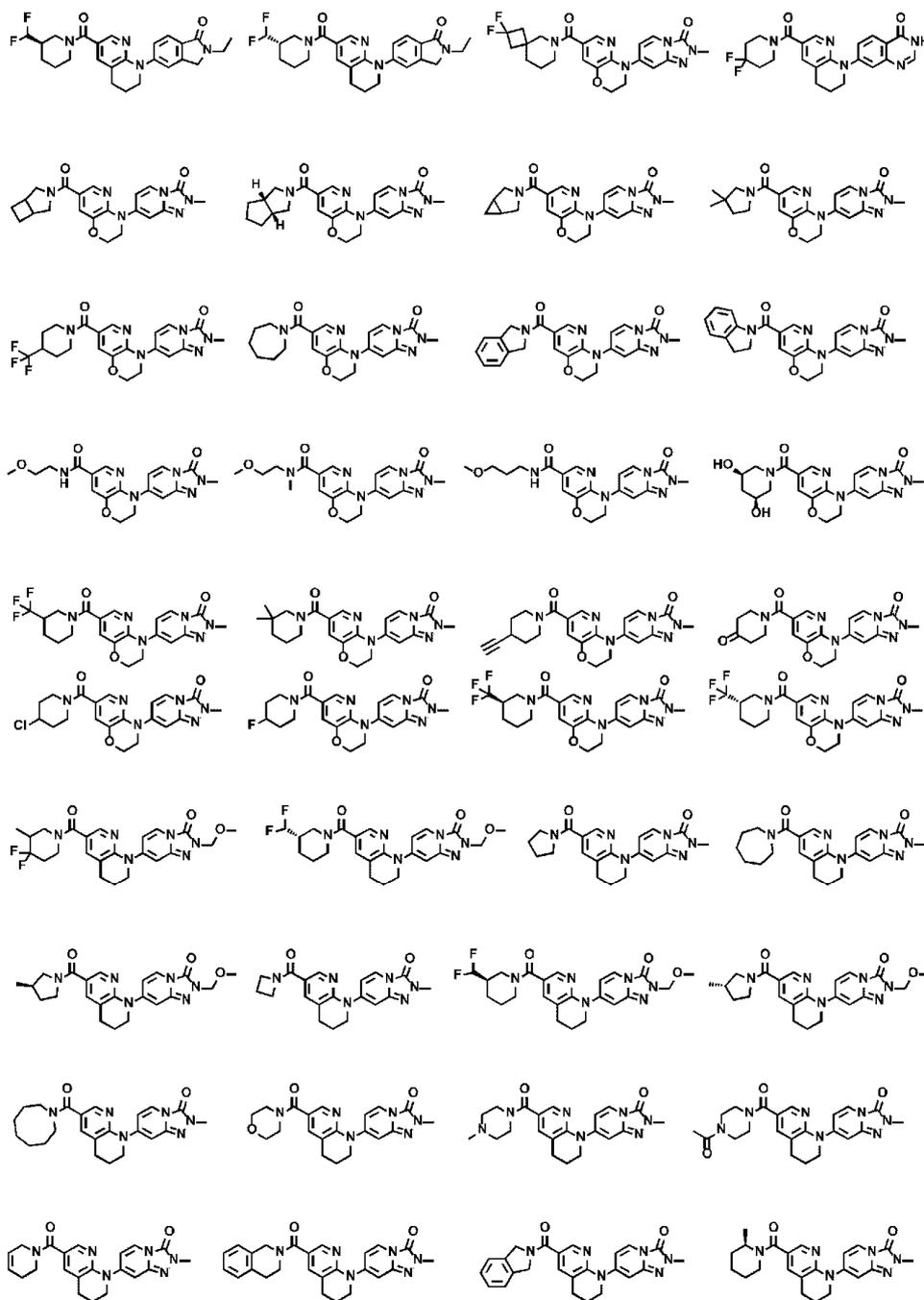


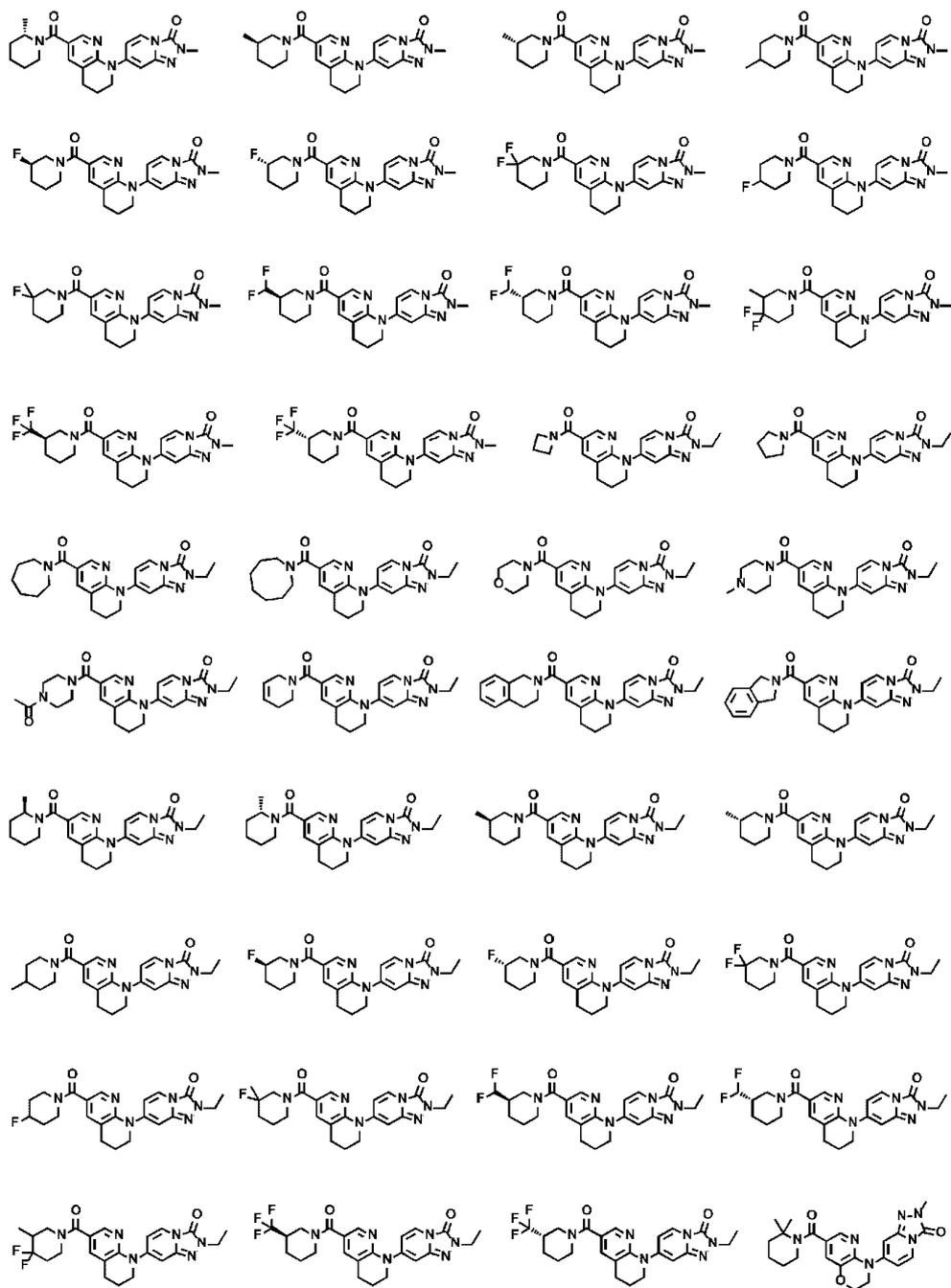


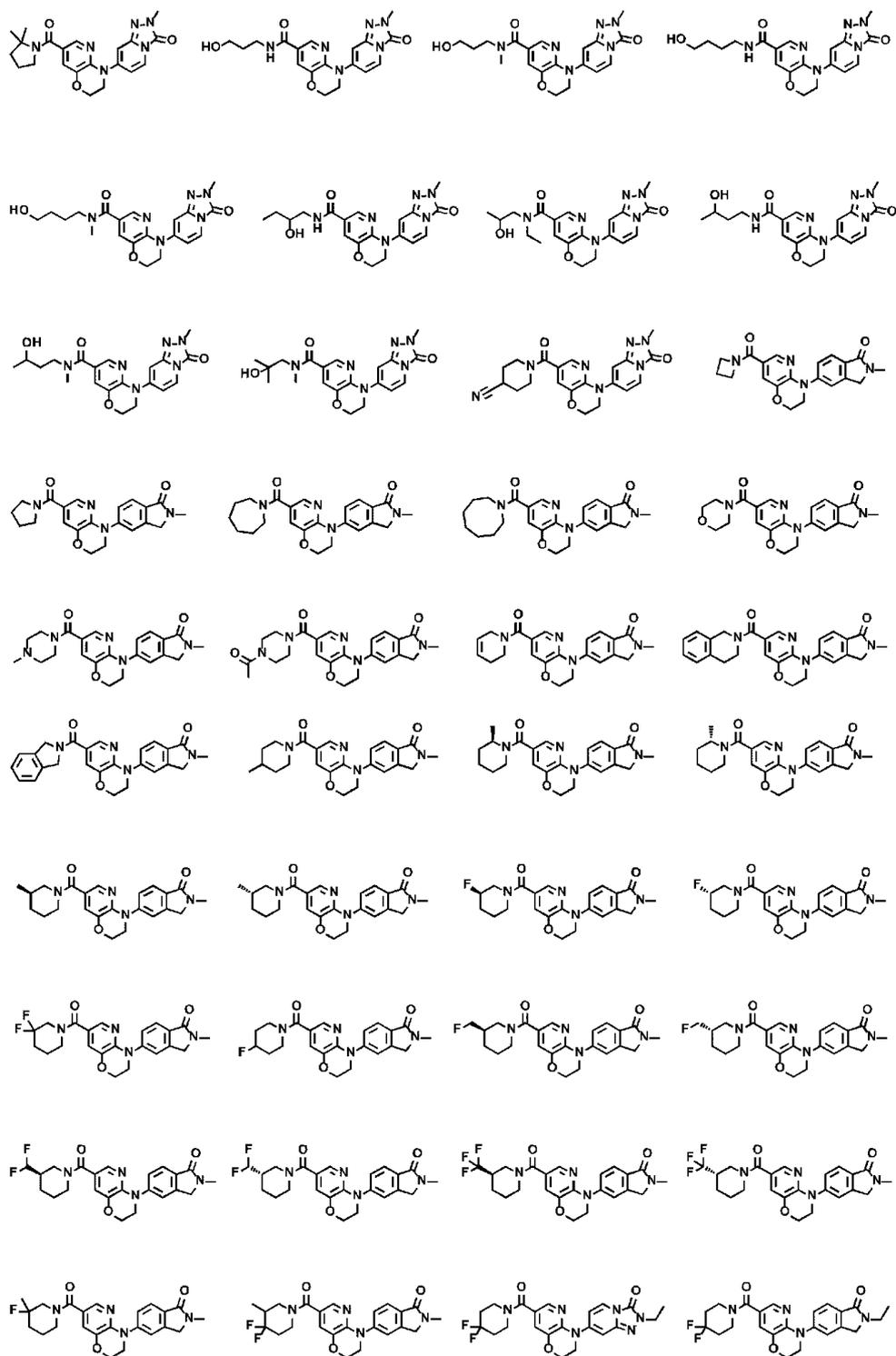


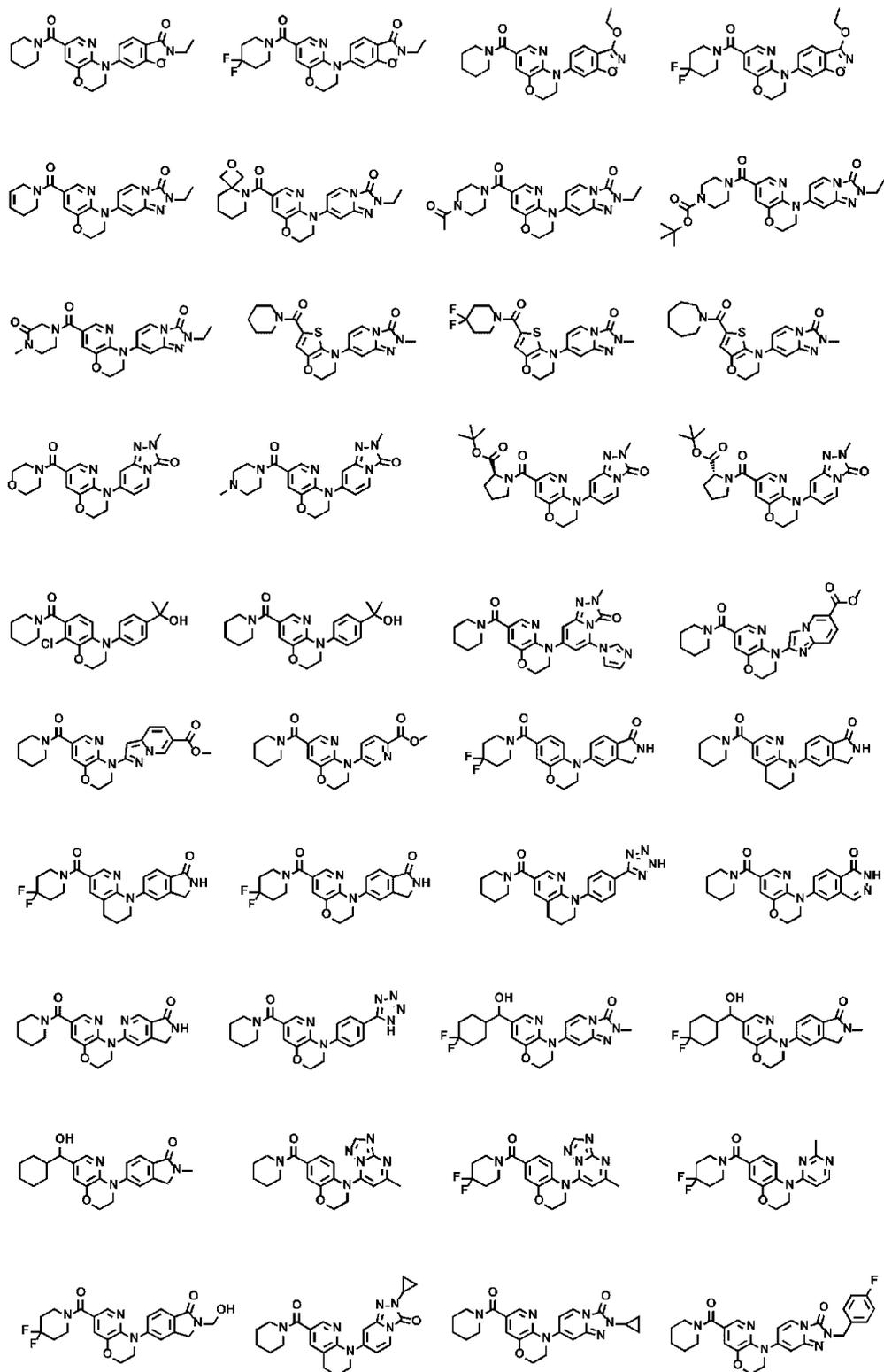


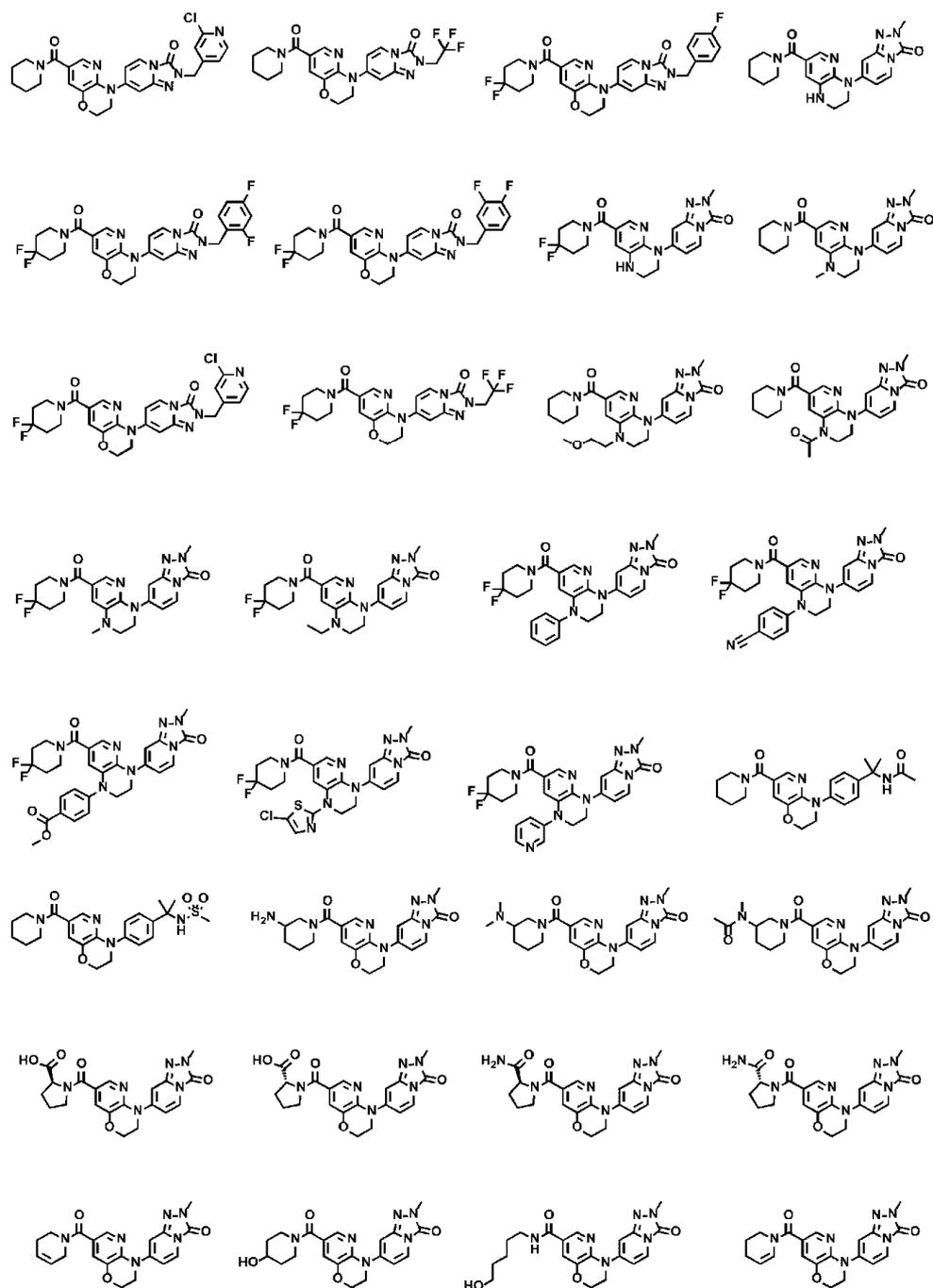












Соединение (1) по настоящему варианту осуществления может быть преобразовано в его фармакологически приемлемую соль обычным способом, если необходимо. Фармакологически приемлемая соль означает соль с фармакологически приемлемым нетоксичным основанием или кислотой (например, неорганическим или органическим основанием или неорганической или органической кислотой).

Примеры соли, полученной из фармакологически приемлемого нетоксичного основания, включают соли с неорганическими основаниями, такие как натриевая соль, калиевая соль, кальциевая соль и магниевая соль, и соли с органическими основаниями, такими как пиперидин, морфолин, пирролидин, аргинин и лизин.

Примеры соли, полученной из фармакологически приемлемой нетоксичной кислоты, включают кислотно-аддитивные соли с минеральными кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота и азотная кислота, и кислотно-аддитивные соли с органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота, *p*-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота и пальмитиновая кислота.

Кроме того, соединение (1) по настоящему варианту осуществления или его фармакологически

приемлемая соль в некоторых случаях может присутствовать в виде гидрата или сольвата. Не только предпочтительные соединения, конкретно описанные выше, но также произвольные гидраты и сольваты, образованные производным, представленным общей формулой (1), или его солью, все включены в объем настоящего изобретения. Примеры растворителя, способного образовывать сольват, включают метанол, этанол, 2-пропанол, ацетон, этилацетат, дихлорметан и диизопропиловый эфир.

Соединение (1) по настоящему варианту осуществления или его фармакологически приемлемая соль включает не только рацемическое вещество, но также оптически активное вещество, стереоизомер и ротамер.

Когда соединение (1) по настоящему варианту осуществления представляет собой оптический изомер, имеющий один или несколько асимметричных атомов углерода, соединение (1) по настоящему варианту осуществления может иметь либо R-конфигурацию, либо S-конфигурацию в качестве конфигурации каждого асимметричного атома углерода. Кроме того, любые оптические изомеры охватываются настоящим изобретением, а также смесь таких оптических изомеров. Кроме того, что касается смеси оптически активных веществ, рацемическое вещество, состоящее из эквивалентного количества оптических изомеров, также входит в объем настоящего изобретения. Когда соединение (1) по настоящему варианту осуществления является твердым веществом или кристаллом рацемического вещества, рацемическое вещество, рацемическая смесь и твердый раствор рацемического вещества также входят в объем настоящего изобретения.

Когда соединение (1) по настоящему варианту осуществления имеет геометрические изомеры, настоящее изобретение охватывает все геометрические изомеры.

Когда соединение (1) по настоящему варианту осуществления имеет таутомеры, настоящее изобретение охватывает все таутомеры.

Кроме того, его фармакологически приемлемая соль охватывает протонный таутомер.

Соединение, полученное путем мечения соединения (1) по настоящему варианту осуществления или его фармакологически приемлемой соли изотопом (таким как ^3H , ^{14}C или ^{35}S), также охватывается соединением по настоящему изобретению.

Кроме того, дейтерированное соединение, полученное замещением ^1H на ^2H (D), также охватывается соединением настоящего изобретения.

Каждое название соединения (1) по настоящему варианту осуществления было создано с использованием ChemDraw Professional, версия 15.0.0.106 (PerkinElmer Informatics, Inc. (зарегистрированная торговая марка)).

Термин "эффект ингибирования 15-PGDH", используемый в настоящем варианте осуществления, относится к эффекту ингибирования 15-гидроксипростагландиндегидрогеназы (15-PGDH), т.е. фермента, существенного для инактивации (например, преобразования в 15-кето-PGE2 при катализировании реакции окисления гидроксильной группы в 15-положении PGE2) активного простагландина (PGD2, PGE1, PGE2, PGF2 α , PGI2 и т.п.), гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (HETE) и липидного медиатора, устраняющего воспаление (RvD1, RvD2, RvE1, MaR1, LXA4 и т.п.) (которые в дальнейшем в общем обозначаются как субстраты 15-PGDH).

Соединение (1) по настоящему варианту осуществления или его фармакологически приемлемая соль ингибирует, например, разложение PGE2 путем ингибирования 15-PGDH. Как результат, соединение (1) по настоящему варианту осуществления или его фармакологически приемлемая соль применимы при заболевании, которое связано с инактивацией субстрата 15-PGDH. Ингибитор 15-PGDH является полезным в качестве терапевтического средства или профилактического средства против одного, двух или более из фиброза (такого как фиброз легких (идиопатический легочный фиброз и т.п.), фиброз печени, фиброз почки, фиброз миокарда, склеродерма и фиброз костного мозга), воспалительных заболеваний (таких как хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), острое повреждение легких, сепсис, обострение астмы и легочного заболевания, воспалительное заболевание кишечника (такое как язвенный колит и болезнь Крона), пептическая язва (такая как NSAID-индуцированная язва), аутовоспалительные заболевания (такие как болезнь Бехчета), синдром васкулита, острое поражение печени, острое поражение почки, неалкогольная жировая дистрофия печени (NASH), атопический дерматит, псориаз, интерстициальный цистит, синдром простатита (такой как хронический простатит/хронический синдром тазовой боли)), сердечно-сосудистых заболеваний (таких как легочная гипертензия, стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническое заболевание почек, почечная недостаточность, церебральный инсульт и нарушение периферического кровообращения), ран (таких как диабетическая язва, ожог, пролежневая язва, острое повреждение слизистой оболочки, включая синдром Стивенса-Джонсона, повреждение слизистой оболочки (такое как мукозит или стоматит), связанное с противораковым химиотерапевтическим средством, в основном таким как алкилирующее средство, ингибитор синтеза ДНК, ингибитор ДНК-гиразы или антиметаболит, клеточной или гуморальной иммунотерапией или радиоактивным излучением или болезнью трансплантат против хозяина), аутоиммунных заболеваний (таких как рассеянный склероз или ревматоидный артрит), болезни трансплантат против хозяина (GVHD), роста волос, остеопороза, ушных заболеваний (таких как потеря слуха, шум в ушах, головокружение и нарушение равновесия), глазных заболеваний (таких как глаукома и синдром

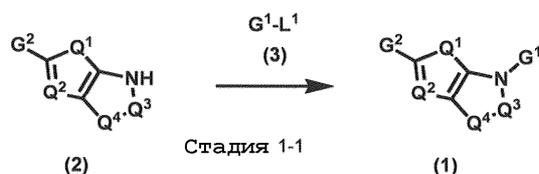
сухого глаза), диабета, гипоактивного мочевого пузыря, нейтропении, стимулирования приживления при трансплантации стволовых клеток или костного мозга или трансплантации органа, нейрогенеза и гибели нервных клеток (например, психоневрологического заболевания, невропатии, нейротоксического заболевания, невропатической боли и нейродегенеративного заболевания), мышечной регенерации (например, при мышечной атрофии, мышечной дистрофии и повреждении мышц) и созревания шейки матки.

Способ получения соединения (1) по настоящему варианту осуществления.

Соединение (1) по настоящему варианту осуществления или его фармакологически приемлемую соль можно получить любым из способов, подробно описанных в виде Схем 1-31, описанных ниже, или любыми эквивалентными способами, способами, описанными в другой литературе, или любыми эквивалентными способами.

Соединение (1) по настоящему варианту осуществления можно получить любым из различных способов синтеза. Далее будут описаны репрезентативные способы получения соединения (1) по настоящему изобретению. Промежуточное соединение способа получения можно получить в виде соли в соответствии с обычным способом, при необходимости. В некоторых случаях для нагревания используют микроволновое облучение.

Схема 1



где Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , G^1 и G^2 имеют значение, определенное выше; и L^1 представляет собой атом фтора, атом хлора, атом брома, атом иода, производное бороновой кислоты и т.п.

Стадия 1-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1) путем взаимодействия соединения (2) и соединения (3).

Например, когда L^1 соединения (3) представляет собой атом брома или атом иода, соединение (1) можно получить путем взаимодействия соединения (2) и соединения (3) в нормальных условиях реакции перекрестного сочетания Бухвальда-Хартвига, например, в растворителе в присутствии палладиевого реагента и основания. Примеры используемого растворителя включают тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, бензол, толуол, ксилол, метанол, этанол, пропанол, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, воду и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого палладиевого реагента включают трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0), ацетат палладия (II) и бис(три-трет-бутилфосфин)дипалладий (0). Примеры используемого основания включают трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия, метоксид натрия, метоксид калия, этоксид натрия, этоксид калия, карбонат цезия, карбонат натрия, карбонат калия и фосфат калия. Следует отметить, что эту стадию можно осуществить, если это необходимо, при добавлении лиганда, такого как 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (Xantphos), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (RuPhos), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (SPhos), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos) или три-трет-бутилфосфин. Температура реакции обычно находится в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Альтернативно, например, когда L^1 соединения (3) представляет собой производное бороновой кислоты, соединение (1) можно получить путем взаимодействия соединения (2) и соединения (3) в нормальных условиях реакции сочетания Хана-Лэма-Эванса, например, в растворителе в присутствии медного реагента и в присутствии или в отсутствие основания. Примеры используемого растворителя включают дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, бензол, толуол и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Пример используемого медного реагента включает ацетат меди (II). Примеры используемого основания включают триэтиламин, пиридин и диизопропилэтиламин. Следует отметить, что эту стадию можно осуществить, если это необходимо, при добавлении дессиканта, такого как молекулярные сита 4A. Температура реакции обычно находится в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

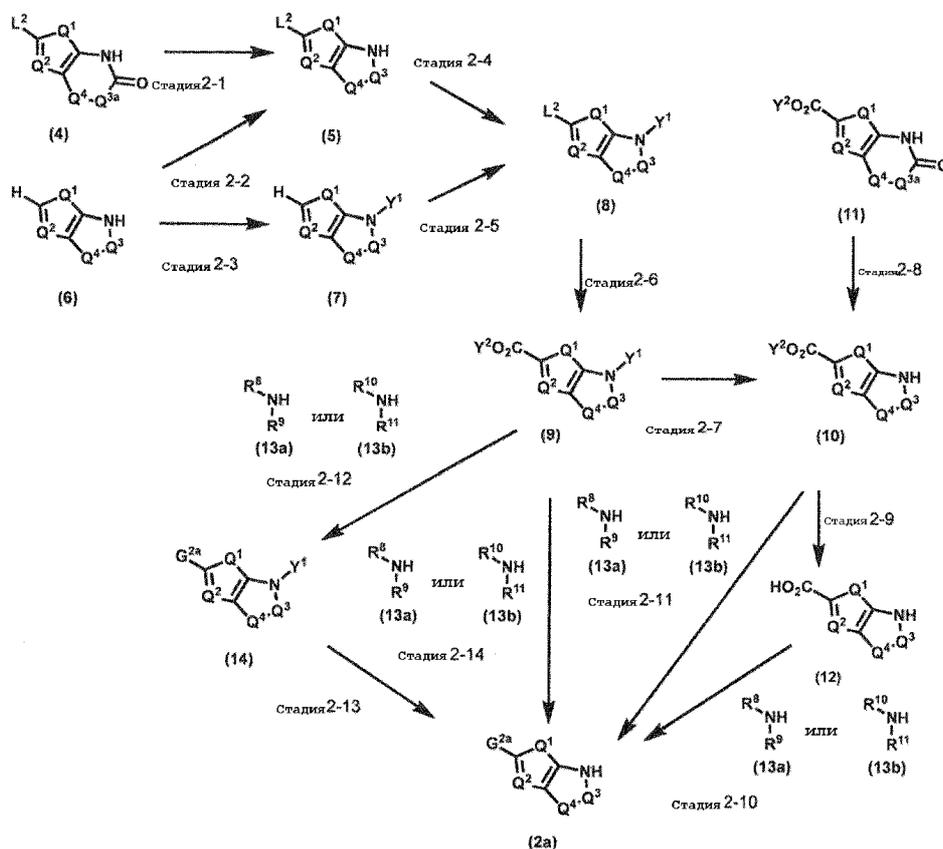
Альтернативно, например, когда L^1 представляет собой атом иода или атом брома, соединение (1) можно получить путем взаимодействия соединения (2) и соединения (3) в нормальных условиях реакции аминирования Голдберга, например в растворителе в присутствии медного реагента и основания и в присутствии или в отсутствие лиганда. Примеры используемого растворителя включают 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого медного реагента включают иодид меди (I), бромид меди (I) и медь. Примеры используемого основания включают фосфат калия, фосфат натрия, карбонат цезия, кар-

бонат калия и карбонат натрия. Примеры используемого лиганда включают N,N'-димилэтилендиамин и тетраметилэтилендиамин. Температура реакции обычно находится в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Кроме того, соединение (1) можно получить, например, путем реакции нуклеофильного замещения с использованием L^1 в качестве удаляемой группы. Примеры удаляемой группы включают атом фтора и атом хлора. Эту реакцию можно осуществить путем взаимодействия соединения (2) и соединения (3) в растворителе или без использования растворителя в присутствии или в отсутствие кислоты или основания. Примеры используемого растворителя включают N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, воду, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, этанол и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемой кислоты включают хлористый водород, п-толуолсульфоновую кислоту и метансульфоновую кислоту. Примеры используемого основания включают триэтиламин, диизопропиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин, 2,4,6-триметилпиридин, карбонат калия и карбонат цезия. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

При этом, когда соединение (2) представлено как соединение (2a), соединение (2a) можно получить способом, показанным на Схеме 2, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 2



где $Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10}$ и R^{11} имеют значение, определенное выше; Q^{3a} представляет собой $-(CH_2)_m-(CR^5R^6)_n-(CH_2)_{p1}-$; каждый из m, n и $p1$ имеет значение 0, 1 или 2, и $m+n+p1$ представляет собой целое число от 2 до 4; G^{2a} представляет собой $-C(=O)-NR^8R^9$ или $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$; L^2 представляет собой атом хлора, атом брома или атом иода; Y^1 представляет собой C_1-C_6 ацильную группу или C_1-C_6 алкоксикарбонильную группу; и Y^2 представляет собой C_1-C_6 алкильную группу или фенильную группу, необязательно содержащую один или несколько атомов галогена.

Стадия 2-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (5) путем восстановления вторичного амида соединения (4) до вторичного амина. Соединение (5) можно получить, например, путем осуществления, в растворителе, реакции восстановления соединения (4) с использованием комплекса боран-тетрагидрофуран, комплекса боран-диметилсульфид и т.п. Примеры используемого растворителя вклю-

чают тетрагидрофуран и 1,4-диоксан. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от -20°C до температуры кипения растворителя, и ее предпочтительно при температуре от 0°C до комнатной температуры. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 2-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (5) путем введения атома галогена в соединение (6). Соединение (5) можно получить, например, путем взаимодействия соединения (6) в растворителе в присутствии галогенирующего агента. Примеры используемого растворителя включают ацетонитрил, тетрахлорид углерода, хлороформ, дихлорметан, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого галогенирующего агента включают, например для бромирующего агента, N-бромсукцинимид и бром. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от -20°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 2-3.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (7) путем введения алкоксикарбонильной группы или ацильной группы в аминогруппу соединения (6). Соединение (7) можно получить, например, путем взаимодействия соединения (6) с алкоксикарбонилирующим агентом или ацилирующим агентом в растворителе или без использования растворителя в присутствии или в отсутствие основания. Пример используемого алкоксикарбонилирующего агента включает ди-трет-бутилдикарбонат. Примеры используемого ацилирующего агента включают уксусный ангидрид и ацетилхлорид. Примеры используемого растворителя для реакции включают дихлорметан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Кроме того, когда в этой реакции используют основание, можно использовать триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, N,N-диметил-4-аминопиридин и т.п. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 2-4.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (8) путем введения алкоксикарбонильной группы или ацильной группы в аминогруппу соединения (5). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-3, описанной выше.

Стадия 2-5.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (8) путем введения атома галогена в соединение (7). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-2, описанной выше.

Стадия 2-6

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (9) путем преобразования L^2 соединения (8) в алкоксикарбонильную группу или феноксикарбонильную группу, необязательно содержащую один или несколько атомов галогена.

Когда Y^2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильную группу, соединение (9) можно получить путем взаимодействия, в растворителе, соединения (8) в присутствии палладиевого реагента и основания в атмосфере оксида углерода. Примеры используемого растворителя включают спирты, такие как метанол, этанол и пропанол, и, кроме того, можно использовать смесь любого из этих спиртов с N,N-диметилформамидом, N,N-диметилацетамидом, диметилсульфоксидом, водой и т.п. Пример используемого палладиевого реагента включает аддукт [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорида с дихлорметаном. Примеры используемого основания включают триэтиламин и диизопропилэтиламин. Температура реакции обычно находится в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Альтернативно, когда Y^2 представляет собой фенильную группу, необязательно содержащую один или несколько атомов галогена, соединение (9) можно получить путем взаимодействия, в растворителе, фенилформиатного производного и соединения (8) в присутствии палладиевого реагента и основания. Примеры используемого фенилформиатного производного включают фенилформиат и 2,4,6-трихлорфенилформиат. Примеры используемого растворителя включают толуол, бензол и 1,4-диоксан, и, кроме того, можно использовать смесь любого из них с N,N-диметилформамидом, N,N-диметилацетамидом, диметилсульфоксидом и т.п. Пример используемого палладиевого реагента включает ацетат палладия (II). Примеры используемого основания включают триэтиламин и диизопропилэтиламин. Следует отметить, что эту стадию можно осуществить, если это необходимо, при добавлении лиганда, такого как 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (Xantphos), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (RuPhos), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (SPhos), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos) или три-трет-бутилфосфин. Температура реакции обычно находит-

ся в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 2-7.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (10) путем удаления алкоксикарбонильной группы или ацильной группы из соединения (9).

Соединение (10) можно получить, например, путем обработки соединения (9) кислотой в растворителе или без использования растворителя. Примеры используемого растворителя для реакции включают дихлорметан, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метанол, этанол, воду и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемой кислоты включают трифторуксусную кислоту и хлористый водород. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от -20°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Альтернативно, соединение (10) можно получить, например, путем обработки соединения (9) основанием в растворителе. Примеры используемого растворителя для реакции включают метанол, этанол, воду, тетрагидрофуран и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого основания включают метоксид натрия, метоксид калия, этоксид натрия, этоксид калия, гидроксид натрия и гидроксид калия. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней. Следует отметить, что эта стадия может сопровождаться в некоторых случаях реакцией переэтерификации в зависимости от используемого растворителя или основания. Например, когда используют метанол в качестве растворителя и используют метоксид натрия в качестве основания, может быть получено соединение, в котором все или часть получаемого соединения (10) преобразована в CO_2Me .

Стадия 2-8.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (10) путем восстановления вторичного амида соединения (11) до вторичного амина. Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-1, описанная выше.

Стадия 2-9.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (12) путем гидролиза сложноэфирной группы соединения (10).

Соединение (12) можно получить, например, путем взаимодействия, в растворителе, соединения (10) в присутствии основания в обычных условиях сложноэфирного гидролиза. Примеры используемого растворителя включают воду, метанол, этанол, пропанол, изопропиловый спирт, бутанол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого основания включают соли щелочных металлов, такие как гидроксид лития, гидроксид натрия и гидроксид калия. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Альтернативно, например, когда Y^2 соединения (10) представляет собой трет-бутильную группу и т.п., соединение (12) можно получить путем взаимодействия в присутствии кислоты. Примеры используемого растворителя включают воду, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемой кислоты включают трифторуксусную кислоту и хлористый водород. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 2-10.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (2a) путем реакции конденсации соединения (12) и соединения (13a) или соединения (13b).

Соединение (2a) можно получить, например, путем взаимодействия соединения (12) и соединения (13a) или соединения (13b) в растворителе в присутствии агента конденсации и в присутствии или в отсутствие основания. Примеры используемого растворителя включают N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, дихлорметан, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого агента конденсации включают 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат (НАТУ), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI) и дициклогексилкарбодиимид (DCC). Примеры используемого основания включают триэтиламин и диизопропилэтиламин. Кроме того, N,N-диметил-4-аминопиридин, пиридин, 1-гидроксибензотриазол (НОВТ) и т.п. можно добавить в качестве

ускорителя реакции, если это необходимо. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя, и предпочтительно при температуре от 0 до 30°C. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней. Альтернативно, соединение (2a) можно получить, например, путем взаимодействия соединения (12) с тионилхлоридом и т.п. в присутствии или в отсутствие растворителя с получением хлорангидрида кислоты, и его взаимодействия с соединением (13a) или соединением (13b) в растворителе в присутствии или в отсутствие основания. Примеры используемого растворителя для получения хлорангидрида кислоты включают метилхлорид, толуол и тетрагидрофуран. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней. Примеры используемого растворителя в реакции между хлорангидридом кислоты и соединением (13a) или соединением (13b) включают метилхлорид, толуол, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан. Примеры используемого основания включают триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и 2,4,6-триметилпиридин. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 2-11.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (2a) путем взаимодействия соединения (10) и соединения (13a) или соединения (13b).

Соединение (2a) можно получить, например, путем взаимодействия соединения (10) и соединения (13a) или соединения (13b) в растворителе в присутствии или в отсутствие основания. Примеры используемого растворителя включают толуол, ксилол, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, дихлорметан и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого основания включают триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и 2,4,6-триметилпиридин. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Альтернативно, на этой стадии соединение можно получить путем гидролиза сложноэфирной группы соединения (10) с последующей реакцией конденсации с соединением (13a) или соединением (13b). Соединение (2a) можно получить путем осуществления непрерывно Стадии 2-9 и Стадии 2-10, описанных выше.

Стадия 2-12.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (14) путем взаимодействия соединения (9) и соединения (13a) или соединения (13b). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-11, описанной выше.

Стадия 2-13.

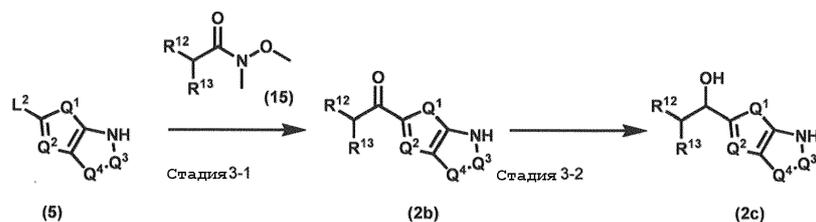
Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (2a) путем удаления алкоксикарбонильной группы или ацильной группы из соединения (14). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-7, описанной выше.

Стадия 2-14.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (2a) путем взаимодействия соединения (9) и соединения (13a) или соединения (13b) с последующим удалением алкоксикарбонильной группы или ацильной группы. Соединение (2a) можно получить путем осуществления непрерывно Стадии 2-12 и Стадии 2-13, описанных выше.

При этом, когда соединение (2) представлено как соединение (2b) или соединение (2c), соединение (2b) или соединение (2c) можно получить способом, показанным на Схеме 3, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 3



где Q¹, Q², Q³, Q⁴, R¹², R¹³ и L² имеют значение, определенное выше.

Стадия 3-1.

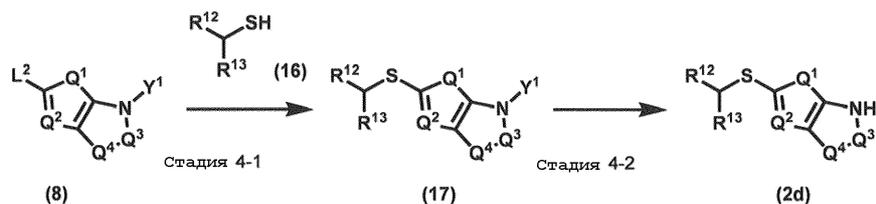
Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (2b) путем взаимодействия соединения (5) и соединения (15). Соединение (2b) можно получить, например, путем литиирования соединения (5) в растворителе с использованием алкиллитиевой соли и т.п., с последующим взаимодействием с соединением (15). Примеры используемого растворителя включают тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемой алкиллитиевой соли включают *n*-бутиллитий и втор-бутиллитий. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от -78 до 50°C, и осуществляют предпочтительно при температуре от -78 до 20°C. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 3-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (2c), содержащего гидроксигруппу, путем восстановления кетонной группы соединения (2b). Соединение (2c) можно получить, например, давая восстановителю, такому как гидрид металла, действовать на соединение (2b) в растворителе. Пример используемого гидрида металла включает борогидрид натрия. В качестве растворителя можно использовать отдельно спиртовой растворитель, такой как метанол или этанол, или можно использовать смешанный растворитель, включающий такой растворитель с дихлорметаном, хлороформом, тетрагидрофураном, 1,4-диоксаном и т.п. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от -78°C до температуры кипения растворителя, и ее осуществляют предпочтительно при температуре от -20 до 20°C. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

При этом, когда соединение (2) представлено как соединение (2d), соединение (2d) можно получить способом, показанным на Схеме 4, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 4



где Q¹, Q², Q³, Q⁴, R¹², R¹³, L² и Y¹ имеют значение, определенное выше.

Стадия 4-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (17) путем взаимодействия соединения (8) и соединения (16).

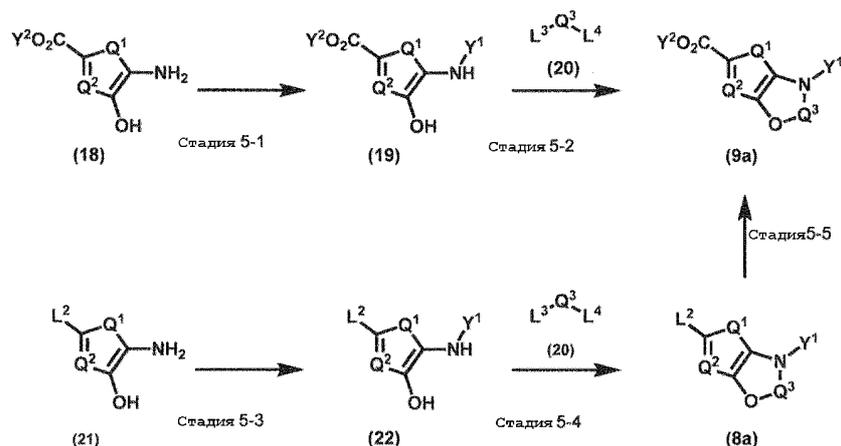
Например, когда L² соединения (8) представляет собой атом брома или атом иода, соединение (17) можно получить путем взаимодействия, в растворителе, соединения (8) и соединения (16) в присутствии палладиевого реагента и основания. Примеры используемого растворителя включают тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, бензол, толуол, ксилол, *N,N*-диметилформамид, диметилсульфоксид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого палладиевого реагента включают трис(добензилиденацетон)дипалладий (0), ацетат палладия (II) и бис(три-трет-бутилфосфин)дипалладий (0). Примеры используемого основания включают триэтиламин и диизопропилэтиламин. Примеры используемого лиганда включают 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (Xantphos), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (RuPhos), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (SPhos), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos) и три-трет-бутилфосфин. Температура реакции обычно находится в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 4-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (2d) путем удаления алкоксикарбонильной группы или ацильной группы из соединения (17). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-7, описанной выше.

При этом, когда соединение (9) представлено как соединение (9a), соединение (9a) можно получить способом, показанным на Схеме 5, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 5



где Q^1 , Q^2 , Q^3 , L^2 , Y^1 и Y^2 имеют значение, определенное выше; и L^3 и L^4 являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом хлора, атом брома, атом иода или метансульфонилокси группу.

Стадия 5-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (19) путем введения алкоксикарбонильной группы или ацильной группы в аминогруппу соединения (18). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-3, описанной выше.

Стадия 5-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (9a) путем взаимодействия соединения (19) и соединения (20). Соединение (9a) можно получить путем взаимодействия соединения (19) и соединения (20) в растворителе в присутствии основания. Примеры используемого растворителя включают ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого основания включают карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и фосфат калия. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 5-3.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (22) путем введения алкоксикарбонильной группы или ацильной группы в аминогруппу соединения (21). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-3, описанной выше.

Стадия 5-4.

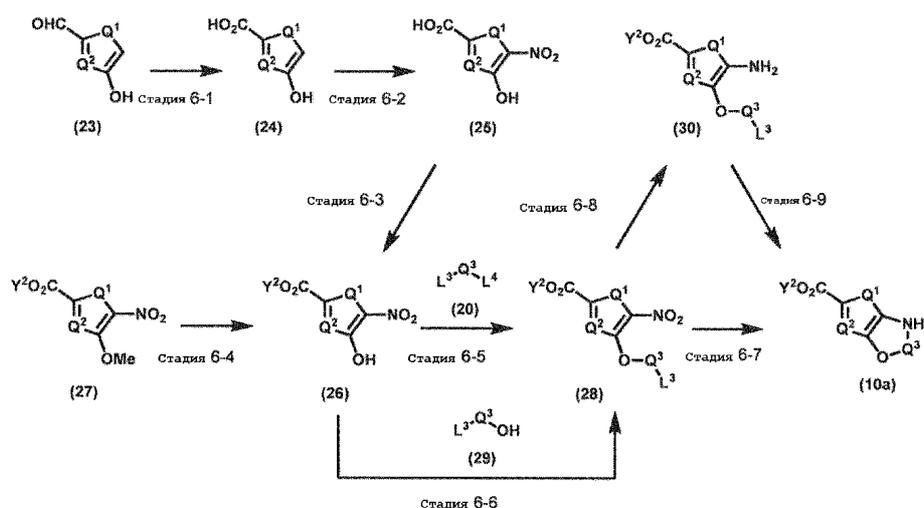
Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (8a) путем взаимодействия соединения (22) и соединения (20). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 5-2, описанной выше.

Стадия 5-5.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (9a) путем преобразования L^2 соединения (8a) в алкоксикарбонильную группу или арилоксикарбонильную группу. Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-6, описанной выше.

При этом, когда соединение (10) представлено как соединение (10a), соединение (10a) можно получить способом, показанным на Схеме 6, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 6



где Q^1 , Q^2 , Q^3 , L^3 , L^4 и Y^2 имеют значение, определенное выше.

Стадия 6-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (24) путем окисления альдегидной группы соединения (23). Соединение (24) можно получить, например, путем взаимодействия сульфаминовой кислоты и гипохлорита натрия с соединением (23) в растворителе. Примеры используемого растворителя включают тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диметилсульфоксид, воду и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от -20°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 6-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (25) путем нитрования соединения (24). Соединение (25) можно получить, например, путем взаимодействия водного раствора азотной кислоты подходящей концентрации и соединения (24) с уксусной кислотой, используемой в качестве растворителя. Концентрация используемого водного раствора азотной кислоты обычно составляет от 50 до 80%. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от -20°C до температуры кипения растворителя, и ее осуществляют предпочтительно при температуре от 0°C до 30°C . Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 6-3.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (26) посредством реакции этерификации соединения (25). Соединение (26) можно получить путем взаимодействия соединения (25) в спиртовом растворителе в присутствии хлористого водорода или тионилхлорида. Примеры используемого спиртового растворителя включают метанол, этанол и пропанол. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 6-4.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (26) посредством реакции деметилирования соединения (27). Соединение (26) можно получить, например, обеспечивая возможность взаимодействия иодида лития с пиридином, используем в качестве растворителя. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 6-5.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (28) путем взаимодействия соединения (26) и соединения (20). Соединение (28) можно получить путем взаимодействия соединения (26) и соединения (20) в растворителе в присутствии основания. Примеры используемого растворителя включают ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого основания включают карбонат натрия, карбонат калия, карбонат

цезия, фосфат калия и гидрид натрия. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 6-6.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (28) путем взаимодействия соединения (26) и соединения (29). Соединение (28) можно получить, например, путем взаимодействия соединения (26) с соединением (29) в растворителе в присутствии реагента, используемого для реакции Мицунобу. Пример используемого растворителя включает тетрагидрофуран. Примеры реагента, используемого для реакции Мицунобу, включают диизопропилазодикарбоксилат, диэтилазодикарбоксилат, бис(2-метоксиэтил)азодикарбоксилат, трифенилфосфин и трибутилфосфин. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от -78°C до температуры кипения растворителя, и ее осуществляют предпочтительно при температуре от 0 до 30°C. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 6-7.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (10a) путем восстановления нитро группы соединения (28) в аминогруппу, с последующей реакцией замыкания кольца, сопровождаемой удалением L³. Соединение (10a) можно получить, например, путем взаимодействия восстановленного железа и соединения (28) в растворителе в присутствии кислоты. Примеры используемого растворителя включают тетрагидрофуран и 1,4-диоксан. Пример используемой кислоты включает уксусную кислоту, и уксусную кислоту можно использовать также в качестве растворителя. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Следует отметить, что температура от 60 до 150°C обычно необходима для завершения реакции замыкания кольца, сопровождаемой удалением L³. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 6-8.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (30) путем восстановления нитро группы соединения (28) в аминогруппу.

Соединение (30) можно получить, например, путем взаимодействия восстановленного железа, цинка и т.п. с соединением (28) в растворителе в присутствии или в отсутствие кислоты. Примеры используемого растворителя включают тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, метанол, этанол, пропанол, бутанол, воду и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемой кислоты включают уксусную кислоту, хлорид аммония, формиат аммония и хлористый водород, и уксусную кислоту можно использовать также в качестве растворителя. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Альтернативно, соединение (30) можно получить, например, путем взаимодействия хлорида олова (II) и соединения (28) в растворителе. Примеры используемого растворителя включают этанол, метанол, воду, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан. Следует отметить, что эту стадию можно осуществить при добавлении кислоты, такой как хлористый водород, если это необходимо. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Альтернативно, соединение (30) можно получить, например, путем взаимодействия соединения (28) с использованием палладия на углероде и т.п. в растворителе в присутствии источника водорода. Примеры используемого растворителя включают тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, метанол, этанол, пропанол, бутанол, воду и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого источника водорода включают водород и формиат аммония. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

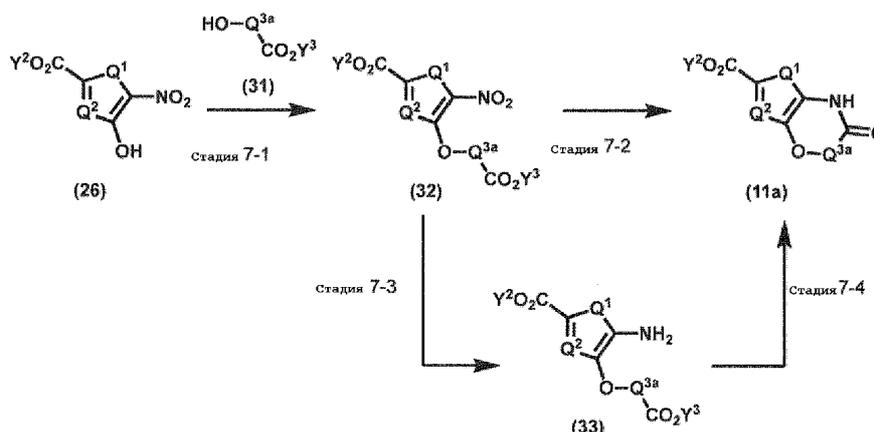
Стадия 6-9.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (10a) из соединения (30) через реакцию замыкания кольца, сопровождаемую удалением L³. Соединение (10a) можно получить из соединения (30) в растворителе в присутствии основания. Примеры используемого растворителя включают ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных.

Примеры используемого основания включают карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия, гидроксид натрия, гидроксид калия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и 1,8-дiazабицикло[5,4,0]-7-ундецен. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

При этом, когда соединение (11) представлено как соединение (11a), соединение (11a) можно получить способом, показанным на Схеме 7, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 7



где Q^1 , Q^2 , Q^{3a} и Y^2 имеют значение, определенное выше; и Y^3 представляет собой C_1 - C_6 алкильную группу.

Стадия 7-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (32) путем взаимодействия соединения (26) и соединения (31). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 6-6, описанной выше.

Стадия 7-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (11a) путем восстановления нитро группы соединения (32) в аминогруппу, с последующей реакцией замыкания кольца. На этой стадии процедуру восстановления нитро группы в аминогруппу можно осуществить таким же способом, как на Стадии 6-8, описанной выше. Кроме того, реакция замыкания кольца может протекать быстро в условиях для преобразования нитро группы в аминогруппу, но обычно требует дополнительного нагревания. Температура нагревания обычно составляет от $50^\circ C$ до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 7-3.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (33) путем восстановления нитро группы соединения (32) в аминогруппу. Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 6-8, описанной выше.

Стадия 7-4.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (11a) посредством реакции внутримолекулярной конденсации соединения (33).

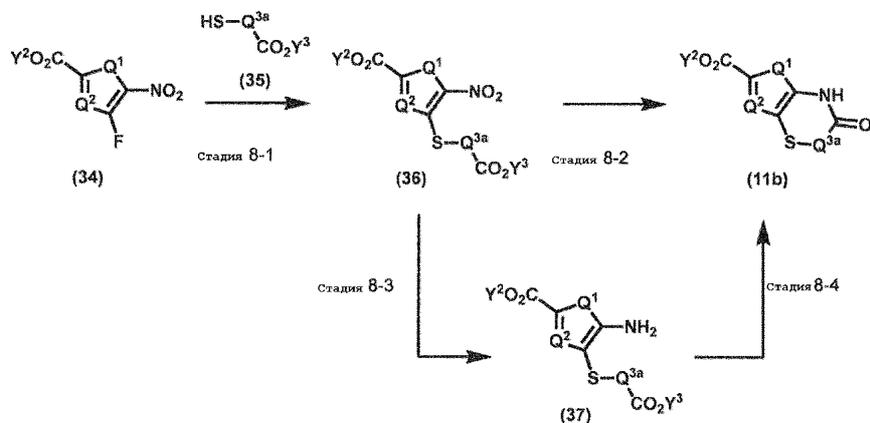
Соединение (11a) можно получить, например, из соединения (33) в растворителе в присутствии кислоты. Примеры используемого растворителя включают толуол, ксилол, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемой кислоты включают *p*-толуолсульфоновую кислоту и уксусную кислоту. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Альтернативно, соединение (11a) можно получить из соединения (33) в растворителе в присутствии основания. Примеры используемого растворителя включают ацетонитрил, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, *N*-метилпирролидон, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого основания включают карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и 1,8-дiazабицикло[5,4,0]-7-ундецен. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого

го растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

При этом, когда соединение (11) представлено как соединение (11b), соединение (11b) можно получить способом, показанным на Схеме 8, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 8



где Q¹, Q², Q^{3a}, Y² и Y³ имеют значение, определенное выше.

Стадия 8-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (36) путем осуществления реакции нуклеофильного замещения атома фтора соединения (34) соединением (35). Соединение (36) можно получить из соединения (34) в растворителе в присутствии основания. Примеры используемого растворителя включают ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого основания включают карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и 1,8-диазабицикло[5,4,0]-7-ундецен. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 8-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (11b) путем восстановления нитро группы соединения (36) в аминогруппу, с последующей реакцией замыкания кольца. Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 7-2, описанной выше.

Стадия 8-3.

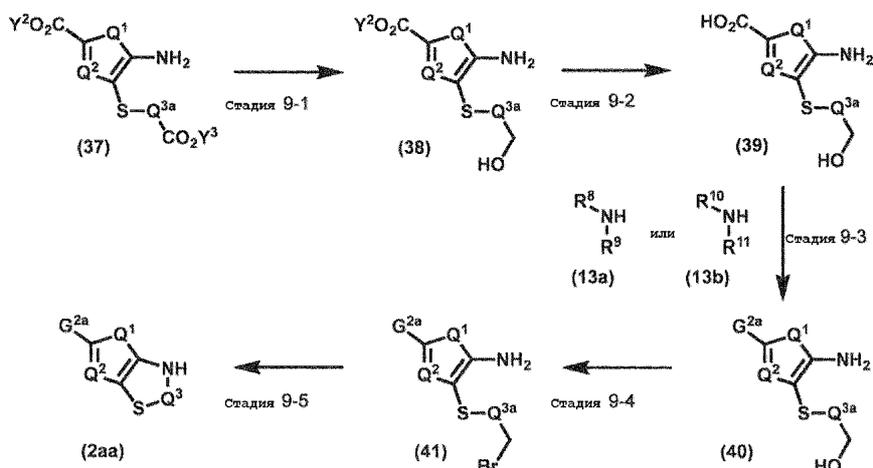
Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (37) путем восстановления нитро группы соединения (36) в аминогруппу. Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 6-8, описанной выше.

Стадия 8-4.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (11b) посредством реакции внутримолекулярной конденсации соединения (37). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 7-4.

При этом, когда соединение (2) представлено как соединение (2aa), соединение (2aa) можно получить способом, показанным на Схеме 9, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 9



где Q^1 , Q^2 , Q^3 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , Q^{3a} , G^{2a} , Y^2 и Y^3 имеют значение, определенное выше.
Стадия 9-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (38) из соединения (37). Соединение (38) можно получить, например, путем осуществления реакции восстановления соединения (37) в растворителе с использованием комплекса боран-тетрагидрофуран, комплекса боран-диметилсульфид и т.п. Примеры используемого растворителя включают тетрагидрофуран и 1,4-диоксан. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от -20°C до температуры кипения растворителя, и ее осуществляют предпочтительно при температуре от 0°C до комнатной температуры. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 9-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (39) путем гидролиза сложноэфирной группы соединения (38). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-9, описанная выше.

Стадия 9-3.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (40) путем реакции конденсации соединения (39) и соединения (13a) или соединения (13b). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-10, описанной выше.

Стадия 9-4.

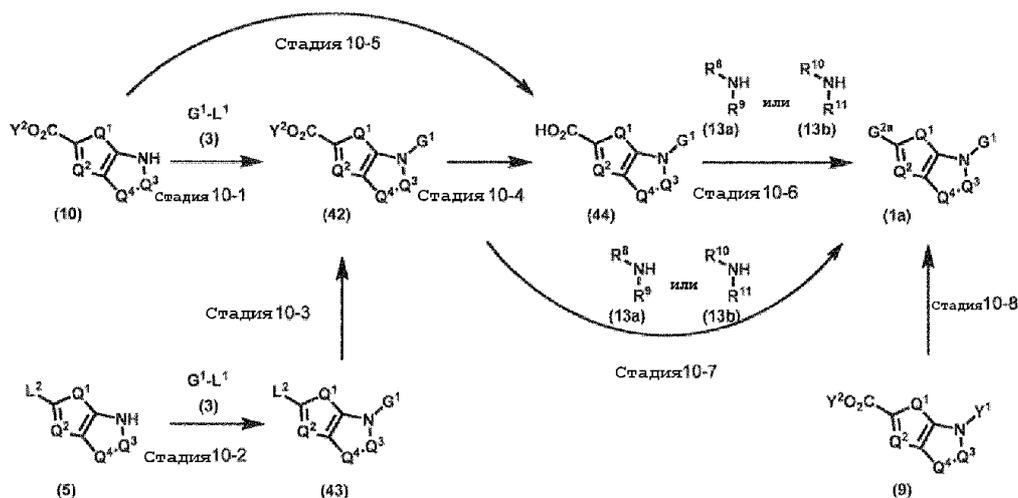
Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (41) путем замены гидроксигруппы соединения (40) атомом брома. Соединение (41) можно получить, обеспечивая возможность взаимодействия трибромида фосфора в растворителе или без использования растворителя. Примеры используемого растворителя включают хлороформ и тетрагидрофуран. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от -78°C до температуры кипения растворителя, и ее осуществляют предпочтительно при температуре от 0 до 80°C . Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 9-5.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (2aa) из соединения (41) через реакцию замыкания кольца, сопровождаемую удалением атома брома. Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 6-9, описанной выше.

При этом, когда соединение (1) представлено как соединение (1a), соединение (1a) можно получить способом, показанным на Схеме 10, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 10



где $Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, G^1, G^{2a}, L^1, L^2, Y^1$ и Y^2 имеют значение, определенное выше.

Стадия 10-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (42) путем взаимодействия соединения (10) и соединения (3). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 1-1, описанной выше.

Стадия 10-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (43) путем взаимодействия соединения (5) и соединения (3). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 1-1, описанной выше.

Стадия 10-3.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (42) путем преобразования L^2 соединения (43) в алкоксикарбонильную группу или арилоксикарбонильную группу. Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-6, описанной выше.

Стадия 10-4.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (44) путем гидролиза сложноэфирной группы соединения (42). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-9, описанной выше.

Стадия 10-5.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (44) путем взаимодействия соединения (10) и соединения (3), с последующим гидролизом сложноэфирной группы полученного соединения (42). На этой стадии соединение можно получить путем непрерывного осуществления Стадии 10-1 и Стадии 10-4, описанных выше.

Стадия 10-6.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1a) путем реакции конденсации соединения (44) и соединения (13a) или соединения (13b). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-10, описанной выше.

Стадия 10-7.

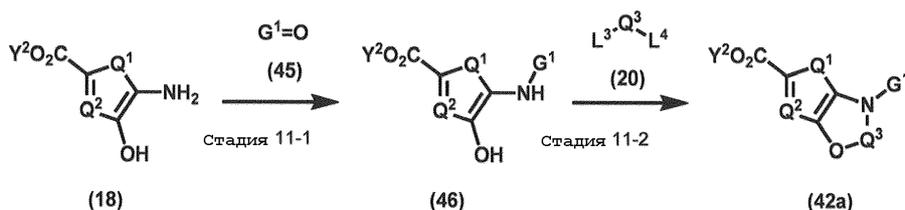
Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1a) путем взаимодействия соединения (42) и соединения (13a) или соединения (13b). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-11, описанной выше.

Стадия 10-8.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1a) из соединения (9) путем непрерывного осуществления серии реакций Стадии 2-12, Стадии 2-13 и Стадии 1-1, описанных выше.

При этом, когда соединение (42) представлено как соединение (42a), соединение (42a) можно получить способом, показанным на Схеме 11, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 11



где Q¹, Q², Q³, G¹, L³, L⁴ и Y² имеют значение, определенное выше.
Стадия 11-1.

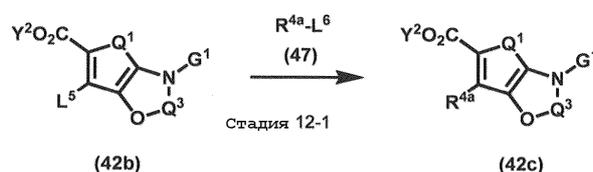
Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (46) посредством реакции восстановительного аминирования соединения (18) и соединения (45). Соединение (46) можно получить, например, обеспечивая возможность взаимодействия восстановителя в растворителе в присутствии или в отсутствие кислоты. Примеры используемого растворителя включают тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан и 1,4-диоксан. Примеры используемого восстановителя включают триацетоксиборгидрид натрия, цианоборогидрид натрия и борогидрид натрия. Пример используемой кислоты включает уксусную кислоту. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 11-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (42a) путем взаимодействия соединения (46) и соединения (20). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 5-2, описанной выше.

При этом, когда соединение (42) представлено как соединение (42c), соединение (42c) можно получить способом, показанным на Схеме 12, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 12



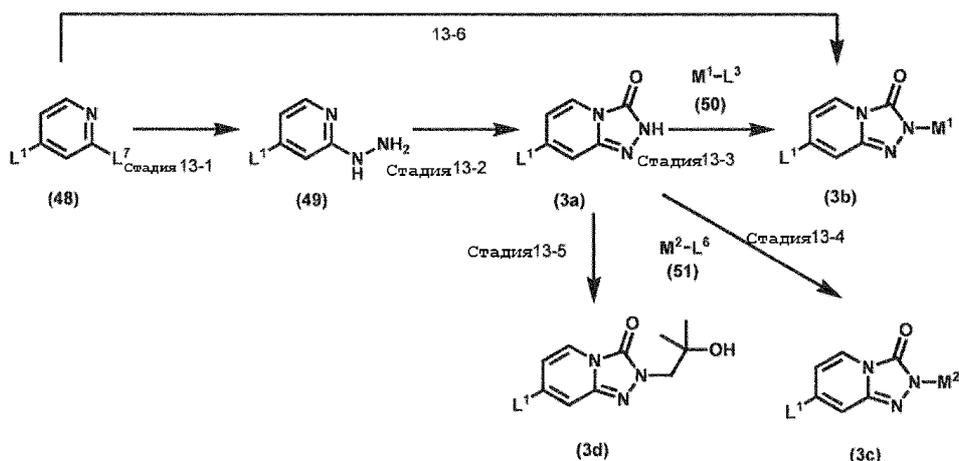
где Q¹, Q², Q³, G¹ и Y² имеют значение, определенное выше; R^{4a} представляет собой C₁-C₆ алкильную группу или C₃-C₈ циклоалкильную группу; L⁵ представляет собой атом хлора, атом брома, атом иода или метансульфонилокси группу; и L⁶ представляет собой производное бороновой кислоты.

Стадия 12-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (42c) путем реакции соединения (42b) и соединения (47). Соединение (42c) можно получить путем взаимодействия соединения (42b) и соединения (47) в обычных условиях реакции сочетания Сузуки, например, в растворителе в присутствии палладиевого реагента и основания. Примеры используемого растворителя включают тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, бензол, толуол, этанол, пропанол, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, воду и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого палладиевого реагента включают дихлорбис(трифенилфосфин)палладий и тетраakis(трифенилфосфин)палладий. Примеры используемого основания включают карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат цезия, фосфат натрия и фосфат калия. Кроме того, можно добавить лиганд, такой как (2-бифенил)ди-трет-бутилфосфин (Johnphos), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (SPhos) или 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos), если это необходимо. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

При этом, когда соединение (3) представлено как соединение (3a), соединение (3b), соединение (3c) или соединение (3d), соединение (3a), соединение (3b), соединение (3c) или соединение (3d) можно получить способом, показанным на Схеме 13, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 13



где L^1 , L^3 и L^6 имеют значение, определенное выше; L^7 представляет собой атом фтора или атом хлора; M^1 представляет собой C_1 - C_6 алкильную группу, C_3 - C_8 циклоалкильную группу или 3-8-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую атом кислорода, каждая из которых необязательно содержит один или несколько заместителей, выбранных из группы E, описанной ниже;

M^2 представляет собой C_1 - C_6 алкильную группу, C_3 - C_8 циклоалкильную группу, фенильную группу, 5-членную ароматическую гетероциклическую группу, 6-членную ароматическую гетероциклическую группу или гетероциклическую группу; и

группа E состоит из атома галогена, C_1 - C_6 алкильной группы, C_3 - C_8 циклоалкильной группы, C_1 - C_6 -алкоксигруппы, C_1 - C_6 алкоксикарбонильной группы, 3-8-членной гетероциклоалкильной группы, аминокарбонильной группы, необязательно содержащей две C_1 - C_6 алкильные группы, аминогруппы, необязательно содержащей две C_1 - C_6 алкильные группы, фенильной группы, необязательно содержащей один или несколько атомов галогена или C_1 - C_6 -алкоксигрупп, 5-членной ароматической гетероциклической группы и 6-членной ароматической гетероциклической группы.

Стадия 13-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (49) путем взаимодействия соединения (48) с гидразином. Соединение (49) можно получить путем взаимодействия соединения (48) с гидразином или его гидратом в растворителе в присутствии основания. Примеры используемого растворителя включают этанол, пропанол, изопропиловый спирт, бутанол, метанол, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 13-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (3a) посредством циклизации путем введения карбонильной группы в соединение (49). Соединение (3a) можно получить путем взаимодействия соединения (49) и соединения, соответствующего источнику карбонила, в растворителе в присутствии или в отсутствие основания. Примеры используемого источника карбонила включают 1,1'-карбонилдимидазол, трифосген и фосгеновый димер. Примеры используемого растворителя включают ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого основания включают триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Когда 1,1'-карбонилдимидазол используют в качестве источника карбонила и соединение (3a) содержит атом, легко нуклеофильно взаимодействующий, такой как атом фтора, соединение (3a), в котором имидазолильная группа замещена, можно получить в виде побочной реакции этой стадии, в некоторых случаях.

Стадия 13-3.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (3b) путем взаимодействия соединения (3a) и соединения (50). Соединение (3b) можно получить путем взаимодействия соединения (3a) и соединения (50) в растворителе в присутствии основания. Примеры используемого растворителя вклю-

чают ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого основания включают гидрид натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и 1,8-диазабицикло[5,4,0]-7-ундецен. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 13-4.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (3с) путем взаимодействия соединения (3а) и соединения (51). Соединение (3с) можно получить путем взаимодействия соединения (51) и соединения (3а) в обычных условиях реакции сочетания Хана-Лэма-Эванса, например, в растворителе в присутствии медного реагента и в присутствии или в отсутствие основания. Примеры используемого растворителя включают дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, бензол, толуол и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Пример используемого медного реагента включает ацетат меди (II). Примеры используемого основания включают триэтиламин, пиридин и диизопропилэтиламин. Следует отметить, что эту стадию можно осуществить при добавлении дессиканта, такого как молекулярные сита 4А, если это необходимо. Температура реакции обычно находится в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 13-5.

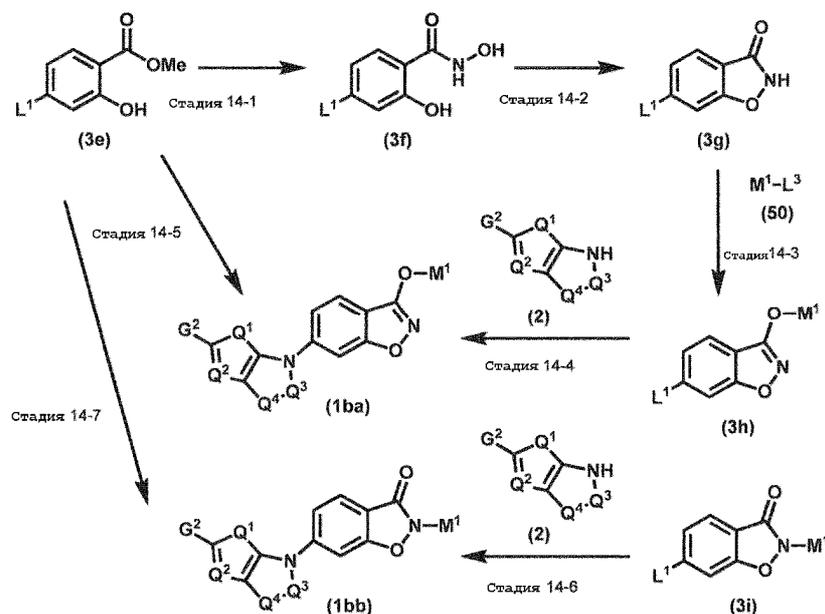
Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (3d) посредством реакции алкилирования соединения (3а). Соединение (3d) можно получить путем взаимодействия соединения (3а) и 2,2-диметилоксирана в растворителе в присутствии основания. Примеры используемого растворителя включают N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, ацетонитрил, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого основания включают карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и 1,8-диазабицикло[5,4,0]-7-ундецен. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 13-6.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (3b) из соединения (48) путем непрерывного осуществления серии реакций Стадии 13-1, Стадии 13-2 и Стадии 13-3, описанных выше.

При этом, когда соединение (1) представлено как соединение (1ba) или соединение (1bb), соединение (1ba) или соединение (1bb) можно получить способом, показанным на Схеме 14, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 14



где Q¹, Q², Q³, Q⁴, G², L¹, L³ и M¹ имеют значение, определенное выше.

Стадия 14-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (3f) из соединения (3e). Соединение (3f) можно получить путем взаимодействия гидроксилamina и соединения (3e) в растворителе. Примеры используемого растворителя включают 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 14-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (3g) посредством реакции внутримолекулярной конденсации соединения (3f). Соединение (3g) можно получить, например, путем взаимодействия соединения (3f) в растворителе в присутствии 1,1'-карбодиимидазола или тионилхлорида. Примеры используемого растворителя включают 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, дихлорметан и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Кроме того, можно добавить триэтиламин и т.п., если это необходимо. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 14-3.

Эта стадия представляет собой стадию получения любого из соединения (3h) и соединения (3i), или обоих соединения (3h) и соединения (3i), путем взаимодействия соединения (3g) и соединения (50). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 13-3, описанной выше.

Стадия 14-4.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1ba) путем взаимодействия соединения (3h) и соединения (2). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 1-1, описанной выше.

Стадия 14-5.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1ba) из соединения (3a) путем непрерывного осуществления серии реакций Стадии 14-1, Стадии 14-2, Стадии 14-3 и Стадии 14-4, описанных выше.

Стадия 14-6.

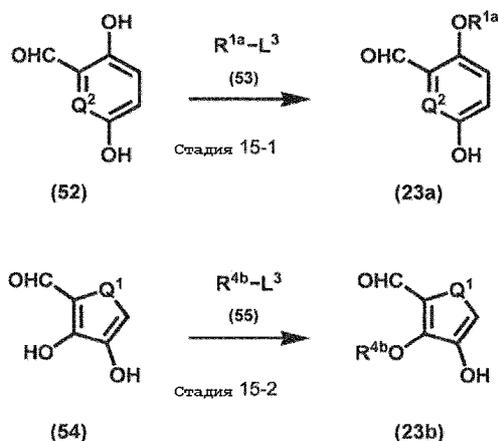
Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1bb) путем взаимодействия соединения (3i) и соединения (2). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 1-1, описанной выше.

Стадия 14-7.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1bb) из соединения (3a) путем непрерывного осуществления серии реакций Стадии 14-1, Стадии 14-2, Стадии 14-3 и Стадии 14-6, описанных выше.

При этом, когда соединение (23) представлено как соединение (23a) или соединение (23b), соединение (23a) или соединение (23b) можно получить способом, показанным на Схеме 15, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 15



где Q^1 , Q^2 и L^3 имеют значение, определенное выше; R^{1a} представляет собой C_1 - C_6 алкильную группу; и R^{4b} представляет собой C_1 - C_6 алкильную группу.

Стадия 15-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (23a) путем взаимодействия соедине-

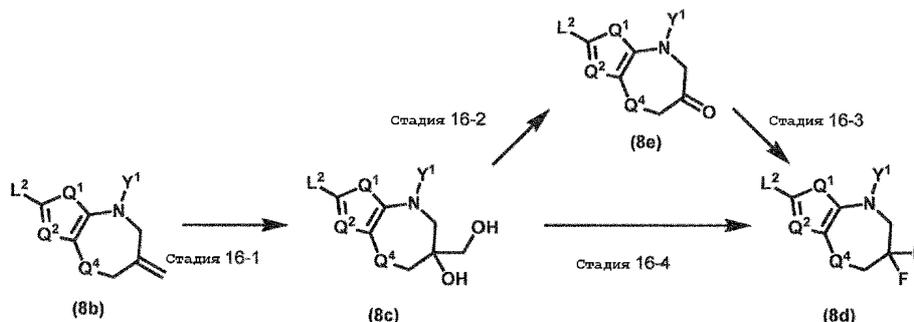
ния (52) и соединения (53). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 13-3, описанной выше.

Стадия 15-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (23b) путем взаимодействия соединения (54) и соединения (55). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 13-3, описанной выше.

При этом, когда соединение (8) представлено как соединение (8d), соединение (8d) можно получить способом, показанным на Схеме 16, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 16



где Q¹, Q², Q⁴, L² и Y¹ имеют значение, определенное выше.

Стадия 16-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (8c) из соединения (8b). Соединение (8c) можно получить путем взаимодействия тетроксид осмия и соединения (8b) в растворителе в присутствии или в отсутствие реоксиданта. Примеры используемого растворителя включают ацетон, воду, трет-бутанол и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого реоксиданта включают N-метилморфолин оксид, триметиламин оксид, трет-бутилгидрокси пероксид и феррицианид калия. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 16-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (8e) из соединения (8c). Соединение (8e) можно получить путем взаимодействия периодата натрия или периодной кислоты с соединением (8c) в растворителе. Примеры используемого растворителя включают воду, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 16-3.

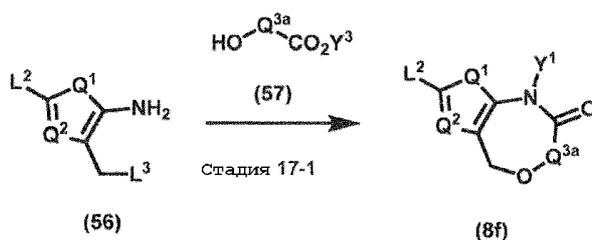
Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (8d) из соединения (8e). Соединение (8d) можно получить путем взаимодействия фторирующего агента и соединения (8e) в растворителе. Примеры используемого фторирующего агента включают N,N-диметиламиносеры трифторид, Деоксо-Фтор и Фено-Фтор. Примеры используемого растворителя включают толуол и бензол. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 16-4.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (8d) из соединения (8c) путем непрерывного осуществления серии реакций Стадии 16-2 и Стадии 16-3, описанных выше.

