

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046483

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.03.20

(21) Номер заявки
202190654

(22) Дата подачи заявки
2019.09.06

(51) Int. Cl. C07D 498/14 (2006.01)
C07D 513/14 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ

(31) 2018-167488

(32) 2018.09.07

(33) JP

(43) 2021.05.27

(86) PCT/JP2019/035233

(87) WO 2020/050409 2020.03.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:
Охдати Казухиро, Фудзимори Юсуке,
Макита Наоя, Косеки Норитака,
Хаяси Хидеки, Сакамото Юки,
Минето Куруми, Тага Риосуке (JP)