При этом, когда соединение (8) представлено как соединение (8f), соединение (8f) можно получить способом, показанным на Схеме 17, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 17



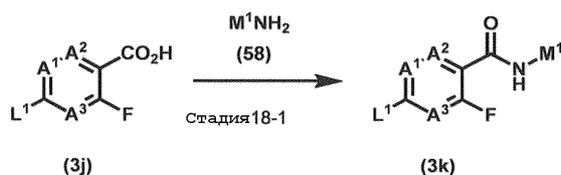
где Q^1 , Q^2 , Q^{3a} , L^2 , L^3 , Y^1 и Y^3 имеют значение, определенное выше.

Стадия 17-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (8f) из соединения (56) и соединения (57). Соединение (8f) можно получить путем взаимодействия соединения (56) и соединения (57) в растворителе в присутствии основания. Примеры используемого растворителя включают N,N-диметилформамид, ацетонитрил, тетрагидрофуран и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого основания включают гидрид натрия, карбонат калия и карбонат цезия. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

При этом, когда соединение (3) представлено как соединение (3k), соединение (3k) можно получить способом, показанным на Схеме 18, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 18



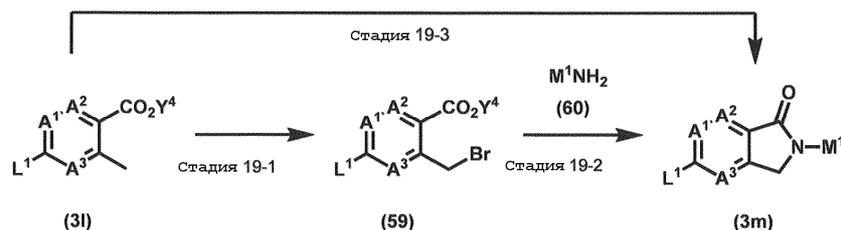
где L^1 и M^1 имеют значение, определенное выше; A^1 представляет собой атом углерода или атом азота; A^2 представляет собой атом углерода или атом азота; и A^3 представляет собой атом углерода или атом азота.

Стадия 18-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (3k) путем реакции конденсации соединения (3j) и соединения (58). Соединение (3k) можно получить, например, путем взаимодействия соединения (3j) и соединения (58) в растворителе в присутствии агента конденсации и в присутствии или в отсутствие основания. Примеры используемого растворителя включают N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, дихлорметан, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого агента конденсации включают 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин 3-оксид гексафторфосфат (HATU), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид (EDCI) и дициклогексилкарбодимид (DCC). Примеры используемого основания включают триэтиламин и диизопропилэтиламин. Кроме того, можно добавить N,N-диметил-4-аминопиридин, пиридин, 1-гидроксибензотриазол (HOBT) и т.п. в качестве ускорителя реакции, если это необходимо. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя, и ее осуществляют предпочтительно при температуре от 0°C до 30°C. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

При этом, когда соединение (3) представлено как соединение (3m), соединение (3m) можно получить способом, показанным на Схеме 19, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 19



где L¹, A¹, A², A³ и M¹ имеют значение, определенное выше; и Y⁴ представляет собой C₁-C₆ алкильную группу или арильную группу.

Стадия 19-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (59) посредством реакции бромирования соединения (31). Соединение (59) можно получить, например, путем взаимодействия соединения (31) в растворителе в присутствии бромирующего агента и в присутствии или в отсутствие радикального инициатора. Примеры используемого растворителя включают тетрагидрид углерода, хлороформ, дихлорметан и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого бромирующего агента включают N-бромсукцинимид и бром. Примеры используемого радикального инициатора включают азоизобутиронитрил и 1,1'-азобис(циклогексанкарбонитрил). Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 19-2.

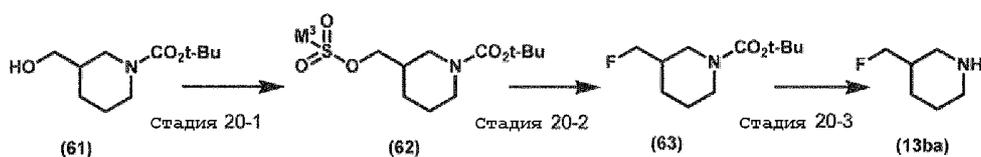
Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (3m) из соединения (59) и соединения (60) через реакцию замыкания кольца, сопровождаемую удалением атома брома и Y⁴ОН. Соединение (3m) можно получить из соединения (59) и соединения (60) в растворителе в присутствии основания. Примеры используемого растворителя включают тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, толуол, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого основания включают триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 1,8-дизабцикло[5,4,0]-7-ундецен, карбонат натрия, карбонат калия и карбонат цезия. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 19-3.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (3m) из соединения (31) путем непрерывного осуществления серии реакций Стадии 19-1 и Стадии 19-2, описанных выше.

При этом, когда соединение (13) представлено как соединение (13ba), соединение (13ba) можно получить способом, показанным на Схеме 20, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 20



где M³ представляет собой C₁-C₆ алкильную группу.

Стадия 20-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (62) посредством реакции алкилсульфонирования соединения (61). Соединение (62) можно получить путем взаимодействия соединения (61) с алкилсульфонилующим агентом в растворителе в присутствии основания. Примеры используемого растворителя включают дихлорметан, хлороформ, толуол, тетрагидрофуран и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого основания включают триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин. Примеры используемого алкилсульфонилующего агента включают метансульфонилхлорид и этансульфонилхлорид. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 20-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (63) путем замещения алкилсульфо-

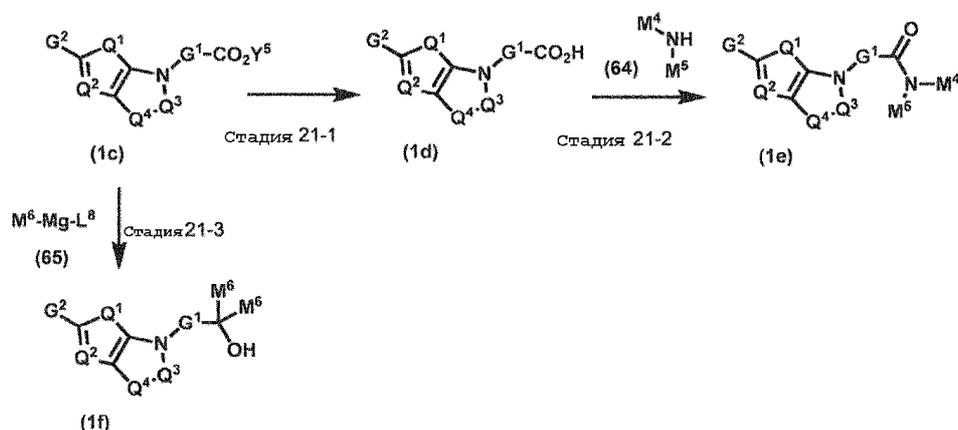
нильной группы соединения (62) атомом фтора. Соединение (63) можно получить путем взаимодействия с соединением (62) в растворителе в присутствии тетрабутиламмонийфторида. Примеры используемого растворителя включают тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 20-3.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (13ba) путем удаления трет-бутоксикарбонильной группы соединения (63). Соединение (13ba) можно получить, например, путем обработки соединения (63) кислотой в растворителе или без использования растворителя. Примеры используемого растворителя для реакции включают дихлорметан, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метанол, этанол, воду и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемой кислоты включают трифторуксусную кислоту и хлористый водород. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

При этом, когда соединение (1) представлено как соединение (1e) или соединение (1f), соединение (1e) или соединение (1f) можно получить способом, показанным на Схеме 21, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 21



где Q¹, Q², Q³, Q⁴, G¹ и G² имеют значение, определенное выше; L⁸ представляет собой атом хлора или атом брома; Y⁵ представляет собой C₁-C₆ алкильную группу или арильную группу; M⁴ представляет собой атом водорода или C₁-C₆ алкильную группу; M⁵ представляет собой атом водорода или C₁-C₆ алкильную группу; и M⁶ представляет собой C₁-C₆ алкильную группу.

Стадия 21-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1d) путем гидролиза сложноэфирной группы соединения (1c). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-9, описанной выше.

Стадия 21-2.

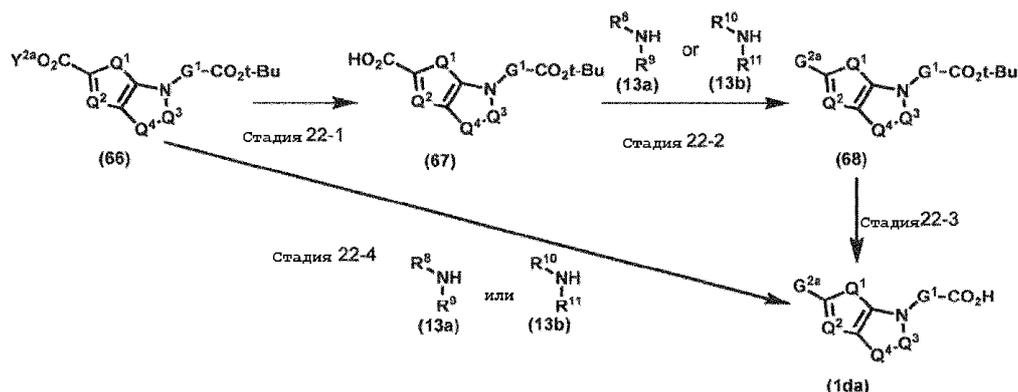
Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1e) путем реакции конденсации соединения (1d) и соединения (64). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-10, описанной выше.

Стадия 21-3.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1f) из соединения (1c). Соединение (1f) можно получить путем взаимодействия соединения (1c) и соединения (65) в растворителе. Примеры используемого растворителя включают диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от -80°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

При этом, когда соединение (1) представлено как соединение (1da), соединение (1da) можно получить способом, показанным на Схеме 22, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 22



где $Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, G^1$ и G^{2a} имеют значение, определенное выше; и Y^{2a} представляет собой C_1-C_6 алкильную группу.

Стадия 22-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (67) путем гидролиза алкилэфирной группы соединения (66).

Соединение (67) можно получить, например, путем взаимодействия соединения (66) в растворителе в присутствии основания. Примеры используемого растворителя включают воду, метанол, этанол, пропанол, изопропиловый спирт, бутанол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого основания включают соли щелочных металлов, такие как гидроксид лития, гидроксид натрия и гидроксид калия. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от $0^\circ C$ до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 22-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (68) путем реакции конденсации соединения (67) и соединения (13a) или соединения (13b). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-10, описанной выше.

Стадия 22-3.

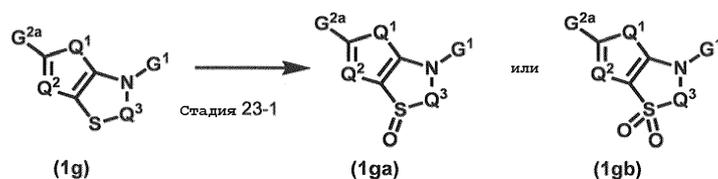
Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1da) путем гидролиза трет-бутилэфирной группы соединения (68). Соединение (1da) можно получить путем взаимодействия соединения (68) в присутствии или в отсутствие растворителя и в присутствии кислоты. Примеры используемого растворителя включают воду, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемой кислоты включают трифторуксусную кислоту и хлористый водород. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от $0^\circ C$ до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 22-4.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1da) из соединения (66) путем непрерывного осуществления серии реакций Стадии 22-1, Стадии 22-2 и Стадии 22-3, описанной выше.

При этом, когда соединение (1) представлено как соединение (1ga) или соединения (1gb), соединение (1ga) или соединение (1gb) можно получить способом, показанным на Схеме 23, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 23



где Q^1, Q^2, Q^3, G^1 и G^{2a} имеют значение, определенное выше.

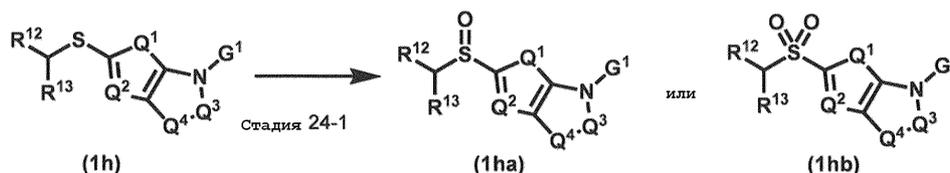
Стадия 23-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1ga) или соединения (1gb) путем окисления атома серы соединения (1g). Соединение (1ga) или соединения (1gb) можно получить путем взаимодействия соединения (1g) с пероксидом в растворителе. Примеры используемого растворителя включают дихлорметан, этилацетат, воду и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышепе-

речисленных. Примеры используемого пероксида включают 3-хлорпербензоат и раствор пероксида водорода. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя, и ее осуществляют предпочтительно при температуре от 0°C до комнатной температуры. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

При этом, когда соединение (1) представлено как соединение (1ha) или соединение (1hb), соединение (1ha) или соединение (1hb) можно получить способом, показанным на Схеме 24, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 24



где Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , G^1 , R^{12} и R^{13} имеют значение, определенное выше.
Стадия 24-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1ha) или соединения (1hb) путем окисления атома серы соединения (1h). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 23-1, описанной выше.

При этом, когда соединение (1) представлено как соединение (1j), соединение (1j) можно получить способом, показанным на Схеме 25, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 25

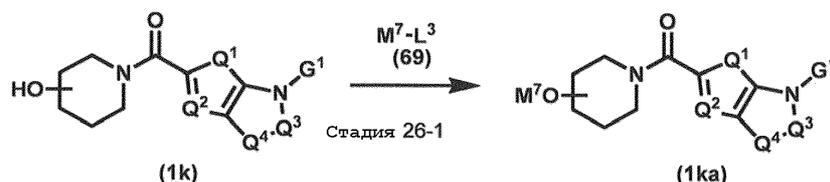


где Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , G^1 , R^{12} и R^{13} имеют значение, определенное выше.
Стадия 25-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1j), содержащего гидроксигруппу, путем восстановления кетонной группы соединения (1i). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 3-2, описанной выше.

При этом, когда соединение (1) представлено как соединение (1ka), соединение (1ka) можно получить способом, показанным на Схеме 26, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 26



где Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , G^1 и L^3 имеют значение, определенное выше; и M^7 представляет собой C_1-C_6 алкильную группу.

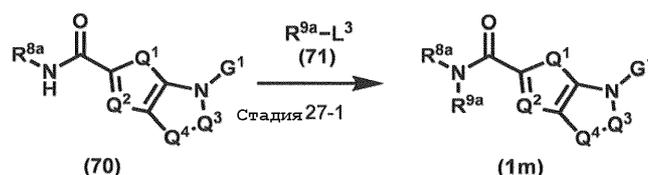
Стадия 26-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1ka) путем взаимодействия соединения (1k) и соединения (69). Соединение (1ka) можно получить путем взаимодействия соединения (1k) и соединения (69) в растворителе в присутствии основания. Примеры используемого растворителя включают ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого основания включают гидрид натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и фосфат калия. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

При этом, когда соединение (1) представлено как соединение (1m), соединение (1m) можно полу-

чить способом, показанным на Схеме 27, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 27



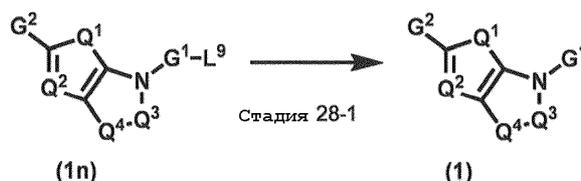
где Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , G^1 и L^3 имеют значение, определенное выше; R^{8a} представляет собой C_1 - C_6 алкильную группу или C_3 - C_8 циклоалкильную группу; и R^{9a} представляет собой C_1 - C_6 алкильную группу.

Стадия 27-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1m) путем взаимодействия соединения (70) и соединения (71). Соединение (1m) можно получить путем взаимодействия соединения (70) и соединения (71) в растворителе в присутствии основания. Примеры используемого растворителя включают ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого основания включают гидрид натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и фосфат калия. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

При этом, соединение (1) можно получить способом, показанным на Схеме 28, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 28



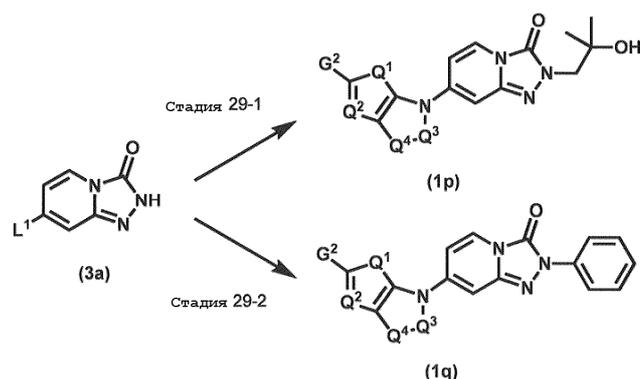
где Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , G^1 и G^2 имеют значение, определенное выше; и L^9 представляет собой C_7 - C_{10} алкильную группу.

Стадия 28-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1) путем удаления L^9 из соединения (1n). Соединение (1) можно получить, например, путем взаимодействия соединения (1n) в присутствии или в отсутствие растворителя и в присутствии кислоты. Примеры используемого растворителя включают воду, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемой кислоты включают трифторуксусную кислоту и хлористый водород. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

При этом, когда соединение (1) представлено как соединение (1p) или соединение (1q), соединение (1p) или соединение (1q) можно получить способом, показанным на Схеме 29, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 29



где Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , G^2 и L^1 имеют значение, определенное выше.

Стадия 29-1.

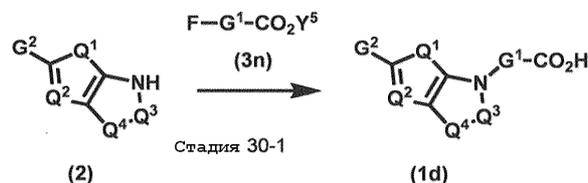
Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1p) из соединения (3a) путем непрерывного осуществления серии реакций Стадии 13-5 и Стадии 1-1, описанных выше.

Стадия 29-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1q) из соединения (3a) путем непрерывного осуществления серии реакций Стадии 13-4 и Стадии 1-1, описанных выше.

При этом, когда соединение (1) представлено как соединение (1d), соединение (1d) можно получить способом, показанным на Схеме 30, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 30



где Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , G^1 , G^2 и Y^5 имеют значение, определенное выше.

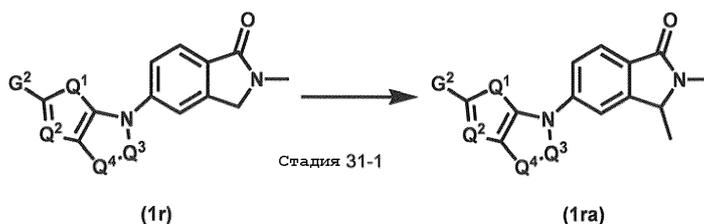
Стадия 30-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1d) путем взаимодействия соединения (2) и соединения (3n) с последующей реакцией гидролиза сложноэфирной группы.

Реакцию между соединением (2) и соединением (3n) можно осуществить в растворителе или без использования растворителя в присутствии или в отсутствие кислоты или основания. Примеры используемого растворителя включают N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, воду, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, этанол и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемой кислоты включают хлористый водород, p-толуолсульфоновую кислоту и метансульфоновую кислоту. Примеры используемого основания включают триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин, 2,4,6-триметилпиридин, карбонат калия и карбонат цезия. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней. Кроме того, осуществляемую затем реакцию гидролиза сложноэфирной группы можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-9, описанной выше.

При этом, когда соединение (1) представлено как соединение (1ra), соединение (1ra) можно получить способом, показанным на Схеме 31, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 31



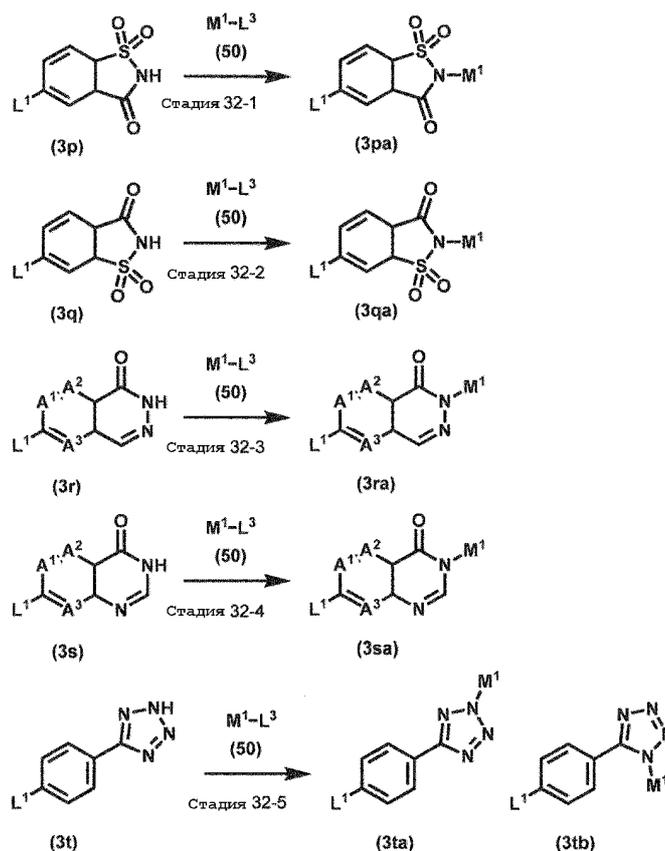
где Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и G^2 имеют значение, определенное выше.

Стадия 31-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1ra) путем реакции метилирования соединения (1r). Соединение (1ra) можно получить, например, путем взаимодействия соединения (1r) в растворителе в присутствии основания и метилирующего агента. Примеры используемого растворителя включают тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Пример используемого основания включает бис(триметилсилил)амид натрия. Примеры используемого метилирующего агента включают метилиодид и диметилсульфат. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от -78°C до комнатной температуры. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

При этом, когда соединение (3) представлено как соединение (3ra), соединение (3qa), соединение (3га), соединение (3sa), соединение (3та) или соединение (3tb), соединение (3ра), соединение (3qa), соединение (3га), соединение (3sa), соединение (3та) или соединение (3tb) можно получить способом, показанным на Схеме 32, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 32



где A^1 , A^2 , A^3 , L^1 , L^3 и M^1 имеют значение, определенное выше.

Стадия 32-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (3pa) путем взаимодействия соединения (3p) и соединения (50). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 13-3, описанной выше.

Стадия 32-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (3qa) путем взаимодействия соединения (3q) и соединения (50). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 13-3, описанной выше.

Стадия 32-3.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (3ra) путем взаимодействия соединения (3r) и соединения (50). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 13-3, описанной выше.

Стадия 32-4.

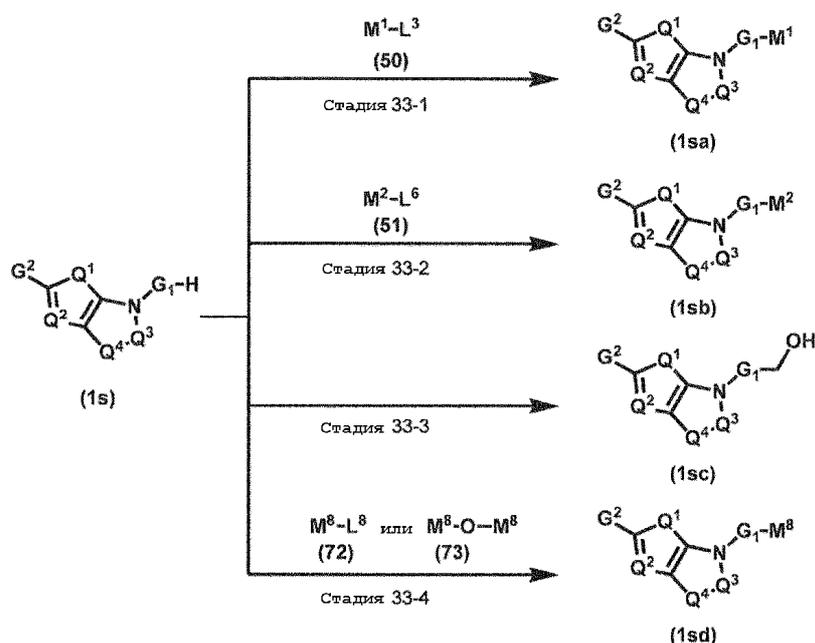
Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (3sa) путем взаимодействия соединения (3s) и соединения (50). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 13-3, описанной выше.

Стадия 32-5.

Эта стадия представляет собой стадию получения любого из соединения (3ta) и соединения (3tb), или обоих соединения (3ta) и соединения (3tb), путем взаимодействия соединения (3t) и соединения (50). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 13-3, описанной выше.

При этом, когда соединение (1) представлено как соединение (1sa), соединение (1sb), соединение (1sc) или соединение (1sd), соединение (1sa), соединение (1sb), соединение (1sc) или соединение (1sd) можно получить способом, показанным на Схеме 33, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 33



где G¹, G², L³, L⁶, L⁸, M¹, M², Q¹, Q², Q³ и Q⁴ имеют значение, определенное выше; и M⁸ представляет собой C₁-C₆ алкилкарбонильную группу, C₁-C₆ алкилсульфонильную группу, C₃-C₈ циклоалкилкарбонильную группу или C₃-C₈ циклоалкилсульфонильную группу.

Стадия 33-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1sa) путем взаимодействия соединения (1s) и соединения (50). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 13-3, описанной выше.

Стадия 33-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1sb) путем взаимодействия соединения (1s) и соединения (51). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 13-4, описанной выше.

Стадия 33-3.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1sc) посредством реакции гидроксиметилирования соединения (1s). Соединение (1sc) можно получить, например, путем взаимодействия соединения (1s) с формальдегидом в растворителе в присутствии или в отсутствие основания. Примеры используемого растворителя включают тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, ацетон, метанол, этанол, воду и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого основания включают гидроксид калия, гидроксид натрия, карбонат калия и карбонат натрия. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до комнатной температуры. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 33-4.

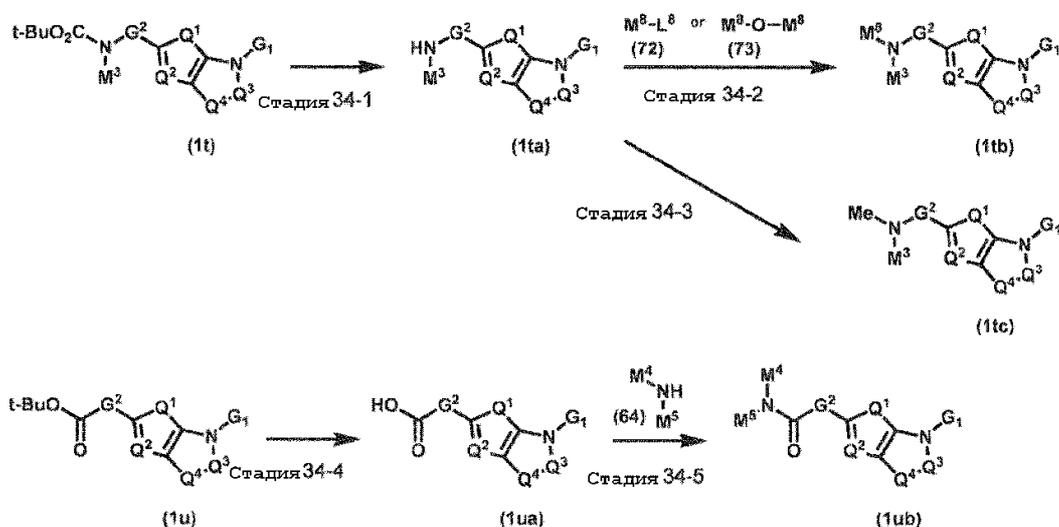
Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1sd) посредством реакции ацилирования или сульфонилования соединения (1s).

Соединение (1sd) можно получить, например, путем взаимодействия соединения (1s) и соединения (72) или соединения (73) в растворителе в присутствии основания. Примеры используемого растворителя включают дихлорметан, хлороформ, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого основания включают карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и 1,8-диазабисцикло[5,4,0]-7-ундецен. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

При этом, когда соединение (1) представлено как соединение (1ta), соединение (1tb), соединение (1tc), соединение (1ua) или соединение (1ub), соединение (1ta), соединение (1tb), соединение (1tc), соединение (1ua) или соединение (1ub) можно получить способом, показанным на Схеме 34, или любым экви-

валентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 34



где G^1 , G^2 , L^8 , M^3 , M^4 , M^5 , M^8 , Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 имеют значение, определенное выше.
Стадия 34-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1ta) путем удаления трет-бутоксикарбонильной группы из соединения (1t). Соединение (1ta) можно получить путем взаимодействия соединения (1t) в присутствии или в отсутствие растворителя и в присутствии кислоты. Примеры используемого растворителя включают воду, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемой кислоты включают трифторуксусную кислоту и хлористый водород. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 34-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1tb) посредством реакции ацилирования или сульфонилирования соединения (1ta). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 33-4, описанной выше.

Стадия 34-3.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1tc) посредством реакции восстановительного метилирования соединения (1ta). Соединение (1tc) можно получить путем взаимодействия соединения (1ta) с формальдегидом в присутствии или в отсутствие растворителя и в присутствии уксусной кислоты или уксусного ангидрида, и затем обеспечив возможность воздействия восстановителей на полученное вещество. Примеры используемого растворителя включают тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого восстановителя включают триацетоксиборогидрид натрия, цианоборогидрид натрия и борогидрид натрия. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 34-4.

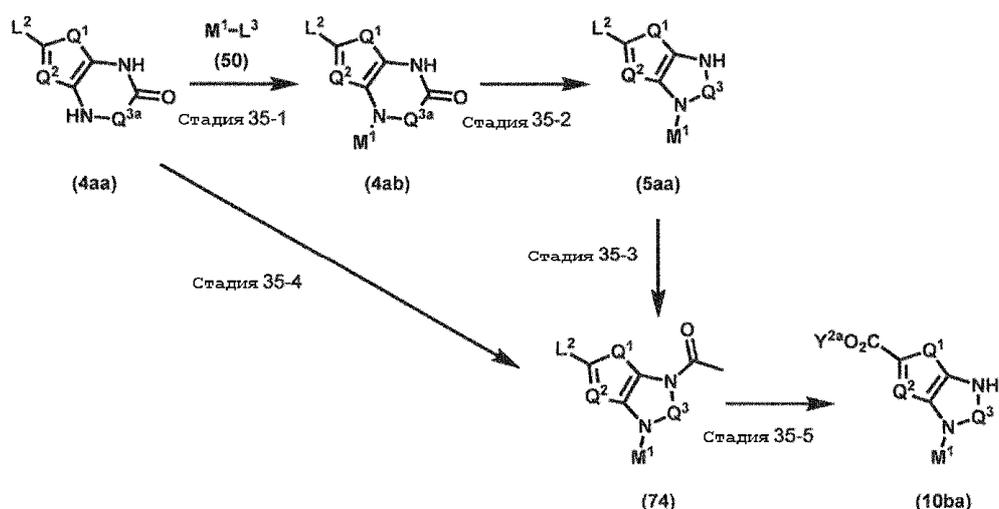
Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1ua) путем гидролиза трет-бутилэфирной группы соединения (1u). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 22-3, описанной выше.

Стадия 34-5.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1ub) путем реакции конденсации соединения (1ua) и соединения (64). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-10, описанной выше.

При этом, когда соединение (10) представлено как соединение (10ba), соединение (10ba) можно получить способом, показанным на Схеме 35, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 35



где L^2 , L^3 , M^1 , Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^{3a} и Y^{2a} имеют значение, определенное выше.

Стадия 35-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (4ab) путем взаимодействия соединения (4aa) и соединения (50). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 13-3, описанной выше.

Стадия 35-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (5aa) путем восстановления вторичного амида соединения (4ab) до вторичного амина. Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-1, описанной выше.

Стадия 35-3.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (74) посредством реакции ацетилирования соединения (5aa). Соединение (74) можно получить, например, путем взаимодействия соединения (5aa) с уксусным ангидридом или ацетилхлоридом в растворителе в присутствии основания. Примеры используемого растворителя включают дихлорметан, хлороформ, ацетонитрил, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, *N*-метилпирролидон, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого основания включают карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и 1,8-диазабицикло[5,4,0]-7-ундецен. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 35-4.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (74) из соединения (4aa). Соединение (74) можно получить путем непрерывного осуществления Стадии 35-1, Стадии 35-2 и Стадии 35-3, описанных выше.

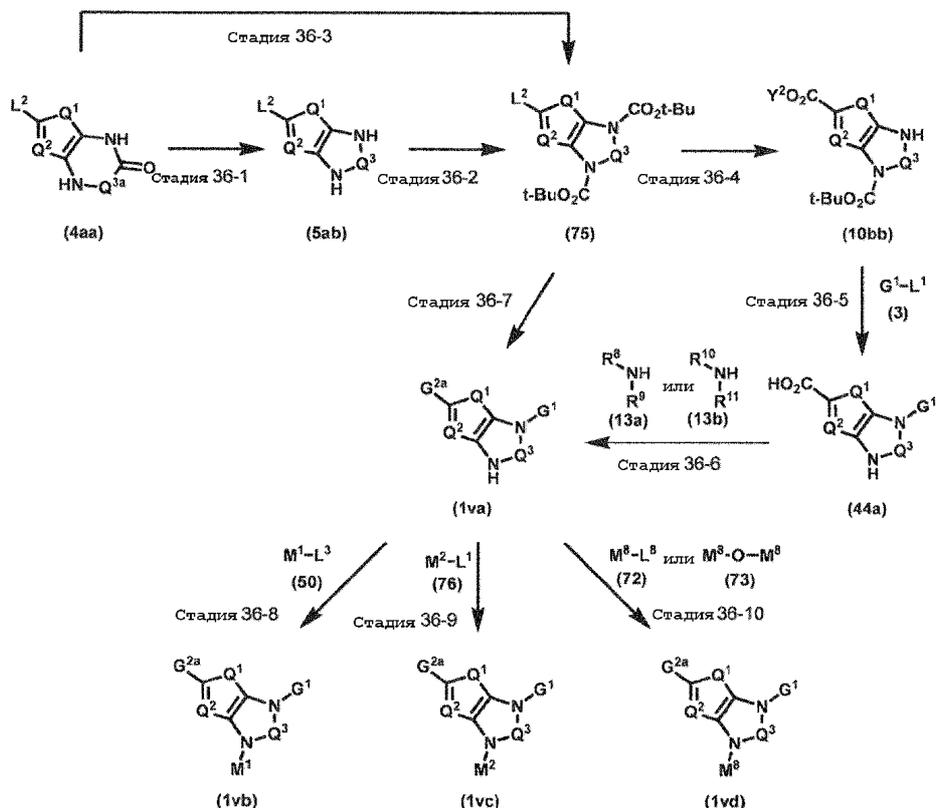
Стадия 35-5.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (10ba) путем преобразования L^2 соединения (74) в алкоксикарбонильную группу и удаления ацетильной группы, замещенной атомом азота.

Соединение (10ba) можно получить путем взаимодействия соединения (74) в растворителе в присутствии палладиевого реагента и основания в атмосфере оксида углерода. Примеры используемого растворителя включают спирты, такие как метанол, этанол и пропанол, и альтернативно можно использовать смесь любого из этих спиртов с *N,N*-диметилформамидом, *N,N*-диметилацетамидом, диметилсульфоксидом, водой и т.п. Пример используемого палладиевого реагента включает аддукт [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) дихлорида с дихлорметаном. Примеры используемого основания включают триэтиламин и диизопропилэтиламин. Температура реакции обычно находится в пределах от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

При этом, когда соединение (1) представлено как соединение (1va), соединение (1vb), соединение (1vc) или соединение (1vd), соединение (1va), соединение (1vb), соединение (1vc) или соединение (1vd) можно получить способом, показанным на Схеме 36, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 36



где L^1 , L^2 , L^3 , L^8 , M^1 , M^2 , M^8 , G^1 , G^{2a} , Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^{3a} , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и Y^2 имеют значение, определенное выше.

Стадия 36-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (5ab) путем восстановления вторичного амида соединения (4aa) до вторичного амина. Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-1, описанной выше.

Стадия 36-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (75) путем введения трет-бутоксикарбонильной группы в соединение (5ab). Соединение (75) можно получить, например, путем взаимодействия соединения (5ab) с ди-трет-бутилдикарбонатом в растворителе в присутствии основания. Примеры используемого растворителя включают дихлорметан, хлороформ, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого основания включают карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат калия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и 1,8-дизабицикло[5,4,0]-7-ундецен. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 36-3.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (75) путем восстановления вторичного амида соединения (4aa) до вторичного амина с получением соединения (5ab), с последующей реакцией введения в него трет-бутоксикарбонильной группы. Соединение (75) можно получить путем непрерывного осуществления Стадии 36-1 и Стадии 36-2, описанных выше.

Стадия 36-4.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (10bb) посредством реакции элиминирования, происходящей как побочная реакция, трет-бутоксигруппы, замещенной одним атомом азота, т.е. реакции для преобразования L^2 соединения (75) в алкоксикарбонильную группу. Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-1, описанной выше.

Стадия 36-5.

Эту стадию осуществляют, чтобы вызвать реакцию сочетания между соединением (10bb) и соединением (3), и она представляет собой стадию получения соединения (44a) посредством реакции гидролиза сложноэфирной группы соединения (10bb) в условиях этой реакции и реакции элиминирования, происходящей как побочная реакция, трет-бутоксигруппы. Эту стадию можно осуществить таким же спосо-

бом, как на Стадии 1-1, описанной выше.

Стадия 36-6.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1va) путем реакции конденсации соединения (44a) и соединения (13a) или соединения (13b). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 2-10, описанной выше.

Стадия 36-7.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1va) путем непрерывного осуществления реакции алкоксикарбонилирования с вовлечением трет-бутоксикарбонильной группы соединения (75), реакции гидролиза сложноэфирной группы полученного соединения (10bb) и реакции сочетания с соединением (3), сопровождаемой реакцией элиминирования трет-бутокси группы, и реакции конденсации полученного соединения (44a) и соединения (13a) или соединения (13b). Соединение (1va) можно получить путем непрерывного осуществления Стадии 36-4, Стадии 36-5 и Стадии 36-6, описанных выше.

Стадия 36-8.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1vb) путем взаимодействия соединения (1va) и соединения (50). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 13-3, описанной выше.

Стадия 36-9.

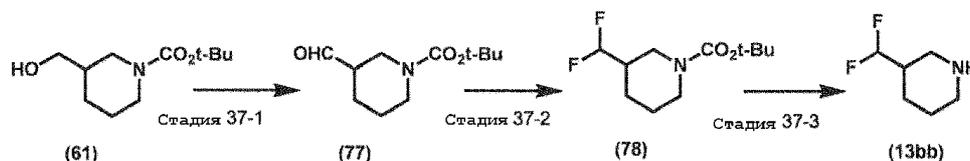
Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1vc) путем взаимодействия соединения (1va) и соединения (76). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 1-1, описанной выше.

Стадия 36-10.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1vd) посредством реакции ацилирования или сульфонирования соединения (1va). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 33-4, описанной выше.

При этом, когда соединение (13) представлено как соединение (13bb), соединение (13bb) можно получить способом, показанным на Схеме 37, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 37



Стадия 37-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (77) посредством окисления первичного спирта (61). Соединение (77) можно получить из соединения (61) в растворителе в обычных условиях окисления из спирта в альдегид, например, способом окисления по Дессу-Мартину, окисления с использованием пиридиний хлорхромата (PCC), окисления с использованием пиридиний дихромата (PDC), окисления по Сверну, окисления с использованием 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-окси радикала (TEMPO), окисления с использованием тетрапропиламмоний перрутената (TPAP), окисления по Париху-Дерингу и т.п. Примеры используемого растворителя включают дихлорметан, хлороформ и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Примеры используемого окислителя включают периодиан Десса-Мартина (DMP), пиридиний хлорхромат (PCC), пиридиний дихромат (PDC), оксалилхлорид и диметилсульфоксид, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-окси радикал (TEMPO), тетрапропиламмоний перрутенат (TPAP) и комплекс триоксида серы с пиридином и диметилсульфоксид. Кроме того, можно добавить основание, такое как триэтиламин, если это необходимо. Кроме того, можно добавить иодбензолдиацетат, гипохлорит натрия и т.п. в качестве реоксиданта. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от -78°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Стадия 37-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (78) путем замещения альдегидной группы соединения (77) двумя атомами фтора. Соединение (78) можно получить путем взаимодействия с соединением (77) в растворителе в присутствии трифторида N,N-диэтиламиносеры (DAST). Примеры используемого растворителя включают дихлорметан и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

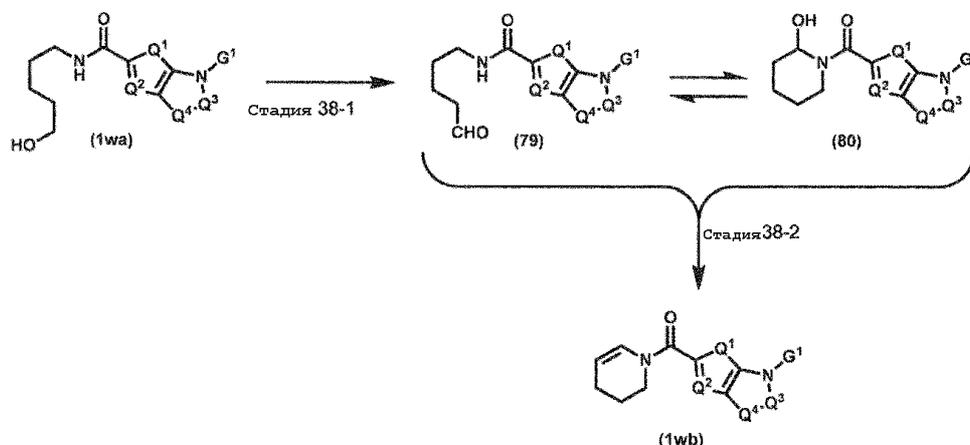
Стадия 37-3.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (13bb) путем удаления трет-бутокси-

карбонильной группы из соединения (78). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 20-3, описанной выше.

При этом, когда соединение (1) представлено как соединение (1wb), соединение (1wb) можно получить способом, показанным на Схеме 38, или любым эквивалентным способом, или способом, описанным в любой литературе, или любым эквивалентным способом.

Схема 38



Стадия 38-1.

Эта стадия представляет собой стадию получения любого или обоих соединения (79) и соединения (80) путем окисления первичного спирта (1wa). Эту стадию можно осуществить таким же способом, как на Стадии 37-1, описанной выше.

Стадия 38-2.

Эта стадия представляет собой стадию получения соединения (1wb) посредством реакции дегидратации соединения (79) или соединения (80). Соединение (1wb) можно получить путем взаимодействия соединения (79) или соединения (80) в растворителе в присутствии кислотного катализатора. Примеры используемого кислотного катализатора включают трифторуксусную кислоту, хлористый водород и серную кислоту. Примеры используемого растворителя включают дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ, бензол, толуол и смешанный растворитель, состоящий из любых из вышеперечисленных. Что касается температуры реакции, реакцию, как правило, можно осуществить при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя. Время реакции варьируется в зависимости от исходного вещества и используемого растворителя, температуры реакции и т.п. и обычно составляет от 30 мин до 3 дней.

Фармакологически приемлемую соль соединения (1) по настоящему варианту осуществления можно получить обычным способом с использованием соединения (1) по настоящему варианту осуществления.

Вышеописанные схемы представляют собой просто примеры, которые следует использовать для получения соединения (1) по настоящему варианту осуществления или промежуточных соединений для его получения. Эти схемы можно модифицировать для получения различных схем, легко понятных специалистам в данной области техники.

Кроме того, когда необходима защитная группа в зависимости от типа функциональной группы, ее можно использовать, соответствующим образом комбинируя процедуры введения и удаления с использованием обычного способа. Что касается типа, введения и удаления защитной группы, например, могут быть использованы способы, описанные в "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" под редакцией Theodra W. Green & Peter G.M. Wuts, четвертое издание, Wiley-Interscience, 2006.

Промежуточное соединение, используемое для получения соединения (1) по настоящему варианту осуществления или его фармакологически приемлемой соли, может быть выделено/очищено, если необходимо, методами выделения/очистки, известными специалистам в данной области, такими как экстракция растворителем, кристаллизация, перекристаллизация, хроматография и препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография.

Термин "эффект ингибирования 15-PGDH", используемый в настоящем варианте осуществления, означает проявление ингибирующей активности путем воздействия на 15-PGDH.

Соединение (1) по настоящему варианту осуществления или его фармакологически приемлемая соль проявляет сильную ингибирующую активность, например, в испытании ингибирования 15-PGDH фермента или в испытании для оценки активности ингибирования 15-PGDH в ткани легкого мыши. Соответственно, соединение (1) по настоящему варианту осуществления или его фармакологически приемлемая соль является полезным в качестве терапевтического средства или профилактического средства против фиброза (такого как фиброз легких (идиопатический легочный фиброз и т.п.), фиброз печени, фиброз почки, фиброз миокарда, склеродерма и фиброз костного мозга), воспалительных заболеваний (таких как хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), острое повреждение легких, сепсис, обо-

стрение астмы и легочного заболевания, воспалительное заболевание кишечника (такое как язвенный колит и болезнь Крона), пептическая язва (такая как NSAID-индуцированная язва), аутовоспалительные заболевания (такие как болезнь Бехчета), синдром васкулита, острое поражение печени, острое поражение почки, неалкогольная жировая дистрофия печени (NASH), атопический дерматит, псориаз, интерстициальный цистит, синдром простатита (такой как хронический простатит/хронический синдром тазовой боли)), сердечно-сосудистых заболеваний (таких как легочная гипертензия, стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническое заболевание почек, почечная недостаточность, церебральный инсульт и нарушение периферического кровообращения), ран (таких как диабетическая язва, ожог, пролежневая язва, острое повреждение слизистой оболочки, включая синдром Стивенса-Джонсона, повреждение слизистой оболочки (такое как мукозит или стоматит), связанное с противораковым химиотерапевтическим средством, в основном таким как алкилирующее средство, ингибитор синтеза ДНК, ингибитор ДНК-гиразы или антимаболит, клеточной или гуморальной иммунотерапией или радиоактивным излучением или болезнью трансплантат против хозяина), аутоиммунных заболеваний (таких как рассеянный склероз или ревматоидный артрит), болезни трансплантат против хозяина (GVHD), роста волос, остеопороза, ушных заболеваний (таких как потеря слуха, шум в ушах, головокружение и нарушение равновесия), глазных заболеваний (таких как глаукома и синдром сухого глаза), диабета, гипоактивного мочевого пузыря, нейтропении, стимулирования приживления при трансплантации стволовых клеток или костного мозга или трансплантации органа, нейрогенеза и гибели нервных клеток (например, психоневрологического заболевания, невропатии, нейротоксического заболевания, невропатической боли и нейродегенеративного заболевания), мышечной регенерации (например, при мышечной атрофии, мышечной дистрофии и повреждении мышц) и созревания шейки матки.

Кроме того, его можно использовать для получения лекарственного средства для лечения или профилактики фиброза (такого как фиброз легких (идиопатический легочный фиброз и т.п.), фиброз печени, фиброз почки, фиброз миокарда, склеродерма и фиброз костного мозга), воспалительных заболеваний (таких как хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), острое повреждение легких, сепсис, обострение астмы и легочного заболевания, воспалительное заболевание кишечника (такое как язвенный колит и болезнь Крона), пептическая язва (такая как NSAID-индуцированная язва), аутовоспалительные заболевания (такие как болезнь Бехчета), синдром васкулита, острое поражение печени, острое поражение почки, неалкогольная жировая дистрофия печени (NASH), атопический дерматит, псориаз, интерстициальный цистит, синдром простатита (такой как хронический простатит/хронический синдром тазовой боли)), сердечно-сосудистых заболеваний (таких как легочная гипертензия, стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническое заболевание почек, почечная недостаточность, церебральный инсульт и нарушение периферического кровообращения), ран (таких как диабетическая язва, ожог, пролежневая язва, острое повреждение слизистой оболочки, включая синдром Стивенса-Джонсона, повреждение слизистой оболочки (такое как мукозит или стоматит), связанное с противораковым химиотерапевтическим средством, в основном таким как алкилирующее средство, ингибитор синтеза ДНК, ингибитор ДНК-гиразы или антимаболит, клеточной или гуморальной иммунотерапией или радиоактивным излучением или болезнью трансплантат против хозяина), аутоиммунных заболеваний (таких как рассеянный склероз или ревматоидный артрит), болезни трансплантат против хозяина (GVHD), роста волос, остеопороза, ушных заболеваний (таких как потеря слуха, шум в ушах, головокружение и нарушение равновесия), глазных заболеваний (таких как глаукома и синдром сухого глаза), диабета, гипоактивного мочевого пузыря, нейтропении, стимулирования приживления при трансплантации стволовых клеток или костного мозга или трансплантации органа, нейрогенеза и гибели нервных клеток (например, психоневрологического заболевания, невропатии, нейротоксического заболевания, невропатической боли и нейродегенеративного заболевания), мышечной регенерации (например, при мышечной атрофии, мышечной дистрофии и повреждении мышц) и созревания шейки матки.

Кроме того, лекарственное средство, содержащее соединение (1) по настоящему варианту осуществления в качестве активного ингредиента, можно использовать в качестве профилактического средства или терапевтического средства против, например, различных медицинских состояний с вовлечением 15-PGDH (например, фиброза (такого как фиброз легких (идиопатический легочный фиброз и т.п.), фиброз печени, фиброз почки, фиброз миокарда, склеродерма и фиброз костного мозга), воспалительных заболеваний (таких как хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), острое повреждение легких, сепсис, обострение астмы и легочного заболевания, воспалительное заболевание кишечника (такое как язвенный колит и болезнь Крона), пептическая язва (такая как NSAID-индуцированная язва), аутовоспалительные заболевания (такие как болезнь Бехчета), синдром васкулита, острое поражение печени, острое поражение почки, неалкогольная жировая дистрофия печени (NASH), атопический дерматит, псориаз, интерстициальный цистит, синдром простатита (такой как хронический простатит/хронический синдром тазовой боли)), сердечно-сосудистых заболеваний (таких как легочная гипертензия, стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническое заболевание почек, почечная недостаточность, церебральный инсульт и нарушение периферического кровообращения), ран (таких как диабетическая язва, ожог, пролежневая язва, острое повреждение слизистой оболочки, включая синдром Стивенса-Джонсона, повреждение слизистой оболочки (такое как мукозит или стома-

тит), связанное с противораковым химиотерапевтическим средством, в основном таким как алкилирующее средство, ингибитор синтеза ДНК, ингибитор ДНК-гиразы или антиметаболит, клеточной или гуморальной иммунотерапией или радиоактивным излучением или болезнью трансплантат против хозяина), аутоиммунных заболеваний (таких как рассеянный склероз или ревматоидный артрит), болезни трансплантат против хозяина (GVHD), роста волос, остеопороза, ушных заболеваний (таких как потеря слуха, шум в ушах, головокружение и нарушение равновесия), глазных заболеваний (таких как глаукома и синдром сухого глаза), диабета, гипоактивного мочевого пузыря, нейтропении, стимуляции приживления при трансплантации стволовых клеток или костного мозга или трансплантации органа, нейрогенеза и гибели нервных клеток (например, психоневрологического заболевания, невропатии, нейротоксического заболевания, невропатической боли и нейродегенеративного заболевания), мышечной регенерации (например, при мышечной атрофии, мышечной дистрофии и повреждении мышц) и созревания шейки матки).

Лекарственное средство, содержащее соединение (1) настоящего варианта осуществления или его фармакологически приемлемая соль.

Лекарственное средство, содержащее в качестве активного ингредиента соединение (1) по настоящему варианту осуществления или его фармакологически приемлемую соль, может находиться в различных лекарственных формах в зависимости от применения. Примеры таких лекарственных форм включают порошок, гранулы, мелкие гранулы, сухой сироп, таблетку, капсулу, инъекцию, жидкость, мазь, суппозиторий, пластырь и сублингвальную таблетку, которые вводят перорально или парентерально.

Такое лекарственное средство может быть получено любым известным способом в соответствии с лекарственной формой в виде фармацевтической композиции, содержащей соединение (1) по настоящему изобретению или его фармакологически приемлемую соль в качестве активного ингредиента и фармакологически приемлемую добавку. Примеры добавки, которая должна содержаться в фармацевтической композиции, включают эксципиент, разрыхлитель, связующее, смазывающее вещество, разбавитель, буфер, регулятор тоничности, консервант, смачивающий агент, эмульгатор, диспергирующий агент, стабилизатор и агент, способствующий растворению. Фармацевтическую композицию можно получить путем смешивания соответствующим образом соединения (1) по настоящему изобретению или его фармакологически приемлемой соли с добавкой, или разбавления/растворения в добавке соединения (1) или его фармакологически приемлемой соли. Кроме того, при использовании в комбинации со средством, отличным от ингибитора 15-PGDH, ее можно получить путем формулирования активных ингредиентов соответствующих средств одновременно или по отдельности таким же образом, как описано выше.

Лекарственное средство по настоящему варианту осуществления можно вводить системно или местно, перорально или парентерально (назально, пульмонарно, внутривенно, ректально, подкожно, внутримышечно или трансдермально).

Когда фармацевтическую композицию, содержащую соединение (1) по настоящему варианту осуществления или его фармакологически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, используют в реальном лечении, дозу соединения (1) по настоящему варианту осуществления или его фармакологически приемлемой соли, соответствующую активному ингредиенту, соответствующим образом определяют в соответствии с возрастом, полом и массой тела пациента, степенью заболевания и лечением и т.п. Например, для перорального введения ее можно подходящим образом вводить при дозе в диапазоне от около 0,03 до 1000 мг/субъект один или несколько раз в день для взрослого (предполагается, что он имеет массу тела 60 кг). Доза в день в качестве перорального средства предпочтительно составляет от 0,06 до 540 мг/субъект и более предпочтительно от 0,18 до 180 мг/субъект. Для парентерального введения средство можно подходящим образом вводить в дозе от около 0,01 до 300 мг один или несколько раз в день для взрослого. Доза в день в качестве парентерального средства предпочтительно составляет от 0,01 до 100 мг/субъект и более предпочтительно от 0,06 до 60 мг/субъект. Кроме того, доза соединения (1) по настоящему варианту осуществления или его фармакологически приемлемой соли может быть уменьшена в соответствии с дозой средства, отличного от ингибитора 15-PGDH.

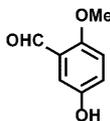
Примеры

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно на основе примеров испытаний, примеров и ссылочных примеров. Также, поскольку исходные соединения, используемые для получения соединения (1), включают новое соединение, пример получения исходных соединений будет описан как ссылочные примеры. Следует отметить, что настоящее изобретение не ограничивается соединениями, описанными в следующих примерах, но может быть модифицировано без отступления от объема настоящего изобретения.

Аббревиатуры, используемые в каждом ссылочном примере, каждом примере и каждой таблице: ¹H ЯМР означает спектр водородного ядерного магнитного резонанса, CDCl₃ означает хлороформ-d, и DMSO-d₆ означает диметилсульфоксид-d₆. LRMS(ESI), LRMS(EI), LRMS(CI), LRMS(FI) означают данные масс-спектрометрии низкого разрешения, полученные методом электрораспылительной ионизации, методом электронной ионизации, методом химической ионизации, методом ионизации электрическим полем, соответственно.

Сплошной клин и в виде прерывистых линий, используемые в структурной формуле, не соответствуют абсолютной конфигурации, но соответствуют относительной конфигурации в оптически активном веществе. Толстая сплошная линия и пунктирная линия соответствуют относительной конфигурации в рацемическом веществе или оптически активном веществе, полученном путем рацемического разделения.

Ссылочный пример 1-1



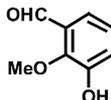
5-Гидрокси-2-метоксибензальдегид.

К раствору, в N,N-диметилформамиде (36,2 мл), 2,5-дигидроксибензальдегида (2,50 г) и иодметана (1,24 мл), добавляли карбонат калия (8,26 г) при охлаждении льдом с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 ч. К полученному реакционному раствору последовательно добавляли воду и 6 моль/л водный раствор хлористого водорода для доведения pH до 1 с последующим экстрагированием этилацетатом. Полученный таким образом экстракт сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=2:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,57 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,89 (3H, c), 4,93 (1H, c), 6,91 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,09 (1H, дд, $J=8,5, 3,6$ Гц), 7,29 (1H, д, $J=3,6$ Гц), 10,42 (1H, c).

LRMS (ESI $^+$) 153 [M+H] $^+$.

Ссылочный пример 1-2



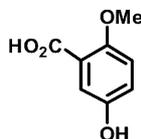
3-Гидрокси-2-метоксибензальдегид.

Указанное в заголовке соединение синтезировали таким же способом, как в Ссылочном примере 1-1, с использованием соответствующего гидроксибензальдегидного производного и реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,98 (3H, c), 5,80 (1H, c), 7,16 (1H, т, $J=7,9$ Гц), 7,23 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,38 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 10,27 (1H, c).

LRMS (ESI $^-$) 151 [M-H] $^-$.

Ссылочный пример 2-1



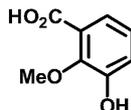
5-Гидрокси-2-метоксибензойная кислота.

Воду (250 мл), тетрагидрофуран (125 мл) и диметилсульфоксид (12,5 мл) добавляли к 5-гидрокси-2-метоксибензальдегиду (1,96 г) для его растворения в них и к полученной смеси последовательно добавляли водный раствор (50 мл) сульфаминовой кислоты (4,41 г) и водный раствор (50 мл) гипохлорита натрия (3,80 г) при 0°C с последующим перемешиванием в течение 1 ч. Полученный реакционный раствор экстрагировали диэтиловым эфиром и полученный экстракт сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,06 г).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3,72 (3H, c), 6,88 (1H, дд, $J=9,1, 3,0$ Гц), 6,94 (1H, д, $J=9,1$ Гц), 7,04 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 9,21 (1H, c), 12,50 (1H, шир.с).

LRMS (ESI $^+$) 169 [M+H] $^+$.

Ссылочный пример 2-2



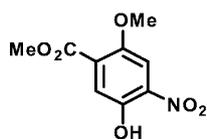
3-Гидрокси-2-метоксибензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение синтезировали таким же способом, как в Ссылочном примере 2-1, с использованием соответствующего бензальдегидного производного и реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3,74 (3H, c), 6,96 (1H, т, $J=7,9$ Гц), 7,00 (1H, дд, $J=7,9, 2,4$ Гц), 7,05 (1H, дд, $J=7,9, 2,4$ Гц), 9,55 (1H, c), 12,71 (1H, шир.с).

LRMS (ESI $^-$) 167 [M-H] $^-$.

Ссылочный пример 3-1



Метил 5-Гидрокси-2-метокси-4-нитробензоат.

К раствору 5-гидрокси-2-метоксибензойной кислоты (2,05 г) в уксусной кислоте (50 мл) добавляли 70% водный раствор азотной кислоты (0,80 мл) при комнатной температуре в течение 5 мин с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 12 ч. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, полученный таким образом остаток разбавляли метанолом (60 мл) и добавляли тионилхлорид (1,80 мл) при 0°C в течение 5 мин с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 12 ч. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (698 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,91 (3H, c), 3,93 (3H, c), 7,51 (1H, c), 7,60 (1H, c), 10,14 (1H, c).

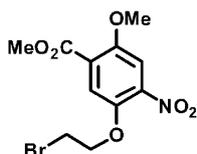
LRMS (ESI⁻) 226 [M-H]⁻.

Соединения следующих Ссылочных примеров 3-2 по 3-4 были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 3-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 1

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
3-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,96 (3H, c), 4,02 (3H, c), 7,26 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,89 (1H, д, J=9,1 Гц), 10,73 (1H, c). LRMS (ESI ⁻) 226 [M-H] ⁻ .
3-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,98 (3H, c), 7,58 (1H, c), 8,21 (1H, c), 10,34 (1H, c). LRMS (EI ⁺) 231 [M] ⁺ .
3-4		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,99 (3H, c), 7,32 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,10 (1H, д, J=8,6 Гц), 11,16 (1H, c). LRMS (EI ⁺) 231 [M] ⁺ .

Ссылочный пример 4-1



Метил 5-(2-бромэтокси)-2-метокси-4-нитробензоат.

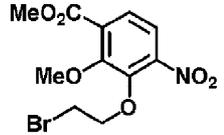
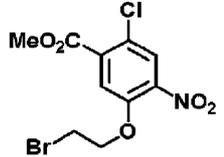
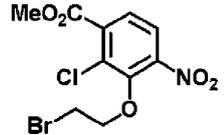
Суспензию, в ацетонитриле (31 мл), метил 5-гидрокси-2-метокси-4-нитробензойной кислоты (692 мг), 1,2-дибромэтана (1,10 мл) и карбоната калия (2,11 г) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 8 ч. К полученному реакционному раствору последовательно добавляли воду и 1 моль/л водный раствор хлористого водорода для доведения pH до 1, с последующим экстрагированием этилацетатом. Полученный экстракт сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=7:3) с получением указанного в заголовке соединения (748 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,66 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,92 (3H, c), 3,94 (3H, c), 4,41 (2H, т, J=6,7 Гц), 7,43 (1H, c), 7,54 (1H, c).

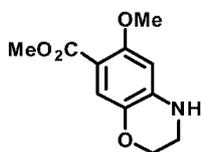
LRMS (ESI⁺) 334 [M+H]⁺.

Соединения следующих Ссылочных примеров 4-2 по 4-4 были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 4-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 2

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
4-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,68 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,96 (3H, с), 3,99 (3H, с), 4,49 (2H, т, J=6,1 Гц), 7,54 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,61 (1H, д, J=8,6 Гц). LRMS (EI^+) 333 $[\text{M}]^+$.
4-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,68 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,99 (3H, с), 4,45 (2H, т, J=6,1 Гц), 7,53 (1H, с), 7,91 (1H, с). LRMS (EI^+) 337 $[\text{M}]^+$.
4-4		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,72 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,99 (3H, с), 4,49 (2H, т, J=6,7 Гц), 7,64 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,74 (1H, д, J=8,6 Гц). LRMS (EI^+) 337 $[\text{M}]^+$.

Ссылочный пример 5-1



Метил 6-метокси-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-карбоксилат.

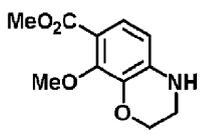
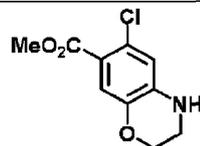
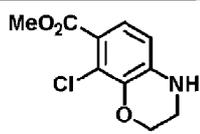
Метил 5-(2-бромэтокси)-2-метокси-4-нитробензойную кислоту (734 мг) и восстановленное железо (615 мг) суспендировали в тетрагидрофуране (3,7 мл) и уксусной кислоте (1,5 мл) с последующим перемешиванием при нагревании при 70°C в течение 3 ч. Полученный реакционный раствор фильтровали через целит и полученное таким образом твердое вещество промывали горячим этилацетатом и этанолом. К полученному фильтрату добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для доведения pH до 10, с последующим экстрагированием этилацетатом. Полученный экстракт сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток растворяли в N,N-диметилформамиде (11 мл) и добавляли карбонат калия (1,21 г) с последующим перемешиванием при нагревании при 100°C в течение 2 ч. Полученный реакционный раствор фильтровали через целит и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (428 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,45-3,49 (2H, м), 3,81 (3H, с), 3,82 (3H, с), 4,18 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,23 (1H, шир.с), 6,12 (1H, с), 7,36 (1H, с).

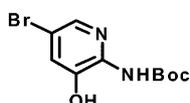
LRMS (ESI^+) 224 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединения следующих Ссылочных примеров 5-2 по 5-4 были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 5-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 3

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
5-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,48 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 3,85 (3H, с), 3,90 (3H, с), 4,28 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,32 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,33 (1H, д, $J=8,6$ Гц). (сигнал NH протона отсутствует) LRMS (ESI ⁺) 224 [M+H] ⁺ .
5-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,44-3,49 (2H, м), 3,85 (3H, с), 4,19-4,25 (3H, м), 6,58 (1H, с), 7,40 (1H, с). LRMS (EI ⁺) 227 [M] ⁺ .
5-4		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,48-3,52 (2H, м), 3,86 (3H, с), 4,25 (1H, шир.с), 4,34 (2H, т, $J=4,9$ Гц), 6,45 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,41 (1H, д, $J=8,5$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 228 [M+H] ⁺ .

Ссылочный пример 6-1



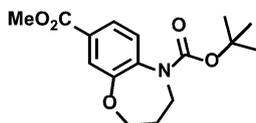
трет-Бутил (5-бром-3-гидроксипиридин-2-ил)карбамат.

К суспензии, в дихлорметане (26 мл), 2-амино-5-бромпиридин-3-ола (5,00 г) и ди-трет-бутилдикarbonата (7,05 г) добавляли триэтиламин (4,50 мл) при комнатной температуре. Полученный реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=4:1) с получением указанного в заголовке соединения (6,99 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,56 (9H, с), 4,63 (2H, шир.с), 7,58 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,98 (1H, д, $J=2,4$ Гц).

LRMS (ESI⁺) 289 [M+H]⁺.

Ссылочный пример 7-1



5-(трет-Бутил) 8-метил 3,4-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-5,8(2H)-дикарбоксилат.

К раствору метил 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксибензоата (1,00 г) в диметилсульфоксиде (19 мл) добавляли карбонат калия (2,59 г) и 1,3-дибромпропан (1,53 мл) при комнатной температуре с последующим перемешиванием при 100°C в течение 3 ч. Полученный реакционный раствор очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (398 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,45 (9H, с), 2,03-2,12 (2H, м), 3,68-3,81 (2H, м), 3,89 (3H, с), 4,10-4,20 (2H, м), 7,30-7,40 (1H, м), 7,60-7,70 (2H, м).

LRMS (ESI⁺) 308 [M+H]⁺.

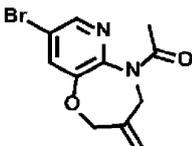
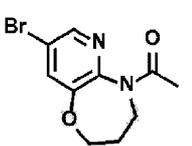
Соединения следующих Ссылочных примеров 7-2 по 7-9 были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 7-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующих таблицах.

Таблица 4

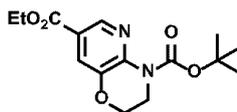
Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
7-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,38 (9H, c), 1,65-1,74 (2H, м), 1,75-1,84 (2H, м), 3,62 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,91 (3H, c), 4,18 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 7,21 (1H, д, $J=9,2$ Гц), 7,74 (1H, дд, $J=9,2, 1,8$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,54 (9H, c), 3,91 (2H, т, $J=4,9$ Гц), 4,24 (2H, т, $J=4,9$ Гц), 7,33 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,11 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7-4		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,46 (9H, c), 2,03-2,13 (2H, м), 3,70-3,80 (2H, м), 4,18 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 7,49 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,22 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7-5		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,39 (9H, c), 1,72-1,82 (4H, м), 3,65-3,72 (2H, м), 4,23-4,28 (2H, м), 7,56 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,28 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 5

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
7-6 Изомер А		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,48 (9H, c), 1,53-1,74 (6H, м), 2,22-2,30 (2H, м), 2,56-2,63 (1H, м), 3,32 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 3,61-3,71 (1H, м), 3,84 (3H, c), 4,16 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 6,67 (1H, д, $J=9,1$ Гц), 7,43 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,54 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7-6 Изомер В		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,42-1,66 (13H, м), 1,90 (2H, д, $J=11,5$ Гц), 2,07-2,22 (3H, м), 3,33 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 3,62-3,72 (1H, м), 3,84 (3H, c), 4,18 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 6,67 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,43 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,55 (1H, дд, $J=8,8, 2,1$ Гц). LRMS (ESI^+) 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7-7		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,09-1,22 (1H, м), 1,33-1,50 (4H, м), 1,69-1,95 (5H, м), 3,35 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 3,60-3,69 (1H, м), 3,84 (3H, c), 4,17 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 6,68 (1H, д, $J=9,1$ Гц), 7,43 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,55 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7-8		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,09 (3H, c), 4,53 (2H, c), 4,66 (2H, c), 5,24 (2H, д, $J=16,5$ Гц), 7,51 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,18 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 283 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7-9		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,89-1,99 (5H, м), 3,77 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 4,18 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 7,85 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,28 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ссылочный пример 8-1



4-(трет-Бутил) 7-этил 2,3-дигидро-4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4,7-дикарбоксилат.

К трет-бутил 7-бром-2,3-дигидро-4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4-карбоксилату (20,0 г) добавляли аддукт [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) дихлорида и дихлорметана (5,19 г), триэтиламин (17,7 мл), этанол (320 мл) и N,N-диметилформамид (32 мл) при комнатной температуре с последующим перемешиванием полученной смеси в атмосфере оксида углерода при 70°C в течение 12 ч. Полученный реакционный раствор фильтровали через целит и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (17,2 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,39 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,56 (9H, c), 3,95 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,28 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,37 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 7,74 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,68 (1H, д, $J=1,8$ Гц).

LRMS (ESI^+) 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединения следующих Ссылочных примеров 8-2 по 8-12 были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 8-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующих таблицах.

Таблица 6

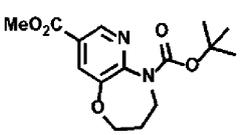
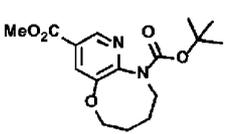
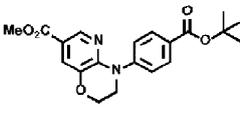
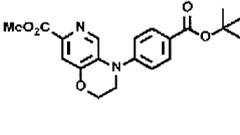
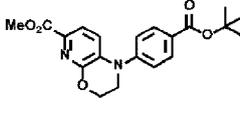
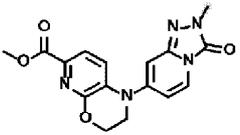
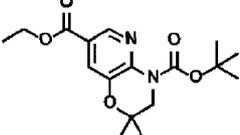
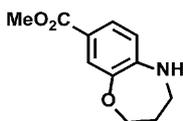
Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,47 (9H, c), 2,07-2,15 (2H, м), 3,81 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,94 (3H, c), 4,21 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,76 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 309 [M+H] $^+$.
8-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,39 (9H, c), 1,71-1,85 (4H, м), 3,71 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,96 (3H, c), 4,25 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 7,99 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,83 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 323 [M+H] $^+$.
8-4		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,59 (9H, c), 3,88 (3H, c), 3,97 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,38 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 7,42-7,47 (2H, м), 7,65 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,00-8,05 (2H, м), 8,41 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 371 [M+H] $^+$.
8-5		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,60 (9H, c), 3,82 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 3,96 (3H, c), 4,40 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 7,23-7,28 (2H, м), 7,68 (1H, c), 7,97-8,02 (2H, м), 8,39 (1H, c). LRMS (ESI $^+$) 371 [M+H] $^+$.
8-6		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,61 (9H, c), 3,82 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 3,93 (3H, c), 4,53 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 7,25-7,30 (3H, м), 7,64 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,03-8,06 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 371 [M+H] $^+$.

Таблица 7

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-7		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,65 (3H, c), 3,78-3,83 (2H, м), 3,95 (3H, c), 4,53-4,57 (2H, м), 6,51 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 6,64-6,66 (1H, м), 7,35 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,73 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,77 (1H, д, $J=8,6$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 342 [M+H] $^+$.
8-8		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,35-1,41 (9H, м), 1,55 (9H, c), 3,70 (2H, c), 4,37 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 7,72 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,68 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 337 [M+H] $^+$.

8-9		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,39 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,55 (9H, с), 1,91-1,99 (2H, м), 2,80 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,80 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,37 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 7,97-7,98 (1H, м), 8,92 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-10		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,41 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,43 (9H, с), 1,65-1,76 (2H, м), 1,82-1,90 (2H, м), 2,79 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,37-3,77 (2H, м), 4,41 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 8,15 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,95 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-11		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,41 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,46 (9H, с), 3,37-3,99 (4H, м), 4,42 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 4,64 (2H, шир.с), 8,23 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 9,04 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-12		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,38 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,57 (9H, с), 3,09 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 4,07 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 4,36 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 7,97 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,88 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ссылочный пример 9-1



Метил 2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-8-карбоксилат.

К раствору 5-(трет-бутил) 8-метил 3,4-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-5,8(2H)-дикарбоксилата (390 мг) в дихлорметане (1,3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,60 мл) при комнатной температуре. Полученный реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (266 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,00-2,09 (2H, м), 3,37 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,85 (3H, с), 4,06 (1H, шир.с), 4,16 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 6,64 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,54 (1H, дд, $J=8,6$, 1,8 Гц), 7,60 (1H, д, $J=1,8$ Гц).
LRMS (ESI^+) 208 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединения следующих Ссылочных примеров 9-2 по 9-10 были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 9-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующих таблицах.

Таблица 8

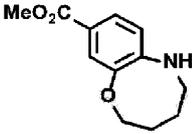
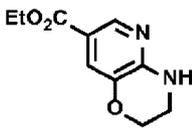
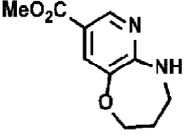
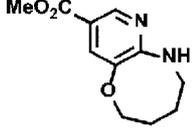
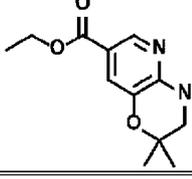
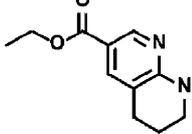
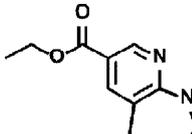
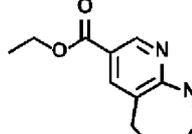
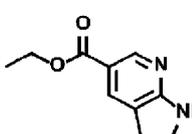
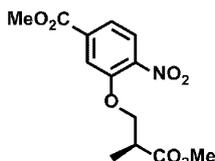
Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
9-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,70-1,78 (2H, м), 1,82-1,90 (2H, м), 3,74 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,83 (3H, с), 4,15 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,29 (1H, шир.с), 6,47 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,56 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,59 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 222 [M+H] ⁺ .
9-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,36 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 3,59-3,65 (2H, м), 4,22 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,32 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 5,34 (1H, шир.с), 7,53 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,37 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (FI ⁺) 208 [M] ⁺
9-4		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,06-2,15 (2H, м), 3,48-3,55 (2H, м), 3,87 (3H, с), 4,22 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 5,16 (1H, шир.с), 7,67 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,43 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 209 [M+H] ⁺ .
9-5		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,71-1,80 (2H, м), 1,85-1,94 (2H, м), 3,75-3,85 (2H, м), 3,86 (3H, с), 4,16 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 5,37-5,47 (1H, м), 7,69 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,45 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 223 [M+H] ⁺ .

Таблица 9

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
9-6		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,36 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,36 (6H, с), 3,32 (2H, д, $J=2,4$ Гц), 4,32 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 5,44 (1H, шир.с), 7,52 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,38 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 237 [M+H] ⁺ .
9-7		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,36 (3H, т, $J=6,7$ Гц), 1,89-1,97 (2H, м), 2,76 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,45-3,50 (2H, м), 4,32 (2H, кв., $J=6,7$ Гц), 5,47 (1H, шир.с), 7,71-7,74 (1H, м), 8,54 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 207 [M+H] ⁺ .
9-8		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,37 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,77-1,91 (4H, м), 2,75-2,80 (2H, м), 3,26-3,33 (2H, м), 4,34 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 5,20 (1H, шир.с), 7,87 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 8,57 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 221 [M+H] ⁺ .
9-9		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,38 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 3,33-3,38 (2H, м), 3,85-3,90 (2H, м), 4,35 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 4,60 (2H, с), 5,42 (1H, шир.с), 7,97 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 8,70 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 223 [M+H] ⁺ .
9-10		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,36 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 3,11 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 3,72 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 4,32 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 5,00 (1H, шир.с), 7,78 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,54 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 193 [M+H] ⁺ .

Ссылочный пример 10-1



Метил (S)-3-(3-метокси-2-метил-3-оксoproпокси)-4-нитробензоат

К раствору, в тетрагидрофуране (40 мл), метил 3-гидрокси-4-нитробензоата (2,00 г), метил (S)-3-гидрокси-2-метилпропионата (1,70 мл) и трифенилфосфина (4,04 г) добавляли диизопропил азодикарбоксилат (3,10 мл) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, разбавляли этилацетатом и промывали последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором. Полученный органический слой сушили путем добавления безводного сульфата натрия и фильтровали и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,57 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,34 (3H, д, $J=7,3$ Гц), 2,97-3,09 (1H, м), 3,75 (3H, с), 3,97 (3H, с), 4,21 (1H, дд, $J=8,5$, 6,7 Гц), 4,37 (1H, дд, $J=8,5$, 6,7 Гц), 7,70 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,76 (1H, с), 7,83 (1H, д, $J=8,5$ Гц).

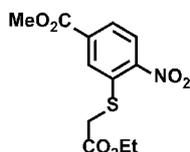
LRMS (ESI^+) 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединения следующих Ссылочных примеров 10-2 по 10-4 были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 10-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 10

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
10-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,34 (3H, д, $J=7,3$ Гц), 2,98-3,09 (1H, м), 3,75 (3H, с), 3,97 (3H, с), 4,21 (1H, дд, $J=8,6$, 6,7 Гц), 4,37 (1H, дд, $J=8,6$, 6,7 Гц), 7,70 (1H, дд, $J=8,5$, 1,8 Гц), 7,76 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,83 (1H, д, $J=8,5$ Гц). LRMS (ESI^+) 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
10-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,41 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 3,89 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,41 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 4,49 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 7,47 (1H, с).
10-4		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,67 (6H, с), 3,83 (3H, с), 7,61 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,20 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (CI^+) 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ссылочный пример 11-1



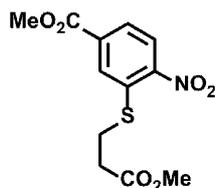
Метил 3-(2-этокси-2-оксоэтилтио)-4-нитробензоат.

К суспензии метил 3-фтор-4-нитробензоата (4,00 г) и карбоната калия (3,34 г) в N,N-диметилформамиде (100 мл) добавляли этил 2-меркаптоацетат (2,20 г) при 0°C . Полученный реакционный раствор нагревали до комнатной температуры с последующим перемешиванием в течение 3 ч. Полученный реакционный раствор фильтровали через целит и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=7:3) с получением указанного в заголовке соединения (5,61 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,29 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 3,82 (2H, с), 3,98 (3H, с), 4,24 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 7,91 (1H, дд, $J=8,5$, 1,8 Гц), 8,20 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,26 (1H, д, $J=8,5$ Гц).

LRMS (ESI^+) 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ссылочный пример 11-2



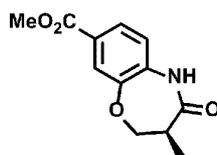
Метил 3-((3-метокси-3-оксопропил)тио)-4-нитробензоат.

Указанное в заголовке соединение синтезировали таким же способом, как в Ссылочном примере 11-1, с использованием соответствующего исходного вещества и реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,76 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 3,33 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 3,74 (3H, с), 3,99 (3H,с), 7,89 (1H, дд, $J=9,1, 1,8$ Гц), 8,10 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,23 (1H, д, $J=9,1$ Гц).

LRMS (ESI^+) 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ссылочный пример 12-1



Метил (S)-3-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-8-карбоксилат.

К метил (S)-3-(3-метокси-2-метил-3-оксопропокси)-4-нитробензоату (3,60 г) добавляли восстановленное железо (3,38 г), 1,4-диоксан (20 мл) и уксусную кислоту (8,0 мл) при комнатной температуре с получением суспензии, с последующим перемешиванием при нагревании при 120°C в течение 6 ч. Полученный реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для доведения pH до 10 и затем полученное вещество фильтровали через целит и полученное твердое вещество промывали горячим этилацетатом. Полученный экстракт сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (417 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,22 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 2,95-3,06 (1H, м), 3,91 (3H, с), 4,25 (1H, дд, $J=11,5, 9,7$ Гц), 4,35 (1H, дд, $J=11,5, 4,9$ Гц), 6,95 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,71 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,74 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,88 (1H, шир.с).

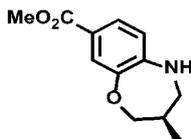
LRMS (ESI^+) 236 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединения следующих Ссылочных примеров 12-2 по 12-5 были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 12-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 11

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
12-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,22 (3H, д, $J=7,3$ Гц), 2,95-3,05 (1H, м), 3,91 (3H, с), 4,25 (1H, дд, $J=11,5, 9,7$ Гц), 4,35 (1H, дд, $J=11,5, 4,9$ Гц), 6,92 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,57 (1H, шир.с), 7,71 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,74 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 236 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
12-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,47 (2H, с), 3,91 (3H, с), 6,88 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,85 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 8,03 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,45 (1H, шир.с). LRMS (ESI^+) 224 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
12-4		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,57 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 2,99 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 3,68 (3H, с), 3,86 (3H,с), 4,86 (2H, с), 6,69 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,80 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 8,08 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
12-5		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,56 (6H, с), 7,40 (1H, д, $J=3,1$ Гц), 8,04 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,91 (1H, шир.с). LRMS (ESI^+) 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ссылочный пример 13-1



Метил (R)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-8-карбоксилат.

К раствору метил (S)-3-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (2,09 г) в тетрагидрофуране (18 мл) добавляли комплекс боран-тетрагидрофуран (27 мл, 1 моль/л тетрагидрофурановый раствор) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и реакцию останавливали путем добавления воды. Полученное вещество экстрагировали этилацетатом, полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,53 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,99 (3H, д, J=7,3 Гц), 2,20-2,32 (1H, м), 3,00 (1H, дд, J=12,7, 6,7 Гц), 3,49 (1H, дд, J=12,7, 4,9 Гц), 3,73 (1H, дд, J=11,5, 7,9 Гц), 3,85 (3H, с), 3,99 (1H, шир.с), 4,27 (1H, дд, J=11,5, 4,9 Гц), 6,60 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,52 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 7,55 (1H, д, J=2,4 Гц).

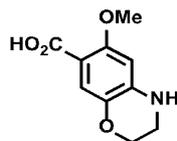
LRMS (E⁺) 221 [M]⁺.

Соединения следующих Ссылочных примеров 13-2 по 13-7 были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 13-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 12

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
13-2		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 0,99 (3H, д, J=6,7 Гц), 2,20-2,32 (1H, м), 3,00 (1H, дд, J=13,3, 6,7 Гц), 3,49 (1H, дд, J=12,7, 4,2 Гц), 3,72 (1H, дд, J=12,1, 7,3 Гц), 3,84 (3H, с), 3,99 (1H, шир.с), 4,27 (1H, дд, J=12,1, 4,9 Гц), 6,60 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,52 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 7,55 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI ⁺) 222 [M+H] ⁺ .
13-3		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 3,00-3,05 (2H, м), 3,69-3,74 (2H, м), 3,84 (3H, с), 4,44 (1H, шир.с), 6,42 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,57 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 7,72 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI ⁺) 210 [M+H] ⁺ .
13-4		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,43 (1H, шир.с), 1,77-1,85 (2H, м), 2,87 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,75 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,86 (3H, с), 4,80 (2H, с), 6,69 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,79 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 8,08 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI ⁺) 242 [M+H] ⁺ .
13-5		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 3,40-3,46 (2H, м), 3,82 (1H, шир.с), 4,31 (2H, т, J=3,9 Гц), 6,72 (1H, с), 7,66 (1H, с). LRMS (ESI ⁺) 171 [M+H] ⁺ .
13-6		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,35 (6H, с), 3,24 (2H, д, J=2,4 Гц), 4,85 (1H, шир.с), 7,08 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,71 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (E ⁺) 242 [M] ⁺ .
13-7		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 3,53 (2H, дд, J=9,2, 4,3 Гц), 3,92 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,60 (2H, с), 6,70 (1H, шир.с), 7,60 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,35 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI ⁺) 229 [M+H] ⁺ .

Ссылочный пример 14-1



6-Метокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-7-карбоновая кислота.

Метил 6-метокси-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-7-карбоксилат (200 мг) растворяли в тетрагидрофуране (3,6 мл) и добавляли метанол (3,6 мл) и 1 моль/л водный раствор гидроксида лития (3,6 мл) при комнатной температуре с последующим перемешиванием при 70°C в течение 3 ч. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и к полученному остатку добавляли 6 моль/л водный раствор хлористого водорода для доведения рН до 4. Осажденный таким образом продукт собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (151 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,10-3,50 (2H, м), 3,69 (3H, с), 4,04 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,21 (1H, с), 6,65 (1H, шир.с), 7,06 (1H, с), 11,53 (1H, шир.с).

LRMS (ESI $^+$) 210 [M+H] $^+$.

Соединения следующих Ссылочных примеров 14-2 по 14-35 были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 14-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующих таблицах.

Таблица 13

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
14-2		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,20-3,50 (2H, м), 3,71 (3H, с), 4,11 (2H, т, J=4,9 Гц), 6,32 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,56 (1H, шир.с), 7,15 (1H, д, J=8,6 Гц), 11,85 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 210 [M+H] $^+$.
14-3		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,20-3,50 (2H, м), 4,18 (2H, т, J=4,9 Гц), 6,50 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,81 (1H, шир.с), 7,30 (1H, д, J=8,6 Гц), 12,35 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 214 [M+H] $^+$.
14-4		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,86-1,95 (2H, м), 3,18-3,25 (2H, м), 4,06 (2H, т, J=5,5 Гц), 6,10 (1H, шир.с), 6,74 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,29 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,36 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 12,26 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 194 [M+H] $^+$.

Таблица 14

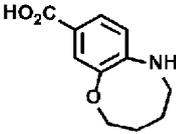
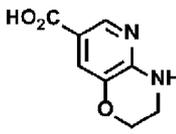
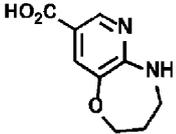
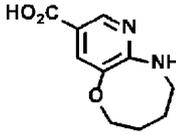
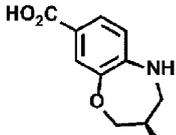
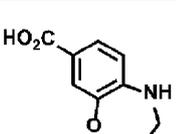
Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
14-5		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,56-1,66 (2H, м), 1,71-1,81 (2H, м), 3,51-3,61 (2H, м), 4,04 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 6,50 (1H, т, $J=6,1$ Гц), 6,56 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,30 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,37 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 12,02 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 208 [M+H] $^+$.
14-6		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,42-3,47 (2H, м), 4,11 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 7,24 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,62 (1H, шир.с), 8,16 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 12,43 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 181 [M+H] $^+$.
14-7		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,93-2,03 (2H, м), 3,30-3,50 (2H, м), 4,14 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 6,98 (1H, шир.с), 7,39 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,24 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 12,52 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 195 [M+H] $^+$.
14-8		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,57-1,66 (2H, м), 1,73-1,83 (2H, м), 3,55-3,67 (2H, м), 4,05-4,15 (2H, м), 7,20-7,30 (1H, м), 7,47 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,26 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 12,33 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 209 [M+H] $^+$.
14-9		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,91 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 2,08-2,20 (1H, м), 2,83-2,92 (1H, м), 3,30-3,40 (1H, м), 3,64 (1H, дд, $J=11,5, 7,3$ Гц), 4,18 (1H, дд, $J=11,5, 4,9$ Гц), 6,08 (1H, шир.с), 6,70 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,25 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,34 (1H, дд, $J=7,9, 2,4$ Гц), 12,23 (1H, шир.с). LRMS (EI $^+$) 207 [M] $^+$.
14-10		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,91 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 2,08-2,20 (1H, м), 2,83-2,92 (1H, м), 3,37-3,40 (1H, м), 3,65 (1H, дд, $J=12,2, 7,3$ Гц), 4,18 (1H, дд, $J=12,2, 4,9$ Гц), 6,07 (1H, шир.с), 6,70 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,25 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,35 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 12,23 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 208 [M+H] $^+$.

Таблица 15

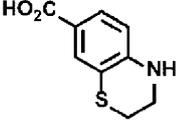
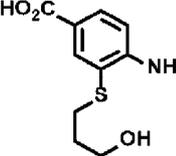
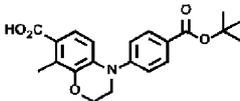
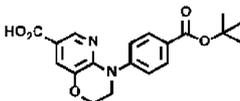
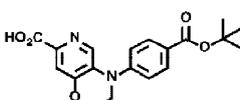
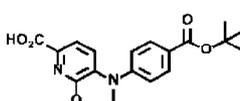
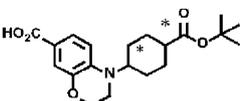
Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
14-11		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2,92-3,00 (2H, м), 3,52-3,60 (2H, м), 6,50 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 6,88 (1H, шир.с), 7,39 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,43 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 12,12 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 196 [M+H] $^+$.
14-12		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,55-1,65 (2H, м), 2,75 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 3,46 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 4,52 (1H, шир.с), 6,07 (2H, с), 6,70 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,59 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц), 7,80 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 12,19 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 228 [M+H] $^+$.
14-13		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ : 1,60 (9H, с), 2,55 (3H, с), 3,78 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 6,87 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,24-7,28 (2H, м), 7,48 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,97-8,01 (2H, м). (COOH peak missing) LRMS (ESI $^+$) 370 [M+H] $^+$.
14-14		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,54 (9H, с), 3,98 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 7,48 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,52-7,58 (2H, м), 7,86-7,91 (2H, м), 8,19 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 12,81 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 357 [M+H] $^+$.
14-15		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,54 (9H, с), 3,84 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,39 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 7,41 (2H, д, $J=9,1$ Гц), 7,47 (1H, с), 7,90 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 8,27 (1H, с). (COOH пик отсутствует) LRMS (ESI $^+$) 357 [M+H] $^+$.
14-16		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41 (9H, с), 3,69 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,33 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 7,22 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,27-7,31 (2H, м), 7,39 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,78-7,82 (2H, м), 12,4 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 357 [M+H] $^+$.

Таблица 16

Ссылочный пример №	Химическая структурная Формула	Спектральные данные
14-17		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ : 1,43-1,74 (15H, м), 2,23-2,30 (2H, м), 2,58-2,63 (1H, м), 3,34 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 3,61-3,74 (1H, м), 4,17 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 6,69 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,47 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,59 (1H, дд, $J=8,8, 2,1$ Гц). (COOH пик отсутствует) LRMS (ESI $^+$) 362 [M+H] $^+$.

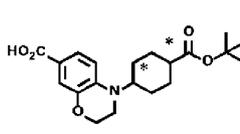
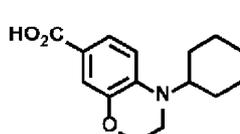
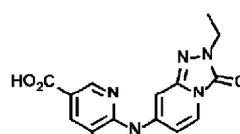
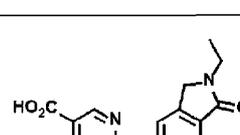
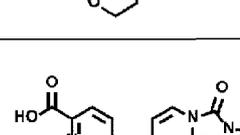
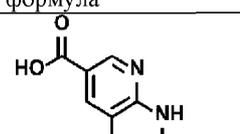
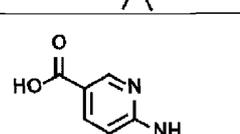
14-18		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,39-1,70 (13H, м), 1,91 (2H, д, $J=11,5$ Гц), 2,12 (2H, д, $J=15,1$ Гц), 2,16-2,22 (1H, м), 3,35 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 3,63-3,76 (1H, м), 4,19 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 6,69 (1H, д, $J=9,1$ Гц), 7,47 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,60 (1H, дд, $J=8,8, 2,1$ Гц). (COOH пик отсутствует) LRMS (ESI ⁺) 362 [M+H] ⁺ .
14-19		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,12-1,25 (1H, м), 1,36-1,95 (9H, м), 3,40 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 3,64-3,74 (1H, м), 4,21 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 6,72 (1H, д, $J=9,1$ Гц), 7,50 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,63 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц). (COOH пик отсутствует) LRMS (ESI ⁺) 262 [M+H] ⁺ .
14-20		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 1,28 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 3,88 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,96 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 6,93 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 6,99 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,52 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,77 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 8,26 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 12,94 (1H, с). LRMS (ESI ⁺) 342 [M+H] ⁺ .
14-21		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 1,16 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 3,53 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 3,98 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,46 (2H, с), 7,46 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,51 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,61-7,68 (2H, м), 8,17 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 12,79 (1H, с). LRMS (ESI ⁺) 340 [M+H] ⁺ .
14-22		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3,49 (3H, с), 3,82 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,47 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,66 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 6,91 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,39 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,58 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,84 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 12,70 (1H, шир.с). LRMS (ESI ⁺) 328 [M+H] ⁺ .

Таблица 17

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
14-23		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,26 (6H, с), 3,22 (2H, д, $J=2,4$ Гц), 7,22 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,63 (1H, с), 8,17 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 12,42 (1H, с). LRMS (ESI ⁺) 209 [M+H] ⁺ .
14-24		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,72-1,82 (2H, м), 2,68 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,26-3,39 (2H, м), 7,30 (1H, шир.с), 7,56-7,59 (1H, м), 8,32 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 12,22 (1H, с). LRMS (ESI ⁺) 179 [M+H] ⁺ .

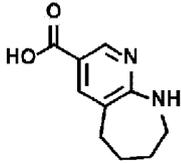
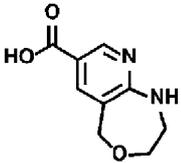
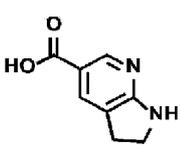
14-25		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,72-1,80 (4H, м), 2,70-2,77 (2H, м), 3,21-3,27 (2H, м), 6,79 (1H, т, $J=4,3$ Гц), 7,70 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,36 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 12,42 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 193 [M+H] $^+$.
14-26		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,26 (2H, дд, $J=8,6, 4,3$ Гц), 3,75 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,55 (2H, с), 7,11-7,16 (1H, м), 7,87 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,48 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 12,59 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 195 [M+H] $^+$.
14-27		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,01 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 3,56 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 7,27 (1H, шир.с), 7,59 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,30 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 12,26 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 165 [M+H] $^+$.

Таблица 18

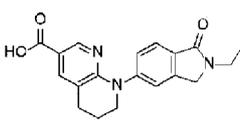
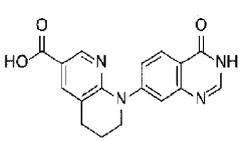
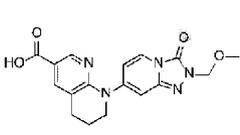
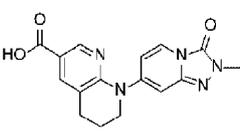
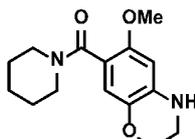
Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
14-28		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,17 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,97-2,07 (2H, м), 2,89 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,54 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,82 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,46 (2H, с), 7,42 (1H, дд, $J=7,9, 1,2$ Гц), 7,54 (1H, с), 7,65 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,79 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 8,31 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 12,53 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 338 [M+H] $^+$.
14-29		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,98-2,08 (2H, м), 2,89 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,90 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 7,55 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,57 (1H, т, $J=2,1$ Гц), 7,84 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,03-8,09 (2H, м), 8,37 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 12,16 (1H, шир.с), 12,62 (1H, шир.с). LRMS (FD $^+$) 322 [M] $^+$.
14-30		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,06 (2H, м), 2,86 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,31 (3H, с), 3,84 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 5,18 (2H, с), 6,74 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 6,99 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,74 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,46 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 12,81 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 356 [M+H] $^+$.
14-31		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,94-2,07 (2H, м), 2,86 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,51 (3H, с), 3,83 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 6,72 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 6,99 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,72 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,83-7,90 (1H, м), 8,45 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 12,75 (1H, с). LRMS (ESI) 324 [M-H] $^-$.

Таблица 19

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
14-32		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,06 (3H, c), 3,98 (2H, т, J=4,2 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,45 (2H, c), 7,46 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,52 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 7,61-7,68 (2H, м), 8,18 (1H, д, J=1,8 Гц), 12,76 (1H, c). LRMS (ESI $^+$) 326 [M+H] $^+$.
14-33		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,26 (3H, т, J=7,3 Гц), 3,93-4,05 (4H, м), 4,37 (2H, т, J=4,3 Гц), 7,44 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,50 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,55 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,73 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,23 (1H, д, J=1,8 Гц), 12,86 (1H, c). LRMS (ESI $^+$) 342 [M+H] $^+$.
14-34		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,45 (3H, т, J=7,0 Гц), 4,02 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,37 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,45 (2H, кв., J=6,9 Гц), 7,43-7,52 (2H, м), 7,64-7,71 (2H, м), 8,20 (1H, д, J=1,8 Гц), 12,81 (1H, c). LRMS (ESI $^+$) 342 [M+H] $^+$.
14-35		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,47 (3H, c), 3,81 (2H, т, J=4,0 Гц), 4,30 (2H, т, J=4,0 Гц), 6,77 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,84 (1H, дд, J=7,3, 2,4 Гц), 7,24 (1H, c), 7,86 (1H, д, J=7,3 Гц), 12,89 (1H, c). LRMS (ESI $^+$) 333 [M+H] $^+$.

Ссылочный пример 15-1



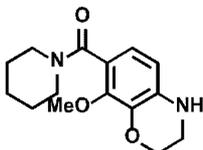
(6-Метокси-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанон.

Смесь 6-метокси-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-карбоновой кислоты (50,0 мг) и тионилхлорида (0,40 мл) перемешивали при нагревании при 70°C в течение 30 мин. Полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный таким образом остаток растворяли в тетрагидрофуране (1 мл) и полученную смесь добавляли к раствору пиперидина (1,00 мл) в тетрагидрофуране (1 мл) при охлаждении льдом. Затем полученный реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (68,1 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,37-1,70 (6H, м), 3,24 (2H, т, J=4,2 Гц), 3,42 (2H, т, J=4,2 Гц), 3,55-3,65 (1H, м), 3,71 (3H, c), 3,72-3,82 (1H, м), 3,82-3,90 (1H, м), 4,10-4,25 (2H, м), 6,13 (1H, c), 6,68 (1H, c).

LRMS (ESI $^+$) 277 [M+H] $^+$.

Ссылочный пример 15-2



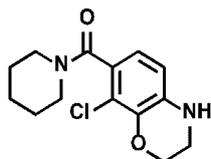
(8-Метокси-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанон.

Указанное в заголовке соединение синтезировали таким же способом, как в Ссылочном примере 15-1 с использованием соответствующего производного карбоновой кислоты и реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,38-1,50 (1H, м), 1,50-1,72 (5H, м), 3,15-3,35 (2H, м), 3,41-3,46 (2H, м), 3,65-3,75 (2H, м), 3,84 (3H, c), 3,85-3,90 (1H, м), 4,25-4,35 (2H, м), 6,35 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,64 (1H, д, J=8,5 Гц).

LRMS (ESI $^+$) 277 [M+H] $^+$.

Ссылочный пример 16-1



(8-Хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанон.

К раствору 8-хлор-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-7-карбоновой кислоты (60,0 мг) в N,N-диметилформамиде (1,4 мл) добавляли пиперидин (56,0 мкл), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат (130 мг) и диизопропилэтиламин (100 мкл) при комнатной температуре, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 12 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=4:1) с получением указанного в заголовке соединения (78,8 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,39-1,49 (1H, м), 1,53-1,73 (5H, м), 3,15-3,30 (2H, м), 3,42-3,48 (2H, м), 3,65-3,80 (2H, м), 3,92-4,00 (1H, м), 4,28-4,42 (2H, м), 6,50 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 6,66 (1H, д, $J=8,6$ Гц).

LRMS (ESI^+) 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединения следующих Ссылочных примеров 16-2 по 16-26 были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 16-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующих таблицах.

Таблица 20

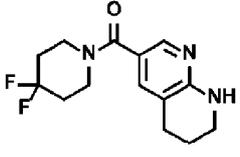
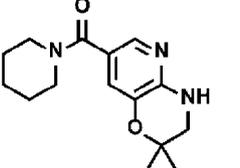
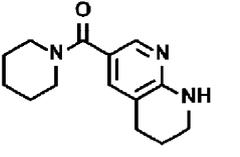
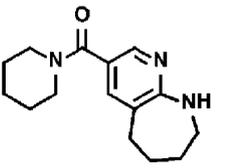
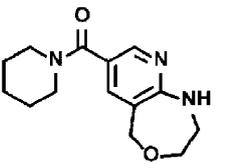
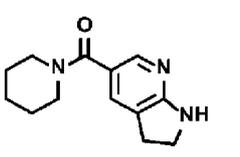
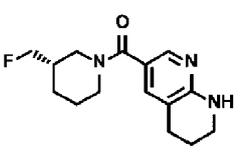
Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
16-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,50-1,63 (4H, м), 1,63-1,70 (2H, м), 1,98-2,05 (2H, м), 3,28 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,35-3,70 (4H, м), 4,11 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 6,67 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 6,92 (1H, дд, $J=7,9$, 1,8 Гц), 7,00 (1H, д, $J=1,8$ Гц). (сигнал NH протона отсутствует) LRMS (ESI^+) 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16-3		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,43-1,52 (4H, м), 1,56-1,68 (4H, м), 1,72-1,80 (2H, м), 3,40-3,45 (4H, м), 3,52 (2H, кв., $J=6,1$ Гц), 4,00-4,07 (2H, м), 6,11 (1H, т, $J=6,1$ Гц), 6,55 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 6,81 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,86 (1H, дд, $J=8,5$, 1,8 Гц). LRMS (ESI^+) 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16-4		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,52-1,72 (6H, м), 3,45-3,65 (6H, м), 4,23 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 5,07 (1H, шир.с), 7,07 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,78 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16-5		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,55-1,73 (6H, м), 2,02-2,12 (2H, м), 3,40-3,46 (2H, м), 3,46-3,66 (4H, м), 4,20 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,91 (1H, шир.с), 7,23 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,87 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

16-6		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,55-1,72 (6H, м), 1,72-1,80 (2H, м), 1,85-1,93 (2H, м), 3,45-3,65 (4H, м), 3,76 (2H, кв., $J=6,1$ Гц), 4,16 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 5,17 (1H, т, $J=7,3$ Гц), 7,26 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16-7		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,98 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 1,50-1,70 (6H, м), 2,15-2,30 (1H, м), 2,90 (1H, дд, $J=12,7, 7,3$ Гц), 3,41 (1H, дд, $J=12,7, 4,2$ Гц), 3,37-3,65 (4H, м), 3,69 (1H, дд, $J=12,1, 7,3$ Гц), 3,79 (1H, шир.с), 4,24 (1H, дд, $J=12,1, 4,2$ Гц), 6,63 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 6,91 (1H, дд, $J=7,9, 2,4$ Гц), 6,97 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (EI^+) 274 $[\text{M}]^+$.

Таблица 21

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
16-8		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,98 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 1,50-1,72 (6H, м), 2,15-2,30 (1H, м), 2,90 (1H, дд, $J=12,8, 7,3$ Гц), 3,41 (1H, дд, $J=12,8, 4,9$ Гц), 3,40-3,65 (4H, м), 3,69 (1H, дд, $J=11,6, 7,3$ Гц), 3,79 (1H, шир.с), 4,24 (1H, дд, $J=11,6, 4,9$ Гц), 6,63 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 6,91 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 6,97 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16-9		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,90-2,08 (4H, м), 3,46 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 3,68-3,78 (4H, м), 4,03 (1H, шир.с), 4,24 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 6,56 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 6,85-6,90 (2H, м). LRMS (EI^+) 282 $[\text{M}]^+$.
16-10		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,16-2,25 (2H, м), 3,45 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 3,55-3,73 (2H, м), 3,95-4,15 (3H, м), 4,24 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 5,65-5,78 (1H, м), 5,82-5,90 (1H, м), 6,55 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 6,86-6,92 (2H, м). LRMS (EI^+) 244 $[\text{M}]^+$.
16-11		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,50-1,70 (6H, м), 3,00-3,05 (2H, м), 3,45-3,60 (4H, м), 3,67 (2H, т, $J=4,9$ Гц), 4,20 (1H, шир.с), 6,42 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 6,97 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,08 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16-12		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,47-1,74 (6H, м), 3,35-3,68 (6H, м), 3,94 (1H, с), 4,24 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,53-6,58 (1H, м), 6,82-6,89 (2H, м). LRMS (ESI^+) 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16-13		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,50-1,75 (6H, м), 1,75-1,85 (2H, м), 2,88 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 2,98 (2H, д, $J=5,5$ Гц), 3,42-3,65 (4H, м), 3,73 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,40-4,70 (1H, м), 6,69 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,19 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,46 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 22

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
16-14		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,85-2,11 (6H, м), 2,75 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,41-3,50 (2H, м), 3,75 (4H, т, $J=5,4$ Гц), 5,17 (1H, шир.с), 7,29-7,33 (1H, м), 7,98 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 282 [M+H] $^+$.
16-15		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,36 (6H, с), 1,41-1,76 (6H, м), 3,28 (2H, с), 3,46-3,64 (4H, м), 5,11 (1H, шир.с), 7,04 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,78 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 276 [M+H] $^+$.
16-16		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,54-1,77 (6H, м), 1,89-1,95 (2H, м), 2,74 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,45 (2H, т, $J=4,8$ Гц), 3,50-3,64 (4H, м), 5,14 (1H, шир.с), 7,30 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,94 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 246 [M+H] $^+$.
16-17		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,54-1,72 (6H, м), 1,72-1,80 (2H, м), 1,80-1,87 (2H, м), 2,71-2,76 (2H, м), 3,19-3,24 (2H, м), 3,40-3,71 (4H, м), 4,91-4,98 (1H, м), 7,44 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,01 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 260 [M+H] $^+$.
16-18		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,53-1,73 (6H, м), 3,27-3,33 (2H, м), 3,36-3,76 (4H, м), 3,84-3,89 (2H, м), 4,56 (2H, с), 5,19 (1H, шир.с), 7,51 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,15 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 262 [M+H] $^+$.
16-19		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,54-1,76 (6H, м), 3,10 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 3,50-3,62 (4H, м), 3,68 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 4,73 (1H, шир.с), 7,35-7,37 (1H, м), 7,88-7,91 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 232 [M+H] $^+$.
16-20		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,35-1,62 (2H, м), 1,72-1,82 (1H, м), 1,83-2,03 (4H, м), 2,74 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 2,80-3,07 (2H, м), 3,41-3,49 (2H, м), 3,99-4,47 (4H, м), 5,12 (1H, с), 7,30 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,96 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 278 [M+H] $^+$.

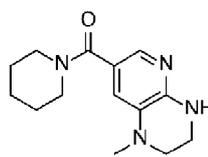
женном давлении. Полученный таким образом остаток растворяли в N,N-диметилформамиде (1,2 мл) и к смеси добавляли пиперидин (49,0 мкл), 1-[бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат (113 мг) и диизопропилэтиламин (85,0 мкм) при комнатной температуре с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 12 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=1:4) с получением указанного в заголовке соединения (61,5 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,40-1,70 (6H, м), 3,18-3,32 (2H, м), 3,39-3,45 (2H, м), 3,59-3,70 (1H, м), 3,70-3,81 (1H, м), 3,94 (1H, шир.с), 4,15-4,28 (2H, м), 6,56 (1H, с), 6,67 (1H, с).

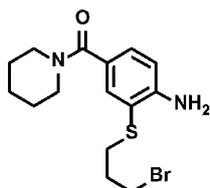
LRMS (ESI⁺) 281 [M+H]⁺.

Соединение следующего Ссылочного примера 17-2 было получено таким же способом, как в Ссылочном примере 17-1, с использованием соответствующего исходного вещества и реагента. Его структура и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 25

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
17-2		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,51-1,74 (6H, м), 2,86 (3H, с), 3,20-3,27 (2H, м), 3,50-3,69 (6H, м), 6,73 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,53 (1H, д, J=1,8 Гц). (NH пик отсутствует) LRMS (ESI ⁺) 261 [M+H] ⁺ .

Ссылочный пример 18-1



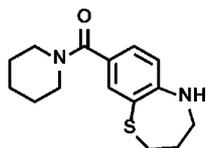
(4-Амино-3-((3-бромпропил)тио)фенил)(пиперидин-1-ил)метанон.

К раствору (4-амино-3-((3-гидроксипропил)тио)фенил)(пиперидин-1-ил)метанона (1,26 г) в хлороформе (8,5 мл) добавляли трибромид фосфора (1,22 мл) при 0°C с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 ч и затем при 60°C в течение 2 ч. Полученный реакционный раствор выливали в ледяную воду и добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для доведения pH до 10, с последующим экстрагированием этилацетатом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,50-1,72 (6H, м), 2,02-2,10 (2H, м), 2,89 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,50 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,42-3,65 (4H, м), 4,54 (2H, шир.с), 6,70 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,22 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,45 (1H, д, J=1,8 Гц).

LRMS (ESI⁺) 357 [M+H]⁺.

Ссылочный пример 19-1



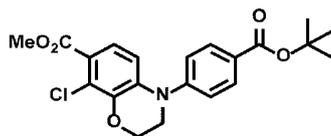
Пиперидин-1-ил(2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]тиазепин-8-ил)метанон.

К раствору (4-амино-3-((3-бромпропил)тио)фенил)(пиперидин-1-ил)метанона (914 мг) в диметилсульфоксиде (5 мл) добавляли гидроксид калия (215 мг) с последующим перемешиванием при 100°C в течение 5 ч. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (410 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,50-1,70 (6H, м), 2,03-2,12 (2H, м), 2,93 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,38 (2H, т, J=5,5 Гц), 3,35-3,70 (4H, м), 4,06 (1H, шир.с), 6,66 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,09 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,40 (1H, д, J=1,8 Гц).

LRMS (ESI⁺) 277 [M+H]⁺.

Ссылочный пример 20-1



Метил 4-(4-трет-бутоксикарбонил)фенил)-8-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-карбоксилат.

Раствор, в толуоле (15 мл), метил 8-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-карбоксилата (341 мг), трет-бутил 4-иодбензоата (684 мг), трис(дипензилиденацетон)дипалладия (0) (68,6 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (Xantphos) (86,8 мг) и трет-бутоксид натрия (288 мг) перемешивали при 85°C в течение 2 ч и полученный реакционный раствор затем фильтровали и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=5:95 to 20:80) с получением указанного в заголовке соединения (394 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,60 (9H, с), 3,80 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 3,89 (3H, с), 4,45 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,88 (1H, д, $J=9,2$ Гц), 7,23-7,28 (2H, м), 7,34 (1H, д, $J=9,2$ Гц), 7,98-8,03 (2H, м).

LRMS (ESI^+) 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединения следующих Ссылочных примеров 20-2 по 20-10 были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 20-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующих таблицах.

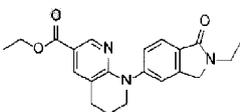
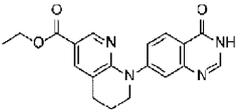
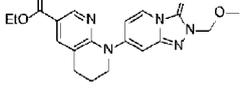
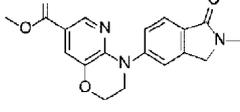
Таблица 26

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
20-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,59 (9H, с), 3,91 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 7,24-7,27 (1H, м), 7,37-7,42 (2H, м), 7,80 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,97-8,02 (2H, м). LRMS (ESI^+) 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

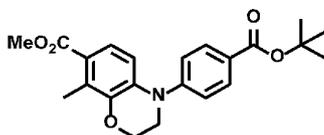
Таблица 27

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
20-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,59 (9H, с), 3,76 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 6,86 (1H, с), 7,17-7,22 (2H, м), 7,95-7,99 (2H, м), 8,09 (1H, с). LRMS (ESI^+) 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
20-4		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,60 (9H, с), 3,75 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,48 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 6,93 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,17-7,21 (2H, м), 7,23 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,97-8,01 (2H, м). LRMS (ESI^+) 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
20-5		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,33 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,59 (9H, с), 3,80 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,29 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,31-7,35 (3H, м), 7,96-8,00 (2H, м). LRMS (ESI^+) 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
20-6		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,63 (3H, с), 3,72-3,77 (2H, м), 4,48-4,52 (2H, м), 6,47 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 6,51 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,03 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,22 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,73 (1H, д, $J=8,6$ Гц). LRMS (ESI^+) 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 28

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
20-7		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,35 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 2,08-2,16 (2H, м), 2,92 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,68 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,86 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,32 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 4,39 (2H, с), 7,37 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,44 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,83-7,89 (2H, м), 8,56 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 366 [M+H] ⁺ .
20-8		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,36 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 2,10-2,19 (2H, м), 2,94 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,95 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,34 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 7,60-7,65 (2H, м), 7,90-7,92 (1H, м), 8,00 (1H, шир.с), 8,24 (1H, д, $J=9,2$ Гц), 8,61 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 9,70-9,87 (1H, м). LRMS (FD ⁺) 350 [M] ⁺ .
20-9		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,38 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 2,09-2,21 (2H, м), 2,91 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,44 (3H, с), 3,85 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,36 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 5,31 (2H, с), 6,68-6,79 (2H, м), 7,64 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,94 (1H, т, $J=1,2$ Гц), 8,66 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 384 [M+H] ⁺ .
20-10		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,22 (3H, с), 3,90 (3H, с), 3,98-4,03 (2H, м), 4,37-4,44 (4H, м), 7,43 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,56-7,58 (1H, м), 7,68 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,42 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 340 [M+H] ⁺ .

Ссылочный пример 21-1



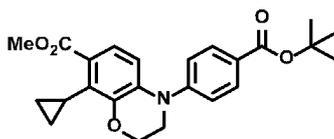
Метил 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)-8-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-карбоксилат.

Раствор, в 1,4-диоксане (2,0 мл), метил 4-(4-трет-бутоксикарбонил)фенил)-8-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-карбоксилата (80,0 мг), триметилбороксина (49,7 мг), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (45,8 мг) и карбоната калия (109 мг) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 7,5 ч и затем добавляли 1,4-диоксан (4 мл). К полученному реакционному раствору добавляли триметилбороксин (49,7 мг), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (45,8 мг) и карбонат калия (109 мг), полученную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 9,5 ч и полученный реакционный раствор затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=5:95 to 20:80) с получением указанного в заголовке соединения (53,1 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,59 (9H, с), 2,50 (3H, с), 3,77 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 3,85 (3H, с), 4,35 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,87 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,22-7,28 (2H, м), 7,36 (1H, д, $J=9,2$ Гц), 7,95-7,99 (2H, м).

LRMS (ESI⁺) 384 [M+H]⁺.

Ссылочный пример 21-2



Метил 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)-8-циклопропил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-карбоксилат.

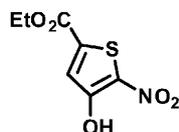
Указанное в заголовке соединение синтезировали таким же способом, как в Ссылочном примере 21-1, с использованием соответствующего исходного вещества и реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 0,53 (2H, кв., $J=5,5$ Гц), 0,92-0,98 (2H, м), 1,59 (9H, с), 1,92-2,01 (1H, м),

3,77 (2H, т, J=4,3 Гц), 3,88 (3H, с), 4,35 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,90 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,09 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,20-7,25 (2H, м), 7,94-7,98 (2H, м).

LRMS (ESI⁺) 410 [M+H]⁺.

Ссылочный пример 22-1



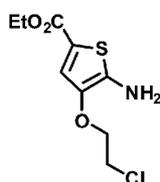
Этил 4-Гидрокси-5-нитротиофен-2-карбоксилат.

К раствору этил 4-метокси-5-нитротиофен-2-карбоксилата (701 мг; известное соединение, описанное в литературе, US 20130324501) в пиридине (30,3 мл) добавляли иодид лития (4,05 г). Полученное вещество перемешивали при 100°C в течение 2,5 ч и полученный реакционный раствор добавляли к 1 моль/л водному раствору хлористого водорода (100 мл). Полученное вещество экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 5) и полученные органические слои объединяли, промывали 4 моль/л водным раствором хлористого водорода (35 мл × 3) и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. После фильтрования полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде красновато-коричневого твердого вещества (505 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,40 (3H, т, J=7,3 Гц), 4,41 (2H, кв., J=7,1 Гц), 7,39 (1H, с), 9,83 (1H, с).

LRMS (ESI⁻) 216 [M-H]⁻.

Ссылочный пример 23-1

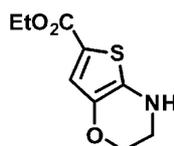


Этил 5-амино-4-(2-хлорэтокс)тиофен-2-карбоксилат.

Раствор, в уксусной кислоте (44 мл), этил 4-(2-хлорэтокс)-5-нитротиофен-2-карбоксилата (617 мг) и восстановленного железа (614 мг) перемешивали при 60°C в течение 40 мин и полученный реакционный раствор фильтровали через целит. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=10:90 до 50:50) с получением указанного в заголовке соединения (507 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,33 (3H, т, J=7,3 Гц), 3,75 (2H, т, J=5,5 Гц), 4,08-4,22 (4H, м), 4,28 (2H, кв., J=7,3 Гц), 7,37 (1H, с).

Ссылочный пример 24-1



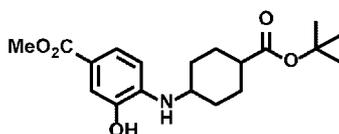
Этил 3,4-дигидро-2H-тиено[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксилат.

К раствору этил 5-амино-4-(2-хлорэтокс)тиофен-2-карбоксилата (481 мг) в N,N-диметилацетамиде (38 мл) добавляли карбонат калия (530 мг). Полученный реакционный раствор перемешивали при 100°C в течение 1 часа и полученный реакционный раствор добавляли к 0,2 моль/л водному раствору хлористого водорода при охлаждении льдом. Полученное вещество экстрагировали этилацетатом и полученные органические слои объединяли и сушили над сульфатом натрия. После фильтрования полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=5:95 до 35:65) с получением указанного в заголовке соединения (266 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,33 (3H, т, J=7,0 Гц), 3,44 (2H, т, J=4,3 Гц), 3,94 (1H, с), 4,17 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,28 (2H, кв., J=7,1 Гц), 7,24 (1H, с).

LRMS (ESI⁺) 214 [M+H]⁺.

Ссылочный пример 25-1



Метил 4-((4-(трет-бутоксикарбонил)циклогексил)амино)-3-гидроксибензоат.

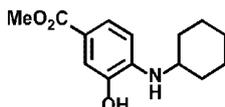
К раствору, в тетрагидрофуране (50 мл), метил 4-амино-3-гидроксибензоата (1,00 г) и трет-бутил 4-

оксоциклогексан-1-карбоксилата (991 мг) добавляли уксусную кислоту (2,8 мл). Полученное вещество перемешивали при 65°C в течение 1,5 ч, к полученному реакционному раствору добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,59 г) при комнатной температуре с последующим перемешиванием при 65°C в течение 4 ч. Реакционный раствор добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия (200 мл), полученное вещество экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2) и полученные органические слои объединяли и сушили над сульфатом натрия. Полученное вещество фильтровали, полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=10:90 до 40:60) с получением указанного в заголовке соединения (1,12 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,14-2,49 (18H, м), 3,25-3,60 (1H, м), 3,85 (3H, д, J=1,8 Гц), 4,37-4,74 (1H, м), 5,19-5,64 (1H, м), 6,55 (1H, т, J=7,0 Гц), 7,35-7,49 (1H, м), 7,57 (1H, д, J=8,5 Гц).

LRMS (ESI⁺) 350 [M+H]⁺.

Ссылочный пример 25-2



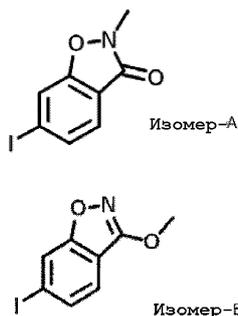
Метил 4-(циклогексиламино)-3-гидроксibenзоат.

Указанное в заголовке соединение синтезировали таким же способом, как в Ссылочном примере 25-1, с использованием соответствующего исходного вещества и реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,17-1,32 (3H, м), 1,33-1,46 (2H, м), 1,62-1,71 (1H, м), 1,72-1,85 (2H, м), 1,99-2,13 (2H, м), 3,26-3,41 (1H, м), 3,85 (3H, с), 4,53 (1H, с), 5,09-5,51 (1H, м), 6,56 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,38-7,50 (1H, м), 7,57 (1H, д, J=7,9 Гц).

LRMS (ESI⁺) 250 [M+H]⁺.

Ссылочный пример 26-1



Изомер А: 6-иод-2-метилбензо[d]изоксазол-3(2H)-он.

Изомер В: 6-иод-3-метоксибензо[d]изоксазол.

К раствору метил 2-гидрокси-4-иодбензоата (7,75 г; коммерчески доступный продукт) в 1,4-диоксане (200 мл) добавляли гидроксилзамин (50 мл) при комнатной температуре. Полученное вещество перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, к полученному реакционному раствору добавляли воду и этилацетат и органический слой и водный слой разделяли. Водный слой подкисляли с использованием концентрированной хлористоводородной кислоты. Полученное вещество экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Полученное вещество фильтровали, полученный таким образом фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, содержащего N,2-дигидрокси-4-иодбензамид (11,8 г).

К раствору, в тетрагидрофуране (200 мл), неочищенного продукта (11,8 г), содержащего N,2-дигидрокси-4-иодбензамид, добавляли 1,1'-карбонилдимидазол (13,6 г). Полученный реакционный раствор нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 ч, добавляли воду и этилацетат и органический слой и водный слой разделяли. Водный слой подкисляли с использованием концентрированной хлористоводородной кислоты. Полученное вещество экстрагировали этилацетатом, промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом магния. Полученное вещество фильтровали и полученный таким образом фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, содержащего 6-иодбензо[d]изоксазол-3(2H)-он (4,08 г).

К раствору, в N,N-диметилформамиде (5,9 мл), неочищенного продукта (461 мг), содержащего 6-иодбензо[d]изоксазол-3(2H)-он, добавляли метилиодид (219 мкл). К полученному реакционному раствору добавляли карбонат калия (486 мг) при комнатной температуре с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 ч. Полученное вещество фильтровали, полученный таким образом фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=5:95 до 100:0) с получением 6-иод-2-метилбензо[d]изоксазол-3(2H)-она (104 мг) и 6-иод-3-метоксибензо[d]изоксазола (111 мг).

6-Иод-2-метилбензо[d]изоксазол-3(2H)-он.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3,65 (3H, с), 7,55 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,61 (1H, дд, $J=7,9, 1,2$ Гц), 7,65 (1H, д, $J=1,2$ Гц).

LRMS (ESI^+) 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-Иод-3-метоксибензо[d]изоксазол.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 4,16 (3H, с), 7,36 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,59 (1H, дд, $J=7,9, 1,2$ Гц), 7,86 (1H, с).

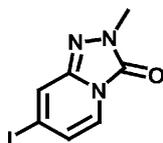
LRMS (ESI^+) 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединения следующего Ссылочного примера 26-2 (изомер А и изомер В) были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 26-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 29

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
26-2 Изомер А		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,38 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 4,08 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 7,55 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,61 (1H, дд, $J=7,9, 1,2$ Гц), 7,66 (1H, д, $J=1,2$ Гц). LRMS (ESI^+) 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
26-2 Изомер В		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,51 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 4,49 (2H, кв., $J=6,9$ Гц), 7,37 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,58 (1H, дд, $J=7,9, 1,2$ Гц), 7,85 (1H, с). LRMS (ESI^+) 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ссылочный пример 27-1



7-Иод-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

К раствору 7-иод-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (203 мг; известное соединение, описанное в литературе, WO 201105775A1) в N,N -диметилформамиде (2,6 мл) добавляли метилиодид (96 мкл). К полученному реакционному раствору добавляли карбонат калия (214 мг) при комнатной температуре с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердое вещество, которое осаждалось при добавлении воды к полученной реакционной смеси, собирали фильтрованием, растворяли в дихлорметане (5 мл) и сушили над сульфатом натрия. Полученное вещество фильтровали, полученный таким образом фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=10:90 до 65:35) с получением указанного в заголовке соединения (122 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3,64 (3H, с), 6,71 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,50 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,56 (1H, д, $J=1,2$ Гц).

LRMS (ESI^+) 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединения следующих Ссылочных примеров 27-2 по 27-32 были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 27-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующих таблицах.

Таблица 30

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
27-2		^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,28 (3H, с), 5,17 (2H, с), 6,81 (1H, дд, $J=7,3, 1,2$ Гц), 7,65 (1H, дд, $J=7,3, 1,2$ Гц), 7,82 (1H, с). LRMS (ESI^+) 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

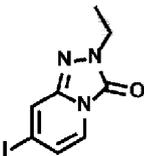
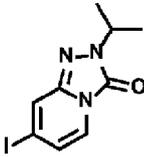
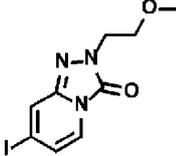
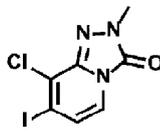
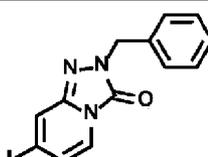
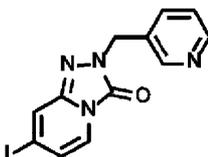
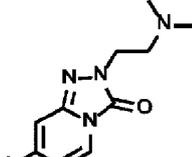
27-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,41 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 4,03 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 6,70 (1H, дд, $J=7,3$, 1,8 Гц), 7,50 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,57 (1H, т, $J=1,2$ Гц). LRMS (Cl^+) 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
27-4		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,44 (6H, д, $J=6,7$ Гц), 4,64-4,71 (1H, м), 6,69 (1H, дд, $J=7,3$, 1,2 Гц), 7,50 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,59 (1H, с). LRMS (ESI^+) 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
27-5		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3,36 (3H, с), 3,76 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,16 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 6,70 (1H, дд, $J=7,3$, 1,2 Гц), 7,50 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,57 (1H, с). LRMS (ESI^+) 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
27-6		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,70 (3H, с), 6,86 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,47 (1H, д, $J=7,3$ Гц). LRMS (ESI^+) 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
27-7		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,13 (2H, с), 6,70 (1H, дд, $J=7,3$, 1,8 Гц), 7,27-7,41 (5H, м), 7,51 (1H, дд, $J=7,3$, 1,2 Гц), 7,54 (1H, д, $J=1,2$ Гц). LRMS (ESI^+) 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 31

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
27-8		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,14 (2H, с), 6,72 (1H, дд, $J=7,3$, 1,2 Гц), 7,24-7,32 (1H, м), 7,51 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,55 (1H, т, $J=1,2$ Гц), 7,72 (1H, дт, $J=7,9$, 1,8 Гц), 8,57 (1H, дд, $J=4,6$, 1,5 Гц), 8,67 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
27-9		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,30 (6H, с), 2,74 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 4,07 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 6,69 (1H, дд, $J=7,3$, 1,8 Гц), 7,49 (1H, дд, $J=7,3$, 1,2 Гц), 7,56 (1H, т, $J=1,2$ Гц). LRMS (ESI^+) 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

27-10		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,13 (2H, c), 6,75 (1H, дд, $J=7,3$, 1,8 Гц), 7,22-7,30 (2H, м), 7,52 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,56-7,59 (1H, м), 8,57-8,61 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 353 [M+H] $^+$.
27-11		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,42-3,56 (1H, м), 4,27 (2H, д, $J=7,3$ Гц), 4,61 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,82 (2H, дд, $J=7,9$, 6,7 Гц), 6,72 (1H, дд, $J=7,3$, 1,2 Гц), 7,49 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,56 (1H, т, $J=1,2$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 332 [M+H] $^+$.
27-12		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,79 (3H, c), 4,22 (2H, c), 4,72 (2H, c), 6,83-6,90 (2H, м), 7,20-7,25 (2H, м), 7,53 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,58-7,62 (1H, м), 7,74 (1H, д, $J=7,9$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 332 [M+H] $^+$.
27-13		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,67 (3H, c), 8,12 (1H, c), 8,24 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,90 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 240 [M+H] $^+$.
27-14		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3,48 (3H, c), 7,75 (1H, c), 8,60 (1H, c), 9,14 (1H, c). LRMS (ESI $^+$) 196 [M+H] $^+$.

Таблица 32

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
27-15		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,79 (3H, c), 4,75 (2H, c), 6,73 (1H, дд, $J=7,3$, 1,2 Гц), 7,50 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,57 (1H, д, $J=1,2$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 334 [M+H] $^+$.
27-16		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,22 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 3,65 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 5,34 (2H, c), 6,71 (1H, дд, $J=7,3$, 1,8 Гц), 7,50 (1H, дд, $J=7,3$, 1,2 Гц), 7,56-7,61 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 320 [M+H] $^+$.
27-17		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,16 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 3,53 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 3,80 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,15 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 6,69 (1H, дд, $J=7,3$, 1,2 Гц), 7,50 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,57 (1H, д, $J=1,2$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 334 [M+H] $^+$.
27-18		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,34 (3H, c), 3,49-3,54 (2H, м), 3,61-3,67 (2H, м), 3,88 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,16 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 6,69 (1H, дд, $J=7,3$, 1,2 Гц), 7,49 (1H, дд, $J=7,3$, 1,2 Гц), 7,56 (1H, д, $J=1,2$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 364 [M+H] $^+$.

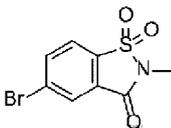
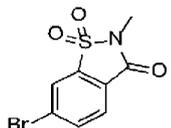
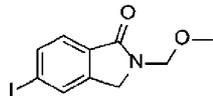
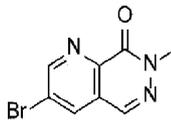
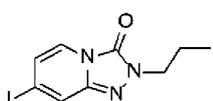
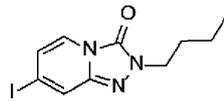
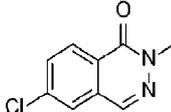
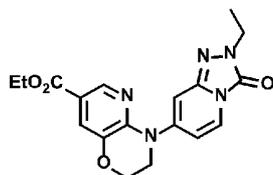
Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
27-19		^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 3,27 (3H, с), 7,80 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 8,00 (1H, дд, $J=8,2, 1,8$ Гц), 8,20 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+): 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
27-20		^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 3,26 (3H, с), 7,92 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,96 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 8,07 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+): 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
27-21		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,32 (3H, с), 4,46 (2H, с), 5,01 (2H, с), 7,62 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,84 (1H, д, $J=9,7$ Гц), 7,88 (1H, с). LRMS (ESI^+) 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
27-23		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,92 (3H, с), 8,09 (1H, с), 8,22 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 9,12 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 240 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
27-24		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,96 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,79-1,92 (2H, м), 3,93 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 6,70 (1H, дд, $J=7,3, 1,2$ Гц), 7,48-7,53 (1H, м), 7,55-7,59 (1H, м). LRMS (EI^+) 303 $[\text{M}]^+$.
27-25		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,95 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,31-1,43 (2H, м), 1,75-1,87 (2H, м), 3,96 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 6,70 (1H, дд, $J=7,3, 1,2$ Гц), 7,48-7,52 (1H, м), 7,55-7,58 (1H, м). LRMS (EI^+) 317 $[\text{M}]^+$.
27-26		^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,70 (3H, с), 7,88 (1H, дд, $J=8,6, 2,4$ Гц), 8,09 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,23 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,37 (1H, с). LRMS (ESI^+) 195 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 34

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
27-27		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,77 (3H, c), 5,32 (2H, c), 6,83-6,88 (2H, м), 7,40-7,45 (2H, м), 7,65 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,69 (1H, дд, $J=8,3, 2,1$ Гц), 8,09 (1H, c), 8,36 (1H, д, $J=8,6$ Гц). LRMS (ESI^+) 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
27-28		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,57 (3H, c), 6,58 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,19-7,23 (2H, м), 7,59 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,75 (1H, c). LRMS (ESI^+) 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
27-29		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,09-7,20 (6H, м), 7,29-7,45 (9H, м), 7,56-7,61 (2H, м), 7,99-8,04 (2H, м). MS (не определен)
27-30		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,40 (3H, c), 7,61-7,65 (2H, м), 7,99-8,03 (2H, м). LRMS (ESI^+) 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
27-31		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,18 (3H, c), 7,62-7,65 (2H, м), 7,71-7,75 (2H, м). LRMS (ESI^+) 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
27-32		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,65 (3H, c), 7,76 (1H, c), 7,88 (1H, c). LRMS (ESI^+) 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ссылочный пример 28-1



Этил 4-(2-этил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-7-карбоксилат.

Раствор, в толуоле (16 мл), этил 3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-7-карбоксилата (339 мг), 2-этил-7-иод-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (474 мг), ацетата палладия (II) (18,3 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (58,1 мг) и карбоната цезия (1,59 г) перемешивали в течение 3 ч при нагревании при кипячении с обратным холодильником, полученный реакционный раствор фильтровали и полученный таким образом фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=10:90 до 100:0) с получением указанного в заголовке соединения (498 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,25-1,31 (6H, м), 3,89 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 3,97 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,27 (2H, кв., $J=7,5$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 6,92 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,01 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,53 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,78 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 8,29 (1H, д, $J=1,8$ Гц).

LRMS (ESI^+) 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединения следующих Ссылочных примеров 28-2 по 28-6 были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 28-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их

структуры и спектральные данные показаны в следующих таблицах.

Таблица 35

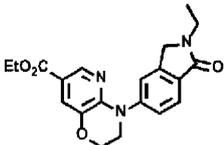
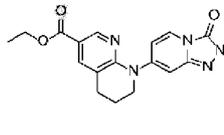
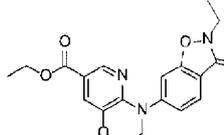
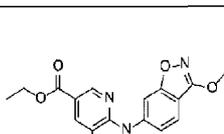
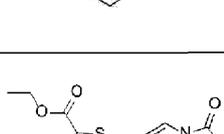
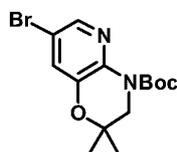
Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
28-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,27 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,36 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 3,68 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,98 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,31-4,42 (6H, м), 7,40 (1H, дд, $J=7,9$, 1,8 Гц), 7,56 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,66 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,87 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,41 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 36

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
28-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,37 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 2,08-2,18 (2H, м), 2,90 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,64 (3H, с), 3,84 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,35 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 6,70-6,76 (2H, м), 7,61-7,68 (1H, м), 7,90-7,95 (1H, м), 8,63-8,68 (1H, м). LRMS (ESI^+) 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
28-4		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,33-1,42 (6H, м), 4,00 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,08 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 4,31-4,42 (4H, м), 7,29 (1H, дд, $J=8,6$, 1,8 Гц), 7,33 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,70 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,82 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,45 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
28-5		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,36 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,52 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 4,00 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,34 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 4,40 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,50 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 7,37 (1H, дд, $J=8,6$, 1,8 Гц), 7,41 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,62 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,67 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,42 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
28-6		^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,25 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 3,47 (3H, с), 3,83 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,22 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 4,33 (2H, т, $J=4,0$ Гц), 6,81 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 6,85 (1H, дд, $J=7,6$, 2,1 Гц), 7,37 (1H, с), 7,88 (1H, д, $J=6,7$ Гц). LRMS (ESI^+) 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ссылочный пример 29-1



трет-Бутил 7-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4-карбоксилат.

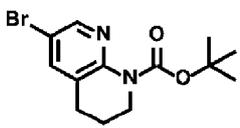
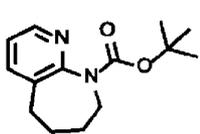
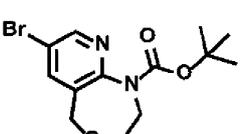
Смесь 7-бром-2,2-диметил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазина (633 мг) и ди-трет-бутилдикарбоната (2,84 г) перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Полученную реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=1:5) с получением указанного в заголовке соединения (925 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,34 (6H, с), 1,54 (9H, с), 3,67 (2H, с), 7,29 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,10 (1H, д, $J=1,8$ Гц).

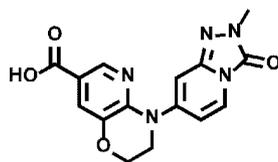
LRMS (ESI^+) 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединения следующих Ссылочных примеров 29-2 по 29-4 были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 29-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 37

Ссылочный пример №	Химическая структурная Формула	Спектральные данные
29-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,53 (9H, c), 1,88-1,96 (2H, м), 2,75 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,76 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 7,52 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,35 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
29-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,43 (9H, c), 1,55-1,79 (4H, м), 1,80-1,91 (2H, м), 2,73 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 7,11 (1H, дд, $J=7,3, 4,8$ Гц), 7,54 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 8,35 (1H, д, $J=3,6$ Гц). LRMS (ESI^+) 249 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
29-4		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,46 (9H, c), 3,29-4,22 (4H, м), 4,54 (2H, c), 7,76 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,49 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ссылочный пример 30-1



4-(2-Метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-7-карбоновая кислота.

Раствор, в толуоле (49 мл), этил 3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-7-карбоксилата (1,02 г), 7-иод-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-она (1,48 г), ацетата палладия (II) (55,0 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (175 мг) и карбоната цезия (4,79 г) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Полученный реакционный раствор фильтровали через целит и к полученному фильтрату добавляли активированный уголь (55 мг) и QuadraPure™ МРА (26 мг) с последующим нагреванием при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Полученную смесь фильтровали через целит и полученный таким образом фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта этил 4-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-7-карбоксилата (2,09 г).

К смешанному раствору, в тетрагидрофуране (80 мл) и метаноле (20 мл), полученного неочищенного продукта (2,09 г) этил 4-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-7-карбоксилата добавляли 1 моль/л водный раствор гидроксида лития (4,9 мл) при комнатной температуре. Полученный реакционный раствор перемешивали при 45°C в течение 4 ч и затем при комнатной температуре в течение 13,7 ч. К полученному реакционному раствору добавляли 1 моль/л водный раствор гидроксида лития (490 мкл) при комнатной температуре. Полученный реакционный раствор перемешивали при 45°C в течение 2,5 ч и затем к реакционному раствору добавляли 1 моль/л водный раствор хлористого водорода (5,4 мл) при комнатной температуре. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученное вещество промывали водой и затем этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (1,59 г).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,50 (3H, c), 3,96 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 6,94 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 6,97 (1H, c), 7,52 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,77 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 8,27 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 12,93 (1H, c).

LRMS (ESI^+) 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединения следующих Ссылочных примеров 30-2 по 30-3 были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 30-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующих таблицах.

Таблица 38

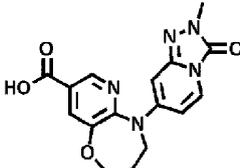
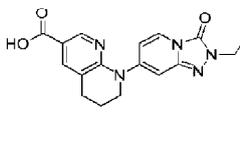
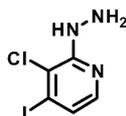
Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
30-2		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2,02-2,10 (2H, м), 3,47 (3H, с), 3,99 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,24 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 6,46 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 6,75 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,66 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,73 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,48 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 13,26 (1H, с). LRMS (ESI) 340 [M-H] $^-$.

Таблица 39

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
30-3		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,29 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,95-2,06 (2H, м), 2,86 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,78-3,94 (4H, м), 6,72 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,01 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,72 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 7,84-7,89 (1H, м), 8,45 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 12,75 (1H, шир.с). LRMS (ESI) 338 [M-H] $^-$.

Ссылочный пример 31-1



3-Хлор-2-гидразинил-4-иодпиридин.

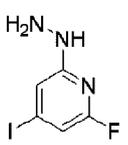
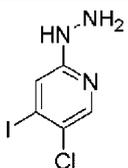
К раствору 3-хлор-3-фтор-4-иодпиридина (257 мг) в этаноле (2,6 мл) добавляли гидразин моногидрат (514 мкл). Полученное вещество перемешивали при нагревании при комнатной температуре в течение 0,5 ч и при 50°C в течение 1 ч, к полученному реакционному раствору добавляли ледяную воду и осажденное таким образом твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (245 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,98 (2H, шир.с), 6,34 (1H, шир.с), 7,14 (1H, д, $J=5,5$ Гц), 7,72 (1H, д, $J=5,5$ Гц).

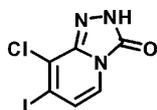
LRMS (ESI $^+$) 270 [M+H] $^+$.

Соединения следующих Ссылочных примеров 31-2 по 31-3 были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 31-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 40

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
31-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,76 (2H, с), 5,86 (1H, с), 6,62 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,01 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 254 [M+H] $^+$.
31-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,77 (2H, шир.с), 5,81 (1H, шир.с), 7,36 (1H, с), 8,04 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 270 [M+H] $^+$.

Ссылочный пример 32-1



8-Хлор-7-иод-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

К раствору 3-хлор-2-гидразинил-4-иодпиридина (240 мг) в ацетонитриле (4,8 мл) добавляли 1,1'-

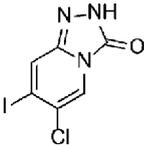
карбонилдидиимдазол (173 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 8,3 ч. К полученному реакционному раствору добавляли ледяную воду и осажденное таким образом твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (242 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 6,91 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,60 (1H, д, J=7,3 Гц), 12,70 (1H, с).

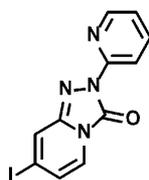
LRMS (ESI-) 294 [M-H] $^-$.

Соединение следующего Ссылочного примера 32-2 было получено таким же способом, как в Ссылочном примере 32-1, с использованием соответствующего исходного вещества и реагента. Его структура и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 41

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
32-2		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,03 (1H, с), 8,13 (1H, д, J=1,2 Гц), 12,63 (1H, с). LRMS (ESI) 294 [M-H] $^-$.

Ссылочный пример 33-1



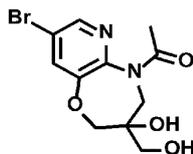
7-Иод-2-(пиридин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

К смешанному раствору, в дихлорметане (20 мл) и метаноле (4 мл), 7-иод-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (131 мг), добавляли триэтиламин (209 мкл) и пиридин-2-илбороновую кислоту (92,3 мг). К полученному реакционному раствору добавляли ацетат меди (II) (136 мг) при комнатной температуре с последующим нагреванием при кипячении с обратным холодильником в течение 13,5 ч. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=5:95 до 100:0, затем метанол:этилацетат=0:100 до 20:80) с получением указанного в заголовке соединения (8,4 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 6,75-6,78 (1H, м), 7,19-7,32 (1H, м), 7,58 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,69-7,71 (1H, м), 7,84-7,90 (1H, м), 8,28-8,33 (1H, м), 8,60-8,64 (1H, м).

LRMS (ESI $^+$) 339 [M+H] $^+$.

Ссылочный пример 34-1



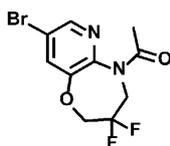
1-(8-Бром-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)-3,4-дигидропиридо[3,2-б][1,4]оксазепин-5(2H)-ил)этан-1-он.

К смеси, с ацетоном (3,6 мл) и водой (0,4 мл), 1-(8-бром-3-метил-3,4-дигидропиридо[3,2-б][1,4]оксазепин-5(2H)-ил)этан-1-она (111 мг) добавляли тетроксид осмия (2,5 мас.% раствор в трет-бутаноле, 160 мкл) и N-метилморфолиноксид (68,9 мг) при комнатной температуре. Полученное вещество перемешивали при 60°C в течение 3 ч и к полученному реакционному раствору добавляли водный раствор (30 мл) гидросульфит натрия (40 мг). После экстрагирования дихлорметаном полученные органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученное вещество фильтровали, полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=10:90 до 100:0, затем метанол/этилацетат=0:100 до 20:80) с получением указанного в заголовке соединения (115 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 1,53-1,66 (1H, м), 2,22 (3H, с), 2,91-3,08 (1H, м), 3,48-3,83 (4H, м), 3,88 (1H, д, J=12,2 Гц), 3,99-4,20 (1H, м), 7,59 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,23 (1H, д, J=2,4 Гц).

LRMS (ESI $^+$) 317 [M+H] $^+$.

Ссылочный пример 35-1



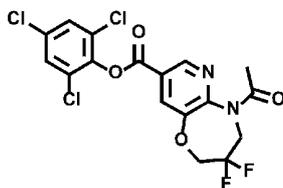
1-(8-Бром-3,3-дифтор-3,4-дигидропиридо[3,2-б][1,4]оксазепин-5(2Н)-ил)этан-1-он.

К смешанному раствору, в ацетоне (13,5 мл) и воде (4,5 мл), 1-(8-бром-3-гидрокси-3-(гидрокси-метил)-3,4-дигидропиридо[3,2-б][1,4]оксазепин-5(2Н)-ил)этан-1-она (114 мг) добавляли периодат натрия (385 мг). Полученное вещество перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и к полученному реакционному раствору добавляли воду. После экстрагирования смешанным растворителем, состоящим из дихлорметана и метанола, полученные органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученное вещество фильтровали, полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=10:90 до 100:0) с получением неочищенного продукта 5-ацетил-8-бром-4,5-дигидропиридо[3,2-б][1,4]оксазепин-3(2Н)-она (118 мг). К раствору, в дихлорметане (12 мл), полученного таким образом неочищенного продукта (71,1 мг) 5-ацетил-8-бром-4,5-дигидропиридо[3,2-б][1,4]оксазепин-3(2Н)-она добавляли N,N-трифторид диэтиламиносеры (131 мкл) при комнатной температуре. Полученное вещество перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч и к полученному реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. После экстрагирования дихлорметаном полученные органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученное вещество фильтровали, полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=0:100 до 100:0) с получением указанного в заголовке соединения (39,3 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,22 (3H, c), 4,18-4,41 (4H, м), 7,63 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,26 (1H, д, $J=1,8$ Гц).

LRMS (FI^+) 306 $[\text{M}]^+$.

Ссылочный пример 36-1



2,4,6-Трихлорфенил 5-ацетил-3,3-дифтор-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-б][1,4]оксазепин-8-карбоксилат.

К раствору, в толуоле (2,6 мл), 1-(8-бром-3,3-дифтор-3,4-дигидропиридо[3,2-б][1,4]оксазепин-5(2Н)-ил)этан-1-она (38,3 мг), ацетата палладия (2,8 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (Xantphos) (14,5 мг) и диизопропилэтиламина (63,8 мкл) добавляли раствор 2,4,6-трихлорфенилформиата (56,4 мг) в толуоле (1,3 мл) при 85°C по каплям в течение 1 ч и полученное вещество перемешивали при 85°C в течение 1,5 ч. К полученному реакционному раствору добавляли диизопропилэтиламин (63,8 мкл) и к смеси добавляли раствор 2,4,6-трихлорфенилформиата (56,4 мг) в толуоле (1,3 мл) по каплям в течение 1 ч. Полученное вещество перемешивали при 85°C в течение 0,5 часа, полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=5:95 до 50:50) с получением указанного в заголовке соединения (47,4 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,39 (3H, c), 4,37 (2H, т, $J=10,7$ Гц), 4,45 (2H, т, $J=11,6$ Гц), 7,45 (2H, c), 8,18 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,96 (1H, д, $J=2,4$ Гц).

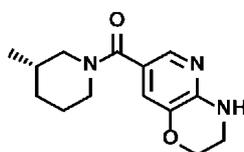
LRMS (ESI^+) 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединения следующих Ссылочных примеров 36-2 по 36-3 были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 36-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 42

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
36-2		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,96-2,04 (2H, м), 2,16 (3H, с), 3,90 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,29 (2H, т, J=5,8 Гц), 7,95 (2H, с), 8,09 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 415 [M+H] $^+$.
36-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 2,71 (3H, с), 4,12 (2H, т, J=4,9 Гц), 4,33 (2H, т, J=4,9 Гц), 7,44 (2H, с), 7,94 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,79 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 401 [M+H] $^+$.

Ссылочный пример 37-1



(S)-(3,4-Дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ил)(3-метилпиперидин-1-ил)метанон.

К раствору (S)-3-метилпиперидин гидрохлорида (814 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли триэтиламин (2,79 мл), N,N-диметил-4-аминопиридин (30,5 мг) и 2,4,6-трихлорфенил 4-ацетил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-карбоксилат (2,01 г). После перемешивания при 45°C в течение 8,3 ч к полученному реакционному раствору добавляли триэтиламин (1,4 мл). После перемешивания при 45°C в течение 1,5 ч к реакционному раствору добавляли метанол (6 мл) и водный раствор (6 мл) гидроксида калия (701 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение 7,3 ч к реакционному раствору добавляли водный раствор (6 мл) гидроксида калия (420 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч к реакционному раствору добавляли 1 моль/л водный раствор хлористого водорода (12,5 мл). После экстрагирования этилацетатом полученные органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученное вещество фильтровали и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=20:80 до 100:0) с получением указанного в заголовке соединения (1,28 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 0,78-0,99 (3H, м), 1,10-1,22 (1H, м), 1,42-1,76 (3H, м), 1,82-1,90 (1H, м), 2,37-3,03 (2H, м), 3,56-3,61 (2H, м), 3,63-4,71 (4H, м), 5,07 (1H, с), 7,07 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,78 (1H, д, J=1,8 Гц).

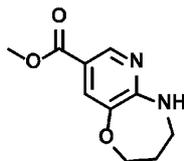
LRMS (ESI $^+$) 262 [M+H] $^+$.

Соединения следующих Ссылочных примеров 37-2 по 37-3 были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 37-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 43

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
37-2		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,92-2,08 (4H, м), 3,38-3,45 (2H, м), 3,57 (4H, т, J=5,5 Гц), 4,11 (2H, т, J=4,6 Гц), 6,99 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,23 (1H, с), 7,70 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 284 [M+H] $^+$.
37-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 1,55-1,73 (6H, м), 2,02-2,12 (2H, м), 3,40-3,46 (2H, м), 3,46-3,66 (4H, м), 4,20 (2H, т, J=5,5 Гц), 4,91 (1H, шир.с), 7,23 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,87 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 262 [M+H] $^+$.

Ссылочный пример 38-1



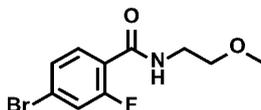
Метил 2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-8-карбоксилат.

К суспензии 2,4,6-трихлорфенил 5-ацетил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-8-карбоксилат в (1,10 г) в метаноле (13,2 мл) добавляли по каплям 5 моль/л метанольный раствор метоксида натрия (1,06 мл) с последующим перемешиванием при 40°C в течение 17,5 ч. К полученному реакционному раствору добавляли 3 моль/л водный раствор хлористого водорода при охлаждении льдом и полученное вещество промывали дихлорметаном. Полученный органический слой экстрагировали 1 моль/л водным раствором хлористого водорода и экстрагированные водные слои объединяли. К полученным водным слоям добавляли 2 моль/л водный раствор гидроксида натрия для доведения pH до 10-12, с последующим экстрагированием дихлорметаном. Экстрагированные таким образом органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученное вещество концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (446 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,06-2,15 (2H, м), 3,48-3,55 (2H, м), 3,87 (3H, с), 4,22 (2H, т, J=5,5 Гц), 5,16 (1H, шир.с), 7,67 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,43 (1H, д, J=1,8 Гц).

LRMS (ESI⁺) 209 [M+H]⁺.

Ссылочный пример 39-1



4-Бром-2-фтор-N-(2-метоксиэтил)бензамид.

К раствору 4-бром-2-фторбензойной кислоты (500 мг) в N,N-диметилформамиде (22,9 мл) добавляли 2-метоксипропан-1-амин (236 мкл), диизопропилэтиламин (1,94 мл) и 1-[бис(диметиламино)метилена]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат (1,04 г) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 6 ч. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=20:80 до 100:0) с получением указанного в заголовке соединения (599 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,40 (3H, с), 3,57 (2H, т, J=5,1 Гц), 3,63-3,70 (2H, м), 6,99 (1H, шир.с), 7,32 (1H, дд, J=10,9, 1,8 Гц), 7,41 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 7,98 (1H, т, J=8,2 Гц).

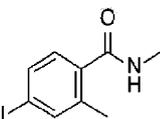
LRMS (ESI⁺) 276 [M+H]⁺.

Соединения следующих Ссылочных примеров 39-2 по 39-5 были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 39-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующих таблицах.

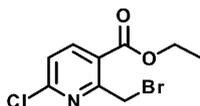
Таблица 44

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
39-2		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 3,23-3,39 (1H, м), 3,74-3,81 (2H, м), 4,48 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,84 (2H, дд, J=7,6, 6,4 Гц), 6,85 (1H, шир.с), 7,33 (1H, дд, J=10,9, 1,8 Гц), 7,43 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 7,98 (1H, т, J=8,5 Гц). LRMS (ESI ⁺) 288 [M+H] ⁺ .
39-3		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 4,61 (2H, т, J=6,7 Гц), 5,02 (2H, т, J=7,3 Гц), 5,19-5,30 (1H, м), 7,14 (1H, шир.с), 7,37 (1H, дд, J=11,5, 1,8 Гц), 7,44 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 7,97 (1H, т, J=8,5 Гц). LRMS (ESI ⁺) 274 [M+H] ⁺ .
39-4		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 3,01 (3H, д, J=4,8 Гц), 7,55-7,80 (2H, м), 8,41-8,46 (1H, м). LRMS (ESI ⁺) 233 [M+H] ⁺ .

Таблица 45

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
39-5		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 2,40 (3H, с), 2,99 (3H, д, $J=4,8$ Гц), 5,62-5,85 (1H, м), 7,07 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,54 (1H, дд, $J=7,9, 1,2$ Гц), 7,58-7,63 (1H, м). LRMS (ESI^+) 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ссылочный пример 40-1



Этил 2-(бромметил)-6-хлорникотинат.

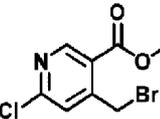
К раствору этил 6-хлор-2-метилникотината (500 мг) в тетрахлориде углерода (5 мл) добавляли N-бромсукцинимид (490 мг) и азобисизобутиронитрил (4,2 мг) при комнатной температуре и полученную реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч. Полученный реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=9:1) с получением указанного в заголовке соединения (713 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,44 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 4,44 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 4,97 (2H, с), 7,36 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,24 (1H, д, $J=7,9$ Гц).

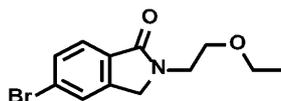
LRMS (ESI^+) 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение следующего Ссылочного примера 40-2 было получено таким же способом, как в Ссылочном примере 40-1, с использованием соответствующего исходного вещества и реагента. Его структура и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 46

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
40-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,98 (3H, с), 4,86 (2H, с), 7,50 (1H, с), 8,94 (1H, с). LRMS (ESI^+) 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ссылочный пример 41-1



5-Бром-2-(2-этоксиэтил)изоиндолин-1-он.

К раствору метил 4-бром-2-(бромметил)бензоата (500 мг) в тетрагидрофуране (8,1 мл) добавляли 2-этоксиэтан-1-амин (341 мкл) и диизопропилэтиламин (827 мкл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 21 ч. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=20:80 до 80:20) с получением указанного в заголовке соединения (431 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,19 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 3,49 (2H, кв., $J=6,9$ Гц), 3,66 (2H, т, $J=4,8$ Гц), 3,78 (2H, т, $J=4,8$ Гц), 4,53 (2H, с), 7,57-7,63 (2H, м), 7,71 (1H, д, $J=8,5$ Гц).

LRMS (ESI^+) 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединения следующих Ссылочных примеров 41-2 по 41-15 были получены таким же способом, как в Ссылочном примере 41-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующих таблицах.

Таблица 47

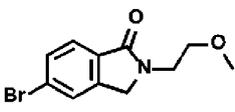
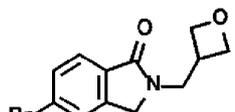
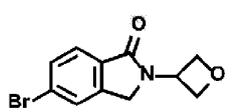
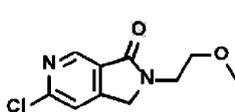
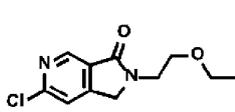
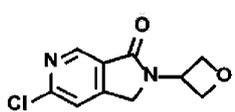
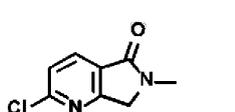
Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
41-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,35 (3H, c), 3,63 (2H, т, $J=4,8$ Гц), 3,79 (2H, т, $J=4,8$ Гц), 4,51 (2H, c), 7,57-7,62 (2H, м), 7,71 (1H, д, $J=9,1$ Гц). LRMS (ESI^+) 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
41-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,32-3,42 (1H, м), 3,94 (2H, д, $J=7,3$ Гц), 4,35 (2H, c), 4,56 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 4,84 (2H, дд, $J=7,9$, 6,7 Гц), 7,59-7,64 (2H, м), 7,71 (1H, дд, $J=7,0$, 2,1 Гц). LRMS (ESI^+) 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
41-4		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,69 (2H, c), 4,86 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 5,00 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 5,59-5,69 (1H, м), 7,61-7,65 (1H, м), 7,68-7,73 (2H, м). LRMS (ESI^+) 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
41-5		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,35 (3H, c), 3,63 (2H, т, $J=4,8$ Гц), 3,79 (2H, т, $J=5,1$ Гц), 4,58 (2H, c), 7,45 (1H, c), 8,86 (1H, c). LRMS (ESI^+) 227 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
41-6		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,19 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 3,49 (2H, кв., $J=6,9$ Гц), 3,66 (2H, т, $J=4,8$ Гц), 3,79 (2H, т, $J=5,1$ Гц), 4,60 (2H, c), 7,46 (1H, c), 8,86 (1H, c). LRMS (ESI^+) 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
41-7		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,75 (2H, c), 4,84 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 5,01 (2H, т, $J=7,6$ Гц), 5,58-5,67 (1H, м), 7,55 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 8,87 (1H, c). LRMS (ESI^+) 225 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
41-8		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,23 (3H, c), 4,43 (2H, c), 7,43 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,05 (1H, д, $J=7,9$ Гц). LRMS (ESI^+) 183 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 48

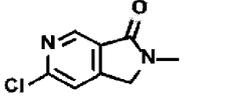
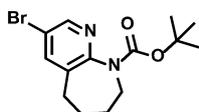
Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
41-9		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,20 (3H, c), 4,42 (2H, c), 7,46 (1H, c), 8,85 (1H, c). LRMS (ESI^+) 183 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 49

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
41-10		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,79 (3H, c), 3,84 (3H, c), 4,26 (2H, c), 4,73 (2H, c), 6,44 (1H, дд, $J=8,6, 2,4$ Гц), 6,47 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,20 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,53 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,58 (1H, дд, $J=7,9, 1,2$ Гц), 7,71 (1H, д, $J=8,6$ Гц). LRMS (FD^+) 361 $[\text{M}]^+$.
41-11		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,29-3,43 (1H, м), 3,95 (2H, д, $J=7,3$ Гц), 4,41 (2H, c), 4,54 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 4,81-4,88 (2H, м), 7,46 (1H, c), 8,86 (1H, c). LRMS (ESI^+) 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
41-12		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,27 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 3,67 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 4,37 (2H, c), 7,58-7,63 (2H, м), 7,70 (1H, д, $J=7,9$ Гц). LRMS (ESI^+) 240 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
41-13		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,96 (3H, т, $J=7,6$ Гц), 1,63-1,76 (2H, м), 3,57 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 4,36 (2H, c), 7,58-7,62 (2H, м), 7,69-7,73 (1H, м). LRMS (ESI^+) 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
41-14		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,96 (3H, т, $J=7,6$ Гц), 1,32-1,43 (2H, м), 1,60-1,69 (2H, м), 3,61 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 4,35 (2H, c), 7,56-7,63 (2H, м), 7,67-7,73 (1H, м). LRMS (ESI^+) 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
41-15		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,80-0,98 (4H, м), 2,87-2,95 (1H, м), 4,30 (2H, c), 7,56-7,63 (2H, м), 7,66-7,73 (1H, м). LRMS (ESI^+) 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ссылочный пример 42-1



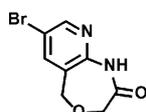
трет-Бутил 3-бром-5,6,7,8-тетрагидро-9H-пиридо[2,3-b]азепин-9-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 5,6,7,8-тетрагидро-9H-пиридо[2,3-b]азепин-9-карбоксилата (749 мг) в ацетонитриле (6 мл) добавляли N-бромсукцинимид (644 мг) при комнатной температуре. Полученный реакционный раствор перемешивали при 40°C в течение 3 ч и затем при 80°C в течение 8 ч. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=3:1) с получением указанного в заголовке соединения (534 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,43 (9H, c), 1,62-1,76 (2H, м), 1,79-1,89 (2H, м), 2,65-2,74 (2H, м), 3,11-4,03 (2H, м), 7,69 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,39 (1H, д, $J=2,4$ Гц).

LRMS (ESI^+) 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ссылочный пример 43-1



7-Бром-1,5-дигидропиридо[2,3-e][1,4]оксазепин-2(3H)-он.

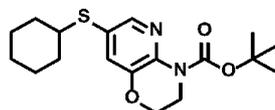
К раствору этил 2-гидроксиацетата (5,50 мл) в N,N-диметилформамиде (200 мл) добавляли гидрид

натрия (60% масляная суспензия, 2,30 г) при 0°C. Полученный реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа и добавляли 5-бром-3-(бромметил)пиридин-2-амин гидрохлорид (10,0 г) в течение 10 мин, с последующим перемешиванием при 0°C в течение 0,5 часа и затем при комнатной температуре в течение 3 ч. К полученному реакционному раствору добавляли воду. Осажденное таким образом твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (2,06 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,51 (2H, c), 4,74 (2H, c), 7,90 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,34 (1H, д, J=2,4 Гц), 10,56 (1H, c).

LRMS (ESI⁺) 243 [M+H]⁺.

Ссылочный пример 44-1



трет-Бутил 7-(циклогексилтио)-2,3-дигидро-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-4-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 7-бром-2,3-дигидро-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-4-карбоксилата (765 мг) в 1,4-диоксане (24 мл) добавляли циклогексантиол (0,36 мл), трис(дипенилиденацетон) дипалладий (0) (111 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (Xantphos) (140 мг) и диизопропилэтиламин (0,85 мл) при комнатной температуре с последующим перемешиванием при 90°C в течение 5 ч. Полученный реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=5:1) с получением указанного в заголовке соединения (984 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,16-1,40 (6H, м), 1,55 (9H, c), 1,70-1,81 (2H, м), 1,91-2,00 (2H, м), 2,92-3,03 (1H, м), 3,92 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,24 (2H, т, J=4,6 Гц), 7,24 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,11 (1H, д, J=1,8 Гц).

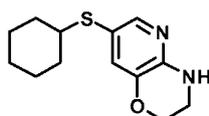
LRMS (ESI⁺) 351 [M+H]⁺.

Соединение следующего Ссылочного примера 44-2 было получено таким же способом, как в Ссылочном примере 44-1, с использованием соответствующего исходного вещества и реагента. Его структура и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 50

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
44-2		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,15-1,40 (6H, м), 1,54 (9H, c), 1,71-1,80 (2H, м), 1,88-1,99 (4H, м), 2,74 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,88-2,98 (1H, м), 3,77 (2H, т, J=6,1 Гц), 7,44-7,47 (1H, м), 8,37 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI ⁺) 349 [M+H] ⁺ .

Ссылочный пример 45-1



7-(Циклогексилтио)-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин.

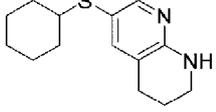
Смесь трет-бутил 7-(циклогексилтио)-2,3-дигидро-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-4-карбоксилата (300 мг) и 4 моль/л раствора (2,0 мл) хлористого водорода в 1,4-диоксане перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (219 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,13-1,36 (6H, м), 1,70-1,81 (2H, м), 1,86-1,96 (2H, м), 2,74-2,84 (1H, м), 3,54-3,59 (2H, м), 4,22 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,92 (1H, шир.с), 7,10 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,77 (1H, д, J=1,8 Гц).

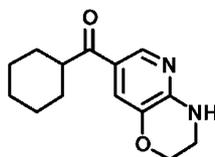
LRMS (ESI⁺) 251 [M+H]⁺.

Соединение следующего Ссылочного примера 45-2 было получено таким же способом, как в Ссылочном примере 45-1, с использованием соответствующего исходного вещества и реагента. Его структура и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 51

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
45-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,10-1,34 (6H, м), 1,69-1,80 (2H, м), 1,86-1,98 (4H, м), 2,72 (3H, т, $J=6,4$ Гц), 3,39-3,46 (2H, м), 4,91 (1H, с), 7,25 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,95 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 249 [M+H] ⁺ .

Ссылочный пример 46-1



Циклогексил (3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ил)метанон.

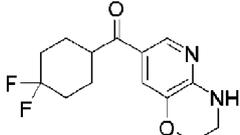
К раствору 7-бром-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазина (2,15 г) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли *n*-бутиллитий (2,6 моль/л раствор в тетрагидрофуране, 10,0 мл) при -78°C по каплям в течение 30 мин с последующим перемешиванием в течение 1 ч. К полученному раствору добавляли *N*-этокси-*N*-метилциклогексанкарбоксамид (4,50 г) при -78°C в течение 10 мин. Полученный реакционный раствор медленно нагревали до 0°C, с последующим перемешиванием при 0°C в течение 0,5 ч. К реакционному раствору добавляли воду и 6 моль/л водный раствор хлористого водорода для доведения pH до 4. Полученное вещество экстрагировали этилацетатом и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,41 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,19-1,31 (1H, м), 1,31-1,43 (2H, м), 1,44-1,56 (2H, м), 1,68-1,77 (1H, м), 1,79-1,89 (4H, м), 3,05-3,15 (1H, м), 3,59-3,66 (2H, м), 4,22 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 5,43 (1H, шир.с), 7,52 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,34 (1H, д, $J=1,8$ Гц).

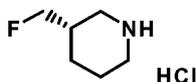
LRMS (ESI⁺) 247 [M+H]⁺.

Соединение следующего Ссылочного примера 46-2 было получено таким же способом, как в Ссылочном примере 46-1, с использованием соответствующего исходного вещества и реагента. Его структура и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 52

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
46-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,75-2,00 (6H, м), 2,14-2,28 (2H, м), 3,13-3,25 (1H, м), 3,60-3,69 (2H, м), 4,23 (2H, т, $J=4,9$ Гц), 5,49 (1H, с), 7,50 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 8,32 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 283 [M+H] ⁺ .

Ссылочный пример 47-1



(S)-3-(Фторметил)пиперидин гидрохлорид.

К раствору трет-бутил (S)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (3,23 г) в дихлорметане (30 мл) добавляли триэтиламин (4,20 мл) и этансульфонилхлорид (2,14 мл) при охлаждении льдом. Полученный реакционный раствор медленно нагревали до комнатной температуры в течение 3 ч. Полученный реакционный раствор разбавляли хлороформом, промывали последовательно 10% водным раствором лимонной кислоты, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=1:1) с получением трет-бутил (S)-3-(((этилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (5,95 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,23-1,36 (1H, м), 1,44 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,46 (9H, с), 1,48-1,54 (1H, м), 1,63-1,71 (1H, м), 1,78-1,87 (1H, м), 1,89-2,01 (1H, м), 2,64-2,84 (1H, м), 2,84-2,93 (1H, м), 3,15 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,79-3,89 (1H, м), 3,90-4,03 (1H, м), 4,03-4,15 (2H, м).

LRMS (ESI⁺) 308 [M+H]⁺.

Смесь трет-бутил (S)-3-((этилсульфонил)окси)метилпиперидин-1-карбоксилата (1,50 г) и тетрабутиламмоний фторида (1 моль/л раствор в тетрагидрофуране, 26,0 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Полученный реакционный раствор разбавляли хлороформом, промывали последовательно 10% водным раствором лимонной кислоты и насыщенным соевым раствором и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=3:1) с получением трет-бутил (S)-3-(фторметил)пиперидин-1-карбоксилата (914 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,22-1,35 (1H, м), 1,41-1,54 (10H, м), 1,61-1,71 (1H, м), 1,74-1,82 (1H, м), 1,83-1,96 (1H, м), 2,60-2,88 (2H, м), 3,85-4,14 (2H, м), 4,20-4,29 (1H, м), 4,31-4,41 (1H, м).

LRMS (ESI⁺) 218 [M+H]⁺.

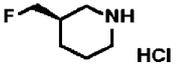
Смесь трет-бутил (S)-3-(фторметил)пиперидин-1-карбоксилата (903 мг) и 4 моль/л раствора (11,0 мл) хлористого водорода в 1,4-диоксане перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (655 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,20-1,35 (1H, м), 1,61-1,84 (3H, м), 2,06-2,25 (1H, м), 2,61-2,81 (2H, м), 3,16-3,29 (2H, м), 4,25-4,50 (2H, м), 8,92-9,23 (2H, м).

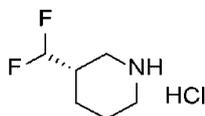
LRMS (ESI⁺) 118 [M+H]⁺.

Соединение следующего Ссылочного примера 47-2 было получено таким же способом, как в Ссылочном примере 47-1, с использованием соответствующего исходного вещества и реагента. Его структура и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 53

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
47-2		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,20-1,35 (1H, м), 1,61-1,84 (3H, м), 2,07-2,24 (1H, м), 2,61-2,81 (2H, м), 3,15-3,29 (2H, м), 4,24-4,50 (2H, м), 8,92-9,27 (2H, м). LRMS (ESI ⁺) 118 [M+H] ⁺ .

Ссылочный пример 48-1



(S)-3-(Дифторметил)пиперидин гидрохлорид.

трет-Бутил (S)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (3,23 г) растворяли в дихлорметане (125 мл). К полученному раствору добавляли периодинан Десса-Мартина (DMP) (7,00 г) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1,5 ч. К полученному реакционному раствору добавляли 10% водный раствор тиосульфата натрия (125 мл) и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (125 мл) и полученное вещество перемешивали в течение 30 мин с последующим экстрагированием дихлорметаном. Полученные органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли с получением трет-бутил (S)-3-формилпиперидин-1-карбоксилата (2,91 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,37-1,55 (10H, м), 1,63-1,76 (2H, м), 1,90-2,02 (1H, м), 2,36-2,50 (1H, м), 3,03-3,15 (1H, м), 3,32 (1H, дд, J=13,6, 8,2 Гц), 3,56-3,72 (1H, м), 3,92 (1H, шир.с), 9,70 (1H, с).

В реакционный сосуд загружали дихлорметан (53,5 мл) и добавляли по каплям трифторид диэтиламиносеры (DAST) (4,00 мл) при -20°C. Затем добавляли раствор трет-бутил (S)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (2,67 г) в дихлорметане (9,00 мл) с последующим перемешиванием в течение 5 ч. Полученный реакционный раствор добавляли к охлажденному льдом насыщенному водному раствору бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Полученные органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=10:90 до 50:50) с получением трет-бутил (S)-3-(дифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (1,27 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,35-1,52 (11H, м), 1,68-1,77 (1H, м), 1,82-2,08 (2H, м), 2,56-3,10 (2H, м), 3,72-4,37 (2H, м), 5,64 (1H, тд, J=56,2, 4,6 Гц).

LRMS (ESI⁺) 236 [M+H]⁺.

К раствору трет-бутил (S)-3-(дифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (1,26 г) в 1,4-диоксане (26,8

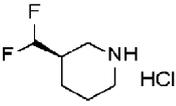
мл) добавляли 4 моль/л раствор (26,8 мл) хлористого водорода в 1,4-диоксане с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 4 ч. Полученный реакционный раствор подвергли дистилляции при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (919 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,29-1,45 (1H, м), 1,53-1,71 (1H, м), 1,75-1,88 (2H, м), 2,17-2,39 (1H, м), 2,72-2,86 (2H, м), 3,15-3,45 (2H, м), 6,03 (1H, тд, $J=55,7, 4,2$ Гц), 8,74 (2H, с).

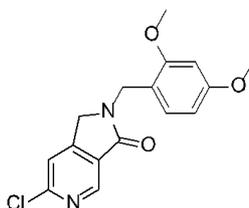
LRMS (ESI^+) 136 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение следующего Ссылочного примера 48-2 было получено таким же способом, как в Ссылочном примере 48-1, с использованием соответствующего исходного вещества и реагента. Его структура и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 54

Ссылочный пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
48-2		^1H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ 1,30-1,45 (1H, м), 1,60-1,75 (1H, м), 1,77-1,88 (2H, м), 2,22-2,44 (1H, м), 2,70-2,86 (2H, м), 3,18-3,31 (2H, м), 6,05 (1H, тд, $J=56,0, 4,0$ Гц), 9,12 (2H, шир.с). LRMS (ESI^+) 136 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ссылочный пример 49-1



6-Хлор-2-(2,4-диметоксибензил)-1,2-дигидро-3Н-пирроло[3,4-с]пиридин-3-он.

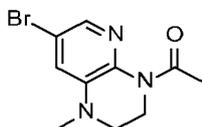
К раствору метил 6-хлор-4-метилникотината (1,86 г) в тетрахлориде углерода (74 мл) добавляли N-бромсукцинимид (NBS) (2,14 г) и бензоил пероксид (129 мг) при комнатной температуре с последующим перемешиванием при 85°C в течение 6 ч. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=0:100 до 20:80) с получением смеси, содержащей метил 4-(бромметил)-6-хлорникотинат (582 мг).

К раствору, в метаноле (20 мл), смеси (580 мг), содержащей метил 4-(бромметил)-6-хлорникотинат, последовательно добавляли диизопропилэтиламин (701 мкл) и (2,4-диметоксифенил)метанамин (310 мкл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 7,5 ч полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=10:90 до 80:20) с получением указанного в заголовке соединения (378 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,80 (3H, с), 3,84 (3H, с), 4,31 (2H, с), 4,73 (2H, с), 6,43-6,49 (2H, м), 7,23 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,38 (1H, с), 8,85 (1H, с).

LRMS (ESI^+) 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ссылочный пример 50-1



1-(7-Бром-1-метил-2,3-дигидропиридо[2,3-б]пиразин-4(1H)-ил)этан-1-он.

К раствору 7-бром-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиразин-2(1H)-она (228 мг) в N,N-диметилформамиде (5,0 мл) добавляли гидрид натрия (22 мг) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч добавляли метилиодид (31 мкл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч добавляли N,N-диметилформамид (15,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 17,5 ч добавляли гидрид натрия (22 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин добавляли метилиодид (31 мкл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 7,5 ч к полученному реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, полученное вещество экстрагировали этилацетатом и полученные органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением смеси, содержащей 7-бром-1-метил-3,4-дигидропиридо[2,3-б]пиразин-2(1H)-он (174 мг).

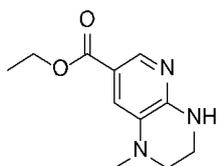
К раствору, в тетрагидрофуране (7,2 мл), смеси (174 мг), содержащей 7-бром-1-метил-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-он, добавляли комплекс боран-диметилсульфид (720 мкл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 22,5 ч полученное вещество перемешивали в течение 5 ч при нагревании при кипячении с обратным холодильником. После добавления метанола полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением смеси, содержащей 7-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиазин (173 мг).

К смеси (173 мг), содержащей 7-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиазин, добавляли пиридин (1 мл) и уксусный ангидрид (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 ч полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=10:90 до 100:0) с получением указанного в заголовке соединения (43,0 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,43 (3H, с), 2,96 (3H, с), 3,36 (2H, т, $J=5,2$ Гц), 3,98 (2H, т, $J=5,2$ Гц), 6,97 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,71 (1H, д, $J=1,8$ Гц).

LRMS (ESI $^+$) 270 [M+H] $^+$.

Ссылочный пример 51-1



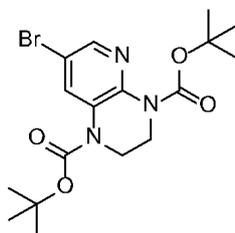
Этил 1-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксилат.

К раствору 1-(7-бром-1-метил-2,3-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-4(1H)-ил)этан-1-она (115 мг) в этаноле (4,3 мл) добавляли диизопропилэтиламин (289 мкл) и аддукт [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) дихлорида и дихлорметана (34,7 мг). Полученную смесь перемешивали в атмосфере оксида углерода при 85°C в течение 9 ч. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=5:95 до 100:0) с получением указанного в заголовке соединения (68,0 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,37 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 2,89 (3H, с), 3,19-3,23 (2H, м), 3,62-3,67 (2H, м), 4,33 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 5,22 (1H, с), 7,15 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 8,18 (1H, д, $J=1,8$ Гц).

LRMS (ESI $^+$) 222 [M+H] $^+$.

Ссылочный пример 52-1



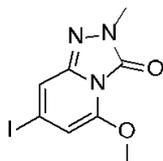
ди-трет-Бутил 7-бром-2,3-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-1,4-дикарбоксилат.

К раствору 7-бром-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-она (3,08 г) в тетрагидрофуране (135 мл) добавляли комплекс боран-диметилсульфид (3,8 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при нагревании при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч к полученному реакционному раствору добавляли этанол (20 мл) и 1 моль/л водный раствор гидроксида натрия (80 мл). После перемешивания при 85°C в течение 2 ч полученное вещество фильтровали через целит. Полученный таким образом фильтрат экстрагировали этилацетатом и полученные органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и к раствору полученного таким образом остатка в дихлорметане (100 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (5,89 г) и *N,N*-диметил-4-аминопиридин (82,5 мг) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 14,5 ч полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=0:100 до 50:50) с получением указанного в заголовке соединения (2,69 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,53 (9H, с), 1,55 (9H, с), 3,76-3,87 (4H, м), 8,18 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,41-8,56 (1H, м).

LRMS (ESI $^+$) 414 [M+H] $^+$.

Ссылочный пример 53-1



7-Иод-5-метокси-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

К раствору 2-фтор-4-иод-6-метоксипиридина (228 мг) в этаноле (2,3 мл) добавляли гидразин моногидрат (456 мкл) при комнатной температуре. После перемешивания при 50°C в течение 8 ч твердое вещество, осажденное путем добавления ледяной воды к полученной реакционной смеси, собирали фильтрованием с получением смеси, содержащей 2-гидразинил-4-иод-6-метоксипиридин (111 мг).

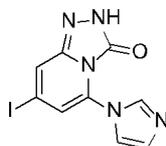
К раствору, в ацетонитриле (2,5 мл), смеси (111 мг), содержащей 2-гидразинил-4-иод-6-метоксипиридин, добавляли 1,1'-карбонилдидиимдазол (81,2 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,6 дней твердое вещество, осажденное путем добавления ледяной воды к полученной реакционной смеси, собирали фильтрованием с получением смеси, содержащей 7-иод-5-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридин-3(2H)-он (93,3 мг).

К раствору, в N,N-диметилформамиде (1,2 мл), смеси (93,3 мг), содержащей 7-иод-5-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он, добавляли карбонат калия (88,5 мг) и метилиодид (40 мкл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч к полученному реакционному раствору добавляли N,N-диметилформамид (1,2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 17 ч к полученному реакционному раствору добавляли тетрагидрофуран (1,0 мл) с последующим перемешиванием при нагревании при кипячении с обратным холодильником в течение 40 мин. Твердое вещество, осажденное путем добавления ледяной воды к полученному реакционному раствору, собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (70,9 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,37 (3H, с), 3,89 (3H, с), 5,99 (1H, с), 7,19 (1H, с).

LRMS (ESI⁺) 306 [M+H]⁺.

Ссылочный пример 54-1



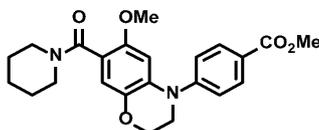
5-(1H-Имидазол-1-ил)-7-иод-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

К раствору 2-фтор-6-гидразинил-4-иодпиридина (225 мг) в ацетонитриле (4,5 мл) добавляли 1,1'-карбонилдидиимдазол (174 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,6 дней твердое вещество, осажденное путем добавления ледяной воды к полученному реакционному раствору, собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (141 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,76 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,98 (1H, т, J=1,2 Гц), 7,48 (1H, т, J=1,5 Гц), 7,80 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,93 (1H, д, J=1,2 Гц), 12,51 (1H, с).

LRMS (ESI⁺) 328 [M+H]⁺.

Пример 1-1



Метил 4-(6-метокси-7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4H-бензо[б][1,4]оксазин-4-ил)бензоат.

К раствору (6-метокси-3,4-дигидро-2H-бензо[б][1,4]оксазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанола (62,0 мг) в толуоле (1,2 мл) добавляли метил 4-иодбензоат (89,0 мг), трис(дипенилфосфино)-9,9-диметилксантен (Xantphos) (13,0 мг) и трет-бутоксид натрия (43,1 мг) при комнатной температуре, с последующим перемешиванием при нагревании при 90°C в течение 3 ч. Полученную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (67,7 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,40-1,70 (6H, м), 3,26 (2H, т, J=5,5 Гц), 3,60-3,85 (4H, м), 3,61 (3H, с), 3,91 (3H, с), 4,20-4,30 (2H, м), 6,63 (1H, с), 6,82 (1H, с), 7,27 (2H, д, J=9,1 Гц), 8,01 (2H, д, J=9,1 Гц).

LRMS (ESI⁺) 411 [M+H]⁺.

Соединения следующих примеров 1-2 по 1-270 были получены таким же способом, как в Примере 1-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные

данные показаны в следующих таблицах.

Таблица 55

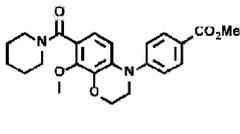
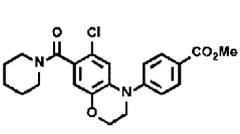
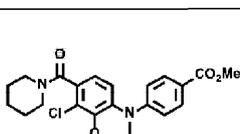
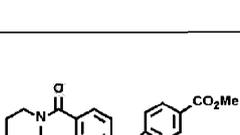
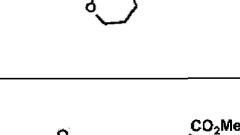
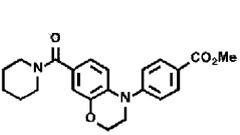
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,40-1,70 (6H, м), 3,18-3,38 (2H, м), 3,65-3,77 (2H, м), 3,79 (2H, т, $J=4,8$ Гц), 3,89 (3H, с), 3,90 (3H, с), 4,29-4,43 (2H, м), 6,66 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 6,88 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,24 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 8,00 (2H, д, $J=8,5$ Гц). LRMS (ESI^+) 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,42-1,72 (6H, м), 3,20-3,33 (2H, м), 3,62-3,81 (4H, м), 3,92 (3H, с), 4,24-4,36 (2H, м), 6,82 (1H, с), 7,06 (1H, с), 7,27 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 8,04 (2H, д, $J=8,6$ Гц). LRMS (ESI^+) 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-4		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,40-1,75 (6H, м), 3,17-3,35 (2H, м), 3,70-3,77 (2H, м), 3,77-3,82 (2H, м), 3,91 (3H, с), 4,34-4,49 (2H, м), 6,69 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,01 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,23 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 8,01 (2H, д, $J=8,6$ Гц). LRMS (ESI^+) 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-5		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,55-1,75 (6H, м), 2,07-2,17 (2H, м), 3,35-3,77 (4H, м), 3,86 (3H, с), 3,96 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,11 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 6,89 (2H, д, $J=9,2$ Гц), 7,01 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,09 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,18 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,89 (2H, д, $J=9,2$ Гц). LRMS (ESI^+) 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-6		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,50-1,75 (6H, м), 1,80-1,90 (4H, м), 3,35-3,76 (4H, м), 3,80-3,85 (2H, м), 3,86 (3H, с), 4,18 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 6,73 (2H, д, $J=9,1$ Гц), 7,05 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,14 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,15 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,87 (2H, д, $J=9,1$ Гц). LRMS (ESI^+) 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 56

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-7		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,52-1,72 (6H, м), 3,45-3,65 (4H, м), 3,78 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 3,90 (3H, с), 4,30 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 6,85 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц), 6,98 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,10 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,24 (2H, д, $J=9,1$ Гц), 8,00 (2H, д, $J=9,1$ Гц). LRMS (ESI^+) 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-8		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,50-1,75 (6H, м), 2,09-2,18 (2H, м), 3,35-3,78 (4H, м), 3,88 (3H, с), 4,09 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,23 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 7,14 (2H, д, $J=9,2$ Гц), 7,37 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,96 (2H, д, $J=9,2$ Гц), 8,06 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-9		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,51-1,74 (6H, м), 1,82-1,95 (4H, м), 3,35-3,80 (4H, м), 3,88 (3H, с), 4,10 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,23 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 7,07 (2H, д, $J=9,1$ Гц), 7,44 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,97 (2H, д, $J=9,1$ Гц), 8,04 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-10		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,02 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 1,50-1,75 (6H, м), 2,35-2,45 (1H, м), 3,33 (1H, дд, $J=14,5, 9,7$ Гц), 3,35-3,75 (4H, м), 3,76 (1H, дд, $J=12,1, 4,8$ Гц), 3,86 (3H, с), 4,12-4,20 (2H, м), 6,90 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,00 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,09 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,16 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,88 (2H, д, $J=8,5$ Гц). LRMS (EI^+) 408 $[\text{M}]^+$.
1-11		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,02 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 1,50-1,75 (6H, м), 2,35-2,45 (1H, м), 3,33 (1H, дд, $J=15,1, 10,3$ Гц), 3,35-3,80 (4H, м), 3,76 (1H, дд, $J=12,1, 4,9$ Гц), 3,86 (3H, с), 4,12-4,20 (2H, м), 6,90 (2H, д, $J=9,1$ Гц), 7,00 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,09 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,16 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,87 (2H, д, $J=9,1$ Гц). LRMS (ESI^+) 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-12		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,50-1,72 (6H, м), 3,40-3,75 (4H, м), 3,78 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 3,86 (3H, с), 3,88 (3H, с), 4,31 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 6,78 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц), 6,81 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 6,86 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц), 6,98 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,12 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,84 (1H, д, $J=8,5$ Гц). LRMS (EI^+) 410 $[\text{M}]^+$.

Таблица 57

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-13		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,93-2,10 (4H, м), 3,70-3,78 (4H, м), 3,79 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 3,87 (3H, с), 3,88 (3H, с), 4,33 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 6,80 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц), 6,81 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 6,88 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц), 7,00 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,12 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,85 (1H, д, $J=8,5$ Гц). LRMS (EI^+) 446 $[\text{M}]^+$.

1-14		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,15-2,27 (2H, м), 3,50-3,70 (2H, м), 3,78 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 3,86 (3H, с), 3,88 (3H, с), 4,00-4,20 (2H, м), 4,32 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 5,50-5,80 (1H, м), 5,84-5,92 (1H, м), 6,78 (1H, дд, $J=8,6, 2,4$ Гц), 6,82 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,90 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,01 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,13 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,84 (1H, д, $J=7,9$ Гц). LRMS (EI+) 408 [M]+.
1-15		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,52-1,65 (4H, м), 1,65-1,72 (2H, м), 3,10-3,15 (2H, м), 3,35-3,75 (4H, м), 3,90 (3H, с), 3,96-4,02 (2H, м), 6,99 (2H, д, $J=1,2$ Гц), 7,14 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,23-7,28 (1H, м), 7,96 (2H, д, $J=8,5$ Гц). LRMS (ESI+) 397 [M+H]+.
1-16		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,52-1,75 (6H, м), 2,16-2,24 (2H, м), 2,85 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,35-3,80 (4H, м), 3,85 (3H, с), 3,88-3,96 (2H, м), 6,67 (2H, д, $J=9,1$ Гц), 7,21-7,29 (2H, м), 7,59 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,86 (2H, д, $J=9,1$ Гц). LRMS (ESI+) 411 [M+H]+.
1-17		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,94-2,07 (4H, м), 3,50-3,64 (4H, м), 3,81 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,27 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 6,88 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 6,98 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,13 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,38-7,42 (2H, м), 7,75-7,79 (2H, м). LRMS (ESI+) 384 [M+H]+.
1-18		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 1,40-1,51 (4H, м), 1,55-1,64 (2H, м), 3,37-3,48 (4H, м), 3,71 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,28 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 6,71-6,77 (2H, м), 6,80-6,82 (1H, м), 7,12-7,17 (1H, м), 7,26-7,31 (2H, м), 7,37-7,43 (2H, м). LRMS (ESI+) 323 [M+H]+.

Таблица 58

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-19		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 1,41-1,66 (6H, м), 3,35-3,53 (4H, м), 3,54 (3H, с), 3,99 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 7,19 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,45 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,50 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,70 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,74 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI+) 395 [M+H]+.
1-20		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 1,40-1,66 (6H, м), 3,37-3,53 (4H, м), 3,99 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,09 (3H, с), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,17 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,50 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,62 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,65 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,71 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI+) 395 [M+H]+.

1-21		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 1,41-1,66 (6H, м), 3,23-3,64 (7H, м), 3,93 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,88 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,21 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 7,77 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
1-22		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 1,42-1,66 (6H, м), 3,29 (3H, с), 3,30-3,60 (4H, м), 3,94 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 5,16 (2H, с), 6,89 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,00 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,22 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,75-7,80 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.
1-23		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 1,40-1,66 (6H, м), 3,06 (3H, с), 3,35-3,55 (4H, м), 3,96 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,44 (2H, с), 7,15 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,51 (1H, дд, $J=8,3, 2,1$ Гц), 7,59-7,66 (2H, м), 7,69 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 393 [M+H] $^+$.
1-24		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 1,43-1,66 (6H, м), 3,34-3,60 (4H, м), 3,81 (3H, с), 4,16 (2H, т, $J=4,9$ Гц), 4,44 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 7,13 (1H, с), 7,28 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,97 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,07 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 444 [M+H] $^+$.

Таблица 59

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-25		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 1,40-1,65 (6H, м), 3,36-3,57 (7H, м), 3,77 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,29 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,64-6,70 (2H, м), 6,83 (1H, дд, $J=8,3, 2,1$ Гц), 6,87 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,05 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,75-7,81 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 394 [M+H] $^+$.
1-26		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 1,40-1,64 (6H, м), 2,29 (3H, с), 3,37-3,53 (4H, м), 3,95 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 7,07 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,14 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,27 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,56 (1H, с), 7,70 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,33 (1H, д, $J=7,3$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 378 [M+H] $^+$.
1-27		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 1,33 (6H, д, $J=6,7$ Гц), 1,40-1,66 (6H, м), 3,34-3,57 (4H, м), 3,92 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,45-4,55 (1H, м), 6,92-7,00 (2H, м), 7,20 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,72-7,81 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.

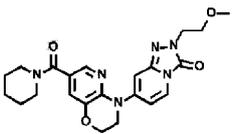
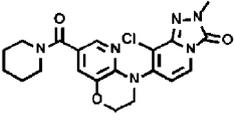
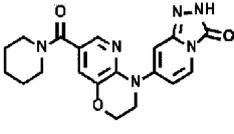
1-28		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 1,42-1,64 (6H, м), 3,22 (3H, с), 3,25-3,59 (4H, м), 3,66 (2H, т, J=5,5 Гц), 3,93 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,00 (2H, т, J=5,5 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,91 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,98 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,21 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,73-7,79 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 439 [M+H] $^+$.
1-29		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,40-1,64 (6H, м), 3,25-3,61 (7H, м), 3,87 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,35 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,73 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,19 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,70 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,90 (1H, д, J=7,3 Гц). LRMS (ESI $^+$) 429 [M+H] $^+$.
1-30		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,40-1,64 (6H, м), 3,27-3,65 (4H, м), 3,92 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,88 (1H, д, J=2,4 Гц), 6,93 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,20 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,71 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,77 (1H, д, J=1,8 Гц), 12,22 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 381 [M+H] $^+$.

Таблица 60

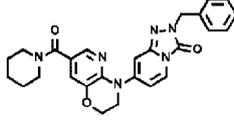
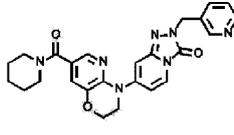
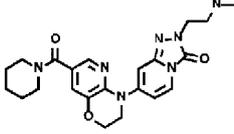
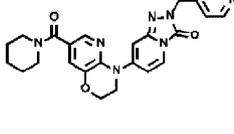
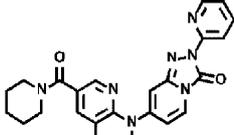
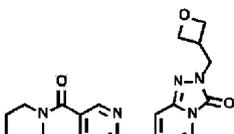
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-31		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,65 (6H, м), 3,25-3,57 (4H, м), 3,92 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,35 (2H, т, J=4,3 Гц), 5,06 (2H, с), 6,88 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,00 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,20 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,25-7,37 (5H, м), 7,76-7,81 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 471 [M+H] $^+$.
1-32		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,40-1,67 (6H, м), 3,21-3,65 (4H, м), 3,91 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,35 (2H, т, J=4,6 Гц), 5,12 (2H, с), 6,89 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,00 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,21 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,33-7,41 (1H, м), 7,67-7,72 (1H, м), 7,75-7,81 (2H, м), 8,50 (1H, дд, J=4,9, 1,8 Гц), 8,55 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 472 [M+H] $^+$.
1-33		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,39-1,67 (6H, м), 2,15 (6H, с), 2,59 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,22-3,65 (4H, м), 3,87-3,97 (4H, м), 4,36 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,91 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,97 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,21 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,72-7,79 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 452 [M+H] $^+$.
1-34		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,38-1,68 (6H, м), 3,21-3,64 (4H, м), 3,93 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,3 Гц), 5,12 (2H, с), 6,90 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,02 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,21 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,22-7,26 (2H, м), 7,78 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,81 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,49-8,55 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 472 [M+H] $^+$.
1-35		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,66 (6H, м), 3,25-3,62 (4H, м), 3,98 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,39 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,94 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,06 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,24 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,32-7,37 (1H, м), 7,81 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,85 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,95-8,05 (2H, м), 8,51-8,55 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 458 [M+H] $^+$.
1-36		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,39-1,66 (6H, м), 3,24-3,64 (5H, м), 3,92 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,15 (2H, д, J=6,7 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,44 (2H, дд, J=6,1, 6,1 Гц), 4,65 (2H, дд, J=7,9, 6,1 Гц), 6,91 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,99 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,21 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,74-7,79 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 451 [M+H] $^+$.

Таблица 61

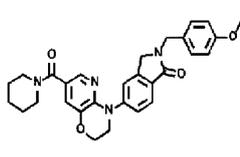
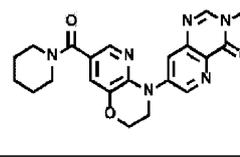
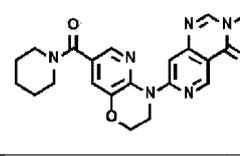
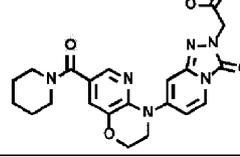
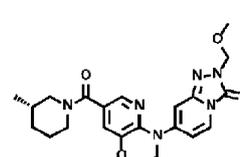
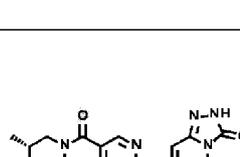
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-37		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,46-1,77 (6H, м), 3,34-3,73 (4H, м), 3,79 (3H, с), 3,93 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,24 (2H, с), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,73 (2H, с), 6,83-6,89 (2H, м), 7,19-7,28 (3H, м), 7,39 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,48 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,80 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=8,6$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 499 [M+H] $^+$.
1-38		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,43-1,64 (6H, м), 3,37-3,56 (7H, м), 4,05-4,11 (2H, м), 4,39-4,44 (2H, м), 7,24 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,76 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,93 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,42 (1H, с), 9,07 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
1-39		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,42-1,67 (6H, м), 3,26-3,68 (7H, м), 4,29-4,42 (4H, м), 7,31 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,94 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,29 (1H, с), 8,44 (1H, с), 9,12 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
1-40		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,41-1,66 (6H, м), 3,26-3,63 (4H, м), 3,69 (3H, с), 3,94 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,77 (2H, с), 6,88 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,01 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,22 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,77-7,81 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 453 [M+H] $^+$.
1-41		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0,74-1,04 (3H, м), 1,07-1,33 (1H, м), 1,39-1,55 (1H, м), 1,56-1,77 (2H, м), 1,78-1,94 (1H, м), 2,64-3,17 (2H, м), 3,37 (3H, с), 3,56-3,87 (1H, м), 4,01 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,13-4,54 (3H, м), 5,24 (2H, с), 6,96 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,08 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,29 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,82-7,90 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 439 [M+H] $^+$.
1-42		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0,73-0,93 (3H, м), 1,07-1,19 (1H, м), 1,34-1,46 (1H, м), 1,49-1,67 (2H, м), 1,71-1,81 (1H, м), 2,61-3,13 (2H, м), 3,40-3,83 (1H, м), 3,92 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,00-4,45 (3H, м), 6,88 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,94 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,19 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,71 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,77 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 12,22 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.

Таблица 62

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-43		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,93-2,12 (4H, м), 3,29 (3H, с), 3,43-3,77 (4H, м), 3,94 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 5,16 (2H, с), 6,90 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,00 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,31 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,79 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,86 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 461 [M+H] $^+$.
1-44		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,09 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,95-2,11 (4H, м), 3,45-3,70 (6H, м), 3,94 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 5,20 (2H, с), 6,90 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,99 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,31 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,78 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,86 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 475 [M+H] $^+$.
1-45		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,09 (4H, м), 3,10 (3H, с), 3,51-3,66 (4H, м), 3,99-4,05 (2H, м), 4,36-4,42 (2H, м), 4,47 (2H, с), 7,28 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,78 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,06 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,82 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 430 [M+H] $^+$.
1-46		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,12 (4H, м), 3,03 (3H, с), 3,49-3,74 (4H, м), 4,27 (2H, т, $J=4,0$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,50 (2H, с), 7,37 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,96 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,28 (1H, с), 8,63 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 430 [M+H] $^+$.
1-47		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,10 (4H, м), 3,22 (3H, с), 3,47-3,71 (6H, м), 3,94 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,00 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,92 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,30 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,76 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 7,86 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 475 [M+H] $^+$.
1-48		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,04 (3H, т, $J=6,7$ Гц), 1,95-2,11 (4H, м), 3,42 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 3,51-3,65 (4H, м), 3,70 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,94 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 3,99 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,92 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,30 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,77 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,85 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 489 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-49		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,94-2,09 (4H, м), 3,26 (3H, с), 3,52-3,63 (6H, м), 3,67 (2H, т, $J=5,2$ Гц), 3,96 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,50 (2H, с), 7,24 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,52 (1H, дд, $J=8,3, 2,1$ Гц), 7,60-7,67 (2H, м), 7,76 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 473 [M+H] $^+$.
1-50		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,09 (3H, т, $J=6,7$ Гц), 1,95-2,08 (4H, м), 3,45 (2H, кв., $J=6,9$ Гц), 3,51-3,69 (8H, м), 3,96 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,51 (2H, с), 7,24 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,52 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,61-7,67 (2H, м), 7,76 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 487 [M+H] $^+$.
1-51		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,09 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,96-2,12 (4H, м), 3,44 (2H, кв., $J=6,9$ Гц), 3,49-3,74 (8H, м), 4,24-4,29 (2H, м), 4,34-4,40 (2H, м), 4,57 (2H, с), 7,38 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,95 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,29 (1H, с), 8,66 (1H, д, $J=1,2$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 488 [M+H] $^+$.
1-52		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,69 (6H, м), 2,02-2,14 (2H, м), 3,15-3,70 (7H, м), 3,96 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,22 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 5,13 (2H, с), 6,49 (1H, дд, $J=7,9, 2,4$ Гц), 6,63 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,42 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,68 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,04 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 439 [M+H] $^+$.
1-53		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,67 (6H, м), 1,95-2,06 (2H, м), 2,83 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,33 (3H, с), 3,36-3,59 (4H, м), 3,81 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 5,17 (2H, с), 6,80 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 6,89 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,51 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,71 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,00 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.
1-54		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,29 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,43-1,68 (6H, м), 1,94-2,05 (2H, м), 2,83 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,39-3,57 (4H, м), 3,80 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,88 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 6,77 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 6,91 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,49 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,69 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,99 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.

Таблица 64

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-55		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,44-1,67 (6H, м), 1,95-2,05 (2H, м), 2,83 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,23 (3H, с), 3,38-3,57 (4H, м), 3,67 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 3,80 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,00 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 6,78 (1H, дд, $J=7,9$, 1,8 Гц), 6,91 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,49 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,69 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,99 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 437 [M+H] $^+$.
1-56		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,68 (6H, м), 1,93-2,03 (2H, м), 2,86 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,03 (3H, с), 3,40-3,57 (4H, м), 4,03-4,11 (2H, м), 4,47 (2H, с), 7,56 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,97 (1H, с), 8,06 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,63 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 392 [M+H] $^+$.
1-57		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,11 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,40-1,67 (6H, м), 1,95-2,05 (2H, м), 2,83 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,38-3,61 (6H, м), 3,81 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 5,21 (2H, с), 6,79 (1H, дд, $J=7,6$, 2,1 Гц), 6,89 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,50 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,70 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,00 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 437 [M+H] $^+$.
1-58		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,67 (6H, м), 1,94-2,05 (2H, м), 2,83 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,27-3,37 (1H, м), 3,38-3,57 (4H, м), 3,79 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,16 (2H, д, $J=7,3$ Гц), 4,45 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,66 (2H, дд, $J=7,6$, 6,4 Гц), 6,78 (1H, дд, $J=7,9$, 1,8 Гц), 6,91 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,49 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,70 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,98 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 449 [M+H] $^+$.
1-59		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,67 (6H, м), 1,93-2,06 (2H, м), 2,78 (3H, д, $J=4,8$ Гц), 2,84 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,37-3,55 (4H, м), 3,79 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 7,26 (1H, дд, $J=8,5$, 2,4 Гц), 7,32 (1H, дд, $J=13,0$, 2,1 Гц), 7,44 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,61 (1H, т, $J=8,5$ Гц), 7,91 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,08-8,17 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 397 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-60		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,67 (6H, м), 1,94-2,05 (2H, м), 2,85 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,21-3,53 (1H, м), 3,80 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 7,26 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц), 7,32 (1H, дд, $J=13,3, 1,8$ Гц), 7,44 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,61 (1H, т, $J=8,5$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,13-8,21 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 441 [M+H] $^+$.
1-61		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,68 (6H, м), 1,95-2,06 (2H, м), 2,85 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,10-3,22 (1H, м), 3,38-3,57 (6H, м), 3,79 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,62 (2H, дд, $J=7,9, 6,1$ Гц), 7,26 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц), 7,32 (1H, дд, $J=12,7, 1,8$ Гц), 7,43 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,57 (1H, т, $J=8,5$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,34-8,43 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 453 [M+H] $^+$.
1-62		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,68 (6H, м), 1,95-2,06 (2H, м), 2,85 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,37-3,56 (4H, м), 3,80 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 4,56 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 4,76 (2H, т, $J=7,0$ Гц), 4,93-5,05 (1H, м), 7,27 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц), 7,34 (1H, дд, $J=13,0, 2,1$ Гц), 7,44 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,58 (1H, т, $J=8,5$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,94 (1H, д, $J=5,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 439 [M+H] $^+$.
1-63		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,10 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,39-1,67 (6H, м), 1,97-2,06 (2H, м), 2,87 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,40-3,51 (6H, м), 3,59 (2H, т, $J=5,1$ Гц), 3,67 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 3,81 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 4,51 (2H, с), 7,39-7,46 (2H, м), 7,52-7,56 (1H, м), 7,64 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,84 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 449 [M+H] $^+$.
1-64		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,67 (6H, м), 1,97-2,06 (2H, м), 2,87 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,27 (3H, с), 3,40-3,51 (4H, м), 3,56 (2H, т, $J=5,1$ Гц), 3,67 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 3,80 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,49 (2H, с), 7,40-7,45 (2H, м), 7,54 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,64 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,84 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 435 [M+H] $^+$.

Таблица 66

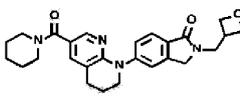
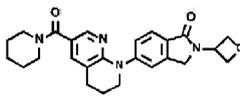
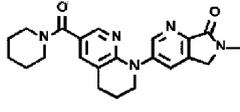
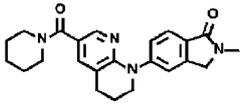
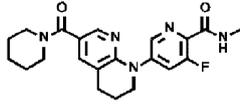
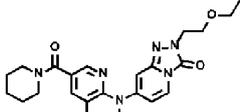
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-65		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,66 (6H, м), 1,95-2,07 (2H, м), 2,86 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,26-3,36 (1H, м), 3,37-3,56 (4H, м), 3,76-3,87 (4H, м), 4,35-4,44 (4H, м), 4,67 (2H, дд, J=7,9, 6,1 Гц), 7,39-7,45 (2H, м), 7,52 (1H, с), 7,64 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,83 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 447 [M+H] $^+$.
1-66		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,69 (6H, м), 1,97-2,08 (2H, м), 2,87 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,38-3,57 (4H, м), 3,82 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,75-4,91 (6H, м), 5,37-5,47 (1H, м), 7,40-7,47 (2H, м), 7,59-7,62 (1H, м), 7,65 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,85 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 433 [M+H] $^+$.
1-67		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,66 (6H, м), 2,00-2,09 (2H, м), 2,89 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,10 (3H, с), 3,39-3,54 (4H, м), 3,86 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,46 (2H, с), 7,45 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,87 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,00 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,72 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 392 [M+H] $^+$.
1-68		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,40-1,67 (6H, м), 1,94-2,07 (2H, м), 2,86 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,07 (3H, с), 3,37-3,55 (4H, м), 3,80 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,43 (2H, с), 7,39-7,44 (2H, м), 7,52-7,54 (1H, м), 7,62 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,84 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 391 [M+H] $^+$.
1-69		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,68 (6H, м), 1,98-2,07 (2H, м), 2,78 (3H, д, J=4,8 Гц), 2,87 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,38-3,56 (4H, м), 3,87 (2H, т, J=5,4 Гц), 7,50 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,85 (1H, дд, J=13,3, 1,8 Гц), 7,95 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,50-8,58 (1H, м), 8,59-8,63 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 398 [M+H] $^+$.
1-70		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,05 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,41-1,67 (6H, м), 1,95-2,05 (2H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,38-3,57 (6H, м), 3,71 (2H, т, J=5,4 Гц), 3,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,99 (2H, т, J=5,8 Гц), 6,78 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,91 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,49 (1H, т, J=1,2 Гц), 7,70 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,99 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 451 [M+H] $^+$.

Таблица 67

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-71		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,68 (6H, м), 1,94-2,06 (2H, м), 2,83 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,20 (3H, с), 3,26-3,55 (8H, м), 3,72-3,85 (4H, м), 4,00 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 6,78 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 6,91 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,49 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,70 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,99 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 481 [M+H] $^+$.
1-72		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,45-1,68 (6H, м), 1,91-2,03 (2H, м), 2,87 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,26 (3H, с), 3,39-3,59 (6H, м), 3,65 (2H, т, $J=5,1$ Гц), 4,07 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,53 (2H, с), 7,56 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,97 (1H, с), 8,06 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,65 (1H, д, $J=1,2$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 436 [M+H] $^+$.
1-73		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,10 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,44-1,68 (6H, м), 1,92-2,02 (2H, м), 2,87 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,40-3,61 (8H, м), 3,64 (2H, т, $J=5,1$ Гц), 4,07 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,54 (2H, с), 7,56 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,98 (1H, с), 8,06 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,65 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 450 [M+H] $^+$.
1-74		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,45-1,69 (6H, м), 1,93-2,03 (2H, м), 2,87 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,39-3,64 (4H, м), 4,08 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,73-4,90 (6H, м), 5,34-5,45 (1H, м), 7,58 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,02-8,08 (2H, м), 8,67 (1H, д, $J=1,2$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 434 [M+H] $^+$.
1-75		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,29 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,94-2,12 (6H, м), 2,84 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,53-3,67 (4H, м), 3,81 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,88 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 6,77 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 6,93 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,56 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,71 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 8,07 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 443 [M+H] $^+$.
1-76		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,13 (6H, м), 2,84 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,31 (3H, с), 3,52-3,69 (4H, м), 3,82 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 5,17 (2H, с), 6,79 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 6,91 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,58 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,73 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 8,08 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 459 [M+H] $^+$.

Таблица 68

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-77		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,11 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,95-2,12 (6H, м), 2,84 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,51-3,68 (6H, м), 3,82 (2H, т, J=5,8 Гц), 5,21 (2H, с), 6,79 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 6,91 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,58 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,72 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,08 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 473 [M+H] $^+$.
1-78		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,96-2,11 (6H, м), 2,84 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,23 (3H, с), 3,55-3,71 (6H, м), 3,81 (2H, т, J=5,8 Гц), 4,01 (2H, т, J=5,4 Гц), 6,77 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 6,93 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,56 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,71 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 473 [M+H] $^+$.
1-79		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,05 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,94-2,12 (6H, м), 2,84 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,43 (2H, кв., J=7,1 Гц), 3,52-3,66 (4H, м), 3,71 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,81 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,99 (2H, т, J=5,8 Гц), 6,77 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 6,94 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,56 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,71 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 487 [M+H] $^+$.
1-80		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,12 (6H, м), 2,84 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,20 (3H, с), 3,36-3,42 (2H, м), 3,49-3,55 (2H, м), 3,56-3,68 (4H, м), 3,72-3,85 (4H, м), 4,00 (2H, т, J=5,4 Гц), 6,77 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,94 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,56 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,71 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 517 [M+H] $^+$.
1-81		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,94-2,09 (6H, м), 2,87 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,07 (3H, с), 3,55-3,64 (4H, м), 3,81 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,44 (2H, с), 7,42 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 7,48 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,53 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,63 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,93 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.

Таблица 69

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-82		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,94-2,10 (6H, м), 2,87 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,27 (3H, с), 3,53-3,63 (6H, м), 3,68 (2H, т, J=5,4 Гц), 3,81 (2H, т, J=5,8 Гц), 4,50 (2H, с), 7,43 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 7,48 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,54 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,64 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,92 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 471 [M+H] $^+$.

1-83		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,10 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,91-2,12 (6H, м), 2,87 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,46 (2H, кв., J=7,1 Гц), 3,56-3,63 (6H, м), 3,67 (2H, т, J=5,1 Гц), 3,81 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,51 (2H, с), 7,43 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 7,48 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,55 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,65 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,92 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 485 [M+H] $^+$.
1-84		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,93-2,12 (6H, м), 2,89 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,11 (3H, с), 3,52-3,67 (4H, м), 3,86 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,47 (2H, с), 7,53 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,95 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,00 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,72 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 428 [M+H] $^+$.
1-85		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,91-2,13 (6H, м), 2,87 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,04 (3H, с), 3,53-3,71 (4H, м), 4,07 (2H, т, J=5,8 Гц), 4,47 (2H, с), 7,63 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,97 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,14 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,64 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 428 [M+H] $^+$.
1-86		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,92-2,14 (6H, м), 2,87 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,26 (3H, с), 3,51-3,72 (8H, м), 4,08 (2H, т, J=5,8 Гц), 4,53 (2H, с), 7,63 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,97 (1H, с), 8,13 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,66 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 472 [M+H] $^+$.
1-87		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,67 (6H, м), 1,97-2,09 (2H, м), 2,87 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,40-3,54 (7H, м), 3,88 (2H, т, J=5,8 Гц), 7,46 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,55 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,59 (1H, дд, J=8,8, 2,1 Гц), 7,92 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,05 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,33 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 404 [M+H] $^+$.

Таблица 70

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-88		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,94-2,12 (6H, м), 2,88 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,49 (3H, с), 3,54-3,68 (4H, м), 3,89 (2H, т, J=5,4 Гц), 7,53 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,56 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,59 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 8,00 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,06 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,34 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 440 [M+H] $^+$.

1-89		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,50-1,72 (15H, м), 3,36-3,76 (4H, м), 3,89 (3H, с), 3,93 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,92 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,08 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,21 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,82 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,86 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 454 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
1-90		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,50-1,71 (6H, м), 3,45-3,66 (4H, м), 3,81 (3H, с), 3,91 (3H, с), 3,97 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,39 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,19 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,23 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,37 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,78 (1H, с), 7,81 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,18 (1H, д, $J=8,6$ Гц). LRMS (ESI^+) 435 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
1-91		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,48-1,70 (6H, м), 3,43-3,68 (4H, м), 3,77 (3H, с), 3,95 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,38 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,47 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,03-7,08 (2H, м), 7,18 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,29 (1H, с), 7,64 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,81 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 377 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
1-92		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,48-1,71 (6H, м), 3,40-3,71 (4H, м), 3,91 (3H, с), 3,98 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,05 (3H, с), 4,39 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 7,16 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,20 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,27 (1H, с), 7,33 (1H, с), 7,68 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,82 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 435 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
1-93		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,41 (6H, с), 1,47-1,74 (6H, м), 3,35-3,78 (4H, м), 3,62 (2H, с), 3,64 (3H, с), 6,59 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,93 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,22 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,68 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 423 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Таблица 71

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-94		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,51-1,76 (6H, м), 2,08-2,16 (2H, м), 2,88 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,41-3,73 (4H, м), 3,64 (3H, с), 3,81 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 6,67 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,76 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,50 (1H, т, $J=1,2$ Гц), 7,63 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 8,09 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 393 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

1-95		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,02 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 1,50-1,75 (6H, м), 2,35-2,51 (1H, м), 3,24 (1H, дд, $J=14,7, 11,0$ Гц), 3,34-3,49 (2H, м), 3,58 (3H, с), 3,64-3,78 (3H, м), 4,00 (1H, дд, $J=14,7, 4,9$ Гц), 4,19 (1H, дд, $J=11,6, 3,7$ Гц), 6,15 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,27 (1H, дд, $J=7,9, 2,4$ Гц), 7,05 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,11-7,14 (2H, м), 7,58 (1H, д, $J=7,9$ Гц). LRMS (ESI^+) 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-96		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,02 (3H, д, $J=7,3$ Гц), 1,51-1,75 (6H, м), 2,36-2,50 (1H, м), 3,24 (1H, дд, $J=14,1, 10,4$ Гц), 3,33-3,48 (2H, м), 3,58 (3H, с), 3,64-3,78 (3H, м), 4,00 (1H, дд, $J=14,7, 4,9$ Гц), 4,19 (1H, дд, $J=11,6, 4,3$ Гц), 6,15 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,27 (1H, дд, $J=7,3, 2,4$ Гц), 7,05 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,10-7,15 (2H, м), 7,58 (1H, д, $J=7,9$ Гц). LRMS (ESI^+) 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-97		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,50-1,75 (6H, м), 3,13-3,18 (2H, м), 3,32-3,56 (2H, м), 3,62 (3H, с), 3,63-3,77 (2H, м), 3,91-3,97 (2H, м), 6,37-6,42 (2H, м), 7,01 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,10 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,31 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,61 (1H, д, $J=7,3$ Гц). LRMS (ESI^+) 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-98		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,55-1,75 (6H, м), 1,86-2,00 (4H, м), 3,35-3,50 (2H, м), 3,62 (3H, с), 3,65-3,78 (2H, м), 3,94 (2H, т, $J=4,9$ Гц), 4,28 (2H, т, $J=4,9$ Гц), 6,18 (1H, дд, $J=7,9, 2,4$ Гц), 6,44 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,45 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,58 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 8,10 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 72

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-99		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,55-1,76 (6H, м), 2,15-2,24 (2H, м), 3,35-3,50 (2H, м), 3,61 (3H, с), 3,65-3,77 (2H, м), 3,96 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,26 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 6,42-6,46 (2H, м), 7,40 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,60 (1H, дд, $J=6,7, 2,4$ Гц), 8,10 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-100		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,40-1,71 (6H, м), 3,17-3,35 (2H, м), 3,62 (3H, с), 3,68-3,80 (4H, м), 3,89 (3H, с), 4,36-4,43 (2H, м), 6,51 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 6,57 (1H, дд, $J=7,9, 2,4$ Гц), 6,72 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 6,82 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,69 (1H, д, $J=8,6$ Гц). LRMS (ESI^+) 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

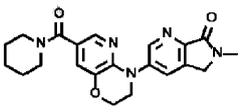
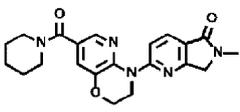
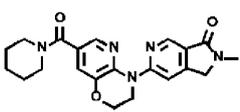
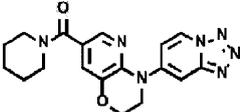
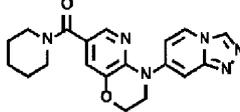
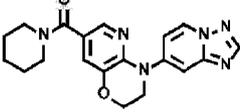
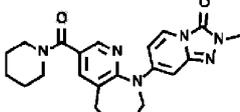
1-101		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,51-1,72 (6H, м), 3,27 (3H, с), 3,36-3,76 (4H, м), 4,03 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,39-4,43 (4H, м), 7,25 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,83 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,02 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,73 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-102		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,53-1,74 (6H, м), 3,21 (3H, с), 3,37-3,78 (4H, м), 4,31-4,41 (6H, м), 7,29 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,97 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,99 (1H, д, $J=9,2$ Гц), 8,24 (1H, д, $J=9,2$ Гц). LRMS (ESI^+) 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-103		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,51-1,74 (6H, м), 3,18 (3H, с), 3,38-3,76 (4H, м), 4,34-4,43 (6H, м), 7,27 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,96 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,29 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 8,79 (1H, с). LRMS (ESI^+) 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-104		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,51-1,75 (6H, м), 3,32-3,77 (4H, м), 4,03 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,47 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 7,31 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,53 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,80 (1H, дд, $J=7,9, 2,4$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,67 (1H, д, $J=7,3$ Гц). LRMS (ESI^+) 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

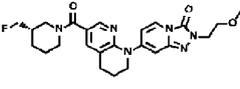
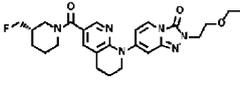
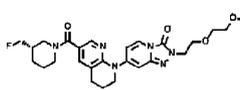
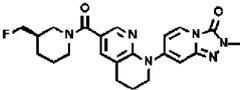
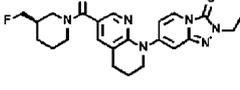
Таблица 73

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-105		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,48-1,79 (6H, м), 3,31-3,78 (4H, м), 3,99 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,44 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 7,26 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,33 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,41 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,87 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,01 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 8,72 (1H, с). LRMS (ESI^+) 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-106		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,50-1,74 (6H, м), 3,34-3,76 (4H, м), 4,00 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,44 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 7,28 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,42 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,50 (1H, дд, $J=7,9, 2,4$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,27 (1H, с), 8,48 (1H, д, $J=7,3$ Гц). LRMS (ESI^+) 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-107		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,53-1,76 (6H, м), 1,77-1,91 (4H, м), 2,80 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,36-3,53 (2H, м), 3,59 (3H, с), 3,64-3,79 (4H, м), 6,08 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 6,23 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,52 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,71 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,36 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-108		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,52-1,76 (6H, м), 3,34-3,52 (2H, м), 3,62 (3H, с), 3,65-3,78 (2H, м), 3,80-3,85 (2H, м), 3,93-3,98 (2H, м), 4,67 (2H, с), 6,17 (1H, дд, $J=7,9, 2,4$ Гц), 6,45 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,57 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,74 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,36 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 409 [M+H] ⁺ .
1-109		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,54-1,75 (6H, м), 3,23 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 3,43-3,75 (4H, м), 3,64 (3H, с), 4,08 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 6,68 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,51-7,55 (1H, м), 7,72 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,09-8,14 (2H, м). LRMS (ESI ⁺) 379 [M+H] ⁺ .
1-110		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,15-1,39 (6H, м), 1,70-1,83 (2H, м), 1,87-2,01 (2H, м), 2,86-2,97 (1H, м), 3,64 (3H, с), 3,87 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,39 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 6,59 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,01 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,26 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,67 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 398 [M+H] ⁺ .

Таблица 74

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-111		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,20-1,54 (5H, м), 1,69-1,77 (1H, м), 1,80-1,91 (4H, м), 3,07-3,16 (1H, м), 3,65 (3H, с), 3,93 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,42 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,69 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,97 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,68 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,70 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,43 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 394 [M+H] ⁺ .
1-112		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,33-2,06 (6H, м), 2,09-2,17 (2H, м), 2,77-3,10 (4H, м), 3,64 (3H, с), 3,82 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,15-4,51 (3H, м), 6,68 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,76 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,47-7,51 (1H, м), 7,64 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 8,09 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 425 [M+H] ⁺ .
1-113		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,34-2,06 (6H, м), 1,41 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 2,09-2,17 (2H, м), 2,76-3,10 (4H, м), 3,82 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,02 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 4,16-4,53 (3H, м), 6,71 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,74 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,47-7,51 (1H, м), 7,64 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 8,08 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 439 [M+H] ⁺ .
1-114		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,33-2,06 (6H, м), 2,09-2,19 (2H, м), 2,72-3,14 (4H, м), 3,43 (3H, с), 3,82 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,12-4,67 (3H, м), 5,30 (2H, с), 6,67 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,77 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,48-7,52 (1H, м), 7,63 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,10 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 455 [M+H] ⁺ .
1-115		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,22 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,34-2,05 (6H, м), 2,09-2,18 (2H, м), 2,71-3,13 (4H, м), 3,65 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,82 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,06-4,64 (3H, м), 5,34 (2H, с), 6,65-6,69 (1H, м), 6,76 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,48-7,52 (1H, м), 7,63 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,09 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 469 [M+H] ⁺ .

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-116		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,34-2,06 (6H, м), 2,08-2,16 (2H, м), 2,69-3,14 (4H, м), 3,37 (3H, с), 3,77 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,81 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,15 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,20-4,60 (3H, м), 6,69-6,71 (1H, м), 6,73 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,49 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,62-7,66 (1H, м), 8,08 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-117		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,18 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,32-2,06 (6H, м), 2,08-2,18 (2H, м), 2,70-3,15 (4H, м), 3,53 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,78-3,84 (4H, м), 4,15 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,20-4,58 (3H, м), 6,70 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,73 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,49 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,64 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 8,08 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-118		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,34-2,05 (6H, м), 2,08-2,17 (2H, м), 2,75-3,14 (4H, м), 3,36 (3H, с), 3,50-3,55 (2H, м), 3,62-3,67 (2H, м), 3,81 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,88 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,16 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,21-4,49 (3H, м), 6,69 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,73 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,47-7,51 (1H, м), 7,63 (1H, дд, $J=7,9, 1,2$ Гц), 8,08 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-119		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,34-2,05 (6H, м), 2,08-2,19 (2H, м), 2,69-3,12 (4H, м), 3,64 (3H, с), 3,82 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,16-4,62 (3H, м), 6,68 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,76 (1H, дд, $J=7,9, 1,2$ Гц), 7,49 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,64 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,09 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-120		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,34-2,06 (6H, м), 1,41 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 2,08-2,18 (2H, м), 2,72-3,14 (4H, м), 3,82 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,02 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 4,17-4,63 (3H, м), 6,71 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,74 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,49 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,64 (1H, дд, $J=7,3, 1,2$ Гц), 8,08 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-121		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,33-2,06 (6H, м), 2,09-2,20 (2H, м), 2,67-3,14 (4H, м), 3,43 (3H, с), 3,83 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,17-4,67 (3H, м), 5,30 (2H, с), 6,67 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,77 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,50 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,64 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 8,10 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 455 [M+H] $^+$.
1-122		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,22 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,33-2,06 (6H, м), 2,08-2,19 (2H, м), 2,70-3,15 (4H, м), 3,65 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,82 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,17-4,62 (3H, м), 5,34 (2H, с), 6,67 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,76 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,50 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,63 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 8,09 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 469 [M+H] $^+$.
1-123		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,34-2,06 (6H, м), 2,08-2,18 (2H, м), 2,69-3,13 (4H, м), 3,37 (3H, с), 3,77 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,81 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,16 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,20-4,65 (3H, м), 6,71 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,73 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,49 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,64 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,08 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 469 [M+H] $^+$.
1-124		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,17 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,34-2,06 (11H, м), 2,08-2,17 (2H, м), 2,73-3,12 (4H, м), 3,53 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,77-3,85 (4H, м), 4,14 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,19-4,59 (3H, м), 6,70 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,73 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,49 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,64 (1H, дд, $J=7,3, 1,2$ Гц), 8,08 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 483 [M+H] $^+$.
1-125		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,33-2,06 (6H, м), 2,08-2,17 (2H, м), 2,70-3,14 (4H, м), 3,36 (3H, с), 3,50-3,55 (2H, м), 3,63-3,68 (2H, м), 3,81 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,88 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,16 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,20-4,64 (3H, м), 6,69 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,74 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,49 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,63 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 8,08 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 513 [M+H] $^+$.

Таблица 77

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-126		^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,17 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,93-2,11 (6H, м), 2,87 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,47-3,68 (6H, м), 3,81 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,45 (2H, с), 7,42 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 7,48 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,54 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,63 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,92 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 441 [M+H] $^+$.
1-127		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,94-2,10 (4H, м), 3,06 (3H, с), 3,48-3,69 (4H, м), 3,96 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,44 (2H, с), 7,24 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,51 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,60-7,66 (2H, м), 7,76 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 429 [M+H] $^+$.
1-128		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,09 (4H, м), 3,48-3,68 (4H, м), 4,01 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,37 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,48 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,13 (1H, дд, J=7,0, 5,8 Гц), 7,26 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,58 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,62 (1H, дд, J=8,9, 2,1 Гц), 7,80 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,11 (1H, д, J=8,6 Гц), 11,08-11,15 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.
1-129		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 1,94-2,08 (4H, м), 2,10-2,17 (2H, м), 2,89 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,64 (3H, с), 3,69-3,80 (4H, м), 3,83 (2H, т, J=5,8 Гц), 6,70 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,74 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,51 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,65 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,10 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 429 [M+H] $^+$.

Таблица 78

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-130		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 1,51-1,75 (6H, м), 2,01-2,11 (2H, м), 2,76 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,36-3,78 (9H, м), 6,42 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,54 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 6,98 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,24 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,59 (1H, д, J=7,9 Гц). LRMS (ESI $^+$) 392 [M+H] $^+$.
1-131		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 1,51-1,73 (6H, м), 1,99-2,09 (2H, м), 2,81 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,36-3,66 (4H, м), 3,69 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,90 (3H, с), 7,01 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,04 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,20 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,24 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,97 (2H, д, J=9,2 Гц). LRMS (ESI $^+$) 379 [M+H] $^+$.

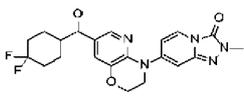
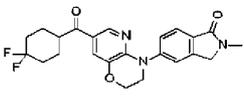
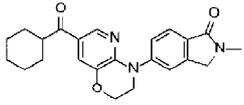
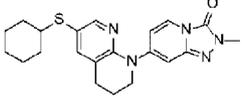
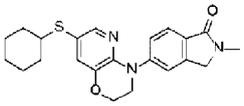
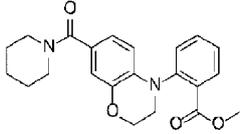
1-132		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,75-2,01 (6H, м), 2,14-2,27 (2H, м), 3,15-3,25 (1H, м), 3,66 (3H, с), 3,94 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,43 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,72 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,94 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,67 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,71 (1H, дд, $J=7,9, 1,2$ Гц), 8,41 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 430 [M+H] ⁺ .
1-133		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,72-2,00 (6H, м), 2,13-2,26 (2H, м), 3,12-3,24 (4H, м), 4,00 (2H, т, $J=4,9$ Гц), 4,37-4,44 (4H, м), 7,44 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,53 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,63 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,35 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 428 [M+H] ⁺ .
1-134		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,19-1,41 (3H, м), 1,43-1,56 (2H, м), 1,67-1,76 (1H, м), 1,78-1,93 (4H, м), 3,02-3,15 (1H, м), 3,21 (3H, с), 3,99 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,33-4,47 (4H, м), 7,43 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,54 (1H, с), 7,65 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,38 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 392 [M+H] ⁺ .
1-135		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,15-1,39 (6H, м), 1,71-1,82 (2H, м), 1,88-1,99 (2H, м), 2,06-2,15 (2H, м), 2,80-2,91 (3H, м), 3,63 (3H, с), 3,79 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 6,61 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,80 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,43-7,47 (1H, м), 7,61 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 8,10 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 396 [M+H] ⁺ .

Таблица 79

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-136		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,13-1,38 (6H, м), 1,69-1,80 (2H, м), 1,89-1,98 (2H, м), 2,81-2,90 (1H, м), 3,19 (3H, с), 3,94 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,33-4,39 (4H, м), 7,23 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,38 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,55 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,80-7,86 (2H, м). LRMS (ESI ⁺) 396 [M+H] ⁺ .
1-137		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,49-1,70 (6H, м), 3,35-3,83 (9H, м), 4,25-4,44 (2H, м), 6,35 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 6,75 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 6,95 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,29-7,37 (2H, м), 7,56 (1H, тд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,88 (1H, дд, $J=7,9, 1,2$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 381 [M+H] ⁺ .

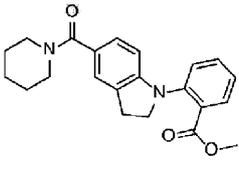
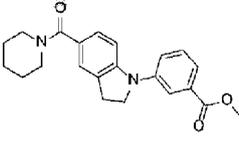
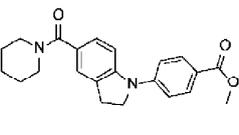
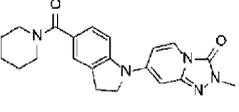
1-138		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,51-1,71 (6H, м), 3,17 (2H, т, $J=8,5$ Гц), 3,46-3,63 (4H, м), 3,69 (3H, с), 3,98 (2H, т, $J=8,5$ Гц), 6,40 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,05 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,21 (1H, тд, $J=7,3, 1,2$ Гц), 7,25 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,37 (1H, дд, $J=7,9, 1,2$ Гц), 7,51 (1H, тд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,83 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 365 [M+H] ⁺ .
1-139		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,51-1,73 (6H, м), 3,17 (2H, т, $J=8,5$ Гц), 3,44-3,70 (4H, м), 3,93 (3H, с), 4,04 (2H, т, $J=8,5$ Гц), 7,09 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,17 (1H, дд, $J=7,9, 1,2$ Гц), 7,29 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,38-7,46 (2H, м), 7,65 (1H, тд, $J=6,7, 1,8$ Гц), 7,88 (1H, с). LRMS (ESI ⁺) 365 [M+H] ⁺ .
1-140		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,52-1,73 (6H, м), 3,18 (2H, т, $J=8,5$ Гц), 3,41-3,73 (4H, м), 3,90 (3H, с), 4,06 (2H, т, $J=8,5$ Гц), 7,16-7,25 (4H, м), 7,30 (1H, с), 7,99-8,05 (2H, м). LRMS (ESI ⁺) 365 [M+H] ⁺ .
1-141		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,51-1,74 (6H, м), 3,19 (2H, т, $J=8,3$ Гц), 3,39-3,73 (7H, м), 4,02 (2H, т, $J=8,3$ Гц), 6,41 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,75 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,12 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,20 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,31 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,71 (1H, д, $J=7,9$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 378 [M+H] ⁺ .

Таблица 80

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-142		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,56-1,58 (4H, м), 1,58 (9H, с), 1,64-1,73 (2H, м), 2,59 (3H, с), 3,37-3,75 (4H, м), 3,89-3,94 (2H, м), 4,32-4,37 (2H, м), 7,21 (2H, д, $J=1,8$ Гц), 7,24-7,28 (1H, м), 7,84 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=8,6$ Гц). LRMS (ESI^+) 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-143		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,50-1,58 (4H, м), 1,60 (9H, с), 1,65-1,73 (2H, м), 3,34-3,76 (4H, м), 3,91 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 7,23 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,38 (1H, дд, $J=8,6, 2,4$ Гц), 7,46 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,82 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,85 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-144		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,50-1,58 (4H, м), 1,59 (9H, с), 1,62-1,71 (2H, м), 2,22 (3H, с), 3,39-3,99 (6H, м), 4,34-4,43 (2H, м), 7,18 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,24 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,77 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,90 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,94 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-145		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,34-2,06 (6H, м), 2,08-2,19 (2H, м), 2,71-3,14 (4H, м), 3,83 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,14-4,63 (3H, м), 6,70 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,77 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,48-7,52 (1H, м), 7,64 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 8,10 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 9,22 (1H, шир.с). LRMS (ESI^+) 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-146		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,35-2,06 (6H, м), 2,09-2,18 (2H, м), 2,75-3,14 (4H, м), 3,83 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,12-4,68 (3H, м), 6,70 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,77 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,48-7,52 (1H, м), 7,64 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 8,10 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 9,21 (1H, шир.с). LRMS (ESI^+) 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-147		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,93-2,11 (4H, м), 3,63 (3H, с), 3,66-3,87 (6H, м), 4,35 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,53-6,59 (2H, м), 6,91 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,02 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,06 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,71 (1H, дд, $J=7,3, 1,2$ Гц). LRMS (ESI^+) 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 81

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-148		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,90-2,14 (4H, м), 3,46-3,95 (6H, м), 4,35 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,55-6,61 (2H, м), 6,93 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,02 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,07 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,72 (1H, дд, $J=7,3, 1,2$ Гц), 9,36 (1H, шир.с). LRMS (ESI^+) 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-149		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,91-2,11 (4H, м), 3,20 (3H, с), 3,64-3,85 (6H, м), 4,33 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,35 (2H, с), 6,86 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,00 (2H, дд, $J=5,5, 3,1$ Гц), 7,28-7,32 (2H, м), 7,82 (1H, д, $J=8,6$ Гц). LRMS (ESI^+) 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-150		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,91-2,08 (4H, м), 3,67-3,79 (6H, м), 3,79 (3H, с), 3,84 (3H, с), 4,26 (2H, с), 4,31 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,75 (2H, с), 6,44 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц), 6,47 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 6,83 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 6,95-7,00 (2H, м), 7,20-7,24 (2H, м), 7,28 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,83 (1H, д, $J=7,9$ Гц). LRMS (ESI^+) 564 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-151		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,94-2,12 (4H, м), 3,16 (3H, с), 3,63-3,88 (4H, м), 4,22 (2H, т, $J=4,9$ Гц), 4,29-4,34 (4H, м), 6,96 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,02 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,28 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,42 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,76 (1H, д, $J=1,2$ Гц). LRMS (ESI^+) 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-152		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,94-2,11 (4H, м), 3,64-3,84 (4H, м), 3,87 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,89 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,04 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,24 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,41-7,47 (2H, м), 8,00 (1H, д, $J=3,7$ Гц), 8,23 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 9,72 (1H, шир.с). LRMS (ESI^+) 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-153		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,93-2,12 (4H, м), 3,59 (3H, с), 3,66-3,83 (4H, м), 3,86 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,88 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,03 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,21 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,38-7,43 (2H, м), 8,02 (1H, с), 8,22-8,28 (1H, м). LRMS (ESI^+) 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 82

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-154		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,92-2,12 (4H, м), 3,46 (3H, с), 3,61-3,88 (6H, м), 4,35 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 5,28 (2H, с), 6,54 (1H, т, $J=1,2$ Гц), 6,58 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 6,92 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,02 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,07 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,71

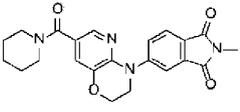
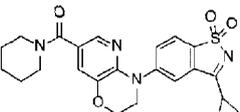
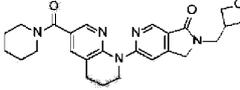
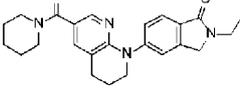
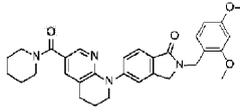
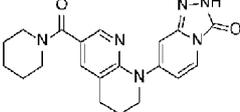
		(1H, дд, J=7,9, 1,2 Гц). LRMS (ESI ⁺) 460 [M+H] ⁺ .
1-155		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,49-1,73 (6H, м), 2,09-2,19 (2H, м), 2,92 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,41-3,75 (4H, м), 3,93 (2H, т, J=6,1 Гц), 7,51 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,60-7,67 (2H, м), 8,02 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,05 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,23 (1H, д, J=8,6 Гц), 10,43 (1H, шир.с). LRMS (ESI ⁺) 390 [M+H] ⁺ .
1-156		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,59 (4H, с), 1,67 (2H, с), 3,45-3,65 (4H, м), 3,75 (2H, т, J=4,2 Гц), 3,92 (3H, с), 4,32 (2H, т, J=4,2 Гц), 6,84 (2H, дт, J=15,3, 6,4 Гц), 6,97 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,44 (2H, т, J=3,0 Гц), 7,78 (1H, т, J=3,3 Гц), 7,90 (1H, с). LRMS (ESI ⁺) 381 [M+H] ⁺ .
1-157		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,43-1,53 (4H, м), 1,55-1,64 (2H, м), 3,35-3,50 (4H, м), 3,81 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,26 (2H, т, J=4,5 Гц), 6,80 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 6,88 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,13 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,39 (2H, дд, J=7,0, 2,1 Гц), 7,76 (2H, дд, J=11,5, 2,4 Гц). LRMS (ESI ⁺) 348 [M+H] ⁺ .
1-158		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,64-1,70 (6H, м), 3,43-3,60 (4H, м), 3,62 (2H, с), 3,70 (2H, т, J=3,6 Гц), 3,72 (3H, с), 4,30 (2H, т, J=4,5 Гц), 6,80 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 6,86 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,95 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,19 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,28 (2H, д, J=8,5 Гц). LRMS (ESI ⁺) 395 [M+H] ⁺ .
1-159		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,57-1,71 (6H, м), 2,65 (2H, т, J=7,9 Гц), 2,95 (2H, т, J=7,9 Гц), 3,45-3,65 (4H, м), 3,69 (3H, с), 3,71 (2H, с), 4,31 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,80 (2H, с), 6,94 (1H, с), 7,16 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,21 (2H, д, J=8,6 Гц). LRMS (ESI ⁺) 409 [M+H] ⁺ .

Таблица 83

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-160		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,58-1,70 (6H, м), 2,95 (3H, с), 3,40-3,68 (4H, м), 3,72 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,29-4,34 (4H, м), 4,55 (1H, т, J=5,8 Гц), 6,81 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 6,86 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,96 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,23 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,35 (2H, д, J=8,6 Гц). LRMS (ESI ⁺) 430 [M+H] ⁺ .

1-161		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,51-1,70 (6H, м), 2,89 (3H, с), 3,14-3,19 (2H, м), 3,29-3,34 (2H, м), 3,39-3,67 (4H, м), 3,70 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,30 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,79-6,84 (2H, м), 6,95 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,19-7,25 (4H, м). LRMS (ESI $^+$) 429 [M+H] $^+$.
1-162		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,59-1,72 (6H, м), 2,83 (3H, с), 3,40-3,65 (4H, м), 3,74 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,23 (2H, с), 4,30 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,83 (1H, дд, $J=8,3, 2,1$ Гц), 6,97 (2H, дд, $J=4,9, 3,1$ Гц), 7,27-7,28 (2H, м), 7,39 (2H, д, $J=8,6$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 415 [M+H] $^+$.
1-163		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,62-1,73 (6H, м), 3,40-3,77 (7H, м), 4,02 (2H, дд, $J=5,5, 3,1$ Гц), 4,40 (2H, дд, $J=5,8, 3,4$ Гц), 7,26 (1H, с), 7,59 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,73 (1H, дд, $J=8,6, 2,4$ Гц), 7,87 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,03 (1H, с), 8,28 (1H, д, $J=8,6$ Гц). LRMS (ESI $^+$): 406 (M+H) $^+$.
1-164		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,54-1,73 (6H, м), 3,27 (3H, с), 3,36-3,80 (4H, м), 4,00 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,42 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,29 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,86 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,98 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 8,02 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$): 443 (M+H) $^+$.
1-165		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,56-1,74 (6H, м), 3,26 (3H, с), 3,38-3,82 (4H, м), 4,00-4,02 (2H, м), 4,41-4,43 (2H, м), 7,30 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,82 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,00 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,07 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$): 443 (M+H) $^+$.

Таблица 84

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-166		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,59-1,76 (6H, м), 3,18 (3H, с), 3,35-3,79 (4H, м), 3,99 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,40 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 7,27 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,71 (1H, дд, $J=8,3, 2,1$ Гц), 7,83 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,86 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,92 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$): 407 (M+H $^+$).
1-167		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,39-1,44 (2H, м), 1,58-1,74 (8H, м), 2,22-2,29 (1H, м), 3,40-3,74 (4H, м), 3,99 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,41 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 7,26 (1H, с), 7,57 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,86 (1H, д, $J=6,1$ Гц), 7,88 (1H, с), 8,05 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$): 453 (M+H $^+$).
1-168		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,44-1,68 (6H, м), 1,90-2,03 (2H, м), 2,86 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,22-3,37 (1H, м), 3,40-3,59 (4H, м), 3,80 (2H, д, $J=7,3$ Гц), 4,07 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,45 (2H, с), 4,66 (2H, дд, $J=7,9, 6,1$ Гц), 7,56 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,96 (1H, с), 8,04 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,65 (1H, д, $J=1,2$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 448 [M+H] $^+$.
1-169		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,17 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,41-1,67 (6H, м), 1,95-2,07 (2H, м), 2,87 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,39-3,60 (6H, м), 3,80 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,45 (2H, с), 7,39-7,45 (2H, м), 7,53 (1H, с), 7,63 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,84 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 405 [M+H] $^+$.
1-170		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,45-1,77 (6H, м), 2,02-2,15 (2H, м), 2,89 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,43-3,67 (4H, м), 3,72-3,89 (8H, м), 4,26 (2H, с), 4,74 (2H, с), 6,41-6,48 (2H, м), 7,18 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,32-7,38 (2H, м), 7,41-7,44 (1H, м), 7,86 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,96 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 527 [M+H] $^+$.
1-171		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,46-1,76 (6H, м), 2,08-2,19 (2H, м), 2,88 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,22-3,76 (4H, м), 3,82 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 6,69 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,78 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,49-7,52 (1H, м), 7,64 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 8,10 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 9,05 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 379 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-172		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,68 (6H, м), 1,97-2,07 (2H, м), 2,87 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,21 (3H, с), 3,38-3,55 (4H, м), 3,82 (2H, т, J=5,8 Гц), 4,52 (2H, с), 4,91 (2H, с), 7,42 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,47 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,58 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,70 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,86 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
1-173		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,67 (6H, м), 1,97-2,08 (2H, м), 2,87 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,37-3,59 (4H, м), 3,85 (2H, т, J=5,4 Гц), 6,48 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,10-7,16 (1H, м), 7,44 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,49 (1H, дд, J=8,8, 2,1 Гц), 7,54 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,88 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,10 (1H, д, J=8,5 Гц), 11,11 (1H, д, J=4,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 389 [M+H] $^+$.
1-174		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,44-1,67 (6H, м), 1,97-2,08 (2H, м), 2,87 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,39-3,57 (7H, м), 3,85 (2H, т, J=5,4 Гц), 6,54 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,40-7,46 (2H, м), 7,49-7,56 (2H, м), 7,86-7,90 (1H, м), 8,13 (1H, д, J=8,5 Гц). LRMS (ESI $^+$) 403 [M+H] $^+$.
1-175		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,91-2,12 (6H, м), 2,78 (3H, д, J=4,8 Гц), 2,85 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,51-3,68 (4H, м), 3,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 7,26 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 7,33 (1H, дд, J=13,0, 2,1 Гц), 7,51 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,61 (1H, т, J=8,5 Гц), 7,98 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,08-8,18 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 433 [M+H] $^+$.
1-176		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,93-2,12 (6H, м), 2,85 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,28 (3H, с), 3,38-3,50 (4H, м), 3,52-3,69 (4H, м), 3,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 7,27 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 7,33 (1H, дд, J=13,3, 1,8 Гц), 7,51 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,61 (1H, т, J=8,5 Гц), 7,98 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,18 (1H, т, J=4,2 Гц). LRMS (ESI $^+$) 477 [M+H] $^+$.
1-177		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,90-2,13 (6H, м), 2,87 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,27-3,35 (1H, м), 3,52-3,68 (4H, м), 3,76-3,87 (4H, м), 4,35-4,45 (4H, м), 4,64-4,71 (2H, м), 7,43 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,48 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,53 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,65 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,91 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 483 [M+H] $^+$.

Таблица 86

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-178		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,94-2,11 (6H, м), 2,88 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,52-3,66 (4H, м), 3,82 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,75-4,90 (6H, м), 5,36-5,49 (1H, м), 7,45 (1H, дд, J=8,2, 2,1 Гц), 7,49 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,61 (1H, с), 7,66 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,93 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 469 [M+H] $^+$.
1-179		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 1,83-2,18 (6H, м), 2,90 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,61-3,91 (12H, м), 4,27 (2H, с), 4,74 (2H, с), 6,39-6,49 (2H, м), 7,16-7,21 (1H, м), 7,32-7,37 (2H, м), 7,43-7,47 (1H, м), 7,86 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,95-7,99 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 563 [M+H] $^+$.
1-180		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,93-2,12 (6H, м), 2,78 (3H, д, J=4,8 Гц), 2,88 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,52-3,71 (4H, м), 3,87 (2H, т, J=5,4 Гц), 5,57 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,86 (1H, дд, J=13,0, 2,1 Гц), 8,03 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,51-8,58 (1H, м), 8,61 (1H, т, J=1,5 Гц). LRMS (ESI $^+$) 434 [M+H] $^+$.
1-181		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,94-2,12 (6H, м), 2,88 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,52-3,67 (4H, м), 3,86 (2H, т, J=5,4 Гц), 6,48 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,11-7,17 (1H, м), 7,46-7,52 (2H, м), 7,55 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,96 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,10 (1H, д, J=9,1 Гц), 11,12 (1H, д, J=4,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.
1-182		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,11 (6H, м), 2,88 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,50 (3H, с), 3,54-3,69 (4H, м), 3,86 (2H, т, J=5,4 Гц), 6,54 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,44 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,48-7,56 (3H, м), 7,96 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,14 (1H, д, J=9,1 Гц). LRMS (ESI $^+$) 439 [M+H] $^+$.
1-183		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,92-2,16 (6H, м), 2,88 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,49-3,76 (4H, м), 4,09 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,74-4,90 (6H, м), 5,34-5,45 (1H, м), 7,63-7,67 (1H, м), 8,03-8,06 (1H, м), 8,14 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,68 (1H, д, J=1,2 Гц). LRMS (ESI $^+$) 470 [M+H] $^+$.

Таблица 87

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-184		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,92-2,09 (4H, м), 2,10-2,19 (2H, м), 2,90 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,67-3,88 (6H, м), 6,70-6,78 (2H, м), 7,52 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,65 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 8,11 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,98 (1H, шир.с). LRMS (ESI ⁺) 415 [M+H] ⁺ .
1-185		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,10 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,90-2,13 (6H, м), 2,87 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,45 (2H, кв., $J=6,9$ Гц), 3,53-3,69 (8H, м), 4,08 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,54 (2H, с), 7,63 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,98 (1H, с), 8,13 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,66 (1H, с). LRMS (ESI ⁺) 486 [M+H] ⁺ .
1-186		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,93-2,14 (6H, м), 2,91 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,29-3,44 (1H, м), 3,66-3,87 (4H, м), 3,93 (2H, д, $J=7,3$ Гц), 4,19 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,38 (2H, с), 4,55 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,80-4,87 (2H, м), 7,51-7,55 (1H, м), 7,91-7,95 (1H, м), 8,12 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,83-8,87 (1H, м). LRMS (ESI ⁺) 484 [M+H] ⁺ .
1-187		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,92-2,09 (4H, м), 3,66-3,77 (4H, м), 3,80 (3H, с), 3,84 (3H, с), 3,95 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,28 (2H, с), 4,37 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,75 (2H, с), 6,44 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 6,47 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,19 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,22 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,37 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,47 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,81 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=7,9$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 565 [M+H] ⁺ .
1-188		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,42-1,69 (6H, м), 1,98-2,10 (2H, м), 2,89 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,36-3,57 (4H, м), 3,71 (3H, с), 3,90 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 7,47-7,51 (1H, м), 7,84 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,88-7,94 (2H, м), 8,16 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 8,33 (1H, с). LRMS (ESI ⁺) 404 [M+H] ⁺ .
1-189		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,93-2,15 (6H, м), 2,90 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,51-3,66 (4H, м), 3,71 (3H, с), 3,91 (2H, т, $J=5,1$ Гц), 7,53-7,59 (1H, м), 7,82-7,86 (1H, м), 7,88-7,94 (1H, м), 7,98-8,03 (1H, м), 8,17 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 8,33 (1H, с). LRMS (ESI ⁺) 440 [M+H] ⁺ .

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-190		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,45-1,67 (6H, м), 2,01-2,11 (2H, м), 2,89 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,39-3,57 (7H, м), 3,93 (2H, т, J=5,4 Гц), 7,49-7,53 (1H, м), 7,89 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,95 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,42 (1H, с), 8,95 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 405 [M+H] $^+$.
1-191		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,97-2,12 (6H, м), 2,90 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,52 (3H, с), 3,56-3,68 (4H, м), 3,94 (2H, т, J=5,4 Гц), 7,58 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,91 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,03 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,43 (1H, с), 8,95 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 441 [M+H] $^+$.
1-192		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,15 (6H, м), 2,92 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,56-3,67 (4H, м), 3,94 (2H, т, J=5,4 Гц), 7,58-7,63 (1H, м), 8,03 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,19 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,32 (1H, с), 9,20 (1H, д, J=2,4 Гц), 12,79 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.
1-193		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,13 (6H, м), 2,90 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,49-3,72 (4H, м), 3,93 (2H, т, J=5,8 Гц), 7,56-7,60 (1H, м), 7,89 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,02 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,11 (1H, с), 8,91 (1H, д, J=2,4 Гц), 12,37 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.
1-194		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,44-1,68 (6H, м), 2,02-2,13 (2H, м), 2,91 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,39-3,58 (4H, м), 3,74 (3H, с), 3,94 (2H, т, J=5,8 Гц), 7,51-7,56 (1H, м), 7,95 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,19 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,36 (1H, с), 9,22 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 405 [M+H] $^+$.
1-195		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,67 (6H, м), 2,03-2,12 (2H, м), 2,91 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,38-3,55 (4H, м), 3,94 (2H, т, J=5,8 Гц), 7,51-7,55 (1H, м), 7,93-7,97 (1H, м), 8,18 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,32 (1H, с), 9,20 (1H, д, J=2,4 Гц), 12,78 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 391 [M+H] $^+$.
1-196		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,87 (3H, т, J=7,6 Гц), 1,41-1,69 (8H, м), 1,96-2,07 (2H, м), 2,87 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,36-3,57 (6H, м), 3,80 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,44 (2H, с), 7,38-7,45 (2H, м), 7,51-7,55 (1H, м), 7,63 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,84 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 419 [M+H] $^+$.

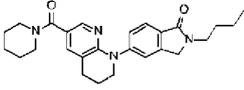
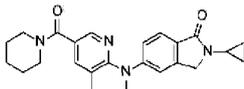
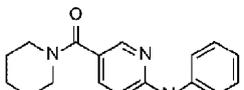
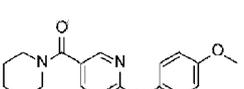
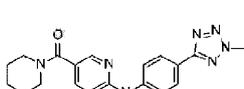
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
	формула	
1-197		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,91 (3H, т, J=7,6 Гц), 1,23-1,36 (2H, м), 1,43-1,66 (8H, м), 1,96-2,08 (2H, м), 2,87 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,39-3,55 (6H, м), 3,80 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,44 (2H, с), 7,39-7,44 (2H, м), 7,53 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,63 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,84 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 433 [M+H] $^+$.
1-198		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,76-0,86 (4H, м), 1,41-1,68 (6H, м), 1,96-2,06 (2H, м), 2,80-2,97 (3H, м), 3,36-3,57 (4H, м), 3,79 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,37 (2H, с), 7,38-7,44 (2H, м), 7,47-7,51 (1H, м), 7,61 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,83 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 417 [M+H] $^+$.
1-199		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,67 (6H, м), 1,94-2,06 (2H, м), 2,85 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,38-3,53 (4H, м), 3,74 (2H, т, J=5,4 Гц), 7,13-7,20 (1H, м), 7,28-7,41 (5H, м), 7,80 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 322 [M+H] $^+$.
1-200		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,65 (6H, м), 1,93-2,04 (2H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,38-3,50 (4H, м), 3,68 (2H, т, J=5,4 Гц), 3,76 (3H, с), 6,90-6,96 (2H, м), 7,17-7,23 (2H, м), 7,30-7,33 (1H, м), 7,77 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 352 [M+H] $^+$.
1-201		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,69 (6H, м), 1,97-2,08 (2H, м), 2,87 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,39-3,56 (4H, м), 3,82 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,43 (3H, с), 7,39-7,44 (1H, м), 7,50-7,56 (2H, м), 7,87 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,99-8,06 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 404 [M+H] $^+$.
1-202		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,86 (3H, т, J=7,6 Гц), 1,41-1,67 (6H, м), 1,69-1,81 (2H, м), 1,95-2,06 (2H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,36-3,65 (4H, м), 3,75-3,86 (4H, м), 6,77 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,91 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,49 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,70 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,99 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 421[M+H] $^+$.
1-203		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,90 (3H, т, J=7,6 Гц), 1,23-1,35 (2H, м), 1,40-1,78 (8H, м), 1,95-2,06 (2H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,36-3,62 (4H, м), 3,75-3,91 (4H, м), 6,77 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 6,91 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,47-7,51 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,99 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 435 [M+H] $^+$.

Таблица 90

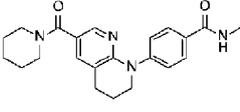
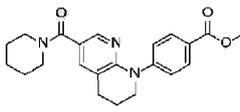
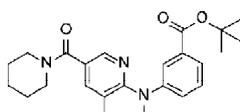
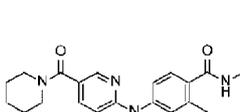
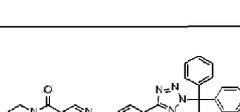
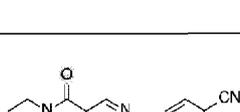
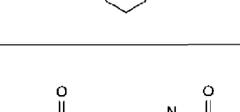
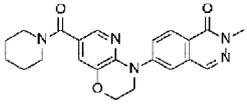
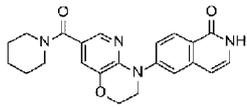
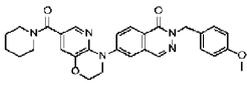
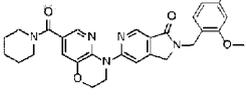
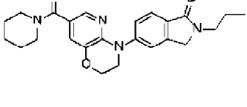
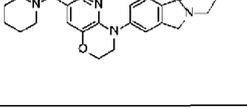
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-204		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,68 (6H, м), 1,94-2,06 (2H, м), 2,78 (3H, д, $J=4,2$ Гц), 2,85 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,36-3,59 (4H, м), 3,79 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 7,37-7,45 (3H, м), 7,77-7,83 (2H, м), 7,85 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,31-8,40 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 379 [M+H] $^+$.
1-205		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 1,48-1,75 (6H, м), 2,06-2,14 (2H, м), 2,89 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,39-3,73 (4H, м), 3,84 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,90 (3H, с), 7,38-7,48 (3H, м), 7,99-8,08 (3H, м). LRMS (ESI $^+$) 380 [M+H] $^+$.
1-206		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 1,51-1,71 (15H, м), 2,06-2,15 (2H, м), 2,89 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,42-3,70 (4H, м), 3,81 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 7,40-7,45 (2H, м), 7,48-7,52 (1H, м), 7,79-7,83 (1H, м), 7,91 (1H, т, $J=1,8$ Гц), 7,97 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 422 [M+H] $^+$.
1-207		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,65 (6H, м), 1,93-2,05 (2H, м), 2,32 (3H, с), 2,74 (3H, д, $J=4,2$ Гц), 2,84 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,37-3,55 (4H, м), 3,73 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 7,13-7,19 (2H, м), 7,31 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,36 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,82 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,11-8,20 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 393 [M+H] $^+$.
1-208		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,66 (6H, м), 1,96-2,07 (2H, м), 2,86 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,39-3,52 (4H, м), 3,81 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 7,07-7,14 (6H, м), 7,39-7,47 (10H, м), 7,49-7,54 (2H, м), 7,85 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,96-8,01 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 632 [M+H] $^+$.
1-209		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,67 (6H, м), 1,94-2,06 (2H, м), 2,85 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,38-3,57 (4H, м), 3,82 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 7,45-7,48 (1H, м), 7,54-7,58 (2H, м), 7,74-7,79 (2H, м), 7,90-7,93 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 347 [M+H] $^+$.
1-210		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,66 (6H, м), 1,98-2,08 (2H, м), 2,82 (3H, д, $J=4,8$ Гц), 2,88 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,38-3,54 (4H, м), 3,86 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 7,43-7,48 (1H, м), 7,86-7,93 (2H, м), 8,00 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 8,62-8,73 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 380 [M+H] $^+$.

Таблица 91

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-211		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,67 (6H, м), 1,94-2,06 (2H, м), 2,84 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,36-3,55 (4H, м), 3,74 (2H, т, J=5,8 Гц), 7,31-7,45 (5H, м), 7,82 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 356 [M+H] $^+$.
1-212		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,38-1,67 (6H, м), 1,91-2,11 (2H, м), 2,73-2,88 (2H, м), 3,38-3,50 (4H, м), 3,54-3,88 (2H, м), 7,30 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,32-7,38 (2H, м), 7,58-7,63 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,79 (1H, д, J=7,3 Гц), 12,58 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 366 [M+H] $^+$.
1-213		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,75-0,89 (4H, м), 1,93-2,11 (6H, м), 2,82-2,98 (3H, м), 3,53-3,66 (4H, м), 3,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 4,37 (2H, с), 7,41 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 7,45-7,51 (2H, м), 7,61 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,91 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 453 [M+H] $^+$.
1-214		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,69 (6H, м), 1,93-2,07 (2H, м), 2,84 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,39-3,55 (4H, м), 3,72 (2H, т, J=5,4 Гц), 7,15-7,24 (2H, м), 7,30-7,38 (3H, м), 7,80 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 340 [M+H] $^+$.
1-215		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,85 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,41-1,64 (6H, м), 1,67-1,80 (2H, м), 3,28-3,58 (4H, м), 3,80 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,93 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,6 Гц), 6,90 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,98 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,21 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,73-7,79 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.
1-216		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,87 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,19-1,32 (2H, м), 1,40-1,62 (6H, м), 1,63-1,74 (2H, м), 3,33-3,57 (4H, м), 3,83 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,92 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,35 (2H, т, J=4,2 Гц), 6,89 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,96 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,19 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,71-7,78 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 437 [M+H] $^+$.

Таблица 92

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-217		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,66 (6H, м), 3,34-3,58 (7H, м), 4,00 (2H, т, J=3,7 Гц), 4,37 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,54 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,17 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,43 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,57 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,64 (1H, дд, J=8,6, 2,4 Гц), 7,72 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,14 (1H, д, J=8,6 Гц).

		LRMS (ESI ⁺) 405 [M+H] ⁺ .
1-218		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,43-1,65 (6H, м), 3,35-3,55 (4H, м), 3,70 (3H, с), 3,98-4,12 (2H, м), 4,39 (2H, т, J=4,5 Гц), 7,22 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,75 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,87 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,01 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 8,18 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,34 (1H, с). LRMS (ESI ⁺) 406 [M+H] ⁺ .
1-219		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,42-1,64 (6H, м), 3,35-3,56 (4H, м), 4,00 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,37 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,48 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,12 (1H, дд, J=7,0, 5,8 Гц), 7,17 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,57 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,62 (1H, дд, J=8,6, 2,4 Гц), 7,72 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,10 (1H, д, J=9,2 Гц), 11,08-11,13 (1H, м). LRMS (ESI ⁺) 391 [M+H] ⁺ .
1-220		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,42-1,73 (6H, м), 3,33-3,87 (7H, м), 4,00 (2H, т, J=4,2 Гц), 4,40 (2H, т, J=4,2 Гц), 5,34 (2H, с), 6,82-6,88 (2H, м), 7,26 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,37-7,43 (2H, м), 7,65 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,79-7,87 (2H, м), 8,10 (1H, с), 8,41 (1H, д, J=9,1 Гц). LRMS (ESI ⁺) 512 [M+H] ⁺ .
1-221		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,47-1,79 (6H, м), 3,31-3,75 (4H, м), 3,80 (3H, с), 3,84 (3H, с), 4,28-4,32 (2H, м), 4,33-4,39 (4H, м), 4,71-4,75 (2H, м), 6,42-6,49 (2H, м), 7,20 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,24-7,28 (1H, м), 7,92 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,20 (1H, с), 8,80 (1H, с). LRMS (ESI ⁺) 530 [M+H] ⁺ .
1-222		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 0,86 (3H, т, J=7,6 Гц), 1,43-1,66 (8H, м), 3,35-3,52 (6H, м), 3,96 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,35 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,44 (2H, с), 7,15 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,51 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,60-7,65 (2H, м), 7,68 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI ⁺) 421 [M+H] ⁺ .
1-223		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 0,90 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,22-1,34 (2H, м), 1,43-1,64 (8H, м), 3,35-3,55 (6H, м), 3,96 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,35 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,44 (2H, с), 7,15 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,50 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,60-7,65 (2H, м), 7,68 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI ⁺) 435 [M+H] ⁺ .

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-224		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,72-0,87 (4H, м), 1,42-1,64 (6H, м), 2,87-2,95 (1H, м), 3,34-3,54 (4H, м), 3,94 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,32-4,39 (4H, м), 7,14 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,50 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,57 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,61 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,67 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 419 [M+H] $^+$.
1-225		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,63 (6H, м), 3,08 (3H, с), 3,36-3,51 (4H, м), 3,95 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,44 (2H, с), 7,11 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,53-7,58 (1H, м), 7,60-7,66 (3H, м). LRMS (ESI $^+$) 393 [M+H] $^+$.
1-226		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,10 (4H, м), 3,48 (3H, с), 3,50-3,69 (4H, м), 4,04 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,38 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,28 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,61 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,71 (1H, дд, $J=8,9, 2,1$ Гц), 7,82 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,08 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,34 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 442 [M+H] $^+$.
1-227		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,74-0,87 (4H, м), 1,95-2,09 (4H, м), 2,90-2,93 (1H, м), 3,51-3,66 (4H, м), 3,95 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,33-4,40 (4H, м), 7,23 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,50 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,56-7,59 (1H, м), 7,62 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 455 [M+H] $^+$.
1-228		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,40-1,65 (6H, м), 2,86 (3H, с), 3,33-3,39 (2H, м), 3,40-3,52 (4H, м), 3,83-3,90 (2H, м), 6,71 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,08-7,15 (1H, м), 7,28-7,38 (5H, м). LRMS (ESI $^+$) 337 [M+H] $^+$.
1-229		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 1,47-1,75 (15H, м), 2,95 (3H, с), 3,38-3,45 (2H, м), 3,45-3,73 (4H, м), 3,92-3,99 (2H, м), 6,88 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,34-7,40 (2H, м), 7,57 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,96-8,01 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 437 [M+H] $^+$.
1-230		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,64 (6H, м), 3,25-3,58 (7H, м), 3,83-3,94 (5H, м), 4,30-4,37 (2H, м), 6,13 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,48 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,19 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,80 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.

Таблица 94

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-231		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,94-2,09 (4H, м), 3,50-3,65 (4H, м), 3,78-3,84 (5H, м), 4,28 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 6,87 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 6,97 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,10 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,34-7,39 (2H, м), 7,90-7,95 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 417 [M+H] $^+$.
1-232		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,40-1,64 (6H, м), 3,35-3,53 (4H, м), 3,89 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,33 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 7,09 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,11-7,17 (1H, м), 7,33-7,43 (4H, м), 7,64 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 324 [M+H] $^+$.
1-233		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,64 (6H, м), 3,34-3,58 (4H, м), 3,96 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,34 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 7,22 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,48-7,51 (2H, м), 7,79 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,41-8,44 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 325 [M+H] $^+$.
1-234		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,64 (6H, м), 3,36-3,51 (4H, м), 3,95 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 7,14 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,40 (1H, дд, $J=8,3, 4,6$ Гц), 7,67 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,81-7,85 (1H, м), 8,31 (1H, дд, $J=4,6, 1,5$ Гц), 8,69 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 325 [M+H] $^+$.
1-235		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 1,44-1,76 (6H, м), 3,33-3,79 (4H, м), 4,24-4,29 (2H, м), 4,33-4,38 (2H, м), 6,92-6,98 (1H, м), 7,24 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,61-7,68 (1H, м), 7,92 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,08 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,35-8,38 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 325 [M+H] $^+$.
1-236		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 1,46-1,72 (6H, м), 3,45-3,66 (4H, м), 3,86-3,89 (2H, м), 4,33-4,37 (2H, м), 7,07-7,12 (2H, м), 7,18 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,28-7,34 (2H, м), 7,80 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 342 [M+H] $^+$.
1-237		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 1,50-1,73 (6H, м), 3,37-3,72 (4H, м), 3,90 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,83-6,89 (1H, м), 7,13-7,18 (2H, м), 7,21 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,30-7,38 (1H, м), 7,84 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 342 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-238		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,49-1,72 (6H, м), 3,40-3,70 (4H, м), 3,86 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 7,14-7,30 (4H, м), 7,34-7,41 (1H, м), 7,79 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-239		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,50-1,66 (6H, м), 3,38-3,72 (4H, м), 3,87 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 7,04-7,10 (1H, м), 7,13-7,22 (2H, м), 7,23-7,30 (1H, м), 7,81 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-240		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,41-1,66 (6H, м), 3,20 (3H, с), 3,34-3,54 (4H, м), 3,98 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,19 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,65-7,70 (2H, м), 7,72 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,85-7,89 (2H, м). LRMS (ESI^+) 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-241		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,40-1,65 (6H, м), 3,35-3,53 (4H, м), 3,96 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,20 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,61-7,66 (2H, м), 7,73 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,76-7,82 (2H, м). LRMS (ESI^+) 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-242		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,43-1,63 (6H, м), 3,34-3,53 (4H, м), 3,96 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,17 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,61-7,67 (2H, м), 7,68-7,72 (3H, м). LRMS (ESI^+) 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-243		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,41-1,63 (6H, м), 3,35-3,50 (4H, м), 3,89 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,33 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,11 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,35-7,42 (2H, м), 7,51-7,56 (2H, м), 7,65 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-244		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,18 (3H, т, $J=7,6$ Гц), 1,42-1,63 (6H, м), 2,59 (2H, кв., $J=7,5$ Гц), 3,38-3,48 (4H, м), 3,86 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,32 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 7,07 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,17-7,22 (2H, м), 7,26-7,31 (2H, м), 7,62 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 96

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-245		^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 1,47-1,70 (6H, м), 3,40-3,70 (4H, м), 3,82 (3H, с), 3,86 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,34 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 6,92-6,97 (2H, м), 7,16 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,23-7,29 (2H, м), 7,80 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-246		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,37 (6H, с), 1,41-1,64 (6H, м), 1,85 (2H, с), 3,37-3,51 (4H, м), 3,87 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,32 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,07 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,26-7,31 (2H, м), 7,48-7,53 (2H, м), 7,62 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-247		^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 1,49-1,71 (12H, м), 3,47-3,64 (4H, м), 3,66 (3H, с), 3,90 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,32 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,19 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,32-7,38 (4H, м), 7,83 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-248		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,27 (6H, с), 1,43-1,63 (6H, м), 3,10 (3H, с), 3,36-3,50 (4H, м), 3,90 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,33 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,02 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,06-7,11 (2H, м), 7,33 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,65 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-249		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,27 (6H, с), 1,40-1,64 (6H, м), 3,14 (3H, с), 3,37-3,49 (4H, м), 3,86 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,33 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,00 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,06 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,26 (1H, дд, $J=8,3, 2,1$ Гц), 7,38 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,60 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
1-250		^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 1,45-1,73 (6H, м), 3,39-3,69 (4H, м), 3,95 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,14-7,19 (6H, м), 7,21 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,29-7,41 (9H, м), 7,45-7,51 (2H, м), 7,83 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,14-8,21 (2H, м). LRMS (ESI^+) 634 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 97

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-251		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,43-1,64 (6H, м), 3,37-3,52 (4H, м), 3,97 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,42 (3H, с), 7,15 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,59-7,64 (2H, м), 7,71 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,01-8,05 (2H, м). LRMS (ESI^+) 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-252		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,44-1,64 (6H, м), 3,38-3,52 (4H, м), 4,00 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,19 (3H, с), 4,37 (2H, т, J=4,3 Гц), 7,18 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,65-7,70 (2H, м), 7,72 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,83-7,88 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 406 [M+H] $^+$.
1-253		^1H ЯМР (400МГц, CDCl $_3$) δ 1,46-1,78 (6H, м), 3,40-3,70 (4H, м), 3,89 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,35 (2H, т, J=4,3 Гц), 7,14 (1H, дт, J=7,0, 1,8 Гц), 7,21 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,25-7,35 (2H, м), 7,39 (1H, т, J=1,8 Гц), 7,83 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 358 [M+H] $^+$.
1-254		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,65 (6H, м), 3,31 (3H, с), 3,35-3,56 (4H, м), 3,99 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,2 Гц), 7,23 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,63 (1H, дд, J=8,8, 2,1 Гц), 7,77 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,84 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,97 (1H, д, J=9,1 Гц). LRMS (ESI $^+$) 436 [M+H] $^+$.
1-255		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,64 (6H, м), 3,21 (3H, с), 3,33-3,56 (4H, м), 3,92 (3H, с), 3,99 (2H, т, J=4,2 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,5 Гц), 7,15-7,21 (2H, м), 7,35 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,72 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,75 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 432 [M+H] $^+$.
1-256		^1H ЯМР (400МГц, CDCl $_3$) δ 1,40-1,72 (6H, м), 3,40-3,70 (4H, м), 4,04 (2H, т, J=4,2 Гц), 4,42 (2H, т, J=4,2 Гц), 7,21-7,28 (1H, м), 7,39 (1H, дд, J=8,5, 4,2 Гц), 7,65 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,84 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,89 (1H, дд, J=9,1, 2,4 Гц), 8,08-8,13 (2H, м), 8,86 (1H, д, J=4,2 Гц). LRMS (ESI $^+$) 375 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-257		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,47-1,78 (6H, м), 3,35-3,75 (4H, м), 4,08 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,43 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 7,24 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,34 (1H, дд, $J=8,6, 4,3$ Гц), 7,79 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,82-7,90 (3H, м), 8,12 (1H, дд, $J=8,3, 1,5$ Гц), 8,86 (1H, дд, $J=4,3, 1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 375 [M+H] $^+$.
1-258		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,49-1,78 (6H, м), 3,30-3,80 (4H, м), 4,09 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,45 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 7,27 (1H, т, $J=2,1$ Гц), 7,84 (2H, дд, $J=12,4, 2,1$ Гц), 8,07 (1H, д, $J=9,1$ Гц), 8,13 (1H, дд, $J=9,1, 2,4$ Гц), 8,78 (2H, дд, $J=9,1, 1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 376 [M+H] $^+$.
1-259		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,37-1,66 (6H, м), 3,35-3,55 (4H, м), 4,06 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,40 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 7,19 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,70-7,75 (2H, м), 7,77 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,91 (1H, дд, $J=8,8, 2,1$ Гц), 8,04 (1H, д, $J=9,1$ Гц), 8,42 (1H, д, $J=5,4$ Гц), 9,20 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 375 [M+H] $^+$.
1-260		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,39-1,65 (6H, м), 3,36-3,53 (4H, м), 4,05 (2H, т, $J=3,6$ Гц), 4,41 (2H, т, $J=3,9$ Гц), 7,17 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,68 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,77 (1H, д, $J=6,1$ Гц), 7,88-8,02 (3H, м), 8,43 (1H, д, $J=5,4$ Гц), 9,23 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 375 [M+H] $^+$.
1-261		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,39-1,65 (6H, м), 3,34-3,61 (4H, м), 3,83 (3H, с), 3,96 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 7,18 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,55-7,60 (2H, м), 7,72 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,91-7,96 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 382 [M+H] $^+$.
1-262		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,38-1,68 (6H, м), 3,34-3,59 (4H, м), 3,85 (3H, с), 3,91-3,98 (2H, м), 4,28-4,41 (2H, м), 7,13 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,52 (1H, т, $J=7,9$ Гц), 7,66 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,68-7,75 (2H, м), 7,95-7,99 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 382 [M+H] $^+$.

Таблица 99

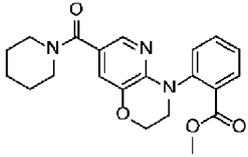
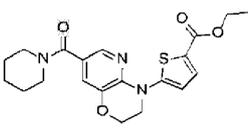
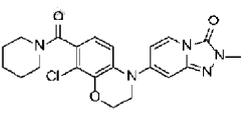
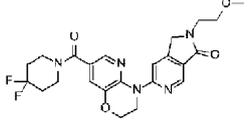
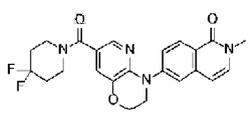
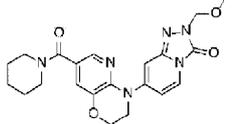
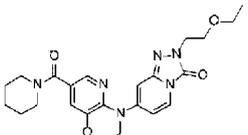
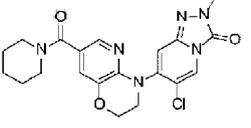
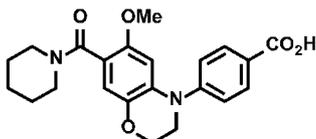
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-263		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,38-1,66 (6H, м), 3,34-3,46 (4H, м), 3,48 (3H, с), 3,77-4,05 (2H, м), 4,24-4,44 (2H, м), 7,07 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,32-7,38 (1H, м), 7,41-7,45 (1H, м), 7,49 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,62-7,68 (1H, м), 7,75 (1H, дд, $J=7,6, 1,5$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 382 [M+H] $^+$.
1-264		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,28 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,40-1,68 (6H, м), 3,24-3,66 (6H, м), 4,15 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,24 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 4,42 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 6,77 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 7,28 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,65 (1H, д, $J=4,3$ Гц), 8,03 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 402 [M+H] $^+$.
1-265		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,34-1,67 (6H, м), 3,09-3,18 (2H, м), 3,47 (3H, с), 3,57 (2H, т, $J=5,2$ Гц), 3,74-3,85 (2H, м), 4,39 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 6,65 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 6,72 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,75 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,01 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,80 (1H, д, $J=7,3$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 428 [M+H] $^+$.
1-266		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,97-2,12 (4H, м), 3,25 (3H, с), 3,46-3,74 (8H, м), 4,27 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,56 (2H, с), 7,38 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,95 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,28 (1H, с), 8,65 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 474 [M+H] $^+$.
1-267		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,10 (4H, м), 3,48 (3H, с), 3,51-3,71 (4H, м), 4,01 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,54 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,26 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,43 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,58 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,64 (1H, дд, $J=8,9, 2,1$ Гц), 7,80 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,14 (1H, д, $J=8,6$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 441 [M+H] $^+$.
1-268		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,09 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,42-1,64 (6H, м), 3,26-3,60 (6H, м), 3,94 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 5,20 (2H, с), 6,88 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,00 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,22 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,75-7,80 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 439 [M+H] $^+$.

Таблица 100

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
1-269		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,04 (3H, т, $J=6,7$ Гц), 1,44-1,65 (6H, м), 3,34-3,57 (6H, м), 3,70 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,93 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 3,98 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,91 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,21 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,74-7,79 (2H, м).

		LRMS (ESI ⁺) 453 [M+H] ⁺ .
1-270		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,42-1,64 (6H, м), 3,36-3,57 (7H, м), 3,75-3,98 (2H, м), 4,31-4,46 (2H, м), 7,16 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,44 (1H, с), 7,68 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,19 (1H, с). LRMS (ESI ⁺) 429 [M+H] ⁺ .

Пример 2-1



4-(6-Метокси-7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)бензойная кислота.

К раствору метил 4-(6-метокси-7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)бензоата (61,9 мг) в метаноле (1,5 мл) добавляли 2 моль/л водный раствор гидроксида натрия (0,45 мл) при комнатной температуре с последующим перемешиванием при 50°C в течение 3 ч. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и к полученному остатку добавляли 1 моль/л водный раствор хлористого водорода для доведения pH до 2. Осажденный таким образом продукт собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (51,9 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,33-1,54 (4H, м), 1,54-1,63 (2H, м), 3,12-3,18 (2H, м), 3,40-3,52 (2H, м), 3,57 (3H, с), 3,75-3,82 (2H, м), 4,18-4,23 (2H, м), 6,67 (2H, с), 7,36 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,91 (2H, д, J=8,6 Гц), 12,60 (1H, шир.с).

LRMS (ESI⁺) 397 [M+H]⁺.

Соединения следующих примеров 2-2 по 2-38 были получены таким же способом, как в Примере 2-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующих таблицах.

Таблица 101

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
2-2		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,33-1,55 (4H, м), 1,55-1,63 (2H, м), 3,13-3,21 (2H, м), 3,45-3,65 (2H, м), 3,74 (3H, с), 3,80 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,31 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,56 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,82 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,32 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,90 (2H, д, J=8,6 Гц), 12,68 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 397 [M+H] $^+$.
2-3		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,38-1,65 (6H, м), 3,17 (2H, т, J=5,5 Гц), 3,45-3,65 (2H, м), 3,78-3,82 (2H, м), 4,30 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,82 (1H, с), 6,99 (1H, с), 7,38 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,95 (2H, д, J=8,6 Гц), 12,77 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 401 [M+H] $^+$.
2-4		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,35-1,65 (6H, м), 3,10-3,20 (2H, м), 3,55-3,62 (2H, м), 3,80-3,85 (2H, м), 4,34-4,42 (2H, м), 6,69 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,02 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,34 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,92 (2H, д, J=8,6 Гц), 12,73 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 401 [M+H] $^+$.
2-5		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,45-1,58 (4H, м), 1,58-1,67 (2H, м), 1,97-2,06 (2H, м), 3,25-3,65 (4H, м), 3,93 (2H, т, J=5,5 Гц), 4,05 (2H, т, J=5,5 Гц), 6,90 (2H, д, J=9,2 Гц), 7,00-7,06 (2H, м), 7,22 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,76 (2H, д, J=9,2 Гц), 12,36 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 381 [M+H] $^+$.
2-6		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,45-1,57 (4H, м), 1,57-1,67 (2H, м), 1,67-1,80 (4H, м), 3,25-3,65 (4H, м), 3,73-3,80 (2H, м), 4,10 (2H, т, J=5,5 Гц), 6,65 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,11 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,15 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,20 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,73 (2H, д, J=8,5 Гц), 12,24 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.

Таблица 102

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
2-7		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,65 (6H, м), 3,35-3,55 (4H, м), 3,80 (2H, т, J=4,8 Гц), 4,28 (2H, т, J=4,8 Гц), 6,79 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 6,86 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,06 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,33 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,91 (2H, д, J=8,5 Гц), 12,77 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 367 [M+H] $^+$.

2-8		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,40-1,70 (6H, м), 1,95-2,12 (2H, м), 3,15-3,70 (4H, м), 3,97-4,09 (2H, м), 4,12-4,22 (2H, м), 7,19 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,38 (1H, с), 7,81 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,99 (1H, с), 12,51 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 382 [M+H] $^+$.
2-9		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,47-1,66 (6H, м), 1,71-1,85 (4H, м), 3,35-3,60 (4H, м), 3,97-4,05 (2H, м), 4,15-4,24 (2H, м), 7,08 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,44 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,82 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,95 (1H, д, J=2,4 Гц), 12,53 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 396 [M+H] $^+$.
2-10		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,93 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,42-1,68 (6H, м), 2,25-2,35 (1H, м), 3,20-3,65 (5H, м), 3,71 (1H, дд, J=12,1, 6,1 Гц), 4,09 (1H, дд, J=12,1, 4,2 Гц), 4,25 (1H, дд, J=15,1, 4,2 Гц), 6,92 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,00-7,06 (2H, м), 7,20 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,76 (2H, д, J=8,5 Гц), 12,36 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
2-11		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,93 (3H, д, J=7,3 Гц), 1,42-1,67 (6H, м), 2,25-2,35 (1H, м), 3,20-3,65 (5H, м), 3,71 (1H, дд, J=12,2, 5,5 Гц), 4,09 (1H, дд, J=12,2, 4,3 Гц), 4,24 (1H, дд, J=15,3, 4,3 Гц), 6,92 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,02 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,04 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,20 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,76 (2H, д, J=8,6 Гц), 12,35 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.

Таблица 103

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
2-12		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,65 (6H, м), 3,40-3,55 (4H, м), 3,81 (3H, с), 3,72-3,85 (2H, м), 4,29 (2H, т, J=4,9 Гц), 6,80 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 6,85-6,90 (2H, м), 6,92 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,10 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,69 (1H, д, J=8,6 Гц), 12,30 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 397 [M+H] $^+$.
2-13		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,94-2,10 (4H, м), 3,52-3,65 (4H, м), 3,77-3,87 (2H, м), 3,81 (3H, с), 4,30 (2H, т, J=4,9 Гц), 6,88 (2H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 6,93 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,97 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,10 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,70 (1H, д, J=8,6 Гц), 12,31 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 433 [M+H] $^+$.

2-14		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2,10-2,18 (2H, м), 3,45-3,60 (2H, м), 3,78-3,85 (2H, м), 3,81 (3H, с), 3,95-4,03 (2H, м), 4,29 (2H, т, $J=4,9$ Гц), 5,60-5,80 (1H, м), 5,80-5,90 (1H, м), 6,84 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 6,88 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 6,91 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,93 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,10 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,69 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 12,37 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
2-15		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,53 (4H, м), 1,56-1,65 (2H, м), 3,13-3,20 (2H, м), 3,35-3,50 (4H, м), 3,95-4,00 (2H, м), 6,97 (2H, с), 7,17 (1H, с), 7,23 (2H, д, $J=9,1$ Гц), 7,87 (2H, д, $J=9,1$ Гц), 12,66 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^-$) 381 [M-H] $^-$.
2-16		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,56 (4H, м), 1,56-1,66 (2H, м), 3,12-3,30 (2H, м), 3,40-3,55 (4H, м), 3,90-4,00 (1H, м), 4,08-4,20 (1H, м), 6,80 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,32 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,49 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,63 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,03 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 13,01 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^-$) 397 [M-H] $^-$.
2-17		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,44-1,55 (4H, м), 1,55-1,65 (2H, м), 3,35-3,50 (4H, м), 3,73-3,82 (2H, м), 4,20-4,28 (2H, м), 6,63 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,34 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,51 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,68 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,04 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 13,08 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^-$) 413 [M-H] $^-$.

Таблица 104

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
2-18		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,66 (6H, м), 2,05-2,12 (2H, м), 2,82-2,90 (2H, м), 3,20-3,45 (2H, м), 3,45-3,65 (2H, м), 3,83-3,95 (2H, м), 6,64 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,28-7,35 (2H, м), 7,54 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,73 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 12,26 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 397 [M+H] $^+$.
2-19		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,45-1,70 (6H, м), 1,90-2,00 (1H, м), 2,30-2,45 (1H, м), 2,95-3,06 (1H, м), 3,09-3,20 (1H, м), 3,25-3,45 (3H, м), 3,50-3,75 (2H, м), 4,14-4,25 (1H, м), 6,69 (2H, д, $J=9,1$ Гц), 7,40 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,62 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,67 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,76 (2H, д, $J=9,1$ Гц), 12,36 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 413 [M+H] $^+$.

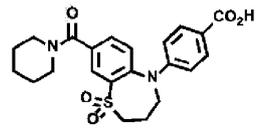
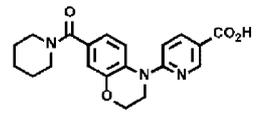
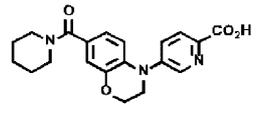
2-20		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,45-1,70 (6H, м), 2,00-2,17 (2H, м), 3,25-4,00 (8H, м), 6,71 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,55 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,71-7,83 (3H, м), 7,95 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 12,31 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 429 [M+H] $^+$.
2-21		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,39-1,65 (6H, м), 3,18-3,61 (4H, м), 4,09 (2H, т, $J=3,9$ Гц), 4,27 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 6,86 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 6,90 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,28 (1H, д., $J=9,1$ Гц), 7,50 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,07 (1H, дд, $J=8,8, 2,1$ Гц), 8,76 (1H, д, $J=2,4$ Гц). (COOH пик отсутствует) LRMS (ESI $^+$) 368 [M+H] $^+$.
2-22		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,53 (4H, м), 1,56-1,64 (2H, м), 3,28-3,54 (4H, мшир.с), 3,84 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,29 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 6,80 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 6,88 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,06-7,12 (1H, м), 7,75 (1H, дд, $J=8,6, 2,4$ Гц), 7,98 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,60 (1H, д, $J=2,4$ Гц). (COOH пик отсутствует) LRMS (ESI $^+$) 368 [M+H] $^+$.

Таблица 105

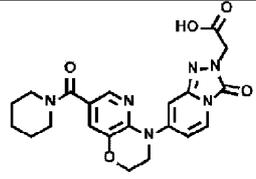
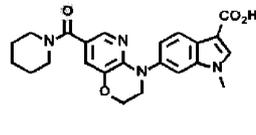
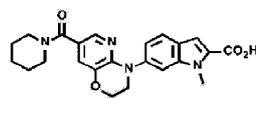
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
2-23		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,44-1,64 (6H, м), 3,27-3,55 (4H, м), 3,94 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,62 (2H, с), 6,89 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,00 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,21 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,76-7,80 (2H, м), 13,20 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 439 [M+H] $^+$.
2-24		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,65 (6H, м), 3,40-3,50 (4H, м), 3,82 (3H, с), 3,92-4,02 (2H, м), 4,38 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,09 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,21-7,27 (1H, м), 7,53 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,61 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,97 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,04 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 12,02 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
2-25		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,65 (6H, м), 3,39-3,55 (4H, м), 3,95-4,03 (5H, м), 4,38 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,11 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,18-7,23 (2H, м), 7,54 (1H, с), 7,61-7,66 (2H, м), 12,86 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.

Таблица 106

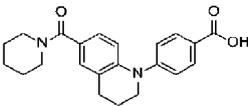
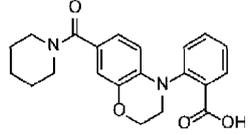
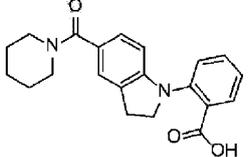
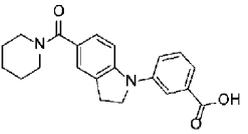
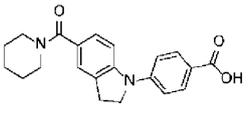
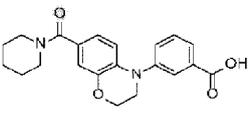
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
2-26		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,55 (4H, м), 1,57-1,66 (2H, м), 1,91-2,01 (2H, м), 2,78 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,39-3,53 (4H, м), 3,67 (2H, т, J=6,1 Гц), 6,93 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,02 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,14 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,31 (2H, д, J=9,2 Гц), 7,89 (2H, д, J=8,6 Гц), 12,67 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 365 [M+H] $^+$.
2-27		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,39-1,65 (6H, м), 3,38-3,47 (4H, м), 3,62-3,72 (2H, м), 4,29 (2H, т, J=4,6 Гц), 6,18 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,67 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 6,78 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,36-7,46 (2H, м), 7,64 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,82 (1H, д, J=7,9 Гц), 12,94 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 367 [M+H] $^+$.
2-28		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,67 (6H, м), 3,11 (2H, т, J=8,6 Гц), 3,40-3,52 (4H, м), 3,95 (2H, т, J=8,6 Гц), 6,32 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,00 (1H, дд, J=8,6, 1,2 Гц), 7,16 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,25 (1H, тд, J=7,3, 1,2 Гц), 7,44 (1H, дд, J=7,9, 1,2 Гц), 7,56 (1H, тд, J=7,3, 1,8 Гц), 7,75 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 12,87 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 351 [M+H] $^+$.

Таблица 107

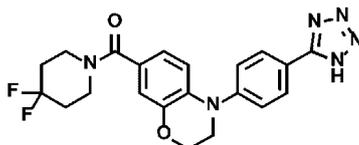
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
2-29		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,67 (6H, м), 3,14 (2H, т, J=8,6 Гц), 3,41-3,54 (4H, м), 4,03 (2H, т, J=8,6 Гц), 7,08 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,14 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,23 (1H, с), 7,45-7,58 (3H, м), 7,79 (1H, с), 13,07 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 351 [M+H] $^+$.
2-30		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,68 (6H, м), 3,15 (2H, т, J=8,6 Гц), 3,40-3,55 (4H, м), 4,06 (2H, т, J=8,6 Гц), 7,16 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,25 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,28 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,32 (2H, д, J=9,2 Гц), 7,92 (2H, д, J=8,6 Гц), 12,56 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 351 [M+H] $^+$.
2-31		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,52 (4H, м), 1,55-1,63 (2H, м), 3,38-3,48 (4H, м), 3,75 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,28 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,75 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 6,80-6,84 (2H, м), 7,48-7,55 (2H, м), 7,65-7,69 (1H, м), 7,79 (1H, д, J=1,8 Гц), 13,11 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 367 [M+H] $^+$.

2-32		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,51 (4H, м), 1,54-1,63 (2H, м), 3,37-3,48 (4H, м), 3,55 (2H, с), 3,69 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,27 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,72 (2H, с), 6,80 (1H, с), 7,21-7,24 (2H, м), 7,28 (2H, д, J=8,6 Гц), 12,26 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 381 [M+H] $^+$.
2-33		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,51 (4H, м), 1,54-1,63 (2H, м), 2,54 (2H, т, J=7,6 Гц), 2,81 (2H, т, J=7,6 Гц), 3,38-3,48 (4H, м), 3,67 (2H, т, J=4,2 Гц), 4,27 (2H, т, J=4,2 Гц), 6,67 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,72 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 6,79 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,19 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,26 (2H, д, J=8,5 Гц), 12,13 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
2-34		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,69 (6H, м), 1,94-2,07 (2H, м), 2,85 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,22-3,60 (4H, м), 3,81 (2H, т, J=5,4 Гц), 7,37-7,53 (3H, м), 7,85-7,97 (3H, м), 12,58-12,92 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 366 [M+H] $^+$.

Таблица 108

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
2-35		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,94-2,07 (4H, м), 3,51-3,63 (4H, м), 3,79 (2H, т, J=4,2 Гц), 4,28 (2H, т, J=4,2 Гц), 6,86 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 6,96 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,07 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,31-7,36 (2H, м), 7,89-7,93 (2H, м), 12,59-12,92 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 403 [M+H] $^+$.
2-36		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,40-1,64 (6H, м), 3,39-3,48 (4H, м), 3,77-3,89 (2H, м), 4,27 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,92 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,09-7,22 (3H, м), 7,48 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,57 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц). LRMS (ESI $^+$) 368 [M+H] $^+$.
2-37		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,26-1,70 (12H, м), 3,00-3,65 (4H, м), 3,85 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,31 (2H, т, J=4,3 Гц), 7,05 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,17-7,22 (2H, м), 7,32-7,37 (2H, м), 7,62 (1H, д, J=1,8 Гц). (COOH пик отсутствует) LRMS (ESI $^+$) 410 [M+H] $^+$.
2-38		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,36-1,68 (6H, м), 3,09-3,67 (4H, м), 3,92-4,00 (2H, м), 4,32-4,40 (2H, м), 7,15 (1H, с), 7,67 (1H, с), 7,85 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,95 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,60 (1H, с). (COOH пик отсутствует) LRMS (ESI $^+$) 369 [M+H] $^+$.

Пример 3-1



(4-(4-(1H-Тетразол-5-ил)фенил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метанон.

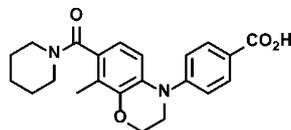
К раствору (4,4-дифторпиперидин-1-ил)(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)метанона (56,5 мг) в толуоле (2 мл) добавляли 5-(4-бромфенил)-1H-тетразол (67,6 мг), бис(три-трет-бутилфосфин)палладия (0) (10,5 мг) и трет-бутоксид натрия (58,0 мг) при комнатной температуре с последующим перемешиванием при нагревании при 100°C в течение 3 ч. Полученную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и к полученному реакционному раствору добавляли 6 моль/л водный раствор

хлористого водорода для доведения pH до 4. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=9:1) с получением указанного в заголовке соединения (22,0 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,85-2,10 (4H, м), 3,40-3,90 (7H, м), 4,05-4,20 (2H, м), 6,65-7,05 (5H, м), 7,75-7,90 (2H, м).

LRMS (ESI) 425 [M-H]⁻.

Пример 4-1



4-(8-Метил-7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)бензойная кислота.

К раствору трет-бутил 4-(8-метил-7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)бензоата (30,1 мг) в дихлорметане (1,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (23,9 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 1,30-1,45 (2H, м), 1,47-1,62 (4H, м), 2,03 (3H, с), 3,30-3,63 (4H, м), 3,74-3,81 (2H, м), 4,29 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,55 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 6,94 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,26-7,31 (2H, м), 7,85-7,91 (2H, м), 12,61 (1H, с).

LRMS (ESI⁺) 381 [M+H]⁺.

Соединения следующих примеров 4-2 по 4-21 были получены таким же способом, как в Примере 4-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующих таблицах.

Таблица 109

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
4-2		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,40-1,65 (6H, м), 3,27-3,56 (4H, м), 3,96 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 7,17 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,52-7,57 (2H, м), 7,71 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,89-7,93 (2H, м), 12,71 (1H, шир.с). LRMS (ESI ⁺) 368 [M+H] ⁺ .
4-3		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,40-1,63 (6H, м), 3,40-3,47 (2H, м), 3,51-3,57 (2H, м), 3,81 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 7,03 (1H, с), 7,32 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,91 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 8,15 (1H, с). (COOH пик отсутствует) LRMS (ESI) 366 [M-H] ⁻ .
4-4		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,41-1,65 (6H, м), 3,42-3,59 (4H, м), 3,81 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,43 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,04 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,37 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,44 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,94 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 12,79 (1H, шир.с). LRMS (ESI ⁺) 368 [M+H] ⁺ .

Таблица 110

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
4-5		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 1,96-2,08 (4H, м), 3,52-3,65 (4H, м), 3,96 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 7,25 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,51-7,56 (2H, м), 7,79 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,89-7,94 (2H, м), 12,74 (1H, с). LRMS (ESI ⁺) 404 [M+H] ⁺ .

4-6		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 1,64-1,73 (2H, м), 2,01-2,14 (2H, м), 3,45-3,60 (2H, м), 3,82 (2H, т, $J=11,3$ Гц), 3,97 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,0$ Гц), 7,17 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,55 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,73 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,92 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 12,76 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 404 [M+H] $^+$.
4-7		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 1,43-1,94 (4H, м), 3,00-3,58 (3H, м), 3,84 (1H, с), 3,96 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,75 (1H, д, $J=47,1$ Гц), 7,16 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,53 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,72 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,91 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 12,77 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 386 [M+H] $^+$.
4-8		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 1,42-1,97 (4H, м), 3,00-3,58 (3H, м), 3,72-4,03 (3H, м), 4,35 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,75 (1H, д, $J=47,7$ Гц), 7,16 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,88-7,94 (2H, м), 7,72 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,90-7,92 (2H, м), 12,77 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 386 [M+H] $^+$.
4-9		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 2,10-2,18 (2H, м), 3,42-3,65 (2H, м), 3,93-4,04 (4H, м), 4,35 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 5,62-5,76 (1H, м), 5,80-5,88 (1H, м), 7,20 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,54 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,76 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,91 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 12,76 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 366 [M+H] $^+$.
4-10		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 3,40-3,56 (8H, м), 3,90 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,29 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,16 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,46-7,51 (2H, м), 7,70 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,83-7,88 (2H, м). (COOH пик отсутствует) LRMS (ESI $^+$) 370 [M+H] $^+$.

Таблица 111

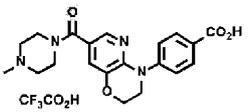
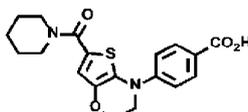
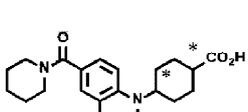
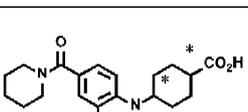
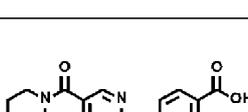
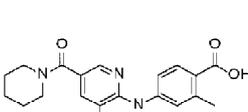
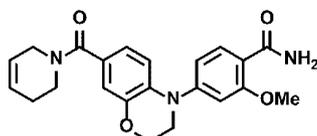
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
4-11		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 2,77 (3H, c), 2,91-3,64 (8H, м), 3,97 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,3 Гц), 7,25 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,53-7,59 (2H, м), 7,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,90-7,96 (2H, м), 9,83 (1H, c), 12,75 (1H, c). LRMS (ESI $^+$) 383 [M-CF $_3$ COO] $^+$.
4-12		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,45-1,65 (6H, м), 3,55-3,62 (4H, м), 3,83 (2H, т, J=4,0 Гц), 4,30 (2H, т, J=4,3 Гц), 7,05 (1H, c), 7,38-7,43 (2H, м), 7,89-7,94 (2H, м). (COOH пик отсутствует) LRMS (ESI $^+$) 373 [M+H] $^+$.
4-13		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 1,40-1,67 (12H, м), 2,06-2,16 (2H, м), 2,56-2,62 (1H, м), 3,19 (2H, т, J=4,2 Гц), 3,34-3,56 (4H, м), 3,62-3,72 (1H, м), 4,10 (2H, т, J=4,5 Гц), 6,67 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,75-6,84 (2H, м), 12,18 (1H, c). LRMS (ESI $^+$) 373 [M+H] $^+$.
4-14		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 1,41-1,63 (10H, м), 1,64-1,77 (2H, м), 1,91-2,02 (2H, м), 2,13-2,23 (1H, м), 3,25 (2H, т, J=4,2 Гц), 3,30-3,53 (4H, м), 3,60-3,70 (1H, м), 4,11 (2H, т, J=4,2 Гц), 6,67 (1H, c), 6,80 (2H, c), 12,07 (1H, c). LRMS (ESI $^+$) 373 [M+H] $^+$.
4-15		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,65 (6H, м), 3,42-3,58 (4H, м), 3,81 (3H, c), 3,98 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,3 Гц), 7,07 (1H, дд, J=8,3, 2,1 Гц), 7,17 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,20 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,69 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,74 (1H, д, J=1,8 Гц), 12,35 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 398 [M+H] $^+$.

Таблица 112

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
4-16		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,66 (6H, м), 2,54 (3H, c), 3,41-3,62 (4H, м), 3,94 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,34 (2H, т, J=4,6 Гц), 7,16 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,32-7,39 (2H, м), 7,72 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,85 (1H, д, J=7,9 Гц), 12,60 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 382 [M+H] $^+$.

4-17		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,67 (6H, м), 3,41-3,65 (4H, м), 3,97 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,35 (2H, т, J=4,3 Гц), 7,20 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,50 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,65 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,76 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,85 (1H, д, J=8,6 Гц), 13,12 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 402 [M+H] $^+$.
4-18		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,64 (6H, м), 2,17 (3H, с), 3,37-3,53 (4H, м), 3,60-4,05 (2H, м), 4,30-4,48 (2H, м), 7,10 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,39 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,60 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,82 (1H, дд, J=8,3, 2,1 Гц), 7,87 (1H, д, J=1,8 Гц), 12,89 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 382 [M+H] $^+$.
4-19		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,44-1,54 (4H, м), 1,55-1,63 (2H, м), 3,37-3,50 (4H, м), 3,94 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,35 (2H, т, J=4,3 Гц), 7,12 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,48 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,67 (2H, дд, J=6,4, 1,5 Гц), 7,70 (1H, дт, J=7,7, 1,4 Гц), 7,94 (1H, т, J=1,8 Гц), 13,01 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 368 [M+H] $^+$.
4-20		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,67 (6H, м), 1,96-2,08 (2H, м), 2,86 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,39-3,57 (4H, м), 3,78 (2H, т, J=5,4 Гц), 7,38 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,48 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,54-7,60 (1H, м), 7,70-7,75 (1H, м), 7,81-7,87 (2H, м), 13,04 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 366 [M+H] $^+$.
4-21		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,65 (6H, м), 2,89 (3H, с), 3,35-3,52 (6H, м), 3,89-3,94 (2H, м), 6,79 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,39 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,42-7,47 (2H, м), 7,85-7,90 (2H, м), 12,67 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 381 [M+H] $^+$.

Пример 5-1



2-Метокси-4-(7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)бензамид.

Смесь 2-метокси-4-(7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)бензойной кислоты (50,0 мг) и тионилхлорида (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и к полученному остатку добавляли тетрагидрофуран (1 мл) и затем добавляли 7 моль/л метанольный раствор (2 мл) аммиака при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, полученное вещество концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (11,2 мг).

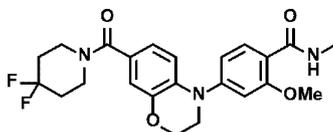
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,17-2,27 (2H, м), 3,50-3,75 (2H, м), 3,79 (2H, т, J=4,3 Гц), 3,92 (3H, с), 4,00-4,25 (2H, м), 4,32 (2H, т, J=4,3 Гц), 5,60-5,80 (2H, м), 5,83-5,91 (1H, м), 6,83-6,94 (3H, м), 7,01 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,14 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,62 (1H, шир.с), 8,20 (1H, д, J=8,5 Гц).

Соединения следующих примеров 5-2 по 5-3 были получены таким же способом, как в Примере 5-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующих таблицах.

Таблица 113

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
5-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,94-2,10 (4H, м), 3,65-3,80 (4H, м), 3,79 (2H, т, $J=4,9$ Гц), 3,93 (3H, с), 4,33 (2H, т, $J=4,9$ Гц), 5,73 (1H, шир.с), 6,85 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,86-6,93 (2H, м), 7,00 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,13 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,62 (1H, шир.с), 8,21 (1H, д, $J=8,6$ Гц). LRMS (ESI^+) 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
5-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,16-2,28 (2H, м), 3,10 (3H, д, $J=4,3$ Гц), 3,50-3,75 (2H, м), 3,78 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 3,91 (3H, с), 4,00-4,25 (2H, м), 4,32 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 5,55-5,80 (1H, м), 5,84-5,91 (1H, м), 6,83 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,85-6,92 (2H, м), 7,01 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,10 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,70-7,78 (1H, м), 8,21 (1H, д, $J=8,6$ Гц). LRMS (ESI^+) 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 6-1



4-(7-(4,4-Дифторпиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)-2-метокси-N-метилбензамид.

К суспензии, в тетрагидрофуране (0,5 мл), 4-(7-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)-2-метоксибензойной кислоты (30,0 мг) и 2 моль/л раствора метиламина в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат (32,0 мг) и диизопропилэтиламин (24,0 мкл) при комнатной температуре с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:метанол=20:1) с получением указанного в заголовке соединения (12,8 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,94-2,08 (4H, м), 3,01 (3H, д, $J=4,8$ Гц), 3,68-3,80 (4H, м), 3,78 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 3,92 (3H, с), 4,33 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 6,83 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,87 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 6,90 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 6,99 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,09 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,68-7,75 (1H, м), 8,22 (1H, д, $J=8,5$ Гц).
LRMS (ESI^+) 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединения следующих примеров 6-2 по 6-22 были получены таким же способом, как в Примере 6-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующих таблицах.

Таблица 114

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
6-2		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,39-1,66 (6H, м), 3,27-3,62 (4H, м), 4,07 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,27 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 6,86 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 6,89 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,28 (1H, д, $J=9,1$ Гц), 7,34 (1H, с), 7,49 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,93 (1H, с), 8,08 (1H, дд, $J=9,1, 2,4$ Гц), 8,77 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-3		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,40-1,66 (6H, м), 3,29-3,58 (4H, м), 3,83 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,29 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 6,79 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 6,87 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,05 (1H, д., $J=7,9$ Гц), 7,48-7,54 (1H, м), 7,80 (1H, дд, $J=8,8, 2,7$ Гц), 7,94-8,02 (2H, м), 8,54 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 367 [M+H] $^+$.
6-4		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,39-1,67 (6H, м), 3,34-3,61 (4H, м), 3,94 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,34 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,18 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,33 (1H, дд, $J=8,6, 2,4$ Гц), 7,41 (1H, дд, $J=13,4, 1,8$ Гц), 7,55 (2H, шир.с), 7,67 (1H, т, $J=8,9$ Гц), 7,74 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 385 [M+H] $^+$.
6-5		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,39-1,66 (6H, м), 2,77 (3H, д, $J=4,3$ Гц), 3,34-3,58 (4H, м), 3,94 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,34 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,17 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,33 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,42 (1H, дд, $J=13,1, 2,1$ Гц), 7,63 (1H, т, $J=8,9$ Гц), 7,73 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,05-8,16 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 399 [M+H] $^+$.

Таблица 115

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
6-6		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,64 (6H, м), 3,26-3,62 (4H, м), 3,93 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,42 (2H, с), 6,88 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,97 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,21 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,24-7,31 (1H, м), 7,47-7,53 (1H, м), 7,74-7,79 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 438 [M+H] $^+$.
6-7		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,38-1,66 (6H, м), 2,59 (3H, д, $J=4,3$ Гц), 3,22-3,65 (4H, м), 3,93 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,44 (2H, с), 6,88 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,21 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,75-7,80 (2H, м), 7,92 (1H, кв., $J=4,5$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 452 [M+H] $^+$.
6-8		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,64 (6H, м), 2,83 (3H, с), 3,03 (3H, с), 3,27-3,58 (4H, м), 3,94 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,79 (2H, с), 6,86 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,97 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,21 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,75-7,79 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 466 [M+H] $^+$.

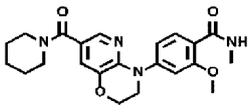
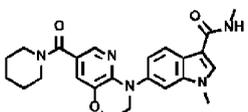
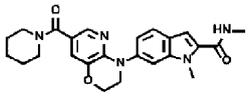
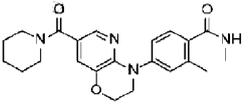
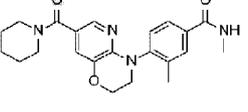
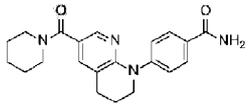
6-9		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,20-1,30 (2H, м), 1,42-1,56 (2H, м), 1,56-1,65 (2H, м), 2,73-2,89 (3H, м), 3,38-3,55 (4H, м), 3,88 (3H, с), 3,96 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 7,08 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,16 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,21 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,72 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,79 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 8,06-8,12 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 411 [M+H] $^+$.
6-10		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,67 (6H, м), 2,77 (3H, д, $J=4,9$ Гц), 3,40-3,50 (4H, м), 3,79 (3H, с), 3,95 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,0$ Гц), 7,08 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,18 (1H, дд, $J=8,6, 1,2$ Гц), 7,48 (1H, с), 7,61 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,80-7,86 (1H, м), 7,90 (1H, с), 8,10 (1H, д, $J=8,6$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 434 [M+H] $^+$.
6-11		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,65 (6H, м), 2,79 (3H, д, $J=4,3$ Гц), 3,34-3,57 (4H, м), 3,92-4,04 (5H, м), 4,40 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,05 (1H, с), 7,14-7,21 (2H, м), 7,52-7,61 (2H, м), 7,65 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,43-8,51 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 434 [M+H] $^+$.

Таблица 116

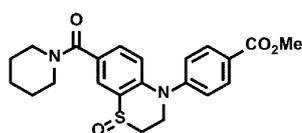
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
6-12		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,66 (6H, м), 2,34 (3H, с), 2,74 (3H, д, $J=4,9$ Гц), 3,40-3,58 (4H, м), 3,85-3,95 (2H, м), 4,29-4,39 (2H, м), 7,12 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,24-7,29 (2H, м), 7,33 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,66 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,11-8,19 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
6-13		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,63 (6H, м), 2,16 (3H, с), 2,79 (3H, д, $J=4,9$ Гц), 3,39-3,52 (4H, м), 3,56-4,00 (2H, м), 4,31-4,45 (2H, м), 7,09 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,35 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,59 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,69 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 8,37-8,45 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
6-14		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,68 (6H, м), 1,94-2,06 (2H, м), 2,85 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,38-3,56 (4H, м), 3,79 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 7,23-7,31 (1H, м), 7,36-7,43 (3H, м), 7,80-7,95 (4H, м). LRMS (ESI $^+$) 365 [M+H] $^+$.

6-15		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,68 (6H, м), 1,95-2,06 (2H, м), 2,85 (2H, т, J=6,1 Гц), 2,98 (6H, с), 3,36-3,56 (4H, м), 3,78 (2H, т, J=5,4 Гц), 7,35-7,44 (5H, м), 7,85 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 393 [M+H] $^+$.
6-16		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,36-1,63 (10H, м), 1,66-1,84 (4H, м), 2,00-2,10 (1H, м), 2,55 (3H, д, J=4,9 Гц), 3,26 (2H, т, J=4,3 Гц), 3,58-3,68 (4H, м), 3,61-3,66 (1H, м), 4,11 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,67 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,76-6,84 (2H, м), 7,63-7,72 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 386 [M+H] $^+$.
6-17		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,63 (6H, м), 3,36-3,52 (4H, м), 3,94 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,34 (2H, т, J=4,3 Гц), 7,14 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,26 (1H, с), 7,45-7,51 (2H, м), 7,69 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,82-7,93 (3H, м). LRMS (ESI $^+$) 367 [M+H] $^+$.
6-18		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,64 (6H, м), 2,77 (3H, д, J=4,9 Гц), 3,36-3,52 (4H, м), 3,94 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,34 (2H, т, J=4,3 Гц), 7,14 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,46-7,51 (2H, м), 7,69 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,79-7,84 (2H, м), 8,35 (1H, кв., J=4,9 Гц). LRMS (ESI $^+$) 381 [M+H] $^+$.

Таблица 117

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
6-19		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,65 (6H, м), 2,97 (6H, с), 3,37-3,50 (4H, м), 3,93 (2H, т, J=4,0 Гц), 4,34 (2H, т, J=4,0 Гц), 7,13 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,41 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,47 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,67-7,70 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
6-20		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,36-1,65 (12H, м), 3,38-3,49 (4H, м), 3,87 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,32 (2H, т, J=4,2 Гц), 6,86-6,95 (2H, м), 7,08 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,29-7,36 (4H, м), 7,64 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 409 [M+H] $^+$.
6-21		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,64 (6H, м), 3,34-3,53 (4H, м), 4,00 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,38 (2H, т, J=4,3 Гц), 7,19 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,50-7,55 (1H, м), 7,72 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,95 (1H, дд, J=8,6, 2,4 Гц), 7,98-8,05 (2H, м), 8,80 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 368 [M+H] $^+$.
6-22		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,40-1,64 (6H, м), 2,81 (3H, д, J=4,9 Гц), 3,37-3,51 (4H, м), 4,00 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,38 (2H, т, J=4,3 Гц), 7,19 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,72 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,95 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 8,01 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,63-8,69 (1H, м), 8,80 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 382 [M+H] $^+$.

Пример 7-1



Метил 4-(1-Оксид-7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]тиазин-4-ил)бензоат
К раствору метил 4-(7-пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]тиазин-4-ил)бензоата (90 мг) в дихлорметане (1,2 мл) добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (56,0 мг) при 0°C. Полученный

реакционный раствор нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (88,1 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,53-1,64 (4H, м), 1,64-1,73 (2H, м), 2,90-3,00 (1H, м), 3,19-3,27 (1H, м), 3,43-3,67 (4H, м), 3,87-3,94 (1H, м), 3,95 (3H, с), 4,38-4,48 (1H, м), 6,80 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,31 (1H, дд, $J=8,6, 2,4$ Гц), 7,37 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,74 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,13 (2H, д, $J=8,6$ Гц).

LRMS (ESI^+) 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединения следующих примеров 7-2 по 7-10 были получены таким же способом, как в Примере 7-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующих таблицах.

Таблица 118

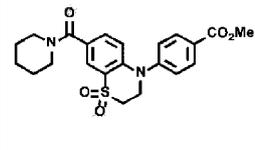
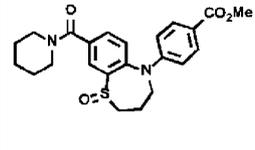
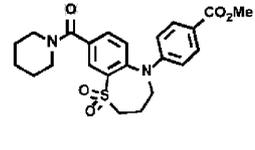
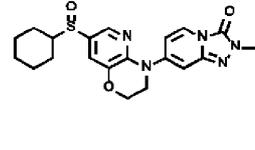
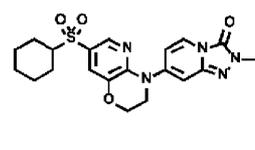
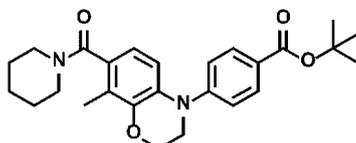
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
7-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,54-1,65 (4H, м), 1,65-1,74 (2H, м), 3,46-3,53 (2H, м), 3,53-3,70 (4H, м), 3,95 (3H, с), 4,28-4,35 (2H, м), 6,65 (1H, д, $J=9,2$ Гц), 7,30-7,38 (3H, м), 7,90 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,14 (2H, д, $J=8,6$ Гц). LRMS (ESI^+) 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,57-1,76 (6H, м), 2,00-2,12 (1H, м), 2,45-2,57 (1H, м), 2,94-3,03 (1H, м), 3,10-3,20 (1H, м), 3,33-3,50 (3H, м), 3,67-3,82 (2H, м), 3,87 (3H, с), 4,08-4,17 (1H, м), 6,66 (2H, д, $J=9,1$ Гц), 7,29 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,61 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,89 (2H, д, $J=9,1$ Гц), 7,91 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 119

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
7-4		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,52-1,78 (6H, м), 2,25-2,36 (2H, м), 3,27-3,35 (2H, м), 3,37-3,48 (2H, м), 3,65-3,80 (2H, м), 3,86 (3H, с), 3,83-3,95 (2H, м), 6,72 (2H, д, $J=9,1$ Гц), 7,44 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,70 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,90 (2H, д, $J=9,1$ Гц), 8,18 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7-5		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,17-1,38 (4H, м), 1,39-1,52 (1H, м), 1,63-1,72 (1H, м), 1,75-1,94 (3H, м), 1,96-2,04 (1H, м), 2,57-2,67 (1H, м), 3,65 (3H, с), 3,93 (2H, дд, $J=6,1, 3,7$ Гц), 4,42-4,47 (2H, м), 6,68 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,96 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,46 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,70 (1H, дд, $J=7,9, 1,2$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7-6		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,07-1,30 (3H, м), 1,33-1,46 (2H, м), 1,64-1,72 (1H, м), 1,83-1,92 (2H, м), 2,06-2,15 (2H, м), 2,83-2,92 (1H, м), 3,66 (3H, с), 3,96 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,45 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 6,72-6,75 (1H, м), 6,91 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,51 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,71 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,22 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
7-7		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,16-1,37 (4H, м), 1,39-1,52 (1H, м), 1,63-1,95 (4H, м), 1,99-2,08 (1H, м), 2,10-2,21 (2H, м), 2,56-2,67 (1H, м), 2,94 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,64 (3H, с), 3,85 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 6,71-6,76 (2H, м), 7,65 (1H, дд, $J=7,3, 1,2$ Гц), 7,67-7,70 (1H, м), 8,08 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7-8		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,08-1,30 (3H, м), 1,33-1,46 (2H, м), 1,64-1,74 (1H, м), 1,83-1,93 (2H, м), 2,06-2,21 (4H, м), 2,86 (1H, tt, $J=12,2, 3,1$ Гц), 2,94 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,65 (3H, с), 3,87 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 6,68 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 6,79 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,66-7,72 (2H, м), 8,39 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7-9		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,14-1,35 (4H, м), 1,38-1,51 (1H, м), 1,63-1,76 (2H, м), 1,78-1,95 (2H, м), 2,00-2,10 (1H, м), 2,57-2,67 (1H, м), 3,21 (3H, с), 3,93-4,05 (2H, м), 4,35-4,46 (4H, м), 7,39-7,44 (2H, м), 7,55 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,83 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,87 (1H, д, $J=8,6$ Гц). LRMS (ESI^+) 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7-10		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,06-1,30 (3H, м), 1,32-1,45 (2H, м), 1,63-1,72 (1H, м), 1,82-1,91 (2H, м), 2,06-2,14 (2H, м), 2,85 (1H, tt, $J=12,2, 3,7$ Гц), 3,21 (3H, с), 4,01 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,38-4,45 (4H, м), 7,41 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,45 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,55 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,14 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 8-1



трет-Бутил 4-(8-метил-7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)бензоат
К раствору 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)-8-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-карбонической кислоты (29,1 мг) в N,N-диметилформамиде (0,8 мл) добавляли пиперидин (8,6 мкл) и диизо-пропилэтиламин (29,4 мкл). К полученному реакционному раствору добавляли 1-[бис(диметил-амино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат (32,9 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Полученный реакционный раствор очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол:вода=5:95 до 65:35 до 90:10 до 100:0) с получением указанного в заголовке соединения (31,9 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,41-1,70 (15H, м), 2,17 (3H, с), 3,25 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,67-3,81 (4H, м), 4,24-4,37 (2H, м), 6,60 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 6,95 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,17-7,23 (2H, м), 7,91-7,96 (2H, м).
LRMS (ESI^+) 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединения следующих примеров 8-2 по 8-231 были получены таким же способом, как в Примере 8-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующих таблицах.

Таблица 121

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,44-1,72 (15H, м), 3,36-3,70 (4H, м), 3,94 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 7,22 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,41-7,46 (2H, м), 7,84 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,99-8,03 (2H, м). LRMS (ESI ⁺) 424 [M+H] ⁺ .
8-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,47-1,71 (15H, м), 3,51-3,58 (2H, м), 3,67-3,73 (2H, м), 3,79 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 7,17-7,19 (1H, м), 7,21-7,28 (2H, м), 7,96-8,01 (2H, м), 8,29 (1H, с). LRMS (ESI ⁺) 424 [M+H] ⁺ .
8-4		^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,42-1,64 (15H, м), 3,42-3,57 (4H, м), 3,80 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,44 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,04 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,35-7,39 (2H, м), 7,43 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,88-7,92 (2H, м). LRMS (ESI ⁺) 424 [M+H] ⁺ .
8-5		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,59 (9H, с), 1,94-2,08 (4H, м), 3,68-3,80 (4H, м), 3,96 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,38 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,21-7,25 (1H, м), 7,42-7,46 (2H, м), 7,85 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,00-8,04 (2H, м). LRMS (ESI ⁺) 460 [M+H] ⁺ .
8-6		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,59 (9H, с), 1,78-1,87 (2H, м), 2,00-2,14 (2H, м), 3,56-3,85 (4H, м), 3,95 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,38 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 7,21-7,31 (1H, м), 7,42-7,46 (2H, м), 7,86 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,00-8,04 (2H, м). LRMS (ESI ⁺) 460 [M+H] ⁺ .
8-7		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,39-2,11 (13H, м), 3,02-3,75 (3H, м), 3,84-4,01 (3H, м), 4,37 (2H, т, $J=4,0$ Гц), 4,51-4,84 (1H, м), 7,25 (1H, с), 7,44 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,86 (1H, с), 8,01 (2H, д, $J=7,9$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 442 [M+H] ⁺ .

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-8		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,41-2,07 (13H, м), 3,17-4,04 (6H, м), 4,37 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,52-4,82 (1H, м), 7,25 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,41-7,46 (2H, м), 7,86 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,99-8,04 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 442 [M+H] $^+$.
8-9		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,59 (9H, с), 2,16-2,29 (2H, м), 3,47-3,84 (2H, м), 3,95 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,01-4,19 (2H, м), 4,37 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 5,58-5,90 (2H, м), 7,21-7,32 (1H, м), 7,42-7,46 (2H, м), 7,87 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,99-8,03 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 422 [M+H] $^+$.
8-10		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,59 (9H, с), 3,47-3,81 (8H, м), 3,95 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,38 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,23 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,41-7,45 (2H, м), 7,84 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,99-8,04 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 426 [M+H] $^+$.
8-11		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,59 (9H, с), 2,32 (3H, с), 2,34-2,50 (4H, м), 3,50-3,78 (4H, м), 3,95 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 7,23 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,41-7,46 (2H, м), 7,85 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,99-8,03 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 439 [M+H] $^+$.
8-12		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,41-1,78 (21H, м), 2,21-2,30 (2H, м), 2,56-2,61 (1H, м), 3,27 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 3,42-3,68 (5H, м), 4,17 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 6,67 (1H, д, $J=9,1$ Гц), 6,86 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 6,93 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 429 [M+H] $^+$.
8-13		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,39-1,80 (19H, м), 1,85-1,93 (2H, м), 2,06-2,21 (3H, м), 3,28 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 3,42-3,68 (5H, м), 4,19 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 6,67 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 6,87 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,93 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 429 [M+H] $^+$.

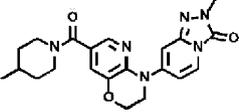
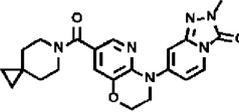
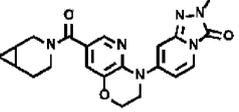
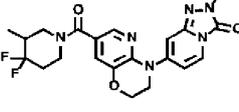
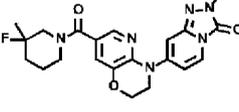
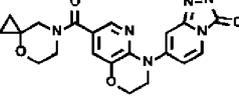
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-14		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 1,05-1,19 (1H, м), 1,31-1,50 (8H, м), 1,55-1,81 (7H, м), 3,26 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 3,42 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,57-3,66 (1H, м), 4,11 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 6,67 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,76 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 6,81 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 329 [M+H] $^+$.
8-15		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 1,28 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,41-1,64 (6H, м), 3,32-3,58 (4H, м), 3,83-3,95 (4H, м), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,91 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,21 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,73-7,79 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 409 [M+H] $^+$.
8-16		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 1,28 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 2,20-2,28 (2H, м), 3,88 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 3,94 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 3,98-4,06 (2H, м), 4,28-4,41 (4H, м), 6,93-6,97 (2H, м), 7,36 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,75-7,79 (1H, м), 8,00 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 381 [M+H] $^+$.
8-17		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 1,28 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,43-1,61 (8H, м), 1,64-1,75 (2H, м), 3,27-3,39 (2H, м), 3,50 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,87 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 3,93 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,90 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,19 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,73-7,78 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 437 [M+H] $^+$.
8-18		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 1,16 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,40-1,65 (6H, м), 3,35-3,59 (6H, м), 3,96 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,45 (2H, с), 7,15 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,51 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,63 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,68 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-19		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,28 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,75-1,88 (4H, м), 3,38-3,51 (4H, м), 3,88 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 3,93 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,92 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,97 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,34 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,76 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,95 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-20		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,74-1,89 (4H, м), 3,38-3,54 (7H, м), 3,93 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,89 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,34 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,95 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 381 [M+H] $^+$.
8-21		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,17 (3H, д, $J=7,3$ Гц), 1,27-1,73 (6H, м), 2,90-3,04 (1H, м), 3,49 (3H, с), 3,77-4,05 (3H, м), 4,25-4,47 (3H, м), 6,88 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,19 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,73-7,77 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 409 [M+H] $^+$.
8-22		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,73-1,32 (3H, м), 1,40-1,95 (3H, м), 1,99-2,12 (1H, м), 3,34-3,63 (5H, м), 3,93 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,01-4,16 (1H, м), 4,29-4,42 (2H, м), 6,89 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,31 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,85-7,97 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
8-23		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,95 (4H, м), 2,87-3,27 (1H, м), 3,38-3,60 (4H, м), 3,69-4,24 (4H, м), 4,37 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,75 (1H, д, $J=47,7$ Гц), 6,89 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,20 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,78 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 413 [M+H] $^+$.
8-24		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,63-1,74 (2H, м), 2,02-2,16 (2H, м), 3,40-3,64 (5H, м), 3,71-3,90 (2H, м), 3,94 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,91 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,99 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,21 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,79 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 431 [M+H] $^+$.
8-25		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2,35-2,52 (2H, м), 3,49 (3H, с), 3,61-4,09 (6H, м), 4,37 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,92 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,97 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,37 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,76 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,98 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 417 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-26		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,10 (4H, м), 3,49 (3H, с), 3,51-3,69 (4H, м), 3,93 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,90 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,30 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,76 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 7,85 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 431 [M+H] $^+$.
8-27		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,40-1,99 (4H, м), 2,93-3,28 (1H, м), 3,39-3,58 (4H, м), 3,68-4,24 (4H, м), 4,37 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,75 (1H, д, $J=47,1$ Гц), 6,89 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,20 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,78 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 413 [M+H] $^+$.
8-28		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,17 (3H, д, $J=7,3$ Гц), 1,27-1,76 (6H, м), 2,83-3,11 (1H, м), 3,49 (3H, с), 3,68-4,06 (3H, м), 4,15-4,58 (3H, м), 6,88 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,19 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,73-7,77 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 409 [M+H] $^+$.
8-29		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,73-1,29 (3H, м), 1,42-1,93 (3H, м), 1,99-2,11 (1H, м), 3,34-3,64 (5H, м), 3,93 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,02-4,15 (1H, м), 4,31-4,41 (2H, м), 6,89 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,31 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,85-7,96 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
8-30		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,50 (3H, с), 3,95 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,27-5,02 (6H, м), 6,92-6,97 (2H, м), 7,43 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,78 (1H, дд, $J=6,7, 1,2$ Гц), 8,08 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 403 [M+H] $^+$.
8-31		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,66-0,99 (3H, м), 1,06-1,20 (1H, м), 1,33-1,47 (1H, м), 1,48-1,69 (2H, м), 1,71-1,81 (1H, м), 2,56-3,07 (2H, м), 3,49 (3H, с), 3,51-3,76 (1H, м), 3,85-4,00 (2H, м), 4,04-4,40 (3H, м), 6,88 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,99 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,20 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,77 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 409 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-32		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,91-1,06 (3H, м), 1,37-1,53 (1H, м), 1,88-2,04 (1H, м), 2,09-2,30 (1H, м), 2,91-3,15 (1H, м), 3,35-3,64 (6H, м), 3,93 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,89 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,95-7,01 (1H, м), 7,31-7,37 (1H, м), 7,75 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,92-7,98 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
8-33		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,26-1,51 (2H, м), 1,55-1,95 (2H, м), 2,63-3,74 (8H, м), 3,93 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,78-5,03 (1H, м), 6,88 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,18-7,28 (1H, м), 7,70-7,87 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 411 [M+H] $^+$.
8-34		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,75-0,93 (3H, м), 1,07-1,20 (1H, м), 1,32-1,47 (1H, м), 1,48-1,83 (3H, м), 2,59-3,12 (2H, м), 3,42-3,77 (4H, м), 3,85-4,00 (2H, м), 4,04-4,45 (3H, м), 6,88 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,99 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,20 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,73-7,79 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 409 [M+H] $^+$.
8-35		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,92-1,07 (3H, м), 1,38-1,55 (1H, м), 1,86-2,04 (1H, м), 2,10-2,29 (1H, м), 2,93-3,15 (1H, м), 3,34-3,63 (6H, м), 3,93 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,90 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,95-7,00 (1H, м), 7,32-7,36 (1H, м), 7,75 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,92-7,97 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
8-36		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,36-2,03 (4H, м), 2,52-2,68 (1H, м), 2,74-3,18 (2H, м), 3,49 (3H, с), 3,52-4,04 (7H, м), 4,12-4,44 (2H, м), 6,89 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,23 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,72-7,83 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 453 [M+H] $^+$.
8-37		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,49 (3H, с), 3,51-3,60 (1H, м), 3,65 (3H, с), 3,91-3,98 (2H, м), 4,02-4,27 (2H, м), 4,30-4,46 (3H, м), 4,49-4,62 (1H, м), 6,91-6,98 (2H, м), 7,36 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,76 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 8,01 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-38		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,30-1,51 (2H, м), 1,56-1,94 (2H, м), 2,92-3,75 (8H, м), 3,93 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,77-5,02 (1H, м), 6,88 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,17-7,29 (1H, м), 7,71-7,84 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 411 [M+H] $^+$.
8-39		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,23-1,63 (6H, м), 2,01-2,30 (2H, м), 2,68-2,89 (1H, м), 3,05-3,54 (5H, м), 3,87-3,98 (2H, м), 4,14-4,44 (3H, м), 6,87 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,18 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,72-7,77 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
8-40		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,29-1,39 (2H, м), 2,03-2,14 (2H, м), 2,30-2,39 (1H, м), 2,41-2,58 (1H, м), 3,49 (3H, с), 3,59-3,73 (4H, м), 3,92 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,88 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,33 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,87 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-41		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,63-1,03 (7H, м), 1,49-1,64 (2H, м), 1,72-1,81 (1H, м), 2,09-2,70 (2H, м), 3,44-3,78 (4H, м), 3,93 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,28-4,48 (3H, м), 6,89 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,99 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,20 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,73-7,79 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.
8-42		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,04-0,55 (4H, м), 1,38-1,49 (2H, м), 1,53-1,66 (2H, м), 3,09-3,68 (7H, м), 3,93 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,88 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,14-7,22 (1H, м), 7,71-7,81 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
8-43		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,68-0,97 (3H, м), 1,00-1,47 (5H, м), 1,53-1,71 (1H, м), 1,77-1,88 (1H, м), 2,41-3,09 (2H, м), 3,38-3,77 (4H, м), 3,87-4,00 (2H, м), 4,12-4,42 (3H, м), 6,88 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,20 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,77 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-44		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,90 (3H, д, J=6,1 Гц), 0,96-1,12 (2H, м), 1,50-1,71 (3H, м), 2,62-3,10 (2H, м), 3,49 (3H, с), 3,59-4,02 (3H, м), 4,15-4,45 (3H, м), 6,88 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,98 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,21 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,75 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,77 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 409 [M+H] $^+$.
8-45		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,29-0,36 (4H, м), 1,28-1,39 (4H, м), 3,36-3,63 (7H, м), 3,93 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,6 Гц), 6,88 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,98 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,23 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,75 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,80 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
8-46		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,03-0,33 (1H, м), 0,53-0,69 (1H, м), 0,88-1,20 (2H, м), 1,58-1,71 (1H, м), 1,89-2,00 (1H, м), 3,00-3,14 (1H, м), 3,49 (3H, с), 3,51-3,89 (3H, м), 3,93 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,88 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,98 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,19 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,73-7,79 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-47		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 1,14-1,75 (4H, м), 1,84-2,10 (2H, м), 2,73-3,17 (2H, м), 3,64 (3H, с), 3,84-3,94 (3H, м), 4,29-4,68 (3H, м), 6,64 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,99 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,29 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,68 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,92 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 445 [M+H] $^+$.
8-48		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 0,79-1,17 (4H, м), 1,75-2,24 (3H, м), 2,94-3,13 (1H, м), 3,29-3,42 (1H, м), 3,65 (3H, с), 3,73-4,60 (6H, м), 6,66 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,96 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,24-7,28 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,89 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.
8-49		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,39-0,76 (4H, м), 3,43-3,70 (9H, м), 3,93 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,90 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,98 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,20-7,27 (1H, м), 7,75 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,78-7,85 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-50		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,57 (3H, д, J=22,0 Гц), 3,50 (3H, с), 3,94 (2H, т, J=4,3 Гц), 3,99-4,22 (2H, м), 4,25-4,64 (4H, м), 6,93-6,97 (2H, м), 7,40 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,77 (1H, дд, J=7,0, 1,5 Гц), 8,04 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 399 [M+H] $^+$.
8-51		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,37-1,64 (2H, м), 1,66-2,02 (2H, м), 2,08-2,38 (2H, м), 2,73-3,37 (2H, м), 3,49 (3H, с), 3,55-4,02 (3H, м), 4,06-4,47 (5H, м), 6,90 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,99 (1H, дд, J=7,3, 1,8 Гц), 7,16-7,34 (1H, м), 7,72-7,88 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 437 [M+H] $^+$.
8-52		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,38-1,48 (2H, м), 1,82 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,25-3,47 (2H, м), 3,49 (3H, с), 3,58-3,84 (2H, м), 3,94 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,03-4,45 (6H, м), 6,89 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,00 (1H, дд, J=7,6, 1,5 Гц), 7,23 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,72-7,83 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 437 [M+H] $^+$.
8-53		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,65 (6H, м), 3,38-3,59 (7H, м), 3,79 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,45 (2H, т, J=4,6 Гц), 6,66 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,79 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,08 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,43 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,81 (1H, д, J=7,3 Гц). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
8-54		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,30-0,41 (0,3H, м), 0,52-0,59 (0,7H, м), 0,61-0,71 (0,7H, м), 0,77-0,91 (0,3H, м), 1,17-1,39 (2,0H, м), 1,44-1,67 (1,0H, м), 1,69-1,90 (2,0H, м), 2,44-2,57 (0,7H, м), 2,68-2,76 (0,7H, м), 2,87-3,02 (0,6H, м), 3,49 (3,0H, с), 3,89-4,05 (3,0H, м), 4,30-4,41 (2,0H, м), 6,88 (1,0H, с), 6,98 (1,0H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,23 (0,3H, с), 7,41 (0,7H, д, J=1,8 Гц), 7,75 (1,0H, д, J=7,3 Гц), 7,79 (0,3H, с), 8,01 (0,7H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-55		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,10 (3H, т, J=7,0 Гц), 2,94 (3H, шир.с), 3,24-3,46 (2H, м), 3,50 (3H, с), 3,94 (2H, т, J=4,2 Гц), 4,37 (2H, т, J=4,5 Гц), 6,90 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,99 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,24 (1H, шир.с), 7,74-7,85 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 369[M+H] $^+$.

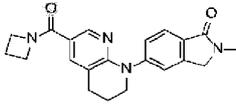
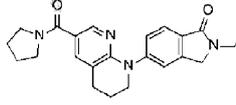
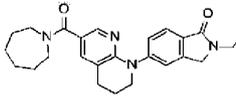
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-56		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,37-2,04 (10H, м), 3,50 (3H, с), 3,95 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,08 (1H, шир.с), 4,38 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,54 (1H, шир.с), 6,91 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,00 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,27 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,76 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,87 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 421[M+H] $^+$.
8-57		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2,01-2,10 (2H, м), 2,22-2,31 (2H, м), 3,46 (3H, с), 3,97 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,05 (2H, т, $J=7,9$ Гц), 4,22 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=7,6$ Гц), 6,45 (1H, дд, $J=7,9, 2,4$ Гц), 6,69 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,56 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,66 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,25 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 381 [M+H] $^+$.
8-58		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,76-1,92 (4H, м), 2,02-2,12 (2H, м), 3,42-3,53 (7H, м), 3,95 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,21 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 6,44 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 6,63 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,55 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,65 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,19 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
8-59		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,46-1,65 (6H, м), 1,67-1,75 (2H, м), 2,03-2,11 (2H, м), 3,39 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,45 (3H, с), 3,54 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,95 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,21 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 6,46 (1H, дд, $J=7,9, 2,4$ Гц), 6,61 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,42 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,65 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,04 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.
8-60		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,68-1,01 (3H, м), 1,10-1,26 (1H, м), 1,38-1,50 (1H, м), 1,53-1,84 (3H, м), 2,02-2,11 (2H, м), 2,72-3,12 (2H, м), 3,42-3,69 (4H, м), 3,96 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,15-4,37 (3H, м), 6,47 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 6,63 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,41 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,65 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,03 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.

Таблица 131

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-60		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,68-1,01 (3H, м), 1,10-1,26 (1H, м), 1,38-1,50 (1H, м), 1,53-1,84 (3H, м), 2,02-2,11 (2H, м), 2,72-3,12 (2H, м), 3,42-3,69 (4H, м), 3,96 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,15-4,37 (3H, м), 6,47 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 6,63 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,41 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,65 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,03 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.
8-61		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,66-1,02 (3H, м), 1,09-1,26 (1H, м), 1,35-1,84 (4H, м), 2,01-2,13 (2H, м), 2,71-3,14 (2H, м), 3,40-3,66 (4H, м), 3,92-3,99 (2H, м), 4,15-4,36 (3H, м), 6,47 (1H, дд, $J=7,9, 2,4$ Гц), 6,63 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,41 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,65 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,03 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.
8-62		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,45-1,96 (4H, м), 2,01-2,12 (2H, м), 2,92-3,17 (1H, м), 3,42-3,84 (5H, м), 3,93-4,27 (5H, м), 4,79 (1H, д, $J=46,0$ Гц), 6,49 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 6,64 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,39 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,66 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 8,03 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.
8-63		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,46-1,97 (4H, м), 2,00-2,13 (2H, м), 2,86-3,17 (1H, м), 3,42-3,84 (5H, м), 3,89-4,27 (5H, м), 4,79 (1H, д, $J=47,2$ Гц), 6,48 (1H, дд, $J=7,9, 2,4$ Гц), 6,64 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,39 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,65 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,03 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.
8-64		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,99-2,14 (6H, м), 3,38-3,84 (7H, м), 3,96 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,22 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 6,48 (1H, дд, $J=7,9, 2,4$ Гц), 6,64 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,51 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,66 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,10 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 445 [M+H] $^+$.
8-65		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 1,35-2,06 (6H, м), 2,69-3,14 (2H, м), 3,64 (3H, с), 3,90 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,15-4,72 (5H, м), 6,64 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,97 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,25 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,68 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.

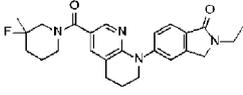
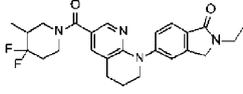
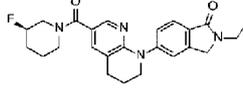
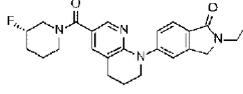
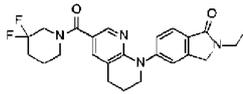
Таблица 132

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-66		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 1,34-2,08 (6H, м), 2,72-3,14 (2H, м), 3,64 (3H, с), 3,90 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,13-4,71 (5H, м), 6,64 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,97 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,25 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,68 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.
8-67		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 1,46-1,97 (10H, м), 3,25-3,73 (7H, м), 3,91 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,41 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,64 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,99 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,25 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,69 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 435 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-68		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,26 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,07-2,15 (2H, м), 2,29-2,38 (2H, м), 2,91 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,67 (2H, кв., J=7,3 Гц), 3,84 (2H, т, J=5,5 Гц), 4,14-4,37 (4H, м), 4,38 (2H, с), 7,37 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,44 (1H, с), 7,72 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,86 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,15 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI ⁺) 377 [M+H] ⁺ .
8-69		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,26 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,82-2,00 (4H, м), 2,07-2,15 (2H, м), 2,90 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,49-3,65 (4H, м), 3,68 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,84 (2H, т, J=5,5 Гц), 4,38 (2H, с), 7,37 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,45 (1H, с), 7,59 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,85 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,14 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI ⁺) 391 [M+H] ⁺ .
8-70		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,26 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,51-1,72 (6H, м), 1,76-1,87 (2H, м), 2,06-2,14 (2H, м), 2,90 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,44-3,71 (6H, м), 3,84 (2H, т, J=5,5 Гц), 4,37 (2H, с), 7,36 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,41-7,43 (1H, м), 7,45 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,84 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,99 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI ⁺) 419 [M+H] ⁺ .

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-71		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,53-1,70 (8H, м), 1,79-1,89 (2H, м), 2,06-2,15 (2H, м), 2,90 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,40-3,63 (4H, м), 3,67 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,84 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,37 (2H, с), 7,36 (1H, дд, $J=7,9$, 1,8 Гц), 7,40 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,45 (1H, с), 7,84 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,99 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 433 [M+H] $^+$.
8-72		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 2,07-2,16 (2H, м), 2,91 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,60-3,74 (10H, м), 3,84 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,38 (2H, с), 7,36 (1H, дд, $J=8,6$, 1,8 Гц), 7,44 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,46 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,86 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,99 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-73		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 2,07-2,17 (2H, м), 2,32 (3H, с), 2,37-2,54 (4H, м), 2,91 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,58-3,74 (6H, м), 3,84 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,38 (2H, с), 7,36 (1H, дд, $J=7,9$, 1,8 Гц), 7,43-7,48 (2H, м), 7,85 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,99 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 420 [M+H] $^+$.
8-74		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 2,08-2,16 (4H, м), 2,92 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,46-3,53 (2H, м), 3,57-3,72 (8H, м), 3,85 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,38 (2H, с), 7,37 (1H, дд, $J=7,9$, 1,8 Гц), 7,44 (1H, с), 7,46 (2H, д, $J=1,8$ Гц), 7,86 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,99 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 448 [M+H] $^+$.
8-75		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 2,07-2,15 (2H, м), 2,17-2,26 (2H, м), 2,91 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,55-3,76 (4H, м), 3,84 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,03-4,16 (2H, м), 4,38 (2H, с), 5,58-5,77 (1H, м), 5,83-5,90 (1H, м), 7,37 (1H, дд, $J=1,8$, 1,5 Гц), 7,45 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,48 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,85 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,01 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 403 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-76		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 2,08-2,16 (2H, м), 2,88-2,95 (4H, м), 3,68 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,75-3,94 (4H, м), 4,39 (2H, с), 4,73-4,84 (2H, м), 7,02-7,22 (4H, м), 7,38 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,46 (1H, с), 7,51 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,86 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,07 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 453 [M+H] $^+$.
8-77		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,27 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 2,09-2,18 (2H, м), 2,93 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,68 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,86 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,39 (2H, с), 4,87-5,05 (4H, м), 7,12-7,20 (1H, м), 7,23-7,36 (3H, м), 7,40 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,48 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,60-7,64 (1H, м), 7,87 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,24 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 439 [M+H] $^+$.
8-78		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,24 (3H, д, $J=7,3$ Гц), 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,38-1,56 (2H, м), 1,62-1,75 (4H, м), 2,06-2,15 (2H, м), 2,90 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,96-3,07 (1H, м), 3,67 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,84 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,99-4,19 (1H, м), 4,37 (2H, с), 4,50-4,69 (1H, м), 7,36 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,42 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,45 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,84 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,97 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 419 [M+H] $^+$.
8-79		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,24 (3H, д, $J=7,3$ Гц), 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,37-1,57 (2H, м), 1,63-1,74 (4H, м), 2,06-2,15 (2H, м), 2,90 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,96-3,08 (1H, м), 3,67 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,84 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,01-4,18 (1H, м), 4,38 (2H, с), 4,51-4,67 (1H, м), 7,36 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,40-7,43 (1H, м), 7,45 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,85 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,97 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 419 [M+H] $^+$.
8-80		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,96 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 1,07-1,22 (2H, м), 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,61-1,74 (3H, м), 2,06-2,15 (2H, м), 2,67-3,06 (4H, м), 3,67 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,84 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,94-4,87 (4H, м), 7,36 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,43-7,46 (2H, м), 7,85 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,98 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 419 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-81		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,29-1,41 (3H, м), 1,50-1,69 (2H, м), 1,82-1,97 (1H, м), 1,98-2,07 (1H, м), 2,07-2,15 (2H, м), 2,82-3,15 (4H, м), 3,67 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,84 (2H, дд, $J=6,1, 4,9$ Гц), 3,91-4,61 (4H, м), 7,37 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,45 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,47 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,85 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,01 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 437 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
8-82		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,02 (3H, д, $J=6,1$ Гц), 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,75-2,20 (5H, м), 2,91 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 2,96-3,10 (1H, м), 3,26-3,38 (1H, м), 3,67 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,85 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,94-4,31 (2H, м), 4,38 (2H, с), 7,37 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,43-7,48 (2H, м), 7,86 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,99 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 455 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
8-83		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,78-2,05 (4H, м), 2,07-2,15 (2H, м), 2,91 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,22-3,37 (1H, м), 3,45-3,63 (1H, м), 3,67 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,79-3,99 (4H, м), 4,38 (2H, с), 4,56-4,79 (1H, м), 7,36 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,43-7,48 (2H, м), 7,85 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,01 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 423 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
8-84		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,76-2,05 (4H, м), 2,07-2,15 (2H, м), 2,91 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,23-3,37 (1H, м), 3,44-3,63 (1H, м), 3,67 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,80-4,00 (4H, м), 4,38 (2H, с), 4,56-4,77 (1H, м), 7,36 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,44-7,48 (2H, м), 7,85 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,01 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 423 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
8-85		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,78-1,88 (2H, м), 2,00-2,17 (4H, м), 2,91 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,57-3,72 (4H, м), 3,74-3,88 (4H, м), 4,38 (2H, с), 7,37 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,43-7,47 (2H, м), 7,86 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,00 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 441 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-86		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,77-1,96 (4H, м), 2,07-2,16 (2H, м), 2,91 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,57-3,81 (6H, м), 3,84 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,38 (2H, с), 4,80-4,99 (1H, м), 7,37 (1H, дд, $J=7,9$, 1,8 Гц), 7,43-7,47 (2H, м), 7,85 (1H, л, $J=8,5$ Гц), 7,99 (1H, л, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-87		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,41-1,57 (2H, м), 1,76-1,85 (1H, м), 2,06-2,16 (3H, м), 2,21-2,37 (1H, м), 2,83-3,01 (4H, м), 3,67 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,84 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,00-4,72 (4H, м), 7,37 (1H, дд, $J=7,9$, 1,8 Гц), 7,42-7,47 (2H, м), 7,86 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,98 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+) 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-88		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,41-1,57 (2H, м), 1,76-1,87 (1H, м), 2,06-2,17 (3H, м), 2,23-2,38 (1H, м), 2,85-3,01 (4H, м), 3,67 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,85 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,00-4,72 (4H, м), 7,37 (1H, дд, $J=8,6$, 1,8 Гц), 7,42-7,47 (2H, м), 7,86 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,98 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-89		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,79-0,98 (3H, м), 1,08-1,21 (1H, м), 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,41-1,53 (2H, м), 1,63-1,76 (2H, м), 1,80-1,91 (1H, м), 2,06-2,15 (2H, м), 2,35-2,70 (1H, м), 2,82-2,97 (3H, м), 3,67 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,84 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,95-4,65 (3H, м), 7,36 (1H, дд, $J=7,9$, 1,8 Гц), 7,41-7,46 (2H, м), 7,85 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,98 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
8-90		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,75-1,00 (3H, м), 1,09-1,21 (1H, м), 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,41-1,54 (2H, м), 1,63-1,75 (2H, м), 1,80-1,90 (1H, м), 2,06-2,15 (2H, м), 2,38-2,70 (1H, м), 2,81-2,95 (3H, м), 3,67 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,84 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,09-4,67 (3H, м), 7,36 (1H, дд, $J=7,9$, 1,8 Гц), 7,41-7,47 (2H, м), 7,85 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,98 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 138

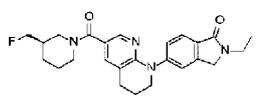
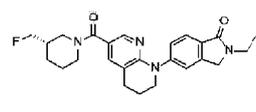
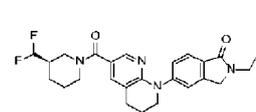
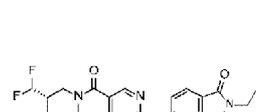
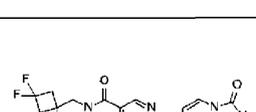
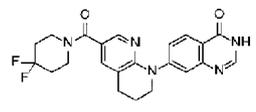
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-91		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,34-1,51 (2H, м), 1,69-2,02 (3H, м), 2,06-2,16 (2H, м), 2,78-3,05 (4H, м), 3,67 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,84 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,96-4,45 (6H, м), 7,36 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,42-7,47 (2H, м), 7,85 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,99 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 437 [M+H] $^+$.
8-92		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,33-1,59 (2H, м), 1,69-2,04 (3H, м), 2,06-2,15 (2H, м), 2,73-3,07 (4H, м), 3,67 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,84 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 3,93-4,50 (6H, м), 7,36 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,42-7,47 (2H, м), 7,85 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,99 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 437 [M+H] $^+$.
8-93		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,41-1,56 (2H, м), 1,72-1,84 (1H, м), 1,92-2,16 (4H, м), 2,83-3,06 (4H, м), 3,67 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,84 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,94-4,54 (4H, м), 5,67 (1H, т, $J=56,6$ Гц), 7,37 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,41-7,47 (2H, м), 7,85 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,98 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 455 [M+H] $^+$.
8-94		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,26 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,41-1,56 (2H, м), 1,70-1,85 (1H, м), 1,92-2,16 (4H, м), 2,82-3,06 (4H, м), 3,67 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,84 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,95-4,56 (4H, м), 5,67 (1H, т, $J=52,7$ Гц), 7,37 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,42-7,46 (2H, м), 7,85 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,98 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 455 [M+H] $^+$.
8-95		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,62-1,83 (4H, м), 2,41 (4H, т, $J=12,5$ Гц), 3,36-3,75 (7H, м), 3,90 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,41 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,65 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,96 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,25 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,69 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 471 [M+H] $^+$.

Таблица 139

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-96		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,93-2,09 (4H, м), 2,11-2,19 (2H, м), 2,93 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,70-3,82 (4H, м), 3,94 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 7,52 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,60-7,65 (2H, м), 8,01 (1H, с), 8,05 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,25 (1H, дд, $J=7,9, 1,2$ Гц), 9,85 (1H, шир.с). LRMS (ESI $^+$) 426 [M+H] $^+$.

8-97		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,62-1,80 (2H, м), 2,15-2,28 (2H, м), 2,92-3,00 (2H, м), 3,35-3,60 (3H, м), 3,64 (3H, с), 3,90 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,08-4,25 (1H, м), 4,41 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 6,64 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,99 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,40 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,69 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,03 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$): 407 (M+H $^+$).
8-98		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,30-1,45 (1H, м), 1,61-1,91 (4H, м), 2,61-2,75 (2H, м), 3,22-3,58 (3H, м), 3,64 (3H, с), 3,67-3,87 (2H, м), 3,90 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,40 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 6,64 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,35 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,68 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,99 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$): 421 (M+H $^+$).
8-99		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,17 (1H, дд, $J=9,1, 4,2$ Гц), 0,68-0,73 (1H, м), 1,47-1,58 (2H, м), 3,48 (1H, д, $J=10,3$ Гц), 3,58 (1H, д, $J=10,3$ Гц), 3,64 (3H, с), 3,67-3,76 (1H, м), 3,90 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,17 (1H, д, $J=12,1$ Гц), 4,40 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 6,64 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,97 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,31 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,68 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,95 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$): 393 (M+H $^+$).
8-100		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,05 (4H, с), 1,15 (2H, с), 1,70-1,77 (2H, м), 3,26 (1,3H, с), 3,39 (0,7H, с), 3,61 (1H, т, $J=7,3$ Гц), 3,64 (3H, с), 3,72 (1H, т, $J=7,3$ Гц), 3,90 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,41 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 6,64 (1H, с), 6,99 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,39 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,68 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,03 (1H, дд, $J=12,8, 1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$): 409 (M+H $^+$).

Таблица 140

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-101		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,61-1,69 (2H, м), 1,87-2,02 (2H, м), 2,26-2,38 (1H, м), 2,72-3,14 (2H, м), 3,65 (3H, с), 3,91 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,04-4,98 (4H, м), 6,65 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,97 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,25-7,27 (1H, м), 7,69 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$): 463 (M+H $^+$).
8-102		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,60-1,72 (6H, м), 1,78-1,88 (2H, м), 3,47 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,60-3,70 (5H, м), 3,89 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,40 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 6,63 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,24 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,68 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=1,8$ Гц).

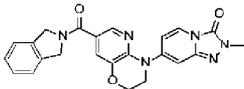
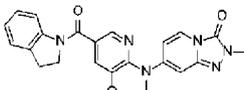
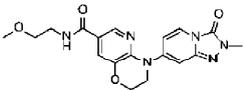
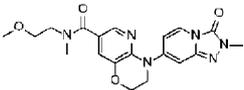
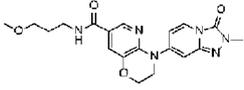
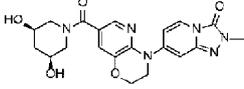
		LRMS (ESI ⁺): 409 (M+H ⁺).
8-103		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 3,65 (3H, с), 3,93 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,43 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,89 (2H, с), 5,02 (2H, с), 6,67 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,01 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,18 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,28-7,36 (3H, м), 7,44 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,70 (1H, д, J=7,6 Гц), 8,13 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI ⁺): 429 (M+H ⁺).
8-104		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 3,14 (2H, т, J=8,2 Гц), 3,65 (3H, с), 3,93 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,15 (2H, т, J=8,2 Гц), 4,43 (2H, т, J=4,5 Гц), 6,67 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,99 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,05 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,14-7,23 (3H, м), 7,40 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,69 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,08 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI ⁺): 429 (M+H ⁺).
8-105		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 3,39 (3H, с), 3,55 (2H, т, J=4,9 Гц), 3,62-3,66 (5H, м), 3,91 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,41 (2H, т, J=4,6 Гц), 6,40 (1H, т, J=5,2 Гц), 6,65 (1H, д, J=1,6 Гц), 6,97 (1H, дд, J=8,0, 2,4 Гц), 7,58 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,22 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI ⁺): 385 (M+H ⁺).
8-106		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 3,12 (3H, с), 3,30-3,41 (3H, м), 3,45-3,75 (7H, м), 3,90 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,40 (2H, т, J=4,6 Гц), 6,63 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,98 (1H, дд, J=7,6, 1,8 Гц), 7,30 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,68 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,94 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI ⁺): 399 (M+H ⁺).

Таблица 141

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-107		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,85-1,91 (2H, м), 3,39 (3H, с), 3,55-3,60 (4H, м), 3,64 (3H, с), 3,91 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,41 (2H, т, J=4,5 Гц), 6,66 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,92 (1H, т, J=4,8 Гц), 6,96 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,59 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,69 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,16 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI ⁺): 399 (M+H ⁺).
8-108		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,81 (1H, д, J=14,5 Гц), 2,20 (1H, д, J=14,5 Гц), 2,93-3,42 (3H, м), 3,64 (3H, с), 3,89-4,08 (5H, м), 4,18-4,36 (1H, м), 4,40 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,61-4,84 (1H, м), 6,64 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,98 (1H, дд, J=8,3, 1,8 Гц), 7,41 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,01 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI ⁺): 427 (M+H ⁺).

8-109		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,45-1,68 (2H, м), 1,78-1,89 (1H, м), 2,08-2,16 (1H, м), 2,23-2,40 (1H, м), 2,80-3,10 (2H, м), 3,65 (3H, с), 3,78-4,88 (6H, м), 6,66 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,96 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,25 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,69 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+): 463 ($\text{M}+\text{H}^+$).
8-110		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,78-1,06 (6H, м), 1,41-1,48 (2H, м), 1,61-1,70 (2H, м), 3,03-3,68 (7H, м), 3,90 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,41 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 6,64 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,99 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,24 (1H, с), 7,68 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 7,88 (1H, с). LRMS (ESI^+): 423 ($\text{M}+\text{H}^+$).
8-111		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,62-1,97 (4H, м), 2,15 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 2,71-2,79 (1H, м), 3,30-3,60 (2H, м), 3,64 (3H, с), 3,70-4,01 (4H, м), 4,41 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,64 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,97 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,25 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,68 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+): 419 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Таблица 142

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-112		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,40-2,66 (4H, м), 3,65 (3H, с), 3,85-4,00 (6H, м), 4,43 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 6,67 (1H, т, $J=1,5$ Гц), 6,96 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,32 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,70 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,97 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+): 409 ($\text{M}+\text{H}^+$).
8-113		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,82-1,99 (2H, м), 2,01-2,20 (2H, м), 3,41-3,89 (7H, м), 3,90 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,31-4,36 (1H, м), 4,41 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 6,65 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,96 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,26 (1H, т, $J=1,5$ Гц), 7,69 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+): 429 ($\text{M}+\text{H}^+$).
8-114		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,76-2,01 (4H, м), 3,47-4,02 (9H, м), 4,41 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,84-5,00 (1H, м), 6,65 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,96 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,26 (1H, с), 7,69 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+): 413 ($\text{M}+\text{H}^+$).

8-115		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,51-1,68 (2H, м), 1,77-1,91 (1H, м), 2,08-2,17 (1H, м), 2,23-2,41 (1H, м), 2,81-3,13 (2H, м), 3,64 (3H, с), 3,90-4,99 (6H, м), 6,66 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,96 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,25 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,69 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI^+): 463 ($\text{M}+\text{H}^+$).
8-116		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,46-1,68 (2H, м), 1,76-1,90 (1H, м), 2,08-2,17 (1H, м), 2,23-2,40 (1H, м), 2,78-3,12 (2H, м), 3,65 (3H, с), 3,90-4,96 (6H, м), 6,66 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,96 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,25 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,69 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+): 463 ($\text{M}+\text{H}^+$).
8-117		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,96-1,12 (3H, м), 1,77-2,28 (5H, м), 2,90 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 2,96-3,14 (1H, м), 3,25-3,68 (6H, м), 3,84 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 5,30 (2H, с), 6,70 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,76 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,50-7,53 (1H, м), 7,65 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,10 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 473 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

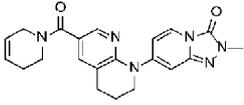
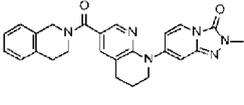
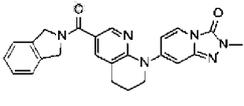
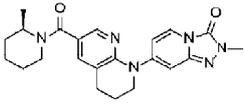
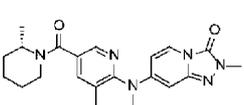
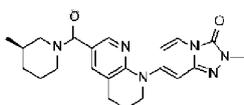
Таблица 143

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-118		^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,38-1,54 (2H, м), 1,62-1,78 (1H, м), 1,80-1,93 (1H, м), 1,94-2,15 (3H, м), 2,74-3,20 (6H, м), 3,28-3,37 (3H, м), 3,82 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 5,17 (2H, с), 6,02 (1H, т, $J=56,0$ Гц), 6,79 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 6,90 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,53 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,72 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 8,03 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 473 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
8-119		^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,37-1,55 (2H, м), 1,62-1,77 (1H, м), 1,80-1,92 (1H, м), 1,95-2,18 (3H, м), 2,72-3,19 (4H, м), 3,33 (3H, с), 3,53-4,58 (4H, м), 5,17 (2H, с), 6,02 (1H, т, $J=55,7$ Гц), 6,79 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 6,90 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,53 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,72 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 8,04 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI^+) 473 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
8-120		^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,92-1,10 (3H, м), 1,39-1,60 (1H, м), 1,91-2,05 (3H, м), 2,12-2,30 (1H, м), 2,83 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 2,94-3,17 (1H, м), 3,27-3,36 (3H, м), 3,39-3,67 (3H, м), 3,81 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 5,17 (2H, с), 6,79 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 6,90 (1H, с), 7,65 (1H, с), 7,72 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,17 (1H, с). LRMS (ESI^+) 423 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

8-121		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,91-1,11 (3H, м), 1,40-1,57 (1H, м), 1,88-2,08 (3H, м), 2,13-2,30 (1H, м), 2,84 (2H, т, J=6,1 Гц), 2,94-3,19 (1H, м), 3,27-3,36 (3H, м), 3,38-3,67 (3H, м), 3,82 (2H, т, J=5,4 Гц), 5,17 (2H, с), 6,79 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,90 (1H, с), 7,65 (1H, с), 7,72 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,17 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.
8-122		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,93-2,06 (2H, м), 2,19-2,31 (2H, м), 2,84 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,50 (3H, с), 3,81 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,92-4,12 (2H, м), 4,22-4,44 (2H, м), 6,74 (1H, дд, J=7,3, 1,8 Гц), 6,93 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,66-7,74 (2H, м), 8,21 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 365 [M+H] $^+$.

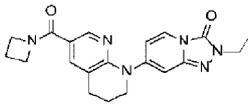
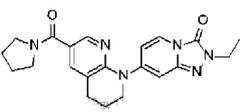
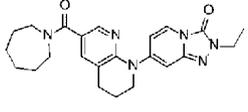
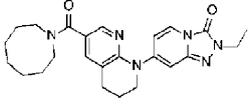
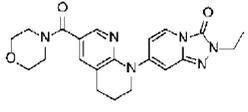
Таблица 144

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-123		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,76-1,90 (4H, м), 1,94-2,06 (2H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,38-3,56 (7H, м), 3,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 6,77 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,88-6,91 (1H, м), 7,62-7,66 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,17 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 379 [M+H] $^+$.
8-124		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,76 (8H, м), 1,96-2,06 (2H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,37-3,59 (7H, м), 3,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 6,78 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,86-6,89 (1H, м), 7,48-7,53 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,99 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-125		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,46-1,63 (8H, м), 1,65-1,78 (2H, м), 1,95-2,05 (2H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,34-3,42 (2H, м), 3,45-3,58 (5H, м), 3,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 6,78 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,88 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,46-7,50 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,97 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
8-126		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,05 (2H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,44-3,65 (11H, м), 3,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 6,77 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 6,88-6,91 (1H, м), 7,51-7,56 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,04 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
8-127		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,05 (2H, м), 2,19 (3H, с), 2,24-2,38 (4H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,39-3,61 (7H, м), 3,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 6,78 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 6,87-6,92 (1H, м), 7,49-7,53 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,01 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 408 [M+H] $^+$.
8-128		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,07 (5H, м), 2,84 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,44-3,61 (11H, м), 3,81 (2H, т, J=5,8 Гц), 6,78 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 6,91 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,54 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,70 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,05 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 436 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-129		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,06 (2H, м), 2,11-2,22 (2H, м), 2,84 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,41-3,70 (5H, м), 3,81 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,98-4,04 (2H, м), 5,59-5,78 (1H, м), 5,81-5,91 (1H, м), 6,78 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,90 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,53 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,69 (1H, д, J=6,7 Гц), 8,03 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 391 [M+H] $^+$.
8-130		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,08 (2H, м), 2,80-2,92 (4H, м), 3,50 (3H, с), 3,64-3,86 (4H, м), 4,71 (2H, с), 6,80 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,90-6,93 (1H, м), 7,12-7,26 (4H, м), 7,56-7,60 (1H, м), 7,70 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,09 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 441 [M+H] $^+$.
8-131		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,96-2,09 (2H, м), 2,81-2,92 (2H, м), 3,51 (3H, с), 3,83 (2H, т, J=5,8 Гц), 4,80-4,98 (4H, м), 6,80 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 6,93 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,23-7,34 (3H, м), 7,36-7,45 (1H, м), 7,69-7,78 (2H, м), 8,29 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.
8-132		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,19 (3H, д, J=7,3 Гц), 1,30-1,77 (6H, м), 1,93-2,07 (2H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,91-3,10 (1H, м), 3,50 (3H, с), 3,65-4,07 (3H, м), 4,22-4,58 (1H, м), 6,78 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,88 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,44-7,50 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,97 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-133		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,19 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,30-1,75 (6H, м), 1,93-2,06 (2H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,90-3,10 (1H, м), 3,50 (3H, с), 3,65-4,06 (3H, м), 4,23-4,54 (1H, м), 6,78 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,88 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,46-7,49 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,97 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-134		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,85 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,07-1,70 (4H, м), 1,73-1,85 (1H, м), 1,94-2,08 (2H, м), 2,54-2,70 (1H, м), 2,77-3,04 (3H, м), 3,49 (3H, с), 3,68-4,17 (4H, м), 6,77 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,85-6,88 (1H, м), 7,45-7,49 (1H, м), 7,66 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,98 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-135		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,85 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,09-1,23 (1H, м), 1,34-1,70 (3H, м), 1,73-1,84 (1H, м), 1,95-2,08 (2H, м), 2,57-2,69 (1H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,88-3,01 (1H, м), 3,49 (3H, с), 3,72-4,12 (4H, м), 6,77 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 6,86 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,44-7,49 (1H, м), 7,65 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,98 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-136		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,92 (3H, д, J=6,1 Гц), 0,99-1,16 (2H, м), 1,48-1,75 (3H, м), 1,93-2,06 (2H, м), 2,72-3,19 (4H, м), 3,50 (3H, с), 3,58-4,54 (4H, м), 6,78 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 6,89 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,48-7,51 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,99 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-137		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,44-1,58 (1H, м), 1,64-2,09 (5H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,95-3,26 (1H, м), 3,43-3,61 (4H, м), 3,70-4,18 (4H, м), 4,66-4,87 (1H, м), 6,78 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 6,90 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,47-7,52 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,99 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 411 [M+H] $^+$.
8-138		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,59 (1H, м), 1,62-1,94 (3H, м), 1,95-2,07 (2H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,94-3,27 (1H, м), 3,42-3,60 (4H, м), 3,66-4,19 (4H, м), 4,64-4,88 (1H, м), 6,78 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,90 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,48-7,51 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,99 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 411 [M+H] $^+$.
8-139		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,64-1,75 (2H, м), 1,94-2,18 (4H, м), 2,84 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,43-3,64 (5H, м), 3,73-3,92 (4H, м), 6,74-6,81 (1H, м), 6,88-6,94 (1H, м), 7,48-7,53 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,98-8,03 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 429 [M+H] $^+$.
8-140		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,64-1,80 (2H, м), 1,81-2,08 (4H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,37-3,70 (7H, м), 3,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 4,80-5,03 (1H, м), 6,78 (1H, дд, J=7,3, 1,8 Гц), 6,87-6,93 (1H, м), 7,51-7,56 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,03 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 411 [M+H] $^+$.

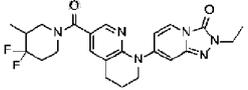
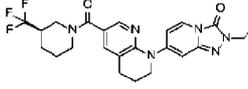
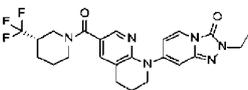
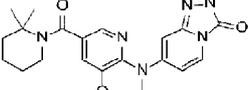
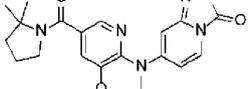
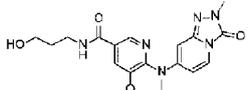
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-141		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,12-1,42 (3H, м), 1,47-1,80 (3H, м), 1,82-2,06 (3H, м), 2,72-3,27 (4H, м), 3,50 (3H, с), 3,57-4,53 (4H, м), 6,79 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 6,90 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,47-7,51 (1H, м), 7,69 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 7,99 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.
8-142		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,36-1,55 (2H, м), 1,61-1,91 (2H, м), 1,93-2,17 (3H, м), 2,73-3,17 (4H, м), 3,50 (3H, с), 3,61-4,47 (4H, м), 5,83-6,20 (1H, м), 6,77 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 6,90 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,52 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,69 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,02 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 443 [M+H] $^+$.
8-143		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,34-1,54 (2H, м), 1,62-1,91 (2H, м), 1,93-2,17 (3H, м), 2,73-3,17 (4H, м), 3,50 (3H, с), 3,59-4,55 (4H, м), 5,84-6,19 (1H, м), 6,77 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 6,88-6,92 (1H, м), 7,49-7,54 (1H, м), 7,69 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 8,02 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 443 [M+H] $^+$.
8-144		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,85-1,05 (3H, м), 1,85-2,28 (5H, м), 2,78-3,14 (4H, м), 3,50 (3H, с), 3,67-4,20 (4H, м), 6,78 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 6,91 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,54-7,58 (1H, м), 7,70 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,29 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 443 [M+H] $^+$.
8-145		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,38-1,81 (3H, м), 1,92-2,08 (3H, м), 2,56-2,70 (1H, м), 2,74-3,20 (4H, м), 3,50 (3H, с), 3,62-4,70 (4H, м), 6,77 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 6,91 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,50-7,55 (1H, м), 7,70 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 8,03 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 461 [M+H] $^+$.
8-146		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,39-1,81 (3H, м), 1,89-2,10 (3H, м), 2,55-2,71 (1H, м), 2,73-3,21 (4H, м), 3,50 (3H, с), 3,60-4,51 (4H, м), 6,77 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 6,91 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,49-7,54 (1H, м), 7,70 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 8,03 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 461 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-147		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,29 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,97-2,02 (2H, м), 2,19-2,31 (2H, м), 2,84 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,81 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,89 (2H, кв., J=7,3 Гц), 3,95-4,13 (2H, м), 4,20-4,53 (2H, м), 6,74 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 6,96 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,65-7,75 (2H, м), 8,20 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 379 [M+H] $^+$.
8-148		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,28 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,75-1,89 (4H, м), 1,95-2,05 (2H, м), 2,82 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,39-3,54 (4H, м), 3,79 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,87 (2H, кв., J=7,1 Гц), 6,75 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,91 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,60-7,64 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,15 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 393 [M+H] $^+$.
8-149		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,29 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,42-1,78 (8H, м), 1,95-2,06 (2H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,36-3,60 (4H, м), 3,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,88 (2H, кв., J=7,1 Гц), 6,77 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,90 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,48-7,52 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,99 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
8-150		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,29 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,45-1,79 (10H, м), 1,95-2,05 (2H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,34-3,57 (4H, м), 3,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,88 (2H, кв., J=7,3 Гц), 6,78 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,90 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,45-7,50 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,97 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 435 [M+H] $^+$.
8-151		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,29 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,94-2,07 (2H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,42-3,68 (8H, м), 3,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,88 (2H, кв., J=7,3 Гц), 6,77 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,93 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,51-7,56 (1H, м), 7,70 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,03 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 409 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-152		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,29 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,95-2,06 (2H, м), 2,19 (3H, с), 2,24-2,40 (4H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,38-3,65 (4H, м), 3,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,88 (2H, кв., J=7,3 Гц), 6,77 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,92 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,49-7,53 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,00 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 422 [M+H] $^+$.
8-153		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,29 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,96-2,07 (5H, м), 2,84 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,40-3,61 (8H, м), 3,81 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,89 (2H, кв., J=7,1 Гц), 6,77 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,94 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,52-7,56 (1H, м), 7,71 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,05 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 450 [M+H] $^+$.
8-154		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,29 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,95-2,06 (2H, м), 2,10-2,24 (2H, м), 2,84 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,41-3,71 (2H, м), 3,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,88 (2H, кв., J=7,3 Гц), 3,97-4,08 (2H, м), 5,58-5,93 (2H, м), 6,77 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,93 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,51-7,56 (1H, м), 7,70 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,01-8,06 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 405 [M+H] $^+$.
8-155		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,29 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,97-2,08 (2H, м), 2,79-2,93 (4H, м), 3,59-3,94 (6H, м), 4,67-4,76 (2H, м), 6,80 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 6,94 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,09-7,29 (4H, м), 7,56-7,60 (1H, м), 7,71 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,09 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 455 [M+H] $^+$.
8-156		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,30 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,96-2,09 (2H, м), 2,87 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,78-3,94 (4H, м), 4,80-4,97 (4H, м), 6,79 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,96 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,24-7,45 (4H, м), 7,69-7,78 (2H, м), 8,29 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 441 [M+H] $^+$.
8-157		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,19 (3H, д, J=7,3 Гц), 1,29 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,33-1,75 (6H, м), 1,95-2,06 (2H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,91-3,09 (1H, м), 3,67-4,00 (5H, м), 4,27-4,58 (1H, м), 6,77 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,89-6,92 (1H, м), 7,45-7,49 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,96 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-158		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,19 (3H, д, J=7,3 Гц), 1,29 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,33-1,75 (6H, м), 1,95-2,05 (2H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,93-3,08 (1H, м), 3,72-3,98 (5H, м), 4,29-4,54 (1H, м), 6,77 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,89-6,92 (1H, м), 7,46-7,49 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,96 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
8-159		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,68-0,98 (3H, м), 1,08-1,22 (1H, м), 1,29 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,34-1,69 (3H, м), 1,73-1,84 (1H, м), 1,94-2,06 (2H, м), 2,60-3,16 (4H, м), 3,46-4,61 (6H, м), 6,78 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,90-6,93 (1H, м), 7,46-7,51 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,98 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
8-160		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,63-1,01 (3H, м), 1,06-1,22 (1H, м), 1,29 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,34-1,85 (4H, м), 1,92-2,08 (2H, м), 2,55-3,16 (4H, м), 3,46-4,46 (6H, м), 6,77 (1H, дд, J=7,3, 1,8 Гц), 6,91 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,49 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,69 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,98 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
8-161		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,92 (3H, д, J=6,7 Гц), 0,99-1,15 (2H, м), 1,29 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,53-1,71 (3H, м), 1,95-2,06 (2H, м), 2,60-3,22 (4H, м), 3,46-4,74 (6H, м), 6,77 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,91 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,47-7,51 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,99 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
8-162		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,29 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,41-1,59 (1H, м), 1,63-2,13 (5H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,95-3,27 (1H, м), 3,43-3,60 (1H, м), 3,64-4,31 (6H, м), 4,65-4,88 (1H, м), 6,77 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,92 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,47-7,52 (1H, м), 7,70 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,99 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-163		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,29 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,45-1,94 (4H, м), 1,96-2,08 (2H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,02-3,27 (1H, м), 3,42-3,60 (1H, м), 3,66-4,13 (6H, м), 4,66-4,88 (1H, м), 6,77 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,92 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,47-7,52 (1H, м), 7,70 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,99 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.
8-164		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,29 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,63-1,78 (2H, м), 1,94-2,20 (4H, м), 2,84 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,46-3,61 (2H, м), 3,72-3,95 (6H, м), 6,78 (1H, дд, J=7,3, 1,8 Гц), 6,93-6,96 (1H, м), 7,48-7,53 (1H, м), 7,70 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,00 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 443 [M+H] $^+$.
8-165		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,29 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,63-2,06 (6H, м), 2,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,39-3,69 (4H, м), 3,80 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,88 (2H, кв., J=7,3 Гц), 4,80-5,03 (1H, м), 6,77 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,92 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,50-7,55 (1H, м), 7,70 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,03 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.
8-166		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,02-1,42 (6H, м), 1,49-1,78 (3H, м), 1,82-2,08 (3H, м), 2,64-3,28 (4H, м), 4,88-5,21 (6H, м), 6,78 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,90-6,95 (1H, м), 7,46-7,52 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,98 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 439 [M+H] $^+$.
8-167		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,29 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,37-1,54 (2H, м), 1,60-1,91 (2H, м), 1,95-2,21 (3H, м), 2,73-3,22 (4H, м), 3,53-5,30 (6H, м), 5,83-6,21 (1H, м), 6,77 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 6,92 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,52 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,70 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,02 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 457 [M+H] $^+$.
8-168		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,29 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,38-1,54 (2H, м), 1,63-1,92 (2H, м), 1,94-2,22 (3H, м), 2,74-3,21 (4H, м), 3,47-5,49 (6H, м), 5,82-6,22 (1H, м), 6,77 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 6,93 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,52 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,70 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,02 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 457 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-169		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,84-1,05 (3H, м), 1,29 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,85-2,27 (5H, м), 2,84 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,90-3,07 (1H, м), 3,16-3,31 (1H, м), 3,64-4,29 (6H, м), 6,77 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 6,94 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,53-7,58 (1H, м), 7,70 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,06 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 457 [M+H] $^+$.
8-170		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,29 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,40-1,79 (3H, м), 1,93-2,06 (3H, м), 2,56-2,70 (1H, м), 2,77-3,20 (4H, м), 3,45-4,65 (6H, м), 6,76 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,93 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,50-7,54 (1H, м), 7,70 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,03 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 475 [M+H] $^+$.
8-171		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,29 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,39-1,81 (3H, м), 1,89-2,09 (3H, м), 2,57-2,71 (1H, м), 2,74-3,20 (4H, м), 3,45-4,70 (6H, м), 6,76 (1H, дд, J=7,3, 1,8 Гц), 6,93 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,49-7,55 (1H, м), 7,70 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,03 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 475 [M+H] $^+$.
8-172		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 1,53 (6H, с), 1,61-1,69 (6H, м), 3,33 (2H, т, J=5,4 Гц), 3,64 (3H, с), 3,89 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,39 (2H, т, J=4,5 Гц), 6,63 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,97 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,30 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,68 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,94 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 423[M+H] $^+$.
8-173		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 1,57 (6H, с), 1,80-1,89 (4H, м), 3,47-3,54 (2H, м), 3,64 (3H, с), 3,89 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,39 (2H, т, J=4,6 Гц), 6,62 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,98 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,29 (1H, с), 7,67 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,94 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$): 409 [M+H] $^+$.
8-174		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 1,78-1,84 (2H, м), 2,78 (1H, с), 3,61-3,67 (5H, м), 3,72-3,79 (2H, м), 3,91 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,41 (2H, т, J=4,6 Гц), 6,61 (1H, т, J=5,5 Гц), 6,67 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,95 (1H, дд, J=7,3, 1,8 Гц), 7,59 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,68 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,19 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$): 385 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-175		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,80-1,86 (2H, м), 3,06 (3H, с), 3,57-3,62 (2H, м), 3,65 (3H, с), 3,67-3,74 (2H, м), 3,75-3,83 (1H, м), 3,91 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,41 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 6,65 (1H, с), 6,97 (1H, дд, $J=7,9$, 2,1 Гц), 7,29 (1H, с), 7,69 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,93 (1H, с). LRMS (ESI $^+$): 399 [M+H] $^+$.
8-176		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,64-1,76 (5H, м), 3,50 (2H, кв., $J=6,3$ Гц), 3,65 (3H, с), 3,74 (2H, кв., $J=5,1$ Гц), 3,91 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,41 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,53 (1H, с), 6,66 (1H, д, $J=3,1$ Гц), 6,96 (1H, дд, $J=7,9$, 1,8 Гц), 7,60 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,68 (1H, дд, $J=7,9$, 1,2 Гц), 8,20 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$): 399 [M+H] $^+$.
8-177		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,30-1,86 (5H, м), 3,06 (3H, с), 3,35-3,72 (7H, м), 3,90 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,41 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 6,64 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,97 (1H, дд, $J=7,9$, 1,8 Гц), 7,26 (1H, м), 7,68 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,90 (1H, с). LRMS (ESI $^+$): 413 [M+H] $^+$.
8-178		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,00 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,50-1,55 (1H, м), 1,58-1,61 (1H, м), 2,33 (1H, д, $J=4,3$ Гц), 3,27-3,33 (1H, м), 3,65 (3H, с), 3,69-3,79 (2H, м), 3,91 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,41 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,49 (1H, с), 6,66 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,96 (1H, дд, $J=7,6$, 2,1 Гц), 7,59 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,68 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 8,22 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$): 399 [M+H] $^+$.
8-179		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,19-1,28 (6H, м), 3,29 (1H, д, $J=13,9$ Гц), 3,40-3,52 (2H, м), 3,64 (3H, с), 3,68-3,86 (2H, м), 3,91 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,06-4,18 (1H, м), 4,41 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 6,65 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,97 (1H, дд, $J=7,6$, 2,1 Гц), 7,28 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,69 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,92 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$): 413 [M+H] $^+$.

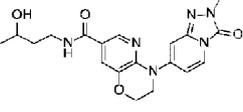
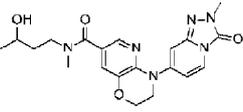
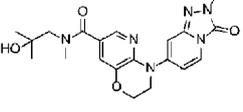
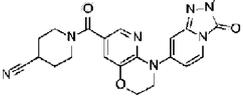
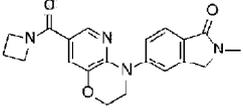
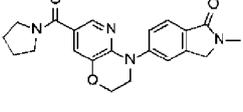
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-180		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,26 (3H, д, $J=6,1$ Гц), 1,60-1,67 (1H, м), 1,73-1,80 (1H, м), 2,67 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 3,31-3,39 (1H, м), 3,64 (3H, с), 3,84-3,99 (4H, м), 4,41 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 6,66 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,78 (1H, с), 6,95 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,59 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,68 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 8,19 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI ⁺): 399 [M+H] ⁺
8-181		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,24 (3H, д, $J=6,1$ Гц), 1,50-1,88 (2H, м), 3,06 (3H, с), 3,08-3,19 (1H, м), 3,65 (3H, с), 3,69-3,78 (1H, м), 3,91 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,08 (1H, с), 4,17-4,29 (1H, м), 4,41 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,65 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,97 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,28 (1H, с), 7,68 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,93 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI ⁺): 413 [M+H] ⁺
8-182		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,30 (6H, с), 3,19 (3H, с), 3,59 (2H, с), 3,65 (3H, с), 3,91 (3H, т, $J=4,3$ Гц), 4,42 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,65 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,97 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,31 (1H, с), 7,69 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,96 (1H, с). LRMS (ESI ⁺): 413 [M+H] ⁺
8-183		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,85-2,03 (4H, м), 2,92-3,00 (1H, м), 3,55-3,86 (7H, м), 3,91 (2H, т, $J=4,9$ Гц), 4,42 (2H, дд, $J=4,9, 3,7$ Гц), 6,66 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,95 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,25 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,69 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI ⁺): 420 [M+H] ⁺
8-184		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2,17-2,28 (2H, м), 3,06 (3H, с), 3,92-4,05 (4H, м), 4,25-4,39 (4H, м), 4,44 (2H, с), 7,31 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,51 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,60-7,66 (2H, м), 7,92 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 365 [M+H] ⁺
8-185		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,73-1,91 (4H, м), 3,06 (3H, с), 3,37-3,55 (4H, м), 3,96 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,44 (2H, с), 7,29 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,51 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,60-7,65 (2H, м), 7,87 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI ⁺) 379 [M+H] ⁺

Таблица 155

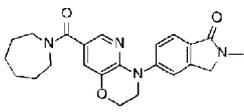
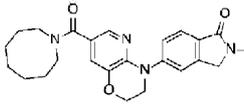
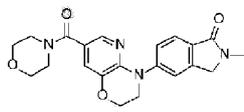
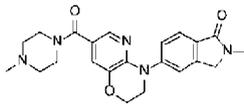
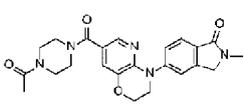
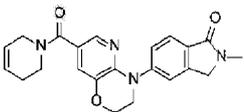
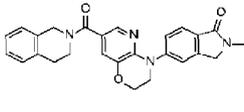
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-186		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,40-1,76 (8H, м), 3,05 (3H, с), 3,34-3,56 (4H, м), 3,95 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,35 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,43 (2H, с), 7,16 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,51 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,59-7,65 (2H, м), 7,68 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-187		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,79 (10H, м), 3,06 (3H, с), 3,27-3,55 (4H, м), 3,96 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,35 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,43 (2H, с), 7,13 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,51 (1H, дд, J=8,3, 2,1 Гц), 7,59-7,65 (2H, м), 7,67 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 421 [M+H] $^+$.
8-188		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,06 (3H, с), 3,40-3,65 (8H, м), 3,96 (2H, т, J=4,2 Гц), 4,35 (2H, т, J=4,2 Гц), 4,43 (2H, с), 7,20 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,51 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 7,59-7,65 (2H, м), 7,73 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 395 [M+H] $^+$.
8-189		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2,17 (3H, с), 2,24-2,34 (4H, м), 3,06 (3H, с), 3,41-3,56 (4H, м), 3,96 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,35 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,44 (2H, с), 7,16 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,51 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,60-7,65 (2H, м), 7,70 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 408 [M+H] $^+$.
8-190		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2,01 (3H, с), 3,06 (3H, с), 3,39-3,59 (8H, м), 3,97 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,44 (2H, с), 7,21 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,52 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,60-7,66 (2H, м), 7,75 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 436 [M+H] $^+$.
8-191		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2,07-2,20 (2H, м), 3,06 (3H, с), 3,41-3,68 (2H, м), 3,90-4,07 (4H, м), 4,36 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,44 (2H, с), 5,59-5,77 (1H, м), 5,79-5,89 (1H, м), 7,19 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,52 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,60-7,66 (2H, м), 7,73 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 391 [M+H] $^+$.

Таблица 156

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-192		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2,85 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,06 (3H, с), 3,60-3,79 (2H, м), 3,98 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,37 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,44 (2H, с), 4,69 (2H, с), 7,11-7,22 (4H, м), 7,24 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,53 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,62-7,66 (2H, м), 7,79 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 441 [M+H] $^+$.

8-193		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,06 (3H, c), 3,99 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,38 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,45 (2H, c), 4,84 (2H, c), 4,90 (2H, c), 7,25-7,32 (3H, м), 7,35-7,40 (1H, м), 7,42 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,54 (1H, дд, $J=7,9, 2,4$ Гц), 7,62-7,67 (2H, м), 7,99 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 427 [M+H] $^+$.
8-194		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,90 (3H, д, $J=6,1$ Гц), 0,98-1,14 (2H, м), 1,52-1,67 (3H, м), 2,70-3,15 (5H, м), 3,54-4,61 (2H, м), 3,96 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,43 (2H, c), 7,15 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,51 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,60-7,64 (2H, м), 7,68 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-195		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,17 (3H, д, $J=7,3$ Гц), 1,27-1,41 (1H, м), 1,42-1,69 (5H, м), 2,90-3,03 (1H, м), 3,06 (3H, c), 3,82-4,01 (3H, м), 4,29-4,46 (5H, м), 7,13 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,51 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,59-7,64 (2H, м), 7,66 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-196		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,17 (3H, д, $J=7,3$ Гц), 1,27-1,42 (1H, м), 1,43-1,75 (5H, м), 2,90-3,03 (1H, м), 3,06 (3H, c), 3,72-4,05 (3H, м), 4,23-4,50 (5H, м), 7,13 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,51 (1H, дд, $J=8,3, 2,1$ Гц), 7,59-7,64 (2H, м), 7,66 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-197		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,70-0,93 (3H, м), 1,06-1,20 (1H, м), 1,31-1,47 (1H, м), 1,48-1,68 (2H, м), 1,71-1,80 (1H, м), 2,36-3,01 (2H, м), 3,06 (3H, c), 3,48-3,90 (1H, м), 3,96 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,06-4,29 (1H, м), 4,35 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,44 (2H, c), 7,15 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,51 (1H, дд, $J=8,3, 2,1$ Гц), 7,60-7,65 (2H, м), 7,68 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.
8-198		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,84 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 1,07-1,22 (1H, м), 1,33-1,49 (1H, м), 1,50-1,69 (2H, м), 1,71-1,85 (1H, м), 2,55-2,70 (1H, м), 2,85-2,99 (1H, м), 3,07 (3H, c), 3,80-4,04 (4H, м), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,43 (2H, c), 7,13 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,52 (1H, дд, $J=8,3, 2,1$ Гц), 7,59-7,65 (2H, м), 7,69 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 407 [M+H] $^+$.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-199		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,96 (4H, м), 2,93-3,25 (4H, м), 3,41-3,57 (1H, м), 3,71-4,06 (4H, м), 4,36 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,44 (2H, с), 4,64-4,87 (1H, м), 7,14 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,51 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,59-7,65 (2H, м), 7,69 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 411 [M+H] $^+$.
8-200		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,38-1,96 (4H, м), 2,97-3,24 (4H, м), 3,40-3,58 (1H, м), 3,74-4,05 (4H, м), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,44 (2H, с), 4,65-4,85 (1H, м), 7,14 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,51 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,60-7,65 (2H, м), 7,69 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 411 [M+H] $^+$.
8-201		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,61-1,73 (2H, м), 2,00-2,16 (2H, м), 3,06 (3H, с), 3,41-3,59 (2H, м), 3,73-3,89 (2H, м), 3,97 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,44 (2H, с), 7,15 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,52 (1H, дд, $J=8,3, 2,1$ Гц), 7,61-7,65 (2H, м), 7,71 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 429 [M+H] $^+$.
8-202		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,62-1,78 (2H, м), 1,79-1,96 (2H, м), 3,06 (3H, с), 3,38-3,66 (4H, м), 3,96 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,44 (2H, с), 4,76-5,01 (1H, м), 7,19 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,51 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,59-7,66 (2H, м), 7,73 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 411 [M+H] $^+$.
8-203		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,19-1,35 (1H, м), 1,36-1,51 (1H, м), 1,54-1,79 (2H, м), 1,81-1,99 (1H, м), 2,69-3,12 (5H, м), 3,64-4,50 (10H, м), 7,17 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,51 (1H, дд, $J=8,3, 2,1$ Гц), 7,59-7,65 (2H, м), 7,71 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.
8-204		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,20-1,36 (1H, м), 1,36-1,51 (1H, м), 1,54-1,79 (2H, м), 1,81-2,00 (1H, м), 2,68-3,11 (5H, м), 3,51-4,50 (10H, м), 7,17 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,51 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,59-7,65 (2H, м), 7,71 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.
8-205		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,35-1,51 (2H, м), 1,60-1,75 (1H, м), 1,77-1,92 (1H, м), 1,94-2,19 (1H, м), 2,76-3,12 (5H, м), 3,40-4,61 (8H, м), 5,90-6,11 (1H, м), 7,19 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,51 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,59-7,67 (2H, м), 7,72 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 443 [M+H] $^+$.

Таблица 158

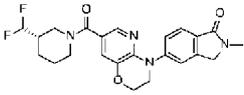
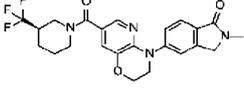
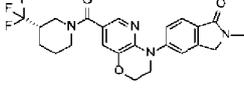
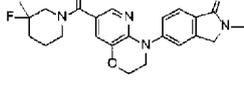
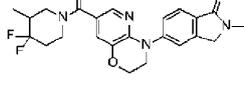
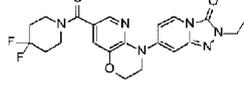
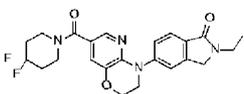
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-206		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,35-1,52 (2H, м), 1,60-1,75 (1H, м), 1,76-1,90 (1H, м), 1,95-2,14 (1H, м), 2,74-3,12 (5H, м), 3,57-4,49 (8H, м), 5,80-6,19 (1H, м), 7,19 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,51 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,59-7,66 (2H, м), 7,72 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 443 [M+H] $^+$.
8-207		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,62 (2H, м), 1,63-1,77 (1H, м), 1,90-2,02 (1H, м), 2,55-2,71 (1H, м), 2,82-3,16 (5H, м), 3,68-4,04 (3H, м), 4,27-4,51 (5H, м), 7,19 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,52 (1H, дд, $J=8,3, 2,1$ Гц), 7,60-7,65 (2H, м), 7,73 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 461 [M+H] $^+$.
8-208		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,40-1,63 (2H, м), 1,64-1,79 (1H, м), 1,88-2,05 (1H, м), 2,41-2,75 (1H, м), 2,86-3,25 (5H, м), 3,90-4,11 (3H, м), 4,27-4,63 (5H, м), 7,19 (1H, с), 7,52 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,60-7,67 (2H, м), 7,73 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 461 [M+H] $^+$.
8-209		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,10-1,42 (3H, м), 1,47-1,78 (3H, м), 1,80-1,93 (1H, м), 2,66-3,02 (1H, м), 3,06 (3H, с), 3,08-3,30 (1H, м), 3,58-4,51 (8H, м), 7,13 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,52 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,60-7,65 (2H, м), 7,69 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.
8-210		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,92 (3H, д, $J=5,5$ Гц), 1,86-2,25 (3H, м), 2,85-3,03 (1H, м), 3,06 (3H, с), 3,14-3,28 (1H, м), 3,60-4,12 (4H, м), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,44 (2H, с), 7,23 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,52 (1H, дд, $J=8,3, 2,1$ Гц), 7,59-7,67 (2H, м), 7,76 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 443 [M+H] $^+$.
8-211		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,28 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,95-2,10 (4H, м), 3,58 (4H, с), 3,88 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 3,94 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 6,92 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,97 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,30 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,76 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,85 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 445 [M+H] $^+$.

Таблица 159

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-212		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,16 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,95-2,09 (4H, м), 3,46-3,68 (6H, м), 3,96 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,45 (2H, с), 7,24 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,51 (1H, дд, $J=8,3, 2,1$ Гц), 7,60-7,66 (2H, м), 7,76 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 443 [M+H] $^+$.

8-213		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,25 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,39-1,67 (6H, м), 3,44 (4H, с), 3,93-4,03 (4H, м), 4,36 (2H, т, J=4,6 Гц), 7,20 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,44 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,52 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,70 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,74 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI ⁺) 409 [M+H] ⁺ .
8-214		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,25 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,95-2,10 (4H, м), 3,50-3,66 (4H, м), 3,92-4,05 (4H, м), 4,37 (2H, т, J=4,3 Гц), 7,28 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,45 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,52 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,71 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,82 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI ⁺) 445 [M+H] ⁺ .
8-215		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,40-1,64 (9H, м), 3,35-3,52 (4H, м), 3,99 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,44 (2H, кв., J=6,9 Гц), 7,17 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,49 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,62 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,65 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,71 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI ⁺) 409 [M+H] ⁺ .
8-216		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,44 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,95-2,08 (4H, м), 3,52-3,64 (4H, м), 4,00 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,37 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,44 (2H, кв., J=6,9 Гц), 7,26 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,49 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,63 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,65 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,79 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI ⁺) 445 [M+H] ⁺ .
8-217		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,28 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,14 (2H, с), 3,39-3,74 (2H, м), 3,81-4,07 (6H, м), 4,36 (2H, т, J=4,3 Гц), 5,54-5,88 (2H, м), 6,92 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,98 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,24 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,76 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,82 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI ⁺) 407 [M+H] ⁺ .

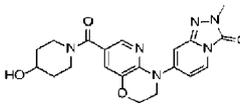
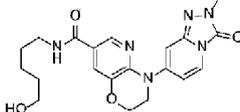
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-218		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,17-1,25 (2H, м), 1,28 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,60-1,69 (2H, м), 1,99 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,24 (2H, т, $J=5,2$ Гц), 3,88 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 3,94 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,32 (2H, д, $J=7,3$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,62 (2H, д, $J=6,7$ Гц), 6,92-6,98 (2H, м), 7,30 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,76 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,91 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 451 [M+H] $^+$.
8-219		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,28 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 2,01 (3H, с), 3,39-3,62 (8H, м), 3,88 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 3,94 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 6,93 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,97 (1H, дд, $J=7,3$, 1,8 Гц), 7,27 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,76 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 7,84 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 452 [M+H] $^+$.
8-220		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,28 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,40 (9H, с), 3,36 (4H, с), 3,47 (4H, с), 3,88 (2H, кв., $J=7,3$ Гц), 3,93 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 6,93 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,97 (1H, дд, $J=7,9$, 1,8 Гц), 7,25 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,76 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,82 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 510 [M+H] $^+$.
8-221		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,28 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 2,85 (3H, с), 3,36 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,72 (2H, с), 3,88 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 3,94 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,08 (2H, с), 4,37 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,93 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,98 (1H, дд, $J=7,9$, 1,8 Гц), 7,29 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,76 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,86 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 438 [M+H] $^+$.
8-222		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,47-1,66 (6H, м), 3,46 (3H, с), 3,58 (4H, т, $J=5,2$ Гц), 3,80 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,30 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,73 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,82 (1H, дд, $J=7,9$, 2,4 Гц), 7,06 (1H, с), 7,85 (1H, д, $J=7,9$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 400 [M+H] $^+$.

Таблица 161

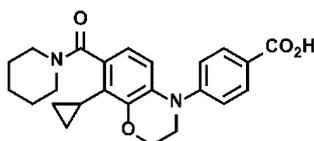
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-223		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,97-2,12 (4H, м), 3,46 (3H, с), 3,72 (4H, т, J=5,5 Гц), 3,81 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,31 (2H, т, J=4,0 Гц), 6,75 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,82 (1H, дд, J=7,9, 2,4 Гц), 7,19 (1H, с), 7,86 (1H, д, J=7,3 Гц). LRMS (ESI $^+$) 436 [M+H] $^+$.
8-224		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,36-1,59 (6H, м), 1,70 (4H, с), 3,46 (3H, с), 3,59 (4H, с), 3,80 (2H, т, J=4,0 Гц), 4,30 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,73 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,83 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,08 (1H, с), 7,86 (1H, д, J=7,3 Гц). LRMS (ESI $^+$) 428 [M+H] $^+$.
8-225		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,38-3,68 (11H, м), 3,93 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,6 Гц), 6,89 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,98 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,25 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,75 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,82 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 397 [M+H] $^+$.
8-226		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2,17 (3H, с), 2,22-2,38 (4H, м), 3,35-3,65 (7H, м), 3,93 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,6 Гц), 6,89 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,98 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,22 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,75 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,79 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI $^+$) 410 [M+H] $^+$.
8-227		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,23 (3H, с), 1,39 (6H, с), 1,72-1,95 (3H, м), 2,17-2,33 (1H, м), 3,44-3,66 (5H, м), 3,87-4,00 (2H, м), 4,24-4,51 (3H, м), 6,86-7,01 (2H, м), 7,16-7,34 (1H, м), 7,76 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,80-7,99 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 481 [M+H] $^+$.
8-228		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,23 (3H, с), 1,39 (6H, с), 1,74-1,95 (3H, м), 2,15-2,30 (1H, м), 3,42-3,68 (5H, м), 3,85-4,00 (2H, м), 4,25-4,52 (3H, м), 6,86-7,00 (2H, м), 7,17-7,35 (1H, м), 7,76 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,79-7,99 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 481 [M+H] $^+$.

Таблица 162

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
8-229		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2,12-2,18 (2H, м), 3,49 (3H, с), 3,56 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,94 (2H, т, J=4,2 Гц), 3,98-4,03 (2H, м), 4,37 (2H, т, J=4,2 Гц), 5,66-5,73 (1H, м), 5,81-5,88 (1H, м), 6,90 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,97 (1H, дд, J=7,3, 2,4 Гц), 7,21 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,70 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,82 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 393 [M+H] $^+$.

8-230		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,27-1,42 (2H, м), 1,66-1,81 (2H, м), 3,14-3,25 (2H, м), 3,50 (3H, с), 3,56-4,02 (5H, м), 4,37 (2H, т, J=1,8 Гц), 4,78 (1H, д, J=4,2 Гц), 6,89 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,99 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,22 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,76 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,79 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI ⁺) 411 [M+H] ⁺ .
8-231		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,26-1,36 (2H, м), 1,39-1,55 (4H, м), 3,19-3,26 (2H, м), 3,35-3,41 (2H, м), 3,51 (3H, с), 3,95 (2H, т, J=4,2 Гц), 4,33-4,40 (3H, м), 6,92 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,97 (1H, дд, J=7,9, 2,4 Гц), 7,61 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,77 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,24 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,36 (1H, т, J=5,8 Гц). LRMS (ESI ⁺) 413 [M+H] ⁺ .

Пример 9-1



4-(8-Циклопропил-7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[б][1,4]оксазин-4-ил)бензойная кислота.

К раствору метил 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)-8-циклопропил-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-7-карбоксилата (31,4 мг) в тетрагидрофуране (1,0 мл) добавляли 1 моль/л водный раствор гидроксида лития (0,23 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 4 ч, при 65°C в течение 3,5 ч и при 70°C в течение 9 ч. После добавления 1 моль/л водного раствора гидроксида лития (0,23 мл) полученный реакционный раствор нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 10 ч. Полученное вещество перемешивали при комнатной температуре в течение 5,5 дней, к реакционному раствору добавляли 1 моль/л водный раствор хлористого водорода (460 мкл), полученное вещество концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток промывали водой. Остаток растворяли в этилацетате и сушили над сульфатом натрия. Полученное вещество фильтровали и полученный таким образом фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, содержащего 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)-8-циклопропил-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-7-карбоновую кислоту (17,1 мг).

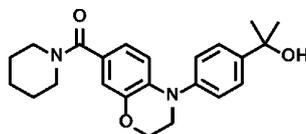
К раствору, в N,N-диметилформамиде (0,5 мл), неочищенного продукта (17,1 мг), содержащего 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)-8-циклопропил-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-7-карбоновую кислоту, добавляли пиперидин (6,4 мкл) и диизопропилэтиламин (22,1 мкл). К полученному реакционному раствору добавляли 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат (24,6 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=5:95 до 30:70) с получением смеси, содержащей трет-бутил 4-(8-циклопропил-7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[б][1,4]оксазин-4-ил)бензоат (12,5 мг).

К раствору, в дихлорметане (0,5 мл), смеси (12,5 мг), содержащей трет-бутил 4-(8-циклопропил-7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[б][1,4]оксазин-4-ил)бензоат, добавляли трифторуксусную кислоту (0,25 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 ч полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ацетонитрил:вода=5:95 до 60:40 до 80:20) с получением указанного в заголовке соединения (10,1 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 0,48-0,57 (1H, м), 0,73-0,76 (3H, м), 1,32-1,71 (7H, м), 3,17 (2H, т, J=5,5 Гц), 3,45-3,55 (1H, м), 3,59-3,68 (1H, м), 3,73-3,79 (2H, м), 4,23-4,29 (2H, м), 6,50 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,91 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,26 (2H, д, J=9,2 Гц), 7,87 (2H, д, J=8,6 Гц). (COOH пик отсутствует)

LRMS (ESI⁺) 407 [M+H]⁺.

Пример 10-1



4-(4-(2-Гидроксипропан-2-ил)фенил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-7-ил(пиперидин-1-ил)метанон.

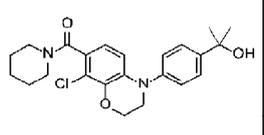
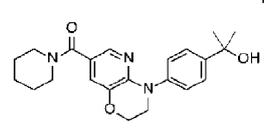
К раствору метил 4-(7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[б][1,4]оксазин-4-ил)бензоата (46,2 мг) в тетрагидрофуране (1,2 мл) добавляли при охлаждении льдом метилмагнийбромид (100 мкл; 3 моль/л раствор в диэтиловом эфире) с последующим перемешиванием в течение 50 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 13,5 ч добавляли метилмагнийбромид (100 мкл; 3 моль/л раствор в диэтиловом эфире) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 23,5 ч. К полученному реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл) и воду (5 мл) с последующим экстрагированием этилацетатом (10 мл × 2). Полученные органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=10:90 до 80:20) с получением указанного в заголовке соединения (30,8 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,40-1,51 (10H, м), 1,55-1,62 (2H, м), 3,38-3,46 (4H, м), 3,68 (2H, т, J=4,2 Гц), 4,27 (2H, т, J=4,2 Гц), 4,99 (1H, с), 6,69 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,73 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 6,80 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,18-7,23 (2H, м), 7,46-7,51 (2H, м).

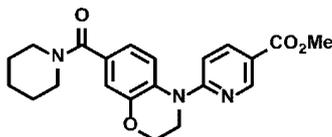
LRMS (ESI⁺) 381 [M+H]⁺.

Соединения следующих примеров 10-2 по 10-3 были получены таким же способом, как в Примере 10-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 163

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
10-2		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,31-1,62 (12H, м), 3,06-3,18 (2H, м), 3,48-3,61 (2H, м), 3,70 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,34-4,39 (2H, м), 5,00 (1H, с), 6,60 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,64 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,18-7,23 (2H, м), 7,46-7,51 (2H, м). LRMS (ESI ⁺) 415 [M+H] ⁺ .
10-3		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,45-1,76 (12H, м), 3,40-3,70 (4H, м), 3,91 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,34 (2H, т, J=4,3 Гц), 7,19 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,32-7,37 (2H, м), 7,50-7,55 (2H, м), 7,83 (1H, д, J=1,8 Гц). (ОН пик отсутствует) LRMS (ESI ⁺) 382 [M+H] ⁺ .

Пример 11-1



Метил 6-(7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[б][1,4]оксазин-4-ил)никотинат.

Раствор, в толуоле (4,2 мл), (3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанона (103 мг), метил 6-бромникотината (108 мг; коммерчески доступный продукт), ацетата палладия (II) (4,7 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (15,0 мг) и карбоната цезия (163 мг) перемешивали при наружной температуре 105°C в течение 3 ч и затем перемешивали при нагревании при кипячении с обратным холодильником в течение 8 ч. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=10:90 до 80:20 до 100:0) с получением указанного в заголовке соединения (35,7 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,48-1,74 (6H, м), 3,32-3,78 (4H, м), 3,91 (3H, с), 4,22 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,32 (2H, т, J=4,5 Гц), 6,93 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 7,01 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,29 (1H, с), 7,40 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,08 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 8,92 (1H, д, J=2,4 Гц).

LRMS (ESI⁺) 382 [M+H]⁺.

Соединения следующих примеров 11-2 по 11-7 были получены таким же способом, как в Примере 11-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующих таблицах.

Таблица 164

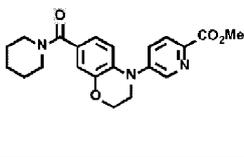
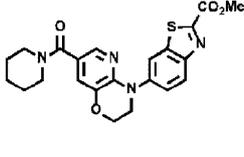
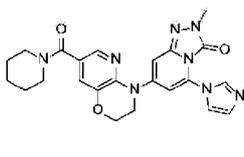
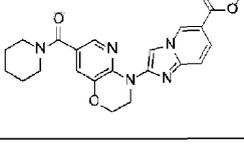
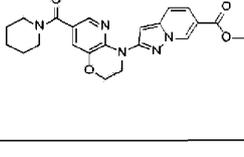
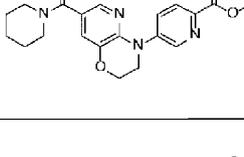
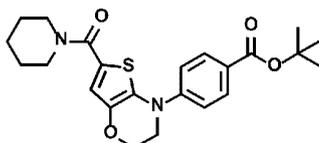
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
11-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,45-1,72 (6H, м), 3,34-3,75 (4H, м), 3,82 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,00 (3H, с), 4,33 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 6,87 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,01 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,11 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,62 (1H, дд, $J=8,5, 2,4$ Гц), 8,09 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 8,64 (1H, д, $J=3,0$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 382 [M+H] $^+$.
11-3		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 1,36-1,69 (6H, м), 3,22-3,92 (4H, м), 3,97 (3H, с), 4,01 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,38 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,17 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,70 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,79 (1H, дд, $J=8,9, 2,1$ Гц), 8,16 (1H, д, $J=9,2$ Гц), 8,22 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 439 [M+H] $^+$.

Таблица 165

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
11-4		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,39-1,64 (6H, м), 3,17-3,58 (7H, м), 3,95 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 6,97-7,03 (3H, м), 7,21 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,50 (1H, т, $J=1,5$ Гц), 7,79 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,97 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 461 [M+H] $^+$.
11-5		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,45-1,67 (6H, м), 3,38-3,56 (4H, м), 3,87 (3H, с), 4,37 (4H, с), 7,21 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,53 (1H, д, $J=9,2$ Гц), 7,63 (1H, дд, $J=9,8, 1,8$ Гц), 7,97 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,74 (1H, с), 9,36 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 422 [M+H] $^+$.
11-6		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,42-1,67 (6H, м), 3,37-3,58 (4H, м), 3,86 (3H, с), 4,27 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,38 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 7,24 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,47 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,56 (1H, дд, $J=9,2, 1,8$ Гц), 7,66 (1H, дд, $J=9,2, 1,2$ Гц), 7,95 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 9,06 (1H, с). LRMS (ESI $^+$) 422 [M+H] $^+$.
11-7		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,42-1,79 (6H, м), 3,26-3,79 (4H, м), 3,94-4,04 (5H, м), 4,41 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 7,23-7,29 (1H, м), 7,84 (1H, т, $J=1,5$ Гц), 7,94 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 8,15 (1H, дд, $J=8,6, 1,2$ Гц), 8,85 (1H, д, $J=2,4$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 383 [M+H] $^+$.

Пример 12-1



трет-Бутил 4-(6-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4H-тиено[3,2-b][1,4]оксазин-4-ил)бензоат.

К раствору этил 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)-3,4-дигидро-2H-тиено[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксилата (60,5 мг) в тетрагидрофуране (3,1 мл) добавляли раствор гидроксида лития (19,5 мг) в воде (1 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2,5 ч, при 40°C в течение 0,5 ч, при 65°C в течение 3 ч и при 70°C в течение 9 ч. К полученному реакционному раствору добавляли 1 моль/л водный раствор хлористого водорода (465 мкл) и полученное вещество концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (57,7 мг), содержащего 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)-3,4-дигидро-2H-тиено[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоновую кислоту.

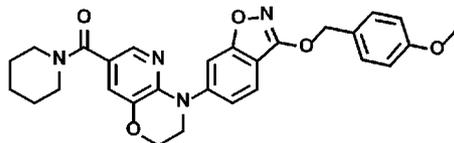
К раствору, в N,N-диметилформамиде (0,8 мл), неочищенного продукта (57,7 мг), содержащего 4-

(4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)-3,4-дигидро-2Н-тиено[3,2-б][1,4]оксазин-6-карбоновую кислоту, добавляли пиперидин (16,8 мкл) и диизопропилэтиламин (57,8 мкл). К полученному реакционному раствору добавляли 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат (64,6 мг) с последующим перемешиванием в течение 0,5 ч. Полученный реакционный раствор очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол:вода=5:95 до 60:40 до 100:0) с получением указанного в заголовке соединения (41,1 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,46-1,72 (15Н, м), 3,65-3,71 (4Н, м), 3,78 (2Н, т, J=4,3 Гц), 4,32 (2Н, т, J=4,3 Гц), 6,88 (1Н, с), 7,30-7,35 (2Н, м), 7,93-7,97 (2Н, м).

LRMS (ESI⁺) 429 [M+H]⁺.

Пример 13-1



(4-(3-((4-Метоксибензил)окси)бензо[d]изоксазол-6-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанон.

К раствору метил 2-гидрокси-4-иодбензоата (7,75 г; коммерчески доступный продукт) в 1,4-диоксане (200 мл) добавляли гидросиламин (50 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 дней к полученному реакционному раствору добавляли воду и этилацетат для разделения органического слоя и водного слоя. Водный слой подкисляли с использованием концентрированной хлористоводородной кислоты. Полученное вещество экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Полученное вещество фильтровали и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, содержащего N,2-дигидрокси-4-иодбензамид (11,8 г).

К раствору, в тетрагидрофуране (200 мл), неочищенного продукта (11,8 г), содержащего N,2-дигидрокси-4-иодбензамид, добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (13,6 г). Полученный реакционный раствор нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 ч и добавляли воду и этилацетат для разделения органического слоя и водного слоя. Водный слой подкисляли с использованием концентрированной хлористоводородной кислоты. Полученное вещество экстрагировали этилацетатом, промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом магния. Полученное вещество фильтровали и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, содержащего 6-иодбензо[d]изоксазол-3(2Н)-он (4,08 г).

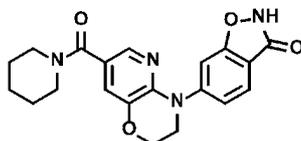
К раствору, в N,N-диметилформамиде (5,8 мл), неочищенного продукта (300 мг), содержащего 6-иодбензо[d]изоксазол-3(2Н)-он, добавляли 4-метоксибензилхлорид (235 мкл). К полученному реакционному раствору добавляли карбонат калия (477 мг) при комнатной температуре с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 17 ч. К реакционному раствору добавляли воду с последующим экстрагированием этилацетатом. Полученные органические слои объединяли и сушили над сульфатом натрия. Полученное вещество фильтровали, полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=0:100 до 30:70) с получением смеси, содержащей 6-иод-3-((4-метоксибензил)окси)бензо[d]изоксазол (165 мг).

Раствор, в толуоле (0,8 мл), (3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанона (30,0 мг), смеси (69,4 мг), содержащей 6-иод-3-((4-метоксибензил)окси)бензо[d]изоксазол, трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (11,0 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (Хантphos) (14,0 мг) и трет-бутоксид натрия (23,3 мг) перемешивали при 85°C в течение 1 ч и полученный реакционный раствор затем фильтровали и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=5:95 до 100:0 до этилацетат:метанол=50:50) с получением указанного в заголовке соединения (62,4 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,50-1,75 (6Н, м), 3,36-3,74 (4Н, м), 3,84 (3Н, с), 3,96 (2Н, т, J=4,3 Гц), 4,38 (2Н, т, J=4,3 Гц), 5,39 (2Н, с), 6,92-6,98 (2Н, м), 7,23 (1Н, д, J=1,8 Гц), 7,36 (1Н, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,39-7,41 (1Н, м), 7,43-7,49 (2Н, м), 7,59 (1Н, д, J=8,6 Гц), 7,83 (1Н, д, J=1,8 Гц).

LRMS (ESI⁺) 501 [M+H]⁺.

Пример 14-1



6-(7-Пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-4-ил)бензо[d]изоксазол-5(1Н)-он

3(2H)-он.

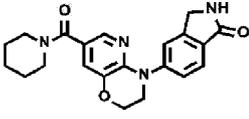
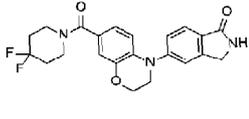
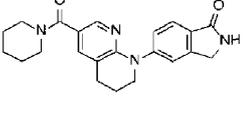
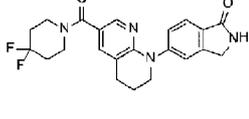
К раствору (4-(3-((4-метоксибензил)окси)бензо[d]изоксазол-6-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанона (60,6 мг) в дихлорметане (2,4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,2 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол:вода=10:90 до 30:70 до 100:0) с получением указанного в заголовке соединения (10,2 мг).

^1H ЯМР (400 Гц, DMSO-D6) δ : 1,40-1,63 (6H, м), 3,15-3,60 (4H, м), 3,95 (2H, т, J=4,2 Гц), 4,35 (2H, т, J=3,9 Гц), 7,13 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,28 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,39 (1H, с), 7,64 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,68 (1H, д, J=1,8 Гц). (NH пик отсутствует)

LRMS (ESI⁺) 381 [M+H]⁺.

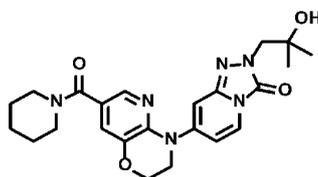
Соединения следующих примеров 14-2 по 14-10 были получены таким же способом, как в Примере 14-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующих таблицах.

Таблица 166

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
14-2		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,41-1,65 (6H, м), 3,35-3,55 (4H, м), 3,92-3,99 (2H, м), 4,31-4,38 (4H, м), 7,15 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,51 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,59 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,63 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,68 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,44 (1H, с). LRMS (ESI ⁺) 379 [M+H] ⁺ .
14-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,93-2,10 (4H, м), 3,64-3,86 (6H, м), 4,34 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,44 (2H, с), 6,30 (1H, шир.с), 6,87 (1H, дд, J=8,6, 2,4 Гц), 7,00 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,04 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,29-7,37 (2H, м), 7,85 (1H, д, J=8,6 Гц). LRMS (ESI ⁺) 414 [M+H] ⁺ .
14-4		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,39-1,67 (6H, м), 1,95-2,07 (2H, м), 2,87 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,38-3,57 (4H, м), 3,80 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,35 (2H, с), 7,38-7,45 (2H, м), 7,51 (1H, с), 7,63 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,84 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,45 (1H, с). LRMS (ESI ⁺) 377 [M+H] ⁺ .
14-5		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,94-2,11 (6H, м), 2,87 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,51-3,67 (4H, м), 3,81 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,35 (2H, с), 7,42 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,48 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,51 (1H, с), 7,64 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,92 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,46 (1H, с). LRMS (ESI ⁺) 413 [M+H] ⁺ .

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
14-6		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,99-2,07 (4H, м), 3,56-3,62 (4H, м), 3,97 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,36-4,38 (4H, м), 7,24 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 7,53 (1H, дд, $J=8,4, 1,9$ Гц), 7,61 (1H, д, $J=1,1$ Гц), 7,65 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,77 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 8,45 (1H, с). LRMS (ESI^+) 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
14-7		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,42-1,69 (6H, м), 2,01-2,12 (2H, м), 2,91 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,34-3,55 (4H, м), 3,85 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 7,59-7,71 (3H, м), 7,79-7,85 (1H, м), 8,09-8,19 (2H, м). (NH пик отсутствует) LRMS (ESI^+) 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
14-8		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,39-1,70 (6H, м), 3,34-3,68 (4H, м), 4,04 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,39 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 7,22 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,86 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,99 (1H, дд, $J=8,8, 2,1$ Гц), 8,15 (1H, д, $J=9,1$ Гц), 8,29 (1H, с), 12,52 (1H, с). LRMS (ESI^+) 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
14-9		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,41-1,65 (6H, м), 3,33-3,62 (4H, м), 4,23-4,30 (2H, м), 4,32-4,38 (2H, м), 4,41 (2H, с), 7,28 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,87 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,28 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 8,47-8,51 (1H, м), 8,64 (1H, д, $J=1,2$ Гц). LRMS (ESI^+) 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
14-10		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,43-1,66 (6H, м), 3,33-3,53 (4H, м), 3,98 (2H, т, $J=3,6$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 7,17 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,63-7,69 (2H, м), 7,72 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,99-8,05 (2H, м). (NH пик отсутствует) LRMS (ESI^+) 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 15-1



2-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-7-(7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2Н)-он.

К раствору 7-иод-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2Н)-она (183 мг; известное соединение, описанное в литературе, WO 2011057757 A1) в *N,N*-диметилформамиде (1,8 мл) добавляли карбонат калия (193 мг). К полученному реакционному раствору добавляли 2,2-диметилоксиран (125 мкл) при комнатной температуре с последующим перемешиванием при 120°C в течение 40 мин. Полученное вещество перемешивали при 120°C в течение 30 мин в условиях микроволнового облучения. К полученному реакционному раствору добавляли воду, полученное вещество экстрагировали этилацетатом и органические слои объединяли и сушили над сульфатом натрия. Полученное вещество фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=10:90 до 100:0 до этилацетат:метанол=90:10) с получением смеси, содержащей 2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-7-иод-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2Н)-он (34,7 мг).

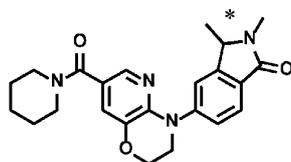
Раствор, в толуоле (2 мл), (3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанола (24,7 мг), смеси (34,7 мг), содержащей 2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-7-иод-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2Н)-он, трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (4,6 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (Xantphos) (5,8 мг) и трет-бутоксид натрия (19,2 мг) перемешивали при 85°C в течение 1,5 ч, полученный реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=30:70 до 100:0 до этилацетат:метанол=85:15) с получением указанного в заголовке соединения (35,9 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 1,14 (6H, с), 1,40-1,65 (6H, м), 3,15-3,57 (4H, м), 3,76 (2H, с), 3,93 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,66 (1H, с), 6,92 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,97 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,21

(1H, д, J=1,8 Гц), 7,73-7,79 (2H, м).

LRMS (ESI⁺) 453 [M+H]⁺.

Пример 16-1



Изомер А:

2,3-диметил-5-(7-пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-4-ил)изоиндолин-1-он.

Изомер В:

2,3-диметил-5-(7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-4-ил)изоиндолин-1-он.

К раствору 2-метил-5-(7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-4-ил)изоиндолин-1-она (75,0 мг) в тетрагидрофуране (3,5 мл) добавляли метилиодид (13,1 мкл). К полученному реакционному раствору добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (229 мкл; 1,0 М раствор в тетрагидрофуране) при -78°C с последующим перемешиванием при -78°C в течение 20 мин, а затем к полученному реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония. Полученное вещество экстрагировали дихлорметаном (3 мл × 3) и органические слои объединяли и сушили над сульфатом натрия. Полученное вещество фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=50:50 до 100:0 до этилацетат:метанол=90:10) с получением смеси (35,6 мг) указанного в заголовке соединения. Полученную смесь очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (ПА, скорость потока: 3 мл/мин) с использованием оптически активной колонки (CHIRALPAK IA: Daicel Corporation) с получением изомера А (10,8 мг) с временем удерживания в условиях анализа (скорость потока: 0,3 мл/мин) 28,1 мин и изомера В (11,2 мг) с временем удерживания 42,9 мин.

Изомер А:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,44-1,74 (9H, м), 3,12 (3H, с), 3,34-3,74 (4H, м), 3,89-4,05 (2H, м), 4,31-4,50 (3H, м), 7,23 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,40 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,49 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,81-7,86 (2H, м).

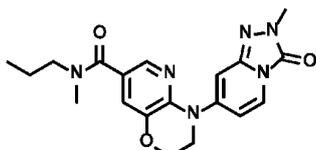
LRMS (ESI⁺) 407 [M+H]⁺.

Изомер В:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,40-1,75 (9H, м), 3,12 (3H, с), 3,34-3,74 (4H, м), 3,89-4,04 (2H, м), 4,32-4,50 (3H, м), 7,23 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,40 (1H, дд, J=8,6, 1,8 Гц), 7,49 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,80-7,88 (2H, м).

LRMS (ESI⁺) 407 [M+H]⁺.

Пример 17-1



N-Метил-4-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-N-пропил-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-7-карбоксамид.

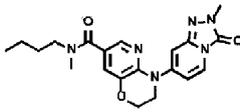
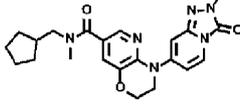
К раствору 4-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-N-пропил-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-7-карбоксамид (25,0 мг) в N,N-диметилформамиде (0,8 мл) добавляли гидрид натрия (3,0 мг) и затем метилиодид (8,5 мкл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3,5 ч к полученному реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония. Полученный реакционный раствор очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол:вода=5:95 до 100:0, затем с использованием доуглой колонки, этилацетат:гексан=30:70 до 100:0, затем метанол:этилацетат=0:100 до 10:90) с получением указанного в заголовке соединения (19,8 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,64-0,96 (3H, м), 1,45-1,62 (2H, м), 2,93 (3H, с), 3,18-3,41 (2H, м), 3,49 (3H, с), 3,93 (2H, т, J=4,2 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,5 Гц), 6,89 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,99 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,18-7,26 (1H, м), 7,73-7,86 (2H, м).

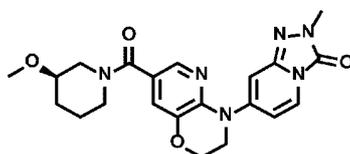
LRMS (ESI⁺) 383 [M+H]⁺.

Соединения следующих примеров 17-2 по 17-3 были получены таким же способом, как в Примере 17-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 168

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
17-2		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,68-1,37 (5H, м), 1,42-1,60 (2H, м), 2,93 (3H, с), 3,19-3,44 (2H, м), 3,49 (3H, с), 3,93 (2H, т, J=4,2 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,5 Гц), 6,89 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,98 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,18-7,27 (1H, м), 7,72-7,85 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 397 [M+H] $^+$.
17-3		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,87-1,29 (2H, м), 1,31-1,81 (6H, м), 2,08-2,30 (1H, м), 2,94 (3H, с), 3,15-3,43 (2H, м), 3,49 (3H, с), 3,93 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,88 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,98 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,17-7,26 (1H, м), 7,71-7,85 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 423 [M+H] $^+$.

Пример 18-1



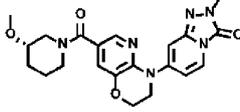
(R)-7-(7-(3-Метоксипиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-4-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он.

К раствору (R)-7-(7-(3-гидроксипиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-4-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-она (36,3 мг) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли гидрид натрия (3,9 мг) и затем метилиодид (6,1 мкл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5,5 ч полученный реакционный раствор очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол:вода=5:95 до 100:0) с получением указанного в заголовке соединения (27,0 мг).

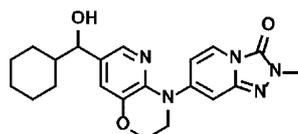
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,30-2,02 (4H, м), 3,00-3,79 (11H, м), 3,93 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,6 Гц), 6,89 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,98 (1H, дд, J=7,3, 1,8 Гц), 7,18-7,24 (1H, м), 7,72-7,85 (2H, м).
LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.

Соединение следующего Примера 18-2 было получено таким же способом, как в Примере 18-1, с использованием соответствующего исходного вещества и реагента. Его структура и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 169

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
18-2		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,26-1,96 (4H, м), 3,06-3,45 (8H, м), 3,49 (3H, с), 3,93 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,2 Гц), 6,89 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,98 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,20-7,23 (1H, м), 7,73-7,81 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 425 [M+H] $^+$.

Пример 19-1



7-(7-(Циклогексил(гидрокси)метил)-2,3-дигидро-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-4-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он.

К суспензии 7-(7-(циклогексанкарбонил)-2,3-дигидро-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-4-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-она (35,0 мг) в метаноле (1 мл) добавляли борогидрид натрия (6,8 мг) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч к полученному реакционному раствору добавляли воду с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 ч. Остаток, полученный путем концентрирования реакционного раствора при по-

ниженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (35,0 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,85-1,29 (5H, м), 1,38-1,46 (1H, м), 1,62-1,73 (2H, м), 1,74-1,82 (1H, м), 1,83 (1H, д, $J=3,7$ Гц), 1,94-2,02 (1H, м), 3,63 (3H, с), 3,86 (2H, дд, $J=4,9, 3,7$ Гц), 4,33 (1H, дд, $J=7,3, 3,1$ Гц), 4,39 (2H, дд, $J=4,9, 3,7$ Гц), 6,56 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,04 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,16 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,65 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,73 (1H, д, $J=1,8$ Гц).

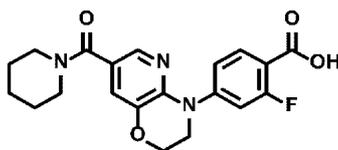
LRMS (ESI^+) 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединения следующих примеров 19-2 по 19-4 были получены таким же способом, как в Примере 19-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 170

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
19-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,17-1,53 (4H, м), 1,54-1,81 (2H, м), 1,98-2,22 (3H, м), 2,36 (1H, с), 3,61 (3H, с), 3,86 (2H, т, $J=4,9$ Гц), 4,32-4,44 (3H, м), 6,52 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,01 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,15 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,60 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,72 (1H, д, $J=1,2$ Гц). LRMS (ESI^+) 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
19-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,17-1,53 (4H, м), 1,61-1,74 (2H, м), 1,82 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 1,97-2,21 (3H, м), 3,19 (3H, с), 3,94 (2H, дд, $J=5,4, 3,6$ Гц), 4,32-4,40 (5H, м), 7,12 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,39 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,54 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,66 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,83 (1H, д, $J=8,5$ Гц). LRMS (ESI^+) 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
19-4		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,80-1,32 (6H, м), 1,36-1,47 (1H, м), 1,52-1,73 (2H, м), 1,73-1,83 (1H, м), 1,86-1,95 (1H, м), 1,96-2,06 (1H, м), 3,19 (3H, с), 3,93 (2H, дд, $J=5,5, 3,7$ Гц), 4,24-4,43 (5H, м), 7,13 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,38 (1H, дд, $J=8,6, 1,8$ Гц), 7,55 (1H, с), 7,66 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,82 (1H, д, $J=8,6$ Гц). LRMS (ESI^+) 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 20-1



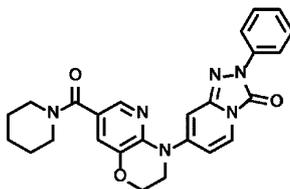
2-Фтор-4-(7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4-ил)бензойная кислота

Раствор, в N,N-диметилформамиде (3 мл), (3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанона (100 мг), этил 2,4-дифторбензоата (607 мкл) и карбоната цезия (394 мг) перемешивали в условиях микроволнового облучения при 80°C в течение 3 ч и затем при 130°C в течение 2,5 ч и полученный реакционный раствор затем выливали в воду. После экстрагирования этилацетатом полученные органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученное вещество фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=5:95 до 60:40) с получением неочищенного продукта (135 мг) этил 2-фтор-4-(7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4-ил)бензоата. К раствору, в тетрагидрофуране (5,3 мл), неочищенного продукта этил 2-фтор-4-(7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4-ил)бензоата (135 мг) добавляли 1 моль/л водный раствор гидроксида лития (1,96 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 17,3 ч полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток промывали этилацетатом и добавляли 1 моль/л водный раствор хлористого водорода (1,96 мл). После экстрагирования этилацетатом полученные органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученное вещество фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол:вода=5:95 до 100:0). Полученное вещество промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (27,9 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,41-1,64 (6H, м), 3,23-3,58 (4H, м), 3,97 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,34 (2H, т, J=4,3 Гц), 7,20 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,37 (1H, дд, J=8,9, 2,1 Гц), 7,44 (1H, дд, J=13,4, 1,8 Гц), 7,77 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,83 (1H, т, J=8,9 Гц), 12,97 (1H, с).

LRMS (ESI⁺) 386 [M+H]⁺.

Пример 21-1



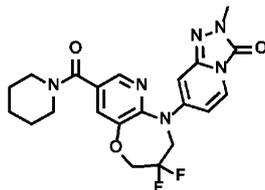
2-Фенил-7-(7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-он.

К раствору 7-иод-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-она (131 мг) в дихлорметане (20 мл) добавляли триэтиламин (209 мкл). К полученному реакционному раствору добавляли метанол (4 мл), фенилбороновую кислоту (91,4 мг) и ацетат меди (II) (136 мг) при комнатной температуре. Полученное вещество перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и затем нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 13,5 ч. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=5:95 до 100:0) с получением неочищенного продукта 7-иод-2-фенил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-она (3,5 мг). Раствор, в 1,4-диоксане (1,0 мл), неочищенного продукта (3,5 мг) 7-иод-2-фенил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-она, (3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанола (2,6 мг), трис(добензилиденацетон)дипалладия(0) (0,5 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (Xantphos) (0,6 мг) и трет-бутоксид натрия (2,0 мг) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 4,5 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=30:70 до 100:0) и полученное вещество промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (3,1 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,39-1,69 (6H, м), 3,17-3,68 (4H, м), 3,97 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,39 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,99 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,08 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,24 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,25-7,31 (1H, м), 7,51 (2H, т, J=8,3 Гц), 7,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,86 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,05 (2H, д, J=7,9 Гц).

LRMS (ESI⁺) 457 [M+H]⁺.

Пример 22-1



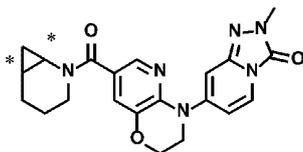
7-(3,3-Дифтор-8-(пиперидин-1-карбонил)-3,4-дигидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-5(2H)-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-он.

К раствору 2,4,6-трихлорфенил 5-ацетил-3,3-дифтор-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (47,4 мг) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли триэтиламин (24 мкл), N,N-диметил-4-аминопиридин (0,7 мг) и пиперидин (13,7 мкл). После перемешивания при 45°C в течение 6 ч к полученному реакционному раствору добавляли метанол (0,6 мл) и водный раствор (0,6 мл) гидроксида калия (16,1 мг) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 21,2 ч добавляли 1 моль/л водный раствор хлористого водорода (287 мкл). Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали этилацетатом и полученные органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученное вещество концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (3,3-дифтор-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-8-ил)(пиперидин-1-ил)метанола (40,3 мг).

Раствор, в 1,4-диоксане (1,2 мл), неочищенного продукта (40,3 мг) (3,3-дифтор-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-8-ил)(пиперидин-1-ил)метанола, 7-иод-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-она (38,0 мг), трис(добензилиденацетон)дипалладия(0) (5,3 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (Xantphos) (6,7 мг) и трет-бутоксид натрия (22,1 мг) перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=10:90 до 100:0, затем метанол:этилацетат=0:100 до 10:90) с получением указанного в заголовке соединения (18,8 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,42-1,65 (6H, м), 3,26-3,63 (7H, м), 4,51-4,64 (4H, м), 6,62 (1H, дд,

J=7,9, 1,8 Гц), 7,01 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,46 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,73 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,99 (1H, д, J=1,8 Гц).
LRMS (ESI⁺) 445 [M+H]⁺.
Пример 23-1



Изомер А:

7-(7-(2-азабицикло[4,1,0]гептан-2-карбонил)-2,3-дигидро-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-4-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он.

Изомер В:

7-(7-(2-азабицикло[4,1,0]гептан-2-карбонил)-2,3-дигидро-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-4-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он.

Рацемическую смесь 7-(7-(2-азабицикло[4,1,0]гептан-2-карбонил)-2,3-дигидро-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-4-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-она (77,9 мг) очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (этанол:дихлорметан=5:95, скорость потока: 7,5 мл/мин) с использованием оптически активной колонки (CHIRALPAK IA: Daicel Corporation) с получением изомера А (21,0 мг) с временем удерживания в условиях анализа (скорость потока: 0,5 мл/мин) 11,8 мин и изомера В (17,0 мг) с временем удерживания 13,9 мин.

Изомер А:

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,37-0,58 (1H, м), 0,62-0,93 (1H, м), 1,20-1,40 (2H, м), 1,47-1,70 (1H, м), 1,73-1,87 (2H, м), 2,37-3,07 (2H, м), 3,49 (3H, с), 3,85-4,08 (3H, м), 4,33-4,39 (2H, м), 6,89 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,98 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,21-7,45 (1H, м), 7,72 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,86-8,09 (1H, м).

LRMS (ESI⁺) 407 [M+H]⁺.

Изомер В:

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,28-0,59 (1H, м), 0,60-0,95 (1H, м), 1,19-1,43 (2H, м), 1,50-1,69 (1H, м), 1,73-1,89 (2H, м), 2,40-3,05 (2H, м), 3,49 (3H, с), 3,84-4,07 (3H, м), 4,31-4,42 (2H, м), 6,89 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,98 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,15-7,47 (1H, м), 7,72 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,86-8,12 (1H, м).

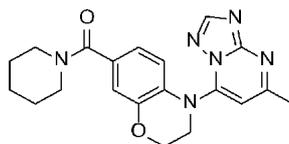
LRMS (ESI⁺) 407 [M+H]⁺.

Изомер А и изомер В следующего Примера 23-2 были получены таким же способом, как в Примере 23-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 171

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
23-2 Изомер А		¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,11-1,40 (3H, м), 1,42-1,78 (3H, м), 1,80-1,95 (1H, м), 2,58-3,30 (2H, м), 3,49 (3H, с), 3,55-4,58 (6H, м), 6,89 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,99 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,18 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,73-7,79 (2H, м). LRMS (ESI ⁺) 427 [M+H] ⁺ .
23-2 Изомер В		¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,10-1,42 (3H, м), 1,43-1,78 (3H, м), 1,80-1,94 (1H, м), 2,62-3,36 (2H, м), 3,49 (3H, с), 3,55-4,47 (6H, м), 6,89 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,99 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,18 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,73-7,79 (2H, м). LRMS (ESI ⁺) 427 [M+H] ⁺ .

Пример 24-1



(4-(5-Метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанон.

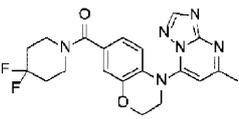
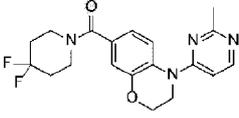
Раствор, в этаноле (2 мл), (3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанона (50,0 мг) и 7-хлор-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина (50,0 мг) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилаце-

тат:метанол=9:1) с получением указанного в заголовке соединения (74,0 мг).

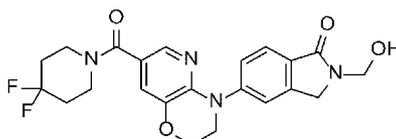
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,48-1,76 (6H, м), 2,59 (3H, с), 3,29-3,83 (4H, м), 4,29 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 6,64 (1H, с), 6,97 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,06 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,16 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 8,41 (1H, с).

Соединения следующих примеров 24-2 по 24-3 были получены таким же способом, как в Примере 24-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 172

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
24-2		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,90-2,17 (4H, м), 2,60 (3H, с), 3,51-3,99 (4H, м), 4,28-4,39 (4H, м), 6,65 (1H, с), 6,98 (1H, дд, $J=8,5, 1,8$ Гц), 7,08 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,17 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 8,42 (1H, с). LRMS (ESI^+) 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
24-3		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,89-2,16 (4H, м), 2,61 (3H, с), 3,54-3,96 (4H, м), 4,23 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,32 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 6,96 (1H, дд, $J=8,6, 2,4$ Гц), 6,99 (1H, д, $J=6,1$ Гц), 7,02 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,45 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,27 (1H, д, $J=6,1$ Гц). LRMS (ESI^+) 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 25-1



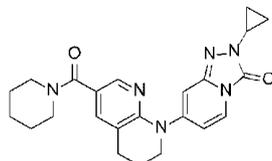
5-(7-(4,4-Дифторпиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4H-пиридо[3,2-b]оксазин-4-ил)-2-(гидроксиметил)изоиндолин-1-он.

К раствору 5-(7-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4H-пиридо[3,2-b]оксазин-4-ил)изоиндолин-1-она (141 мг) в тетрагидрофуране (2,0 мл) добавляли формальдегид (37% водный раствор, 30 мкл) и гидроксид калия (48% водный раствор, 10 мкл) при комнатной температуре с последующим перемешиванием в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь выливали в ледяную воду с последующим экстрагированием этилацетатом. Экстрагированные органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:метанол=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (117 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,98-2,04 (4H, м), 3,05 (1H, т, $J=6,9$ Гц), 3,72-3,77 (4H, м), 3,97 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,39 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,59 (2H, с), 5,14 (2H, д, $J=6,5$ Гц), 7,24 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 7,44 (1H, дд, $J=8,4, 1,9$ Гц), 7,56 (1H, д, $J=1,1$ Гц), 7,85 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=8,4$ Гц).

LRMS (ESI^+) 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 26-1



2-Циклопропил-7-(6-(пиперидин-1-карбонил)-3,4-дигидро-1,8-нафтилидин-1(2H)-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-он.

К суспензии 7-(6-(пиперидин-1-карбонил)-3,4-дигидро-1,8-нафтилидин-1(2H)-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-она (41,0 мг) в толуоле (540 мкл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (27,8 мг), ацетат меди (39,2 мг), пиридин (72 мкл) и триэтиламин (72 мкл) и полученное вещество перемешивали в условиях микроволнового облучения при 140°C в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=40:60 до этилацетат:метанол=80:20) с получением указанного в заголовке соединения (10,1 мг).

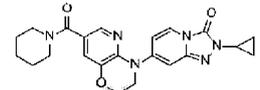
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0,91-1,06 (4H, м), 1,44-1,69 (6H, м), 1,94-2,05 (2H, м), 2,82 (2H, т,

J=6,4 Гц), 3,35-3,58 (5H, м), 3,78 (2H, т, J=5,8 Гц), 6,76 (1H, дд, J=7,3, 1,8 Гц), 6,85-6,88 (1H, м), 7,47-7,51 (1H, м), 7,67 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,98 (1H, д, J=2,4 Гц).

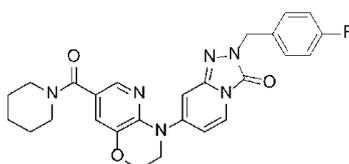
LRMS (ESI⁺) 419 [M+H]⁺.

Соединение следующего Примера 26-2 было получено таким же способом, как в Примере 26-1, с использованием соответствующего исходного вещества и реагента. Его структура и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 173

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
26-2		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 0,90-1,07 (4H, м), 1,41-1,65 (6H, м), 3,24-3,58 (5H, м), 3,91 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,35 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,86 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,96 (1H, дд, J=7,3, 1,8 Гц), 7,20 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,73 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,77 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI ⁺) 421 [M+H] ⁺ .

Пример 27-1



2-(4-Фторбензил)-7-(7-пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-он.

К раствору 7-(7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-она (41,8 мг) в N,N-диметилформамиде (500 мкл) добавляли 1-(бромметил)-4-фторбензол (22,9 мг) при комнатной температуре и затем к смеси добавляли гидрид натрия (4,8 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 22 ч. Полученную реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=10:90 до 100:0) с получением указанного в заголовке соединения (29,7 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,43-1,64 (6H, м), 3,28-3,57 (4H, м), 3,91 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,35 (2H, т, J=4,3 Гц), 5,05 (2H, с), 6,88 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,00 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,13-7,22 (3H, м), 7,31-7,36 (2H, м), 7,76-7,81 (2H, м).

LRMS (ESI⁺) 489 [M+H]⁺.

Соединения следующих примеров 27-2 по 27-8 были получены таким же способом, как в Примере 27-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующих таблицах.

Таблица 174

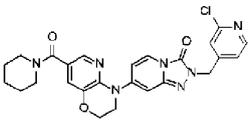
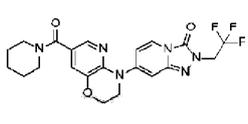
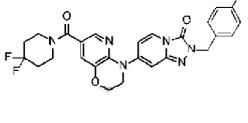
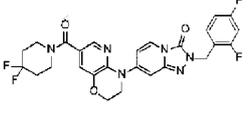
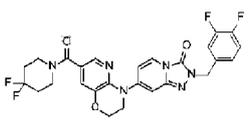
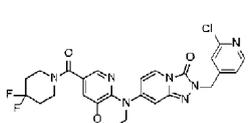
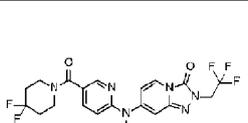
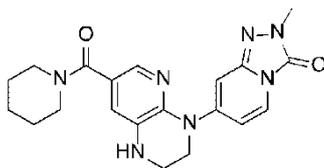
Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
27-2		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,64 (6H, м), 3,27-3,62 (4H, м), 3,93 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 5,16 (2H, с), 6,90 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,03 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,21 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,28 (1H, дд, $J=5,2, 1,5$ Гц), 7,42 (1H, с), 7,78 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,81 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,36 (1H, д, $J=4,3$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 506 [M+H] $^+$.
27-3		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,40-1,66 (6H, м), 3,22-3,63 (4H, м), 3,94 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,78 (2H, кв., $J=9,0$ Гц), 6,92 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,05 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,22 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,77-7,82 (2H, м). LRMS (ESI $^+$) 463 [M+H] $^+$.
27-4		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,10 (4H, м), 3,49-3,67 (4H, м), 3,92 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 5,05 (2H, с), 6,90 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 6,99 (1H, дд, $J=7,3, 1,8$ Гц), 7,13-7,20 (2H, м), 7,29 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,31-7,37 (2H, м), 7,80 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,85 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 525 [M+H] $^+$.
27-5		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,10 (4H, м), 3,47-3,68 (4H, м), 3,91 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,35 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 5,08 (2H, с), 6,90 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 6,99 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,03-7,12 (1H, м), 7,22-7,31 (2H, м), 7,35-7,44 (1H, м), 7,79 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,85 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 543 [M+H] $^+$.

Таблица 175

Пример №	Химическая структурная Формула	Спектральные данные
27-6		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,93-2,12 (4H, м), 3,45-3,69 (4H, м), 3,93 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,36 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 5,07 (2H, с), 6,90 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,00 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,11-7,17 (1H, м), 7,30 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,34-7,45 (2H, м), 7,80 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,85 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 543 [M+H] $^+$.
27-7		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,96-2,10 (4H, м), 3,47-3,70 (4H, м), 3,94 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 5,16 (2H, с), 6,92 (1H, д, $J=1,2$ Гц), 7,02 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,28 (1H, дд, $J=4,9, 1,2$ Гц), 7,30 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,42 (1H, с), 7,82 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,86 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,37 (1H, д, $J=5,5$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 542 [M+H] $^+$.
27-8		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,10 (4H, м), 3,45-3,70 (4H, м), 3,95 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 4,37 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,79 (2H, кв., $J=9,0$ Гц), 6,93 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,04 (1H, дд, $J=7,6, 2,1$ Гц), 7,31 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,81 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,87 (1H, д, $J=1,8$ Гц). LRMS (ESI $^+$) 499 [M+H] $^+$.

Пример 28-1



2-Метил-7-(7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-4(1Н)-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2Н)-он.

К смешанному раствору, в этаноле (70 мл) и *N,N*-диметилацетамиде (70 мл), ди-трет-бутил 7-бром-2,3-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-1,4-дикарбоксилата (2,69 г) добавляли аддукт [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) дихлорида и дихлорметана (795 мг) и триэтиламин (3,62 мл) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали при нагревании при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч в атмосфере оксида, с последующим концентрированием полученного реакционного раствора при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=0:100 до 100:0) с получением смеси, содержащей 1-(трет-бутил) 7-этил 3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-1,7(2Н)-дикарбоксилат (1,51 г).

К раствору, в 1,4-диоксане (31 мл), смеси (1,51 г), содержащей 1-(трет-бутил) 7-этил 3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-1,7(2Н)-дикарбоксилат, и 7-иод-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2Н)-она (946 мг) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (143 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (Xantphos) (181 мг) и трет-бутоксид натрия (1,50 г) с последующим перемешиванием при нагревании при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и промывали дихлорметаном и твердое вещество собирали фильтрованием. Полученное таким образом твердое вещество промывали метанолом, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и промывали этилацетатом с получением смеси, содержащей натриевую соль 2-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиазин-7-карбоновой кислоты (1,62 г).

К раствору, в *N,N*-диметилформамиде (7,2 мл), смеси (469 мг), содержащей натриевую соль 2-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиазин-7-карбоновой кислоты, добавляли пиперидин (428 мкл), диизопропилэтиламин (1,22 мл) и 1-[бис(диметиламино)метилден]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат (658 мг), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и полученный реакционный раствор выливали в воду. После экстрагирования дихлорметаном органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученное вещество концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=10:90 до 100:0, метанол:этилацетат=0:100 до 20:80) с получением указанного в заголовке соединения (306 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,41-1,71 (6H, м), 3,12-3,27 (6H, м), 3,47 (3H, с), 3,76 (2H, т, J=4,9 Гц), 6,39 (1H, т, J=7,3 Гц), 6,71 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,83-6,87 (2H, м), 7,40 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,66 (1H, д, J=7,9 Гц).

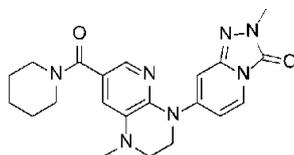
LRMS (ESI⁺) 394 [M+H]⁺.

Соединение следующего Примера 28-2 было получено таким же способом, как в Примере 28-1, с использованием соответствующего исходного вещества и реагента. Его структура и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 176

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
28-2		¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,93-2,09 (4H, м), 3,38-3,44 (2H, м), 3,48 (3H, с), 3,50-3,64 (4H, м), 3,77 (2H, т, J=4,6 Гц), 6,38-6,43 (1H, м), 6,73 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,85 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,90 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,49 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,67 (1H, д, J=7,3 Гц). LRMS (ESI ⁺) 430 [M+H] ⁺ .

Пример 29-1



2-Метил-7-(1-метил-7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-4(1Н)-ил)-

[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он.

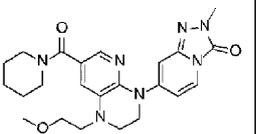
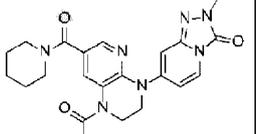
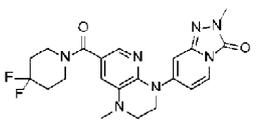
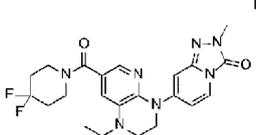
К раствору 2-метил-7-(7-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидропиридо[2,3-б]пиразин-4(1Н)-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-она (48,4 мг) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли гидрид натрия (5,9 мг) и затем метилиодид (15,3 мкл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 дней полученный реакционный раствор очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол:вода=10:90 до 100:0) с получением указанного в заголовке соединения (10,4 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,42-1,65 (6H, м), 2,90 (3H, с), 3,36-3,54 (9H, м), 3,84-3,90 (2H, м), 6,77-6,79 (1H, м), 6,80-6,84 (2H, м), 7,44 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,67 (1H, д, J=6,7 Гц).

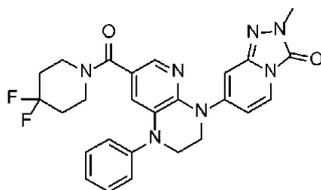
LRMS (ESI $^+$) 408 [M+H] $^+$.

Соединения следующих примеров 29-2 по 29-5 были получены таким же способом, как в Примере 29-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 177

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
29-2		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,43-1,65 (6H, м), 3,25 (3H, с), 3,36-3,58 (13H, м), 3,79 (2H, т, J=4,9 Гц), 6,72 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,81 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,91 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,40 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,65 (1H, д, J=7,9 Гц). LRMS (ESI $^+$) 452 [M+H] $^+$.
29-3		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,41-1,67 (6H, м), 2,25 (3H, с), 3,34-3,63 (7H, м), 3,85-4,02 (4H, м), 6,81 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,00 (1H, с), 7,74 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,94 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,98-8,48 (1H, м). LRMS (ESI $^+$) 436 [M+H] $^+$.
29-4		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,95-2,09 (4H, м), 2,91 (3H, с), 3,38-3,45 (2H, м), 3,48 (3H, с), 3,51-3,67 (4H, м), 3,85-3,91 (2H, м), 6,81 (2H, дкв., J=11,6, 3,1 Гц), 6,90 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,52 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,68 (1H, д, J=6,7 Гц). LRMS (ESI $^+$) 444 [M+H] $^+$.
29-5		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,09 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,96-2,10 (4H, м), 3,35-3,47 (4H, м), 3,48 (3H, с), 3,50-3,68 (4H, м), 3,83 (2H, т, J=4,9 Гц), 6,75 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,81 (1H, дд, J=7,3, 1,8 Гц), 6,95 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,47 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,66 (1H, д, J=7,9 Гц). LRMS (ESI $^+$) 458 [M+H] $^+$.

Пример 30-1



7-(7-(4,4-Дифторпиперидин-1-карбонил)-1-фенил-2,3-дигидропиридо[2,3-б]пиразин-4(1Н)-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он.

Раствор, в 1,4-диоксане (2 мл), 7-(7-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидропиридо[2,3-б]пиразин-4(1Н)-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-она (50,0 мг), бромбензола (14,7 мкл), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (5,3 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (Xantphos) (6,7 мг) и карбоната цезия (113 мг) перемешивали при нагревании при кипячении с обратным холодильником в течение 7 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол:этилацетат=0:100 до 20:80) и полученное вещество промывали этанолом с получением указанного в заголовке соединения (47,7 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,88-2,03 (4H, м), 3,43-3,63 (7H, м), 3,78-3,86 (2H, м), 3,94-4,02 (2H, м), 6,86-6,93 (3H, м), 7,23 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,35 (2H, дд, J=8,6, 1,2 Гц), 7,43-7,50 (2H, м), 7,66 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,71-7,76 (1H, м).

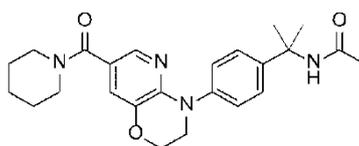
LRMS (ESI⁺) 506 [M+H]⁺.

Соединения следующих примеров 30-2 по 30-5 были получены таким же способом, как в Примере 30-1, с использованием соответствующих исходных веществ и реагентов. Их структуры и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 178

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
30-2		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,93-2,07 (4H, м), 3,47-3,65 (7H, м), 3,88-3,99 (4H, м), 6,86 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,96 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,38-7,47 (3H, м), 7,75 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,79-7,85 (3H, м). LRMS (ESI ⁺) 531 [M+H] ⁺ .
30-3		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,91-2,06 (4H, м), 3,50 (3H, с), 3,52-3,64 (4H, м), 3,83 (3H, с), 3,88-4,00 (4H, м), 6,87 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,95 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,34 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,37-7,43 (2H, м), 7,74 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,80 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,94-7,99 (2H, м). LRMS (ESI ⁺) 564 [M+H] ⁺ .
30-4		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,98-2,13 (4H, м), 3,50 (3H, с), 3,54-3,69 (4H, м), 3,95-4,05 (4H, м), 6,81 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 6,96 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,48 (1H, с), 7,75 (1H, дд, J=7,6, 0,9 Гц), 7,96 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,60 (1H, д, J=1,8 Гц). LRMS (ESI ⁺) 547 [M+H] ⁺ .
30-5		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,88-2,04 (4H, м), 3,45-3,62 (7H, м), 3,82-3,90 (2H, м), 3,95-4,02 (2H, м), 6,88 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 6,91-6,94 (1H, м), 6,98 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,48 (1H, дд, J=8,6, 4,3 Гц), 7,71 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,74 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,78-7,82 (1H, м), 8,41 (1H, дд, J=4,6, 1,5 Гц), 8,61 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI ⁺) 507 [M+H] ⁺ .

Пример 31-1



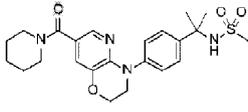
(N-(2-(4-(7-(Пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4-ил)фенил)пропан-2-ил)ацетамид.

К раствору, в дихлорметане (1,0 мл), (4-(4-(2-аминопропан-2-ил)фенил)-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанона (38,0 мг) и триэтиламина (41,8 мкл) добавляли ацетилхлорид (7,1 мкл) при комнатной температуре. Полученный реакционный раствор очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=30:70 до 100:0 до этилацетат:метанол=80:20) и полученное вещество промывали смесью диэтилового эфира и гексана с получением указанного в заголовке соединения (18,8 мг).

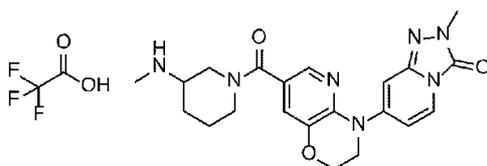
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,42-1,64 (12H, м), 1,82 (3H, с), 3,37-3,51 (4H, м), 3,86 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,31 (2H, т, J=4,3 Гц), 7,07 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,28 (4H, с), 7,64 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,04 (1H, с).

LRMS (ESI⁺) 423 [M+H]⁺.

Соединение следующего Примера 31-2 было получено таким же способом, как в Примере 31-1, с использованием соответствующего исходного вещества и реагента. Его структура и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
31-2		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,40-1,68 (12H, м), 2,64 (3H, с), 3,35-3,54 (4H, м), 3,89 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,32 (2H, т, J=4,3 Гц), 7,09 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,34-7,39 (2H, м), 7,45-7,51 (3H, м), 7,65 (1H, д, J=2,4 Гц). LRMS (ESI $^+$) 459 [M+H] $^+$.

Пример 32-1



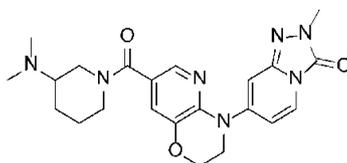
2-Метил-7-(7-(3-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2Н)-он трифторацетат.

К раствору трет-бутил метил(1-(4-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-7-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (165 мг) в дихлорметане (3,2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,6 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 ч полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:гексан=50:50 до 100:0 до этилацетат:метанол=80:20) с получением указанного в заголовке соединения (133 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,40-1,54 (1H, м), 1,60-1,82 (2H, м), 2,00-2,11 (1H, м), 2,52-2,62 (3H, м), 3,10-3,26 (2H, м), 3,27-3,47 (2H, м), 3,49 (3H, с), 3,94 (2H, т, J=4,3 Гц), 3,98-4,08 (1H, м), 4,37 (2H, т, J=4,6 Гц), 6,91 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,98 (1H, дд, J=7,6, 2,1 Гц), 7,29 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,76 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,85 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,62-8,96 (2H, м).

LRMS (ESI $^+$) 424 [M+H] $^+$.

Пример 33-1



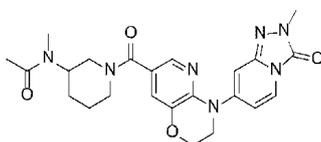
7-(7-(3-(Диметиламино)пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-4-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2Н)-он.

К раствору 2-метил-7-(7-(3-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3(2Н)-он трифторацетата (56,1 мг) в тетрагидрофуране (1,3 мл) добавляли параформальдегид (18,2 мг) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин к смеси добавляли уксусную кислоту (375 мкл) с последующим перемешиванием при 65°C в течение 3 ч. К полученному реакционному раствору добавляли триацетоксиборогидрид натрия (140 мг) при комнатной температуре. После перемешивания при 65°C в течение 4 ч к полученному реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол:вода=5:95 до 100:0) с получением указанного в заголовке соединения (41,0 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,31-1,48 (2H, м), 1,57-1,75 (1H, м), 1,83-1,93 (1H, м), 2,00-2,30 (6H, м), 2,62-3,70 (8H, м), 3,93 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,36 (2H, т, J=4,3 Гц), 6,88 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,98 (1H, дд, J=7,3, 1,8 Гц), 7,21 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,72-7,80 (2H, м).

LRMS (ESI $^+$) 438 [M+H] $^+$.

Пример 34-1



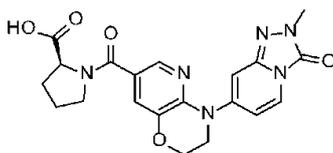
N-Метил-N-(1-(4-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-7-карбонил)пиперидин-3-ил)ацетамид.

К раствору, в дихлорметане (1,0 мл), 2-метил-7-(7-(3-(метиламино)пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он трифторацетата (42,1 мг) и триэтиламина (41,5 мкл) добавляли ацетилхлорид (7,8 мкл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 7 ч полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол:вода=5:95 до 100:0) с получением указанного в заголовке соединения (31,8 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,38-1,86 (4H, м), 1,88-2,10 (3H, м), 2,29-2,53 (1H, м), 2,60-3,12 (5H, м), 3,49 (3H, с), 3,61-3,79 (1H, м), 3,86-3,99 (2H, м), 4,13-4,47 (3H, м), 6,89 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,98 (1H, дд, J=7,3, 1,8 Гц), 7,25 (1H, дд, J=12,1, 1,8 Гц), 7,75 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,81 (1H, дд, J=7,3, 2,4 Гц).

LRMS (ESI⁺) 466 [M+H]⁺.

Пример 35-1



(4-(2-Метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-7-карбонил)-L-пролин.

К раствору трет-бутил (4-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-7-карбонил)-L-пролина (167 мг) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 ч полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол:вода=5:95 до 100:0) и полученное вещество промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (104 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,72-2,02 (3H, м), 2,16-2,30 (1H, м), 3,44-3,69 (5H, м), 3,86-4,14 (2H, м), 4,28-4,52 (3H, м), 6,85-7,01 (2H, м), 7,20 (0,2H, с), 7,33 (0,8H, д, J=1,8 Гц), 7,76 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,81 (0,2H, с), 7,97 (0,8H, д, J=1,8 Гц), 12,34-12,97 (1H, м).

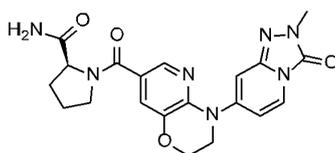
LRMS (ESI⁺) 425 [M+H]⁺.

Соединение следующего Примера 35-2 было получено таким же способом, как в Примере 35-1, с использованием соответствующего исходного вещества и реагента. Его структура и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 180

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
35-2		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,75-2,01 (3H, м), 2,16-2,30 (1H, м), 3,45-3,68 (5H, м), 3,88-3,99 (2H, м), 4,29-4,53 (3H, м), 6,86-7,01 (2H, м), 7,20 (0,2H, с), 7,33 (0,8H, д, J=1,8 Гц), 7,76 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,81 (0,2H, с), 7,97 (0,8H, д, J=1,8 Гц), 12,29-13,00 (1H, м). LRMS (ESI ⁺) 425 [M+H] ⁺ .

Пример 36-1



(S)-1-(4-(2-Метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-7-карбонил)пирролидин-2-карбоксамид.

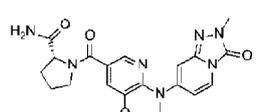
К раствору, в N,N-диметилформамиде (0,5 мл), (4-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-7-карбонил)-L-пролина (50,9 мг), хлорида аммония (12,8 мг) и диизопропилэтиламина (102 мкл) добавляли 1-[бис(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат (50,2 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 4,5 ч. Полученную реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол:вода=5:95 до 100:0) с получением указанного в заголовке соединения (5,7 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,69-1,95 (3H, м), 2,08-2,21 (1H, м), 3,44-3,70 (5H, м), 3,87-3,99 (2H, м), 4,23-4,41 (3H, м), 6,83-7,08 (3H, м), 7,13-7,21 (0,3H, м), 7,27-7,46 (1,7H, м), 7,72-7,82 (1,3H, м), 7,98-8,04 (0,7H, м).

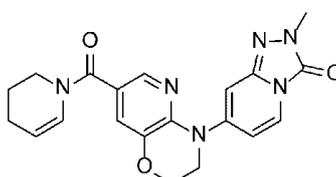
LRMS (ESI⁺) 424 [M+H]⁺.

Соединение следующего Примера 36-2 было получено таким же способом, как в Примере 36-1, с использованием соответствующего исходного вещества и реагента. Его структура и спектральные данные показаны в следующей таблице.

Таблица 181

Пример №	Химическая структурная формула	Спектральные данные
36-2		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,67-1,96 (3H, м), 2,09-2,21 (1H, м), 3,45-3,69 (5H, м), 3,88-3,98 (2H, м), 4,22-4,42 (3H, м), 6,87-7,06 (3H, м), 7,15-7,21 (0,3H, м), 7,31-7,47 (1,7H, м), 7,72-7,81 (1,3H, м), 7,97-8,04 (0,7H, м). LRMS (ESI ⁺) 424 [M+H] ⁺ .

Пример 37-1



2-Метил-7-(7-(1,2,3,4-тетрагидропиридин-1-карбонил)-2,3-дигидро-4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3(2H)-он.

Дихлорметан (2,00 мл) и триэтиламин (41,8 мкл) добавляли к N-(5-гидроксипентил)-4-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-карбоксамиду (41,2 мг) и полученную смесь охлаждали льдом. К смеси добавляли раствор комплекса триоксида серы с пиридином (52,5 мг) в диметилсульфоксиде (1,20 мл) при охлаждении льдом и полученную смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 2 ч. Полученный реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=100:0 до 90:10), полученный остаток отверждали путем добавления изопропилового эфира (5 мл) и ацетона (3 мл). Полученное таким образом твердое вещество собирали фильтрованием с получением 4-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-N-(5-оксопентил)-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-карбоксамид (14,9 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,42-1,60 (4H, м), 2,42-2,48 (2H, м), 3,17-3,28 (2H, м), 3,51 (3H, с), 3,95 (2H, т, J=4,8 Гц), 4,37 (2H, т, J=4,8 Гц), 6,92 (1H, д, J=2,4 Гц), 6,97 (1H, дд, J=7,9, 2,4 Гц), 7,60 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,77 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,24 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,38 (1H, т, J=5,8 Гц), 9,67 (1H, т, J=1,8 Гц).

LRMS (ESI⁺): 411 [M+H]⁺.

К полученному таким образом 4-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-N-(5-оксопентил)-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-карбоксамиду (20,5 мг) добавляли дихлорметан (1,00 мл) и трифторуксусную кислоту (одну каплю) с последующим перемешиванием при нагревании при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Полученный реакционный раствор очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=100:0 до 90:10) и полученный таким образом остаток отверждали путем добавления изопропилового эфира (5 мл) и ацетона (3 мл). Полученное таким образом твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (7,8 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,77-1,86 (2H, м), 2,03-2,10 (2H, м), 3,50 (3H, с), 3,64 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,95 (2H, т, J=4,2 Гц), 4,37 (2H, т, J=4,2 Гц), 4,96-5,07 (1H, м), 6,65-6,83 (1H, м), 6,92 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,97 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,26 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,73 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,86 (1H, д, J=1,8 Гц).

LRMS (ESI⁺) 393 [M+H]⁺.

Далее результаты, подтверждающие эффективность соединения по настоящему изобретению, описаны со ссылкой на примеры испытаний.

Пример испытаний 1.

Испытание на ингибирование фермента 15-PGDH.

Испытываемое соединение и 4 нМ рекомбинантного человеческого 15-PGDH (R&D Systems) в 50 мМ Трис-HCl (pH 8,0), содержащем 0,01% TWEEN 20 (Sigma) и 0,01% бычьего гамма-глобулина (Sigma), добавляли в 384-луночный плоскодонный черный планшет (Corning, 3820) и давали выстояться при комнатной температуре в течение 12 мин, затем добавляли 30 мкМ PGE2 (Cayman Chemical) и 1 мМ NAD⁺

(Sigma) для начала реакции. Через 60 мин после начала реакции осуществляли измерения с использованием Synergy 2 (BioTeck) при длине волны возбуждения 340 нм и длине волны флуоресценции 440 нм. Принимая сигнал флуоресценции, полученный при добавлении аналитического буфера вместо испытываемого соединения и NAD⁺, за 100%, а сигнал, полученный при добавлении NAD⁺, за 0%, концентрацию, соответствующую 50% ингибированию, на кривой концентрация-реакция испытываемого соединения определяли как IC₅₀ значение. В следующих таблицах IC₅₀ значение меньше чем 10 нМ показано как +++, IC₅₀ значение равное или больше чем 10 нМ и меньше чем 100 нМ показано как ++, и IC₅₀ значение равное или больше чем 100 нМ показано как +.

Таблица 182

Испытываемое соединение (Пример №)	IC ₅₀ значение
1-7	+++
1-17	+++
1-18	+++
1-19	+++
1-20	+++
1-21	+++
1-22	+++
1-23	+++
1-24	+++
1-25	+++
1-26	++
1-27	+++
1-28	+++
1-29	+++
1-30	+++
1-31	+++
1-32	+++
1-33	+++
1-34	+++
1-35	+++
1-36	+++
1-37	+++
1-38	+++
1-39	++
1-40	+++
1-41	+++
1-42	+++
1-43	+++
1-44	+++
1-45	+++
1-46	++
1-47	+++
1-48	+++
1-49	+++
1-50	+++
1-51	++
1-52	+++
1-53	+++

Таблица 183

Испытываемое соединение (Пример №)	IC ₅₀ значение
1-54	+++
1-55	+++
1-56	++
1-57	+++
1-58	+++
1-59	+++
1-60	+++
1-61	+++
1-62	+++
1-63	+++
1-64	+++
1-65	+++
1-66	+++
1-67	+++
1-68	+++
1-69	+++
1-70	+++
1-71	+++
1-72	++
1-73	++
1-74	++
1-75	+++
1-76	+++
1-77	+++
1-78	+++
1-79	+++
1-80	+++
1-81	+++
1-82	+++
1-83	+++
1-84	+++
1-85	++
1-86	++
1-87	+++
1-88	+++
1-90	++
1-91	++
1-92	+++
1-93	+++

Таблица 184

Испытываемое соединение (Пример №)	IC ₅₀ значение
1-94	+++
1-95	+++
1-96	+++
1-97	+++
1-98	++
1-99	+++
1-100	+++
1-101	+++
1-102	++
1-103	+++
1-104	+++
1-105	+++
1-106	+++
1-107	+++
1-108	++
1-109	+++
1-110	+++
1-111	+++
1-112	+++
1-113	+++
1-114	+++
1-115	+++
1-116	+++
1-117	+++
1-118	+++
1-119	+++
1-120	+++
1-121	+++
1-122	+++
1-123	+++
1-124	+++
1-125	+++
1-126	+++
1-127	+++
1-128	+++
1-129	+++
2-1	++
2-2	+++
2-3	+++
2-4	+++

Таблица 185

Испытываемое соединение (Пример №)	IC ₅₀ значение
2-5	+++
2-6	+++
2-7	+++
2-8	+++
2-9	+++
2-10	+++
2-11	+++
2-12	+++
2-13	+++
2-14	+++
2-15	+++
2-16	++
2-17	++
2-18	+++
2-19	+
2-20	+
2-21	+++
2-22	+++
2-23	+++
3-1	+++
4-1	+++
4-2	+++
4-3	++
4-4	+++
4-5	+++
4-6	+++
4-7	+++
4-8	+++
4-9	+++
4-10	++
4-11	++
4-12	+++
4-13	++
4-14	+++
4-15	++
5-1	+++
5-2	+++
5-3	+++
6-1	+++

Таблица 186

Испытываемое соединение (Пример №)	IC ₅₀ значение
6-2	+++
6-3	+++
6-4	+++
6-5	+++
6-6	+++
6-7	+++
6-8	+++
6-11	++
7-5	+++
8-7	++
8-14	++
8-15	+++
8-16	+++
8-17	+++
8-18	+++
8-19	+++
8-20	+++
8-21	+++
8-22	++
8-23	+++
8-24	+++
8-25	+++
8-26	+++
8-27	+++
8-28	+++
8-29	+++
8-30	+++
8-31	+++
8-32	+++
8-33	+++
8-34	+++
8-35	+++
8-36	+++
8-37	+++
8-38	+++
8-39	+++
8-40	+++
8-41	+++
8-42	+++
8-43	+++

Таблица 187

Испытываемое соединение (Пример №)	IC ₅₀ значение
8-44	+++
8-45	+++
8-46	+++
8-47	+++
8-48	+++
8-49	+++
8-50	+++
8-51	++
8-52	++
8-53	+++
8-54	+++
8-55	+++
8-56	+++
8-57	+++
8-58	+++
8-59	+++
8-60	+++
8-61	+++
8-62	+++
8-63	+++
8-64	+++
8-65	+++
8-66	+++
8-67	+++
9-1	+++
10-1	+++
11-3	+++
14-1	+++
14-2	+++
15-1	+++
16-1 Изомер А	+++
16-1 Изомер В	+++
17-1	+++
17-2	+++
17-3	+++
18-1	+++
18-2	+++
19-1	+++
20-1	+++
21-1	+++

Таблица 188

Испытываемое соединение (Пример №)	IC ₅₀ значение
22-1	++
23-1 Изомер А	+++
23-1 Изомер В	+++
23-2 Изомер А	+++
23-2 Изомер В	+++

Таблица 189

Испытываемое соединение (Пример №)	IC ₅₀ значение
1-130	+++
1-131	+++
1-132	+++
1-133	+++
1-134	+++
1-135	++
1-136	++
1-137	+
1-138	+
1-139	+++
1-140	+++
1-141	+++
1-145	+++
1-146	+++
1-147	+++
1-148	+++
1-149	+++
1-150	+++
1-151	+++
1-152	+++
1-153	+++
1-154	+++
1-155	+++
1-157	+++
1-160	+++
1-161	+++
1-162	+++
1-163	+++
1-164	++
1-165	+++
1-166	+++
1-167	++
1-168	++
1-169	+++

Таблица 190

Испытываемое соединение (Пример №)	IC ₅₀ значение
1-171	+++
1-172	+++
1-173	+++
1-174	+++
1-175	+++
1-176	+++
1-177	+++
1-178	+++
1-180	+++
1-181	+++
1-182	+++
1-183	++
1-184	+++
1-185	++
1-186	++
1-188	+++
1-189	+++
1-190	+++
1-191	+++
1-192	+++
1-193	+++
1-194	+++
1-195	+++
1-196	+++
1-197	+++
1-198	+++
1-199	++
1-200	++
1-201	+++
1-202	+++
1-203	+++
1-204	+++
1-205	+++
1-207	++
1-209	+++
1-210	+++
1-211	++
1-212	++

Таблица 191

Испытываемое соединение (Пример №)	IC ₅₀ значение
1-213	+++
1-214	++
1-215	+++
1-216	+++
1-217	+++

1-218	+++
1-219	+++
1-222	+++
1-223	+++
1-224	+++
1-225	++
1-226	+++
1-227	+++
1-228	+
1-230	++
1-232	++
1-233	++
1-234	++
1-235	+
1-236	+
1-237	+++
1-238	+
1-239	++
1-240	++
1-241	+++
1-242	++
1-243	++
1-244	++
1-245	++
1-246	+
1-247	+
1-248	+
1-249	+
1-251	+++
1-252	+++
1-253	++
1-254	++
1-255	++

Таблица 192

Испытываемое соединение (Пример №)	IC ₅₀ значение
1-257	+++
1-258	+++
1-259	+++
1-260	+++
1-261	+++
1-262	+++
1-263	+
1-264	+++
1-265	+++
1-266	++
1-267	+++
1-268	+++
1-269	+++

1-270	+
2-26	+++
2-27	+
2-28	+
2-29	+++
2-30	+++
2-31	+++
2-32	+++
2-33	+++
2-34	+++
2-35	+++
2-36	+
2-37	+
2-38	+++
4-16	+++
4-17	+++
4-18	++
4-19	++
4-20	++
4-21	+++
6-10	+
6-12	+
6-13	+
6-14	+++
6-15	++

Таблица 193

Испытываемое соединение (Пример №)	IC ₅₀ значение
6-16	++
6-17	+++
6-18	+++
6-19	+++
6-20	+
6-21	+++
6-22	+++
7-6	+
7-7	+++
7-8	+
7-9	+++
7-10	++
8-8	+
8-68	+++
8-69	+++
8-70	+++
8-71	+++
8-72	+++
8-73	+++

8-74	+
8-75	+++
8-76	+++
8-77	+++
8-78	+++
8-79	+++
8-80	+++
8-81	+++
8-82	+++
8-83	+++
8-84	+++
8-85	+++
8-86	+++
8-87	+++
8-88	+++
8-89	+++
8-90	+++
8-91	+++
8-92	+++

Таблица 194

Испытываемое соединение (Пример №)	IC ₅₀ значение
8-93	+++
8-94	+++
8-95	++
8-96	+++
8-97	+++
8-98	+++
8-99	+++
8-100	+++
8-101	+++
8-102	+++
8-103	+++
8-104	++
8-105	+++
8-106	+++
8-107	+++
8-108	++
8-109	+++
8-110	+++
8-111	+++
8-112	++
8-113	+++
8-114	+++
8-115	+++
8-116	+++
8-117	+++
8-118	+++
8-119	+++
8-120	+++
8-121	+++
8-122	+++
8-123	+++
8-124	+++
8-125	+++
8-126	++
8-127	++
8-128	+
8-129	+++
8-130	+++

Таблица 195

Испытываемое соединение (Пример №)	IC ₅₀ значение
8-131	+++
8-132	+++
8-133	+++
8-134	+++
8-135	+++
8-136	+++
8-137	+++
8-138	+++
8-139	+++
8-140	+++
8-141	+++
8-142	+++
8-143	+++
8-144	+++
8-145	++
8-146	+++
8-147	+++
8-148	+++
8-149	+++
8-150	+++
8-151	++
8-152	++
8-153	+
8-154	+++
8-155	+++
8-156	+++
8-157	++
8-158	+++
8-159	+++
8-160	+++
8-161	+++
8-162	+++
8-163	+++
8-164	+++
8-165	+++
8-166	+++
8-167	+++
8-168	+++

Таблица 196

Испытываемое соединение (Пример №)	IC ₅₀ значение
8-169	+++
8-170	++
8-171	+++
8-172	+
8-173	++
8-174	++
8-175	++
8-176	++
8-177	+
8-178	+
8-179	++
8-180	++
8-181	++
8-182	++
8-183	++
8-184	+++
8-185	+++
8-186	+++
8-187	+++
8-188	+++
8-189	+++
8-190	+
8-191	+++
8-192	+++
8-193	+++
8-194	+++
8-195	+++
8-196	+++
8-197	+++
8-198	+++
8-199	+++
8-200	+++
8-201	+++
8-202	+++
8-203	+++
8-204	+++
8-205	+++
8-206	+++

Таблица 197

Испытываемое соединение (Пример №)	IC ₅₀ значение
8-207	+++
8-208	+++
8-209	+++
8-210	+++
8-211	+++
8-212	+++
8-213	+++
8-214	+++
8-215	+++
8-216	+++
8-217	+++
8-218	+
8-219	+
8-220	+
8-221	+
8-222	+++
8-223	++
8-224	++
8-225	++
8-226	++
8-227	+
8-228	+
8-229	+++
8-230	+++
10-2	+++
10-3	++
11-4	++
11-5	+
11-6	+++
14-3	+++
14-4	+++
14-5	+++
14-6	+++
14-7	+++
14-8	+++
14-9	+++
14-10	+++
19-2	++

Таблица 198

Испытываемое соединение (Пример №)	IC ₅₀ значение
19-3	+++
19-4	+++
24-1	+
24-2	+
24-3	++
25-1	+++
26-1	+++
26-2	+++
27-1	+++

27-2	+++
27-3	+++
27-4	+++
27-5	+++
27-6	+++
27-7	+++
27-8	+++
28-2	+++
29-1	+++
29-2	+++
29-3	+++
29-4	+++
29-5	+++
30-1	++
30-2	++
30-3	++
30-4	+++
30-5	+
31-1	+
31-2	+
32-1	+
33-1	+
34-1	+
35-1	+
35-2	+
36-1	+
36-2	+
37-1	+++

Как можно видеть из этих таблиц, было обнаружено, что соединение (1) по настоящему изобретению или его фармакологически приемлемая соль проявляют сильный эффект ингибирования 15-PGDH.

Пример испытаний 2.

Испытание на модели заболевания.

Материалы и метод.

Животные.

Девятинедельных самок C57BL/6J мышей закупили у Charles River Laboratories и использовали, когда они достигали возраста 10 недель. Мышей содержали в условиях контролируемой температуры (стандартный диапазон: от 20 до 26°C) и относительной влажности (стандартный диапазон: от 30 до 70%) с 12-часовым циклом свет/темнота (свет от 7:00 утра до 7:00 вечера). Мыши имели свободный доступ к пище (CE-2; CLEA Japan) и питьевой воде. Все эксперименты на животных в этом испытании осуществляли в соответствии с руководящими указаниями Institutional Animal Care and Use Committee of KYORIN Pharmaceutical Co., Ltd., WATARASE Research Center.

Мышиная модель DSS-индуцированного хронического колита.

DSS [Молекулярная масса 36-50 кДа (591-18791, партия № Q6182)] закупили у MP Biomedicals. В день введения DSS (день 1) DSS порошок отвешивали для получения 3% DSS раствора с использованием стерилизованной в автоклаве воды. Бутылку для воды в каждой клетке заполняли 100 мл DSS раствора, который заменяли свежеприготовленным через каждые три дня. Такое же количество стерилизованной в автоклаве воды, не содержащей DSS, давали группе, не получавшей DSS-обработку. Для проверки после фазы восстановления после острого колита DSS раствор заменяли обычной питьевой водой в день 5 и обменивали каждые 2 дня (день 7, день 9 и день 11).

Таблица 199

Таблица групп

Группа	DSS	Введение	Доза соединения (мг/кг/день)	Количество животных
Не получавшая DSS группа	Стерилизованная в автоклаве вода	Растворитель (0,5% MC)	0	8-10
Получавшая DSS контрольная группа	3% раствор DSS	Растворитель (0,5% MC)	0	8-10
Группа введения соединения	3% раствор DSS	Суспензия соединения	20	8-10

Введение соединения.

Соединение гомогенно измельчали в пробирке, содержащей пять шариков из нержавеющей стали (диаметр: 3 мм), при помощи ShakeMaster Auto ver. 2.0 (BMS-A20TP; Biomedical Science) при 1100 об/мин в течение 5 мин. Затем к измельченному соединению добавляли 0,5% раствор метилцеллюлозы (0,5% MC) для суспендирования с использованием ShakeMaster при 1100 об/мин в течение 5 мин, и таким образом получали суспензию соединения в соответствующей концентрации. После ультразвуковой обработки в течение 5 мин полученную суспензию хранили при 4°C до использования. Дозу устанавливали на уровне 10 мл/кг. Вечером в день 5 начинали введение и суспензию соединения или растворитель вводили перорально дважды в день каждой мыши.

Оценка индекса активности заболевания (DAI).

DAI оценку рассчитывали как сумму баллов по трем параметрам (консистенция стула (диарея), кровотечение (кровь в стуле) и потеря массы тела), полученных с 10 по 12 день.

Балльные оценки соответствующих параметров определяли следующим образом:

Консистенция стула: 0 (нормальный), 1 (жидкий стул), 2 (диарея), 3 (водянистая диарея).

Кровотечение: 0 (отсутствие крови), 1 (кровь на внешней поверхности стула), 2 (кровь внутри стула), 3 (ректальное кровотечение)

Процент потери массы тела: 0 (<5%), 1 (от 5 до 10%), 2 (от 10 до 15%), 3 (> 15%).

(Каждую мышь содержали в отдельной клетке от 15 до 30 мин для сбора образца стула.)

Расчет процента улучшения.

Процент улучшения DAI оценки для каждой группы введения соединения рассчитывали в соответствии со следующим выражением:

$$\text{Процент улучшения} = 100 - \left(\frac{\text{Оценка группы введения соединения} - \text{Средняя оценка группы, не получавшей DSS}}{\text{Средняя оценка контрольной группы, получавшей DSS} - \text{Средняя оценка группы, не получавшей DSS}} \right) \times 100.$$

В данном случае процент улучшения от 30 до 50% показан как +, а улучшение больше чем 50% показано как ++.

Каждое соединение, используемое в испытании, показало улучшение+или ++.

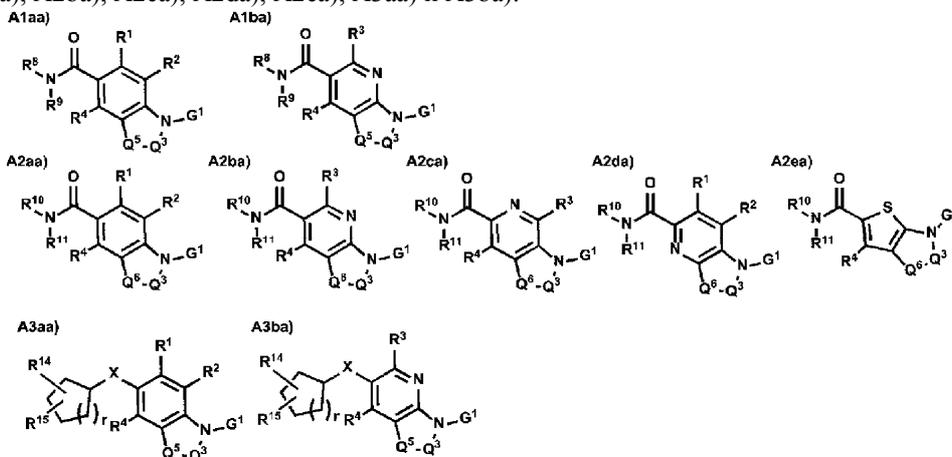
Как можно видеть из этих таблиц, соединение (1) по настоящему изобретению или его фармакологически приемлемая соль проявляет отличный терапевтический или профилактический эффект на заболевание также при введении в живой организм.

Промышленная применимость

Соединение по настоящему изобретению является полезным, благодаря его сильному эффекту ингибирования 15-PGDH, в качестве средства для лечения или профилактики фиброза (такого как фиброз легких (идиопатический легочный фиброз и т.п.), фиброз печени, фиброз почки, фиброз миокарда, склеродерма и фиброз костного мозга), воспалительных заболеваний (таких как хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), острое повреждение легких, сепсис, обострение астмы и легочного заболевания, воспалительное заболевание кишечника (такое как язвенный колит и болезнь Крона), пептическая язва (такая как NSAID-индуцированная язва), аутовоспалительные заболевания (такие как болезнь Бехчета), синдромом васкулита, острое поражение печени, острое поражение почки, неалкогольная жировая дистрофия печени (NASH), атопический дерматит, псориаз, интерстициальный цистит, синдромом простатита (такой как хронический простатит/хронический синдром тазовой боли)), сердечно-сосудистых заболеваний (таких как легочная гипертензия, стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническое заболевание почек, почечная недостаточность, церебральный инсульт и нарушение периферического кровообращения), ран (таких как диабетическая язва, ожог, пролежневая язва, острое повреждение слизистой оболочки, включая синдром Стивенса-Джонсона, повреждение слизистой оболочки (такое как мукозит или стоматит), связанное с противораковым химиотерапевтическим средством, в основном таким как алкилирующее средство, ингибитор синтеза ДНК, ингибитор ДНК-гиразы или антимаетаболит, клеточной или гуморальной иммунотерапией или радиоактивным излучением или болезнью трансплантат против хозяина), аутоиммунных заболеваний (таких как рассеянный склероз или ревматоидный артрит), болезни трансплантат против хозяина (GVHD), роста волос, остеопороза, ушных заболеваний (таких как потеря слуха, шум в ушах, головокружение и нарушение равновесия), глазных заболеваний (таких как глаукома и синдром сухого глаза), диабета, гипоактивного мочевого пузыря, нейтропении, стимулирования приживления при трансплантации стволовых клеток или костного мозга или трансплантации органа, нейродегенеза и гибели нервных клеток (например, психоневрологического заболевания, невропатии, нейротоксического заболевания, невропатической боли и нейродегенеративного заболевания), мышечной регенерации (например, при мышечной атрофии, мышечной дистрофии и повреждении мышц) и созревания шейки матки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой, выбранной из группы, состоящей из следующих A1aa), A1ba), A2aa), A2ba), A2ca), A2da), A2ea), A3aa) и A3ba):



где Q³ представляет собой $-(CH_2)_m-(CR^5R^6)_n-(CH_2)_p-$;

Q⁵ представляет собой метиленовую группу, атом кислорода, атом серы или NR⁷ группу;

Q⁶ представляет собой простую связь, метиленовую группу, атом кислорода, атом серы, SO группу, SO₂ группу, метилениокси группу или NR⁷ группу;

R¹ и R² являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена, C₁-C₃ алкильную группу, C₁-C₃ алкокси группу или C₃-C₈ циклоалкильную группу;

R³ представляет собой атом водорода, C₁-C₃ алкильную группу или C₁-C₃ алкокси группу;

R⁴ представляет собой атом водорода, C₁-C₃ алкильную группу, C₁-C₃ алкокси группу или C₃-C₈ циклоалкильную группу; и

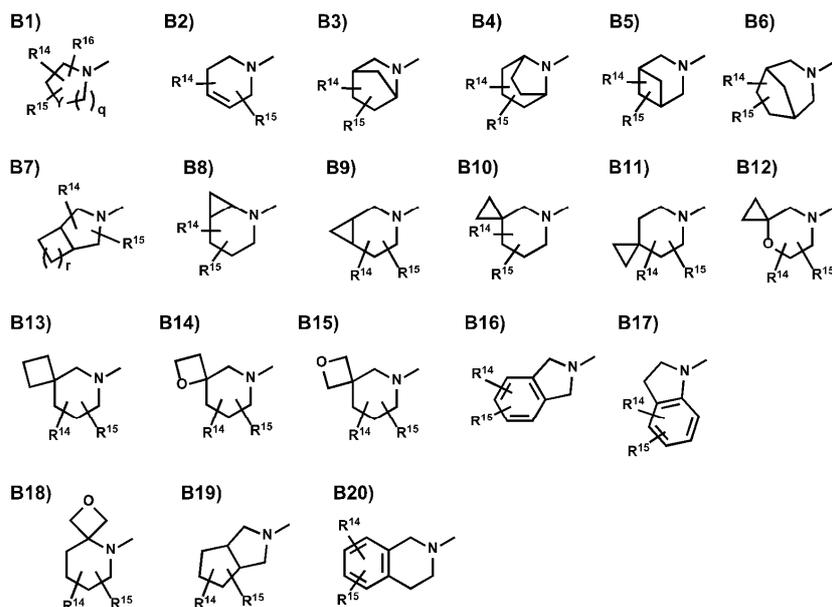
R⁷ представляет собой атом водорода или C₁-C₃ алкильную группу;

R⁸ и R⁹ являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода или C₁-C₆ алкильную группу, необязательно содержащую один или два заместителя, выбранных из группы D1;

когда один из R⁸ и R⁹ представляет собой атом водорода, другой представляет собой C₁-C₆ алкильную группу, содержащую один или два заместителя, выбранных из группы D1;

R⁵ и R⁶ являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена или C₁-C₃ алкильную группу или C₁-C₃ алкокси группу, каждая из которых необязательно содержит один или два заместителя, выбранных из группы D1;

NR¹⁰R¹¹ в -CONR¹⁰R¹¹ представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из следующих B1) - B20):



R¹⁴, R¹⁵ и R¹⁶ являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, карбонильную группу, карбоксильную группу, C₁-C₆ алкильную

группу, галоген C₁-C₆ алкильную группу, C₁-C₆ алкилкарбонильную группу, C₁-C₆-алкоксигруппу, галоген C₁-C₆ алкоксигруппу, C₁-C₆ алкоксикарбонильную группу, C₁-C₆ алкилсульфиламиногруппу, аминокарбонильную группу, необязательно содержащую одну или две C₁-C₆ алкильные группы, или аминокгруппу, необязательно содержащую одну или две C₁-C₆ алкильные группы;

Y представляет собой метиленовую группу, атом кислорода, атом серы или группу N-R¹⁷;

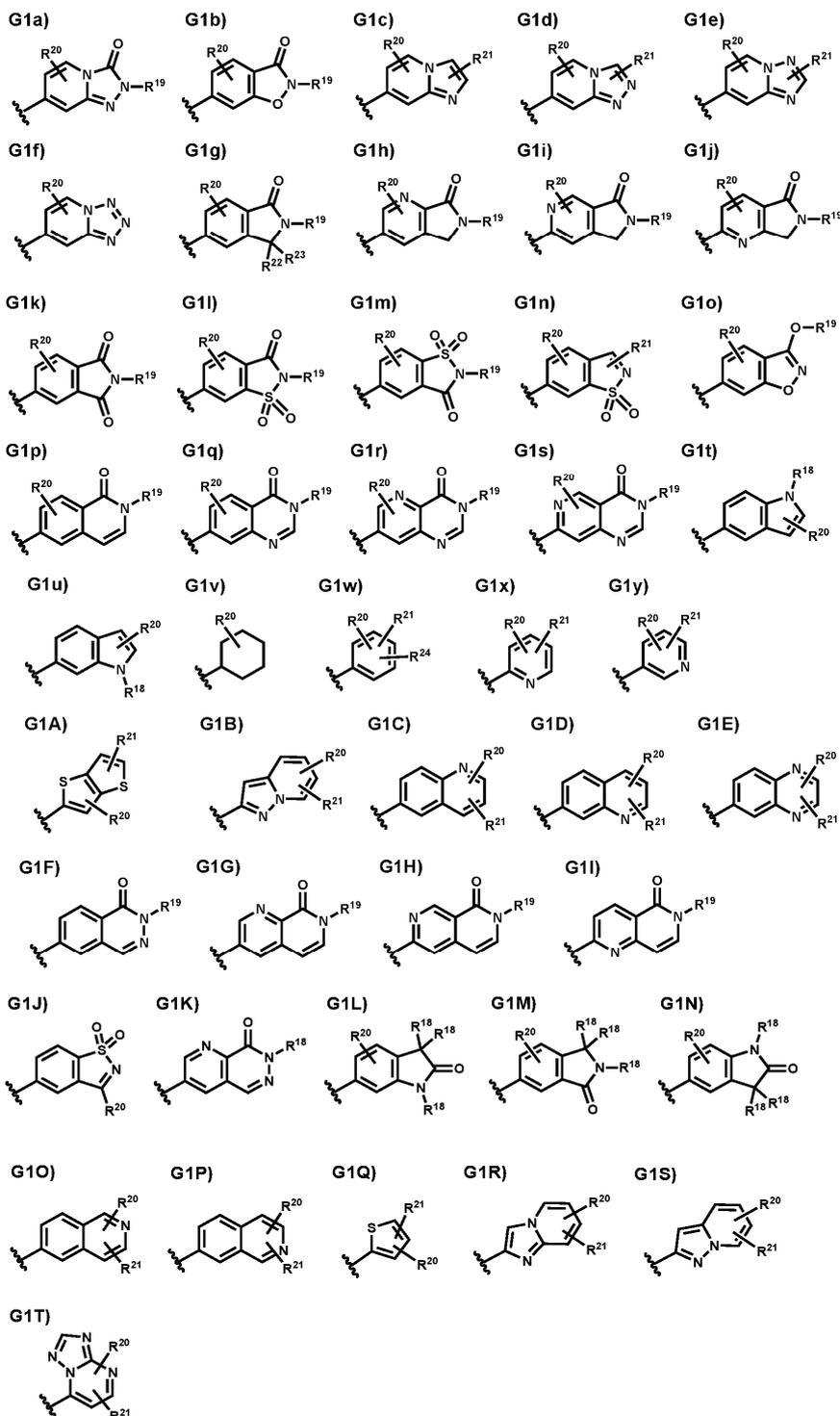
R¹⁷ представляет собой атом водорода или C₁-C₃ алкильную группу, необязательно содержащую один или более заместителей, выбранных из группы D;

каждый из m, n и p имеет значение 0, 1 или 2, и m+n+p представляет собой целое число от 2 до 5;

каждый из q и г имеет значение 0, 1, 2 или 3;

G¹ представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из следующих

G1a), G1b), G1c), G1d), G1e), G1f), G1g), G1h), G1i), G1j), G1k), G1l), G1m), G1n), G1o), G1p), G1q), G1r), G1s), G1t), G1u), G1v), G1w), G1x), G1y), G1A), G1B), G1C), G1D), G1E), G1F), G1G), G1H), G1I), G1J), G1K), G1L), G1M), G1N), G1O), G1P), G1Q), G1R), G1S) и G1T):



где R¹⁸ представляет собой атом водорода или C₁-C₃ алкильную группу;

R¹⁹ представляет собой атом водорода, 3-8-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую атом кислорода, или C₃-C₈ циклоалкильную группу, гидроксил C₁-C₆ алкильную группу, фенильную группу, фенил C₁-C₃ алкильную группу, 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 1-4 атома азота в кольце, 6-членную ароматическую гетероциклическую C₁-C₃ алкильную группу, содержащую 1-4 атома азота в кольце, C₁-C₃ алкильную группу, галоген C₁-C₃ алкильную группу или C₁-C₃-алкокси C₁-C₃ алкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или два заместителя, выбранных из группы С;

R²⁰ представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, нитрильную группу, карбоксильную группу, формильную группу; или C₁-C₆ алкильную группу, C₁-C₆ алкилкарбонильную группу, C₁-C₆ алкоксигруппу, C₁-C₆ алкоксикарбонильную группу, C₁-C₆ алкилсульфониламиногруппу, C₁-C₆ алкилсульфонильную группу, C₃-C₈ циклоалкильную группу, 3-8-членную гетероциклоалкилкарбонильную группу, содержащую атом кислорода в кольце, каждая из которых необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы АЗ; аминокарбонильную группу, необязательно содержащую одну или две C₁-C₆ алкильные группы, необязательно содержащие один или два заместителя, выбранных из группы В1; или 5-членную ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 1-4 атома азота в кольце, каждая из которых необязательно содержит один или два заместителя, выбранных из группы В1;

R²¹ представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, нитрильную группу, карбоксильную группу, формильную группу; или C₁-C₆ алкильную группу, C₁-C₆ алкилкарбонильную группу, C₁-C₆ алкоксигруппу, C₁-C₆ алкоксикарбонильную группу, C₁-C₆ алкилсульфониламиногруппу, C₁-C₆ алкилсульфонильную группу, C₃-C₈ циклоалкильную группу или 3-8-членную гетероциклоалкиламинокарбонильную группу, содержащую один атом кислорода в кольце, каждая из которых необязательно содержит один или два заместителя, выбранных из группы В1; аминокгруппу или аминокарбонильную группу, каждая из которых необязательно содержит одну или две C₁-C₆ алкильные группы; или 5-членную ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 1-4 атома азота в кольце, каждая из которых необязательно содержит один или два заместителя, выбранных из группы В1;

R²² и R²³ являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена или C₁-C₃ алкильную группу;

R²⁴ представляет собой атом водорода или заместитель, выбранный из группы В1;

X представляет собой -C(=O)-, -CH(OH)-, -S-, -SO- или -SO₂-;

группа АЗ состоит из атома галогена, гидроксигруппы, нитрильной группы, карбоксильной группы, формильной группы, C₁-C₆ алкильной группы, C₁-C₆ алкилкарбонильной группы, C₁-C₆ алкоксигруппы, C₁-C₆ алкоксикарбонильной группы и C₁-C₆ алкилсульфониламиногруппы;

группа В1 состоит из атома галогена, гидроксигруппы, карбонильной группы, карбоксильной группы, C₁-C₆ алкильной группы, галоген C₁-C₆ алкильной группы, C₁-C₆ алкилкарбонильной группы, C₁-C₆ алкоксигруппы, галоген C₁-C₆ алкоксигруппы, C₁-C₆ алкоксикарбонильной группы, C₁-C₆ алкилсульфониламиногруппы, аминокарбонильной группы, необязательно содержащей одну или две C₁-C₆ алкильные группы, аминокгруппы, необязательно содержащей одну или две C₁-C₆ алкильные группы, и 3-8-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей атом кислорода;

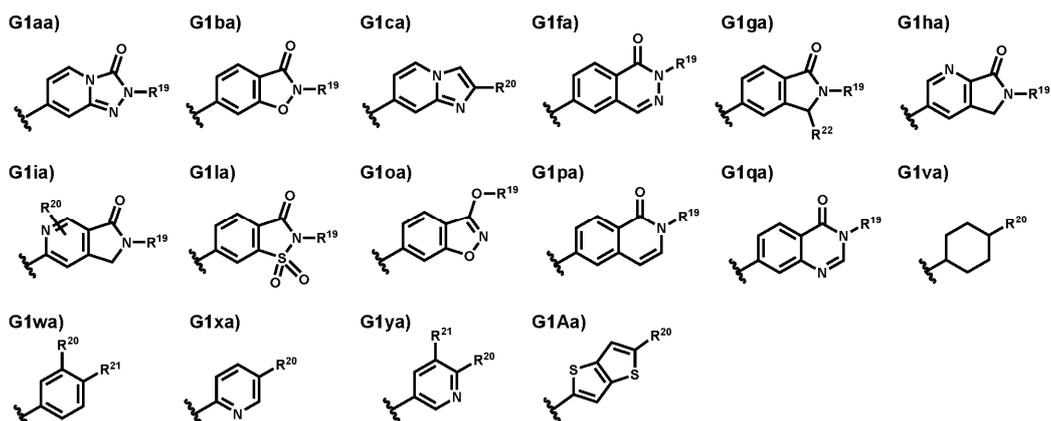
группа С состоит из атома галогена, гидроксигруппы, нитрильной группы, карбоксильной группы, C₁-C₆ алкилкарбонильной группы, C₁-C₆ алкоксигруппы, C₁-C₆ алкоксикарбонильной группы, аминокарбонильной группы, необязательно содержащей одну или две C₁-C₆ алкильные группы, и аминокгруппы, необязательно содержащей одну или две C₁-C₆ алкильные группы;

группа D состоит из атома галогена, гидроксигруппы, карбоксильной группы, C₁-C₆ алкилкарбонильной группы, C₁-C₆ алкоксигруппы, C₁-C₆ алкоксикарбонильной группы, аминокарбонильной группы, необязательно содержащей одну или две C₁-C₆ алкильные группы, C₁-C₆ алкилсульфонильной группы, аминсульфонильной группы, необязательно содержащей одну или две C₁-C₆ алкильные группы, C₁-C₆ алкилсульфониламиногруппы, и аминокгруппы, необязательно содержащей одну или две C₁-C₆ алкильные группы; и

группа D1 состоит из атома галогена, гидроксигруппы, карбоксильной группы, C₁-C₆ алкилкарбонильной группы, C₁-C₆ алкоксигруппы и C₁-C₆ алкоксикарбонильной группы, или его фармакологически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1 или его фармакологически приемлемая соль,

где G¹ представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из следующих (G1aa), (G1ba), (G1ca), (G1fa), (G1ga), (G1ha), (G1ia), (G1la), (G1oa), (G1pa), (G1qa), (G1va), (G1wa), (G1xa), (G1ya) и G1Aa):



где R^{19} представляет собой атом водорода, 3-8-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую атом кислорода, или C_3 - C_8 циклоалкильную группу, гидроксил C_1 - C_6 алкильную группу, фенильную группу, фенил C_1 - C_3 алкильную группу, 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 атомов азота в кольце, 6-членную ароматическую гетероциклическую C_1 - C_3 алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов азота в кольце, C_1 - C_3 алкильную группу, галоген C_1 - C_3 алкильную группу или C_1 - C_3 алкокси C_1 - C_3 алкильную группу, каждая из которых необязательно содержит один или два заместителя, выбранных из группы C;

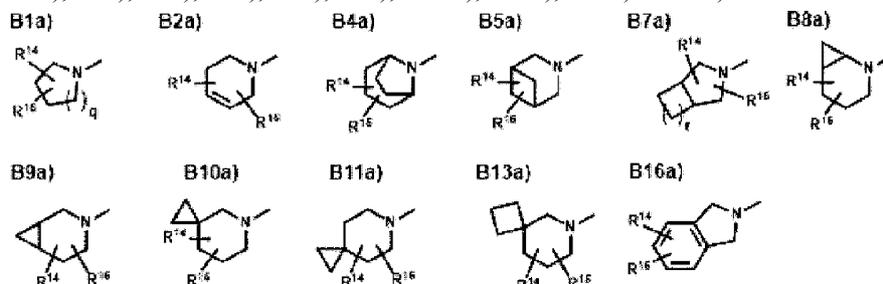
R^{20} представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, нитрильную группу, карбоксильную группу, формильную группу; или C_1 - C_6 алкильную группу, C_1 - C_6 алкилкарбонильную группу, C_1 - C_6 алкоксигруппу, C_1 - C_6 алкоксикарбонильную группу, C_1 - C_6 алкилсульфониламиногруппу, C_1 - C_6 алкилсульфонильную группу, C_3 - C_8 циклоалкильную группу или 3-8-членную гетероциклоалкиламинокарбонильную группу, содержащую один атом кислорода в кольце, каждая из которых необязательно содержит один или два заместителя, выбранных из группы A3; аминокарбонильную группу, необязательно содержащую одну или две C_1 - C_6 алкильные группы, необязательно содержащие один или два заместителя, выбранных из группы B1; или 5-членную ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 1-4 атома азота в кольце, каждая из которых необязательно содержит один или два заместителя, выбранных из группы B1;

R^{21} представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, нитрильную группу, карбоксильную группу, формильную группу; или C_1 - C_6 алкильную группу, C_1 - C_6 алкилкарбонильную группу, C_1 - C_6 алкоксигруппу, C_1 - C_6 алкоксикарбонильную группу, C_1 - C_6 алкилсульфониламиногруппу, C_1 - C_6 алкилсульфонильную группу, C_3 - C_8 циклоалкильную группу или 3-8-членную гетероциклоалкиламинокарбонильную группу, содержащую один атом кислорода в кольце, каждая из которых необязательно содержит один или два заместителя, выбранных из группы B1; аминокарбонильную группу, каждая из которых необязательно содержит одну или две C_1 - C_6 алкильные группы; или 5-членную ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 1-4 атома азота в кольце, каждая из которых необязательно содержит один или два заместителя, выбранных из группы B1; и

R^{22} представляет собой атом водорода, атом галогена или C_1 - C_3 алкильную группу.

3. Соединение по п.2 или его фармакологически приемлемая соль,

где $NR^{10}R^{11}$ в $-CONR^{10}R^{11}$ представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из следующих B1a), B2a), B4a), B5a), B7a), B8a), B9a), B10a), B11a), B13a) и B16a):

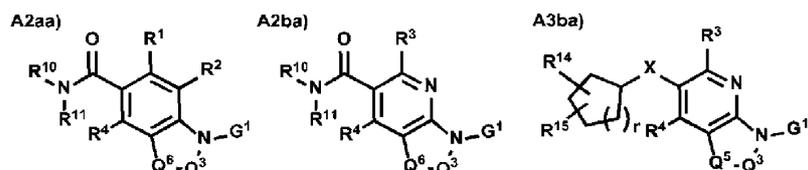


где R^{14} и R^{15} являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, нитрильную группу, карбоксильную группу, C_1 - C_6 алкильную группу, C_1 - C_6 алкилкарбонильную группу, C_1 - C_6 алкоксигруппу, C_1 - C_6 алкоксикарбонильную группу или галоген C_1 - C_6 алкильную группу; и

каждый из q и r имеет значение 0, 1, 2 или 3.

4. Соединение по п.3 или его фармакологически приемлемая соль,

представленное формулой, выбранной из группы, состоящей из следующих A2aa), A2ba) и A3ba):

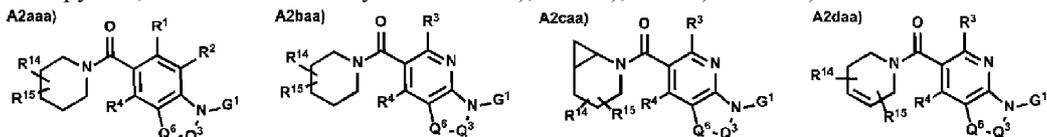


где Q^6 представляет собой простую связь, метиленовую группу, атом кислорода, метиленоксигруппу или NR^7 группу;

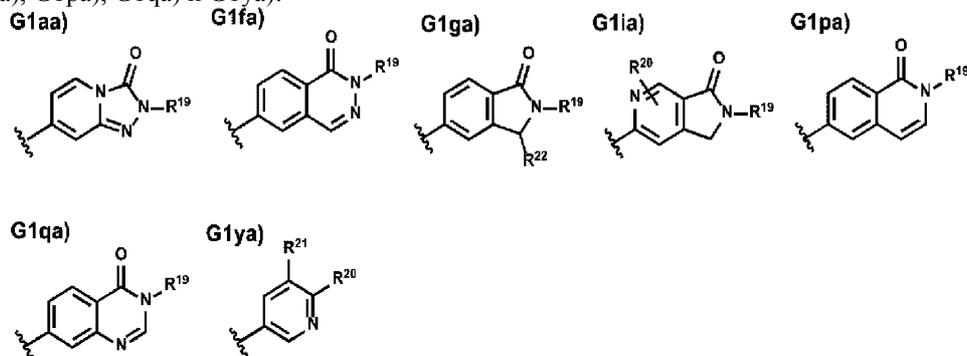
Q^3 представляет собой $-(CH_2)_m-(CR^5R^6)_n-(CH_2)_p-$;

R^5 и R^6 являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена, C_1 - C_3 алкильную группу, C_1 - C_3 алкоксигруппу или галоген C_1 - C_3 алкильную группу; и каждый из m , n и p имеет значение 0, 1 или 2, и $m+n+p$ представляет собой целое число от 2 до 5.

5. Соединение по п.4 или его фармакологически приемлемая соль, представленное формулой, выбранной из группы, состоящей из следующих A2aaa), A2baa), A2caa) и A2daa):



где G^1 представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из следующих G1aa), G1fa), G1ga), G1ia), G1pa), G1qa) и G1ya):



Q^3 представляет собой $-(CH_2)_m-(CR^5R^6)_n-(CH_2)_p-$;

Q^6 представляет собой простую связь, метиленовую группу, атом кислорода или NR^7 группу;

R^1 и R^2 являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена или C_1 - C_3 алкильную группу;

R^3 представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 алкильную группу;

R^4 представляет собой атом водорода, атом галогена или C_1 - C_3 алкильную группу;

R^{14} и R^{15} являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом фтора, атом хлора, C_1 - C_3 алкильную группу или галоген C_1 - C_3 алкильную группу;

R^5 и R^6 являются одинаковыми или отличными друг от друга и представляют собой атом водорода, атом галогена или C_1 - C_3 алкильную группу;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 алкильную группу;

R^{19} представляет собой атом водорода, C_1 - C_3 алкильную группу, C_3 - C_8 циклоалкильную группу, гидроксил C_1 - C_6 алкильную группу, C_1 - C_3 алкокси C_1 - C_3 алкильную группу, C_1 - C_6 алкоксикарбонил C_1 - C_3 алкильную группу или 3-8-членную гетероциклоалкил C_1 - C_3 алкильную группу, содержащую атом кислорода в кольце;

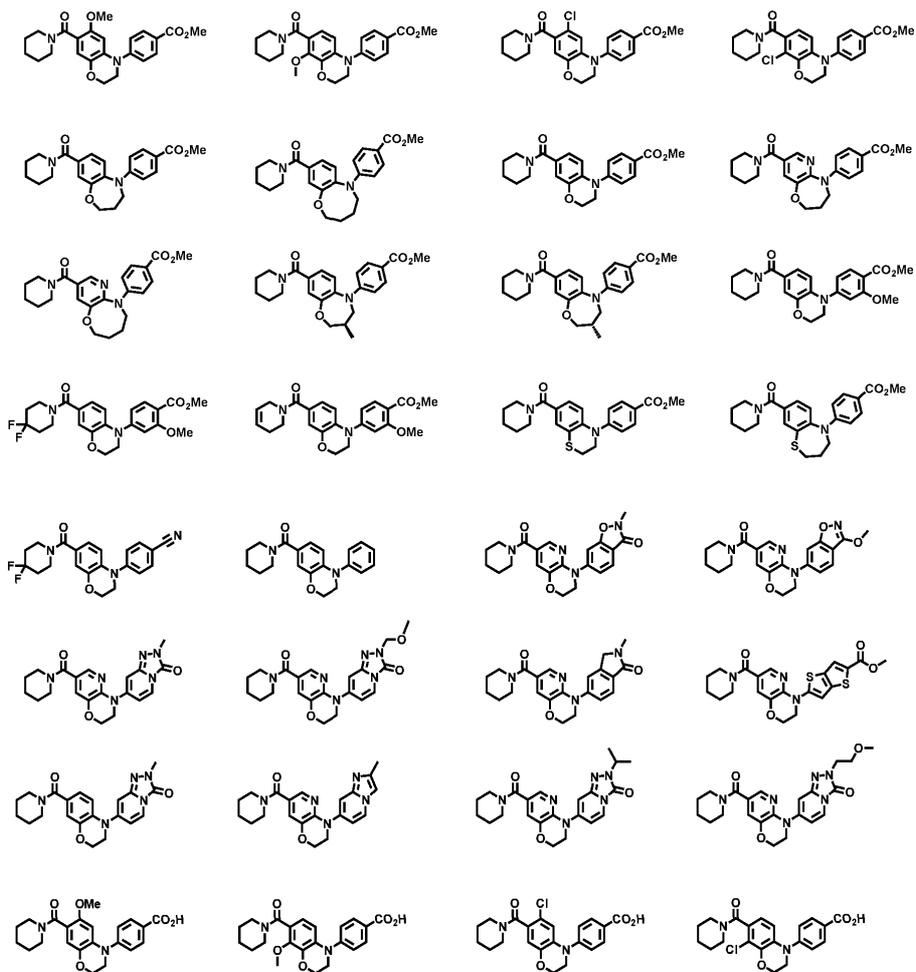
R^{20} представляет собой атом водорода, атом галогена, нитрильную группу, карбоксильную группу, формильную группу, гидроксид C_1 - C_6 алкильную группу, C_1 - C_6 алкоксикарбонильную группу или аминкарбонильную группу, необязательно содержащую одну или две C_1 - C_6 алкильные группы;

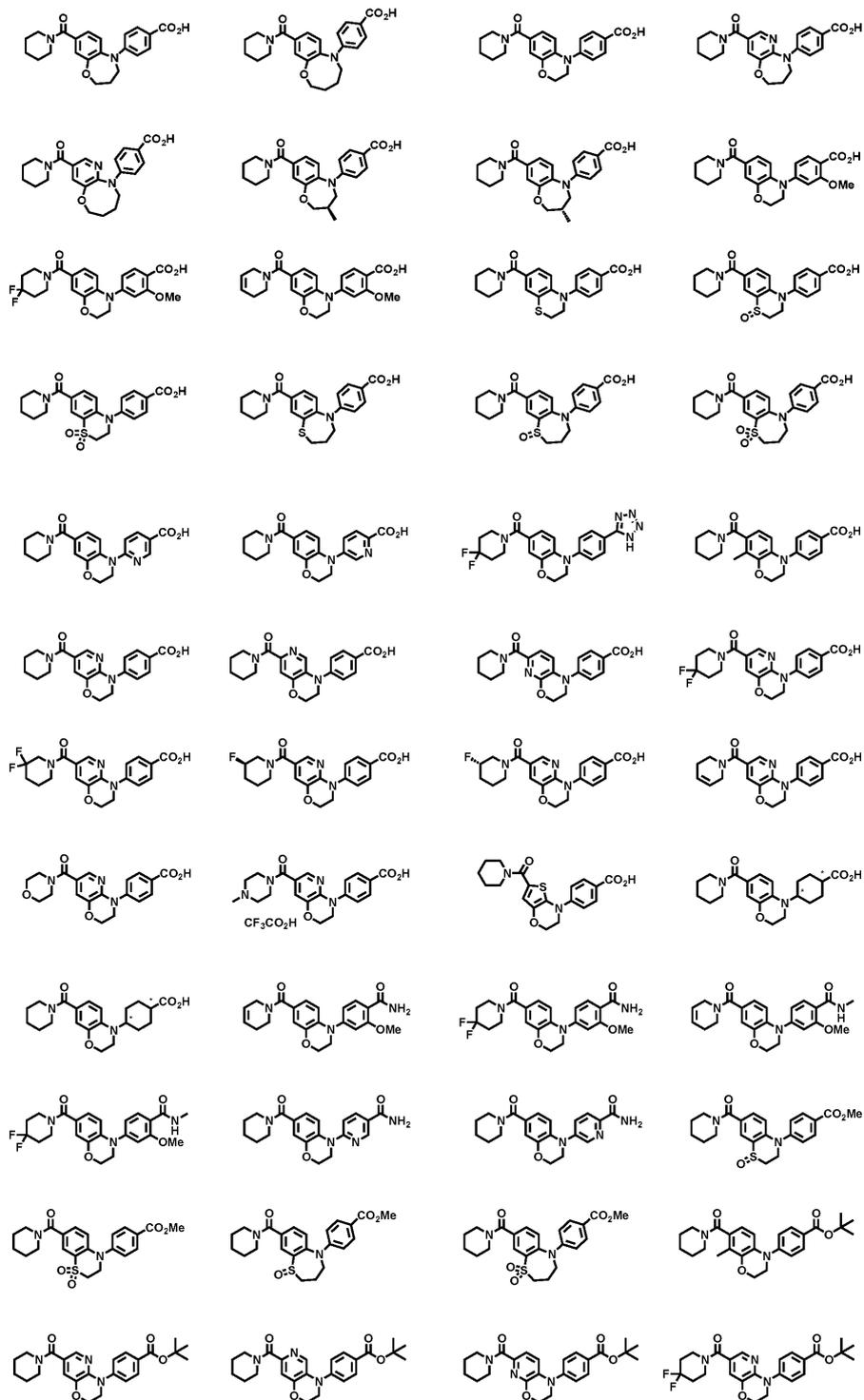
R^{21} представляет собой атом водорода или атом галогена;

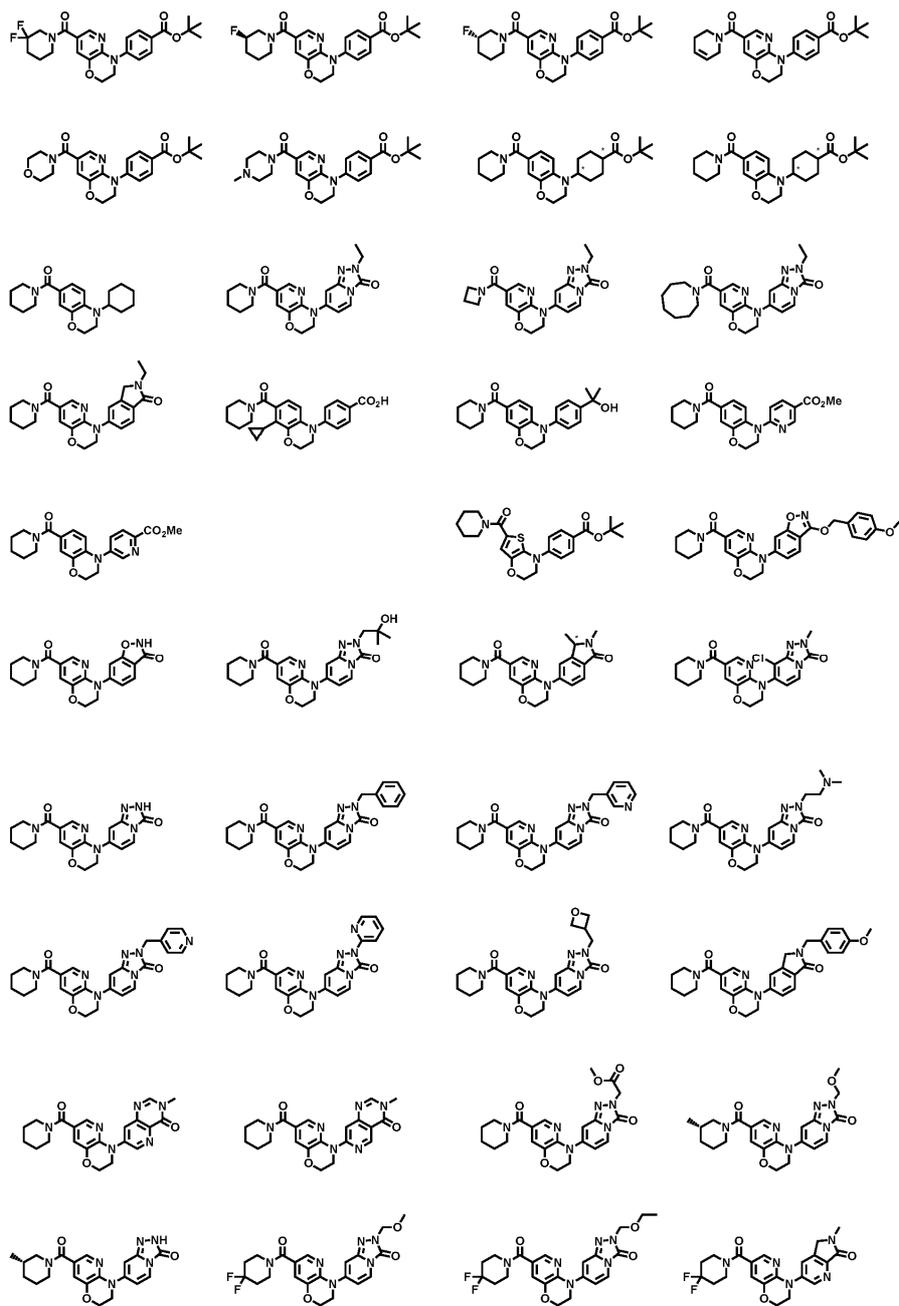
R^{22} представляет собой атом водорода или C_1 - C_3 алкильную группу; и

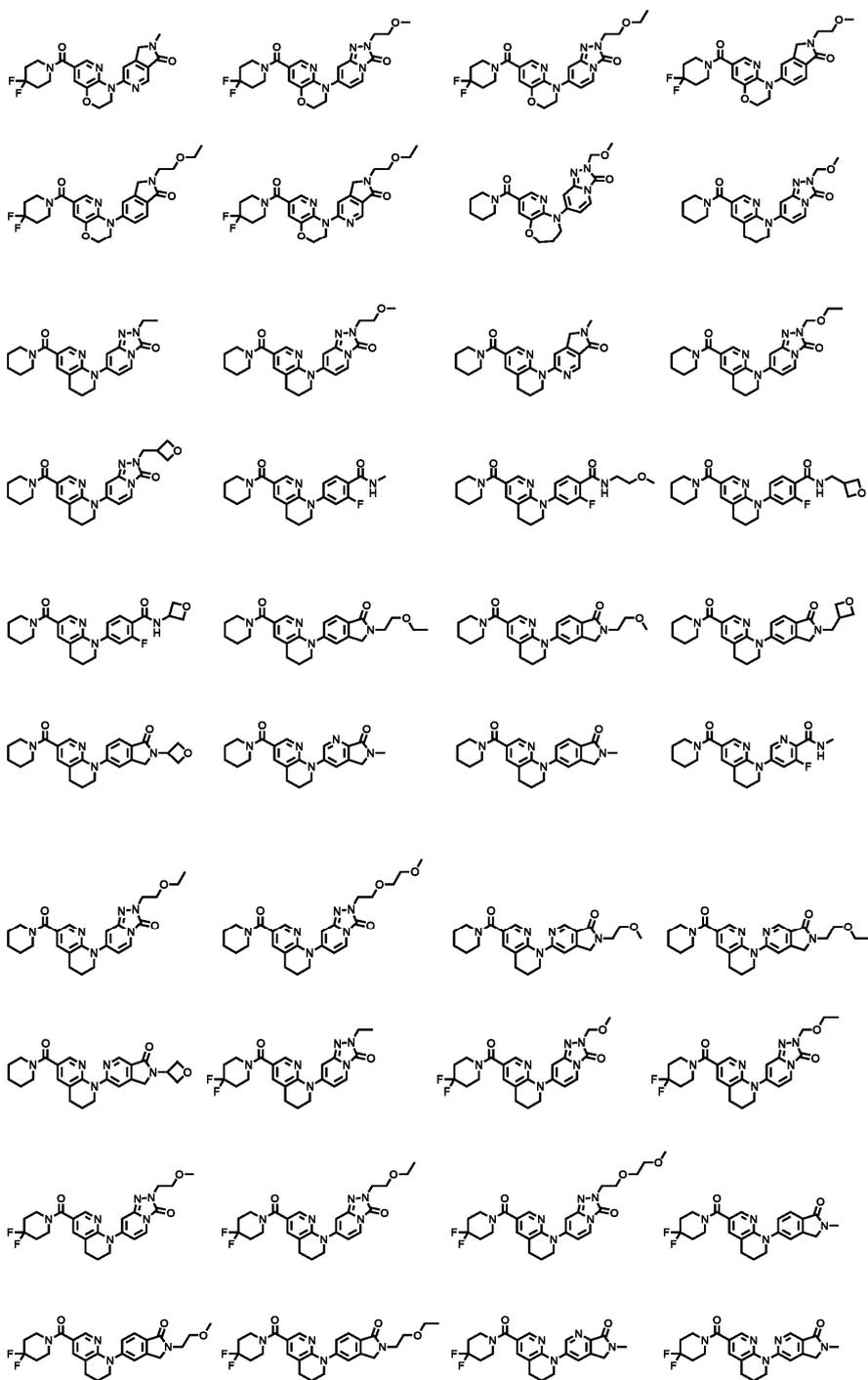
каждый из m , n и p имеет значение 0, 1 или 2, и $m+n+p$ представляет собой целое число от 2 до 5.

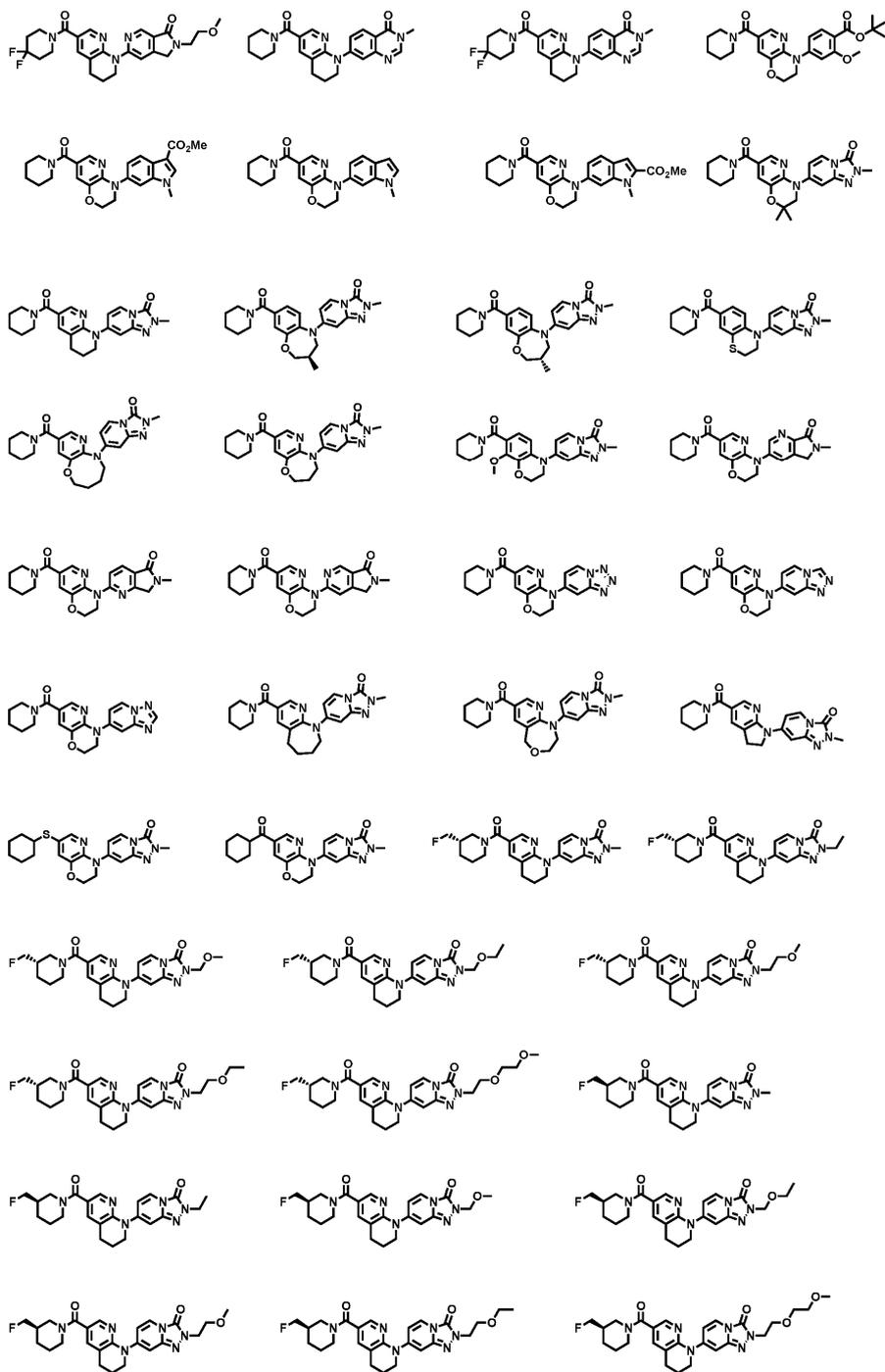
6. Соединение, имеющее структуру, выбранную из следующих структур, или его фармакологически приемлемая соль:

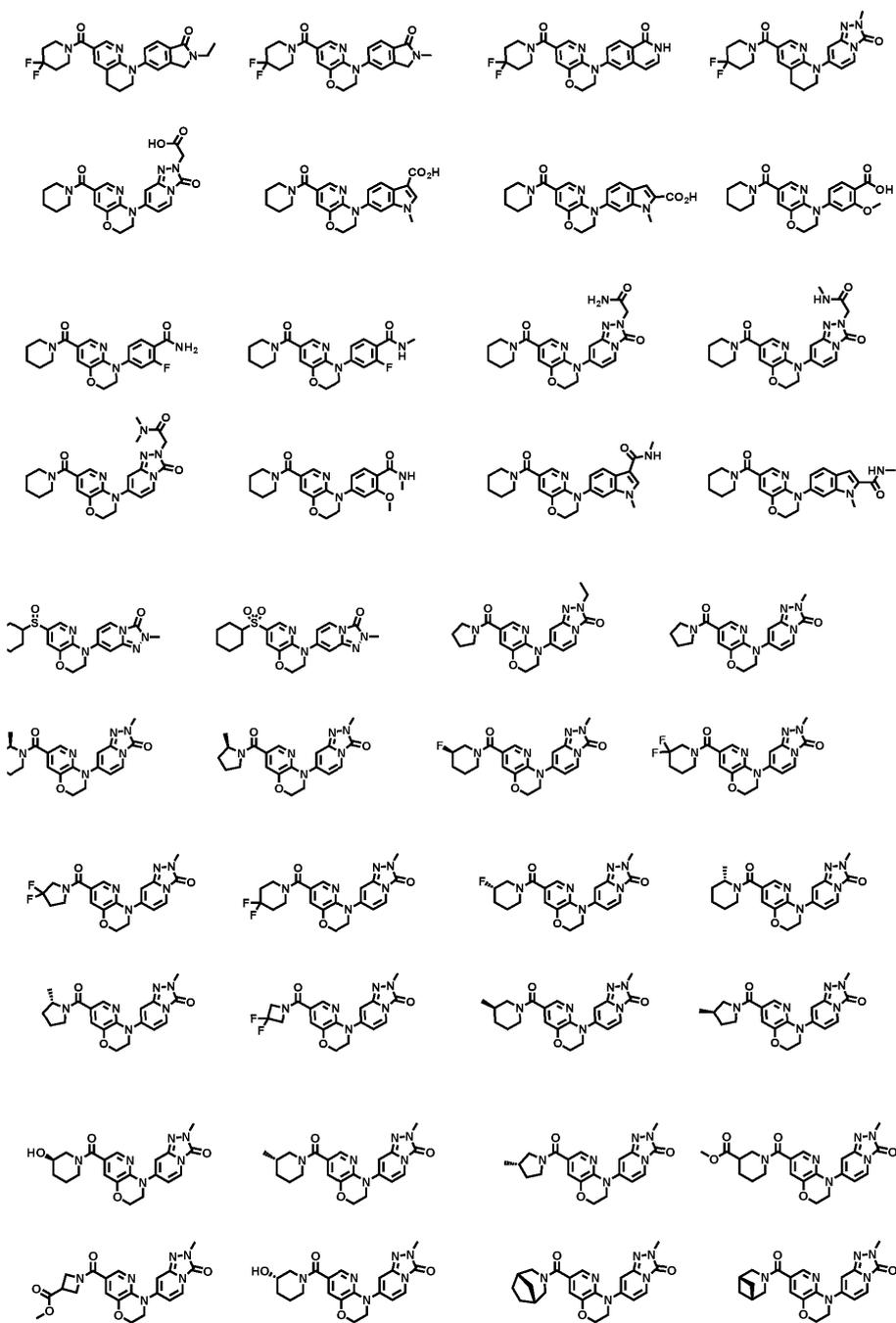


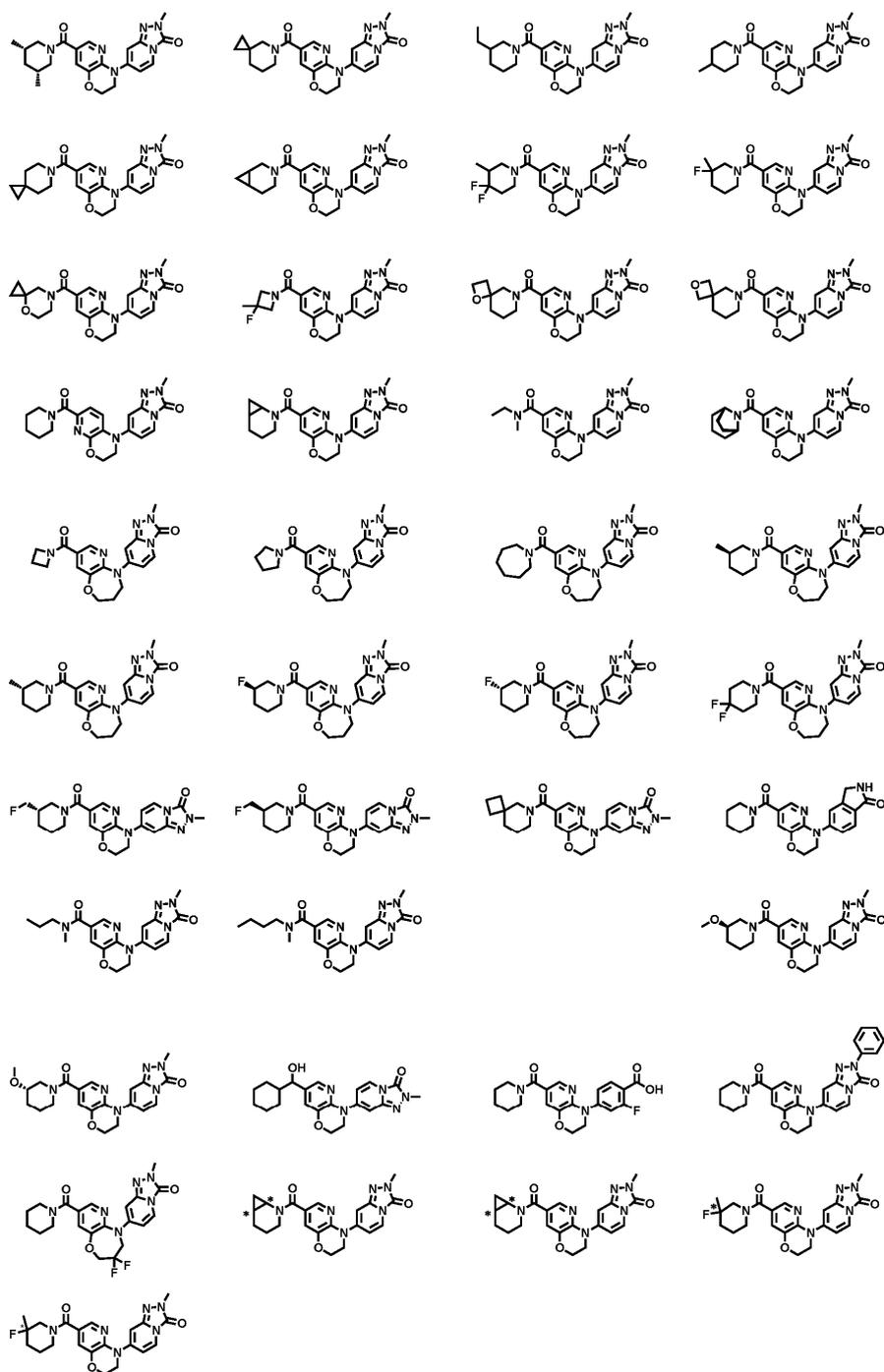


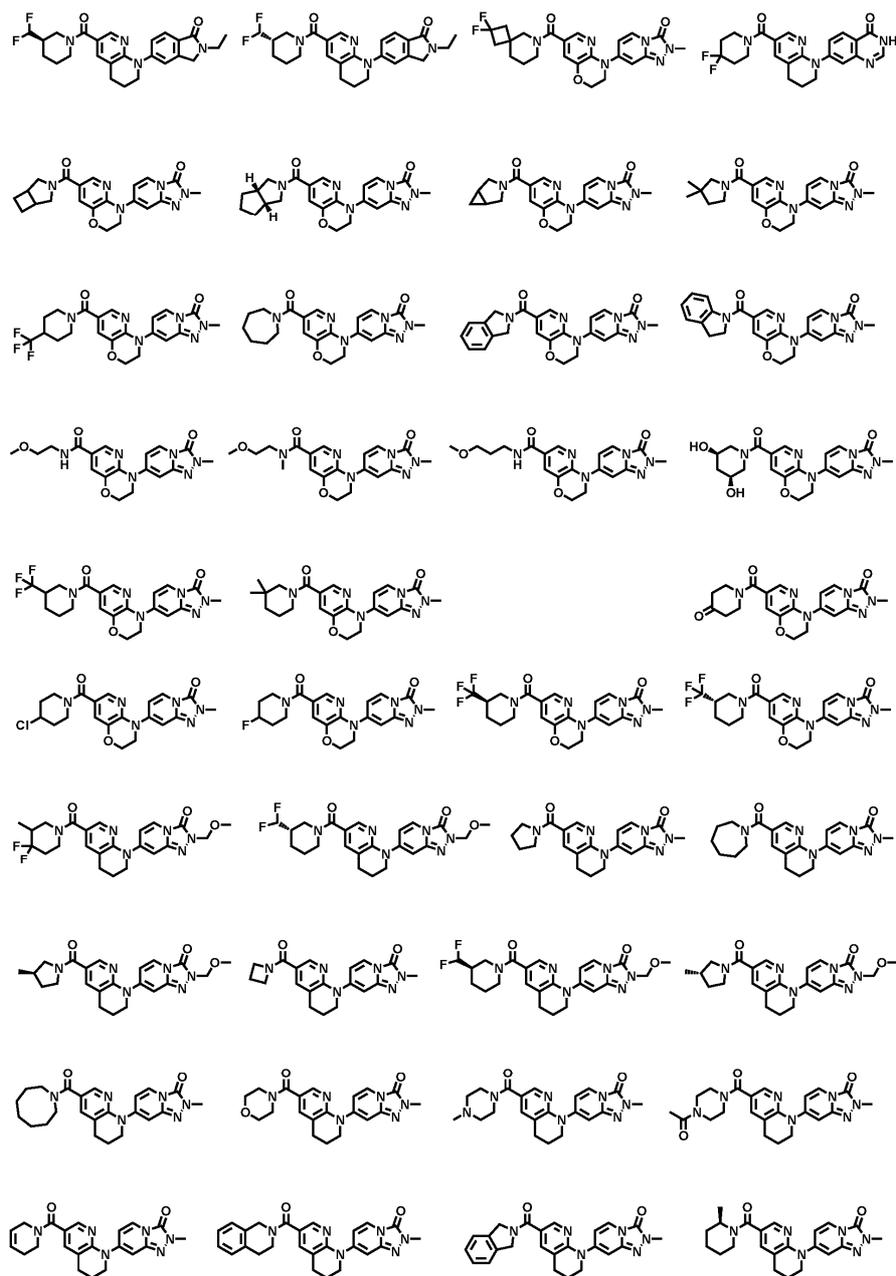


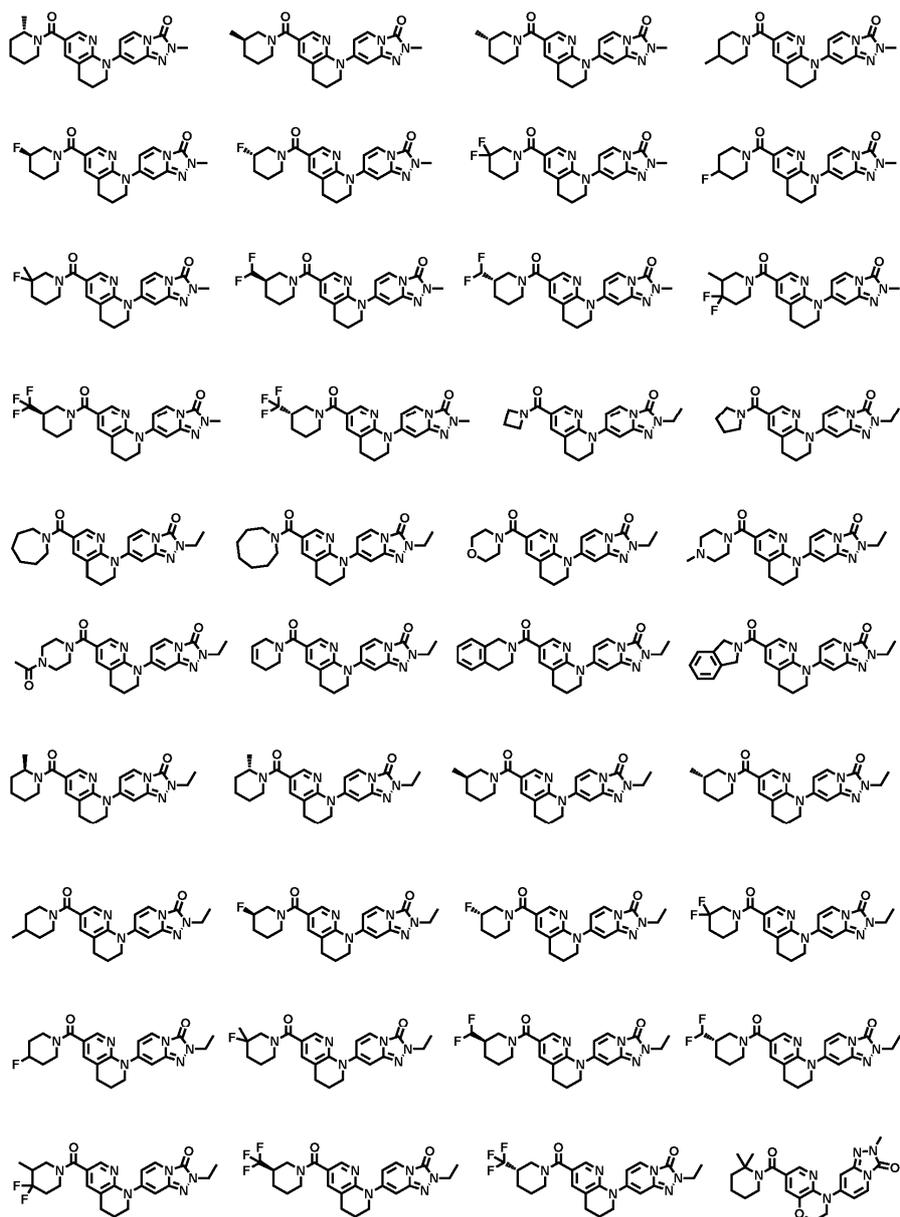


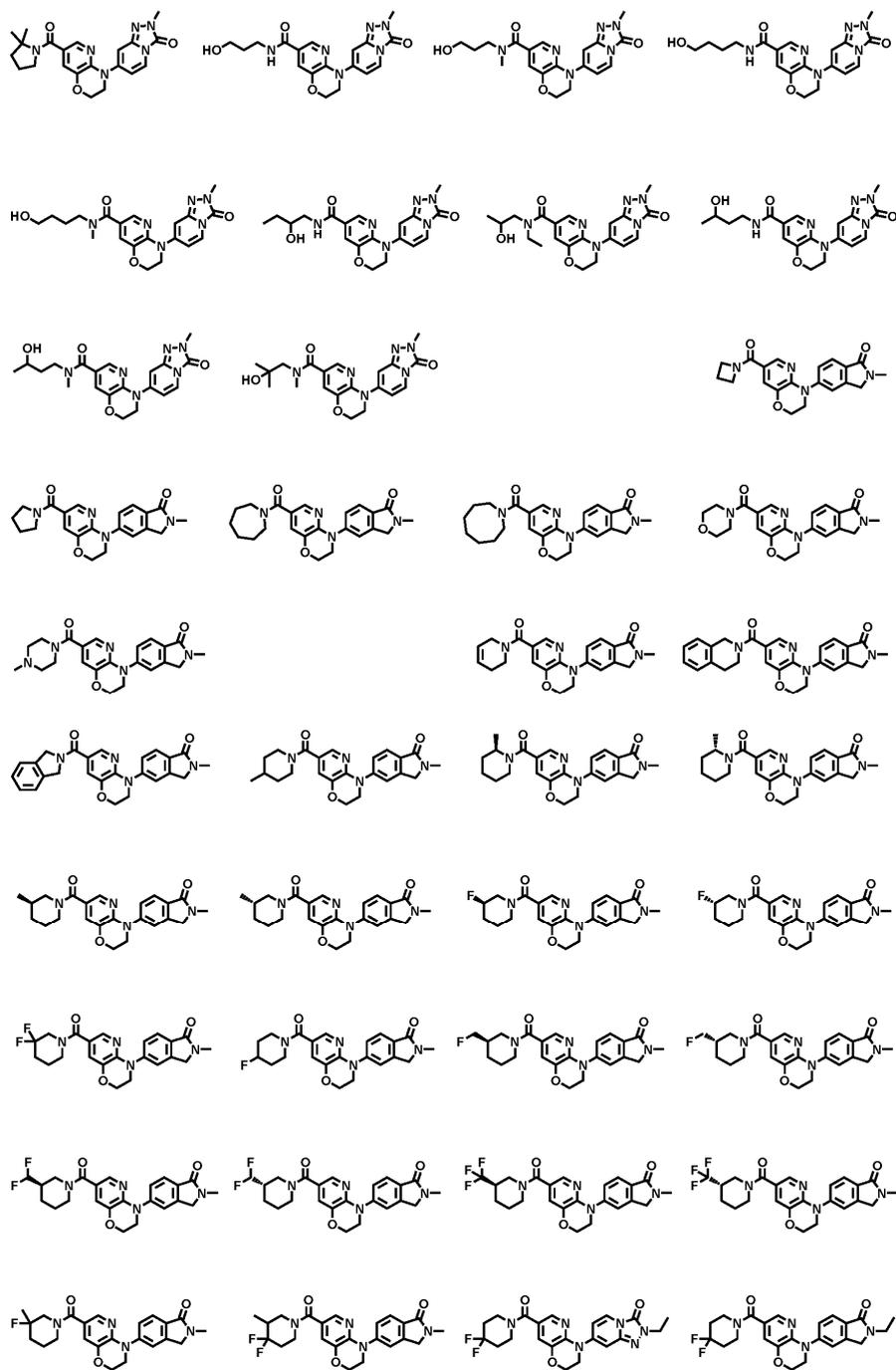




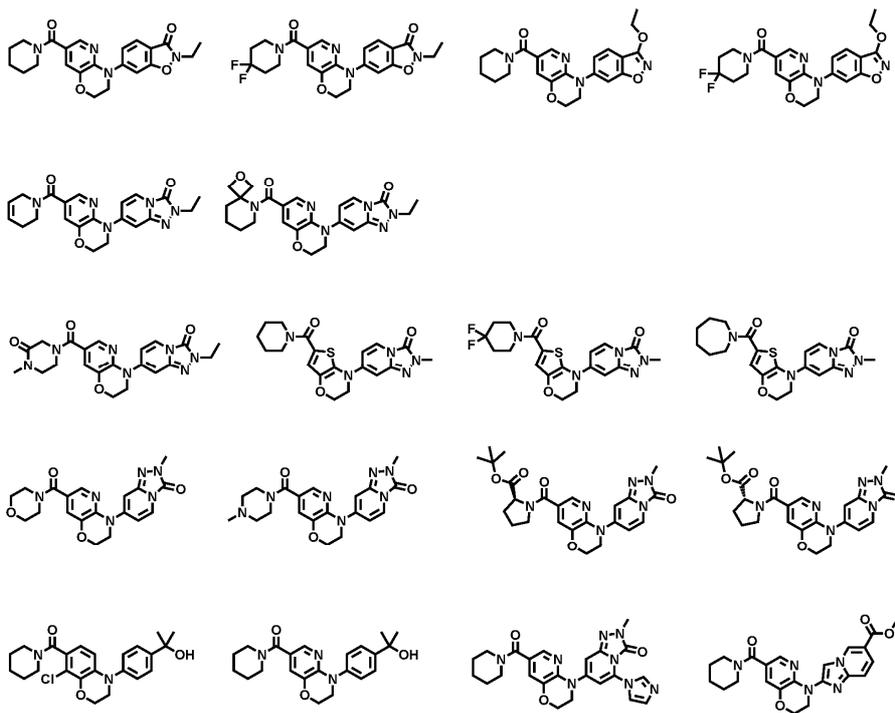


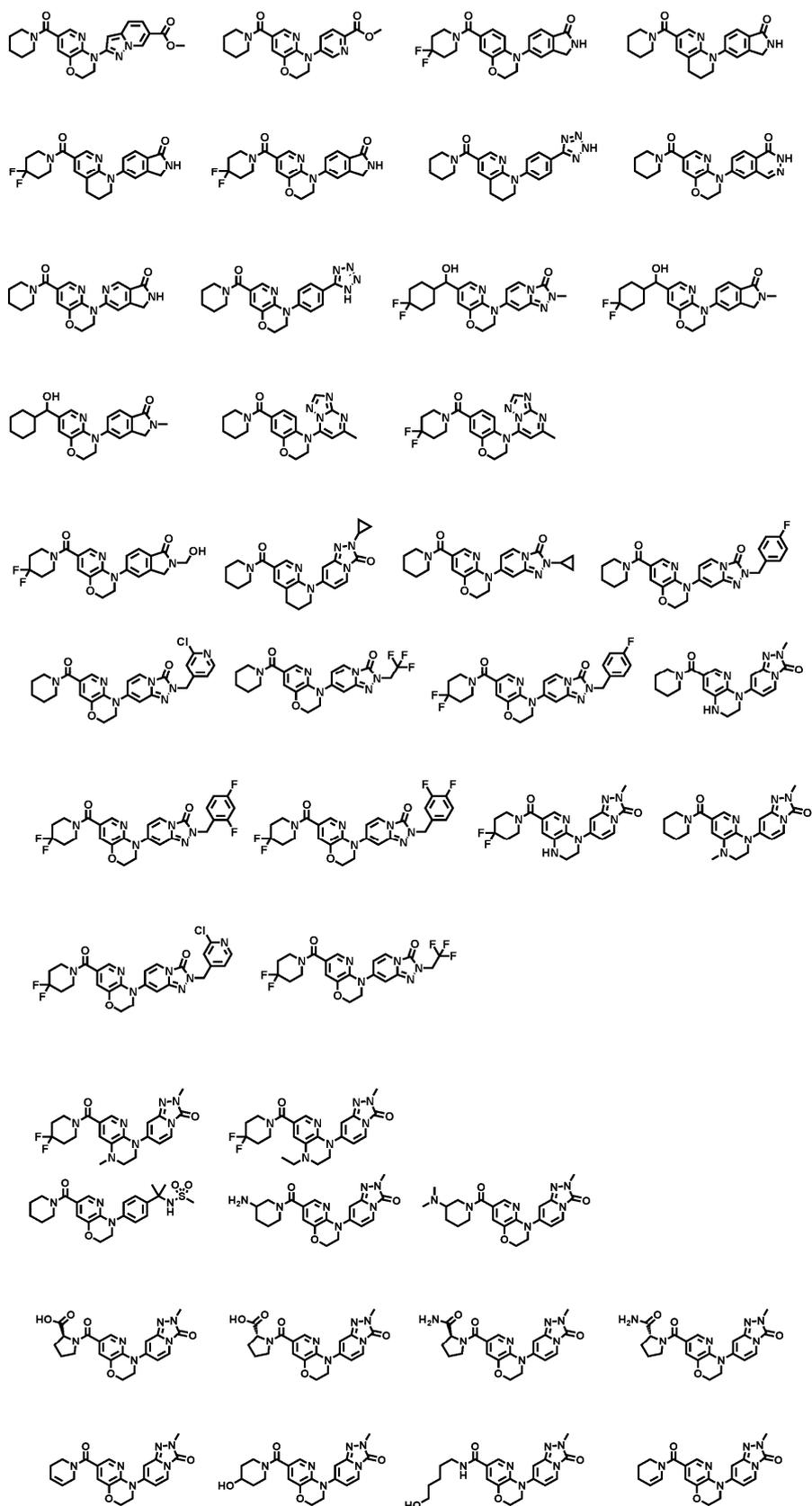






046481





7. Лекарственное средство, включающее в качестве активного ингредиента соединение по любому из пп.1-6 или его фармакологически приемлемую соль.

8. Ингибитор 15-PGDH, включающий в качестве активного ингредиента соединение по любому из пп.1-6 или его фармакологически приемлемую соль.

9. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп.1-6 или его фармакологически приемлемую соль и фармакологически приемлемый носитель.

10. Применение фармацевтической композиции по п.9 для лечения или профилактики одного, двух

или более из фиброза, воспалительных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, ран, аутоиммунных заболеваний, болезни трансплантат против хозяина (GVHD), роста волос, остеопороза, ушных заболеваний, глазных заболеваний, нейтропении, диабета, гипоактивного мочевого пузыря, стимулирования приживления при трансплантации стволовых клеток или костного мозга или трансплантации органа, нейрогенеза и гибели нервных клеток, мышечной регенерации и созревания шейки матки.

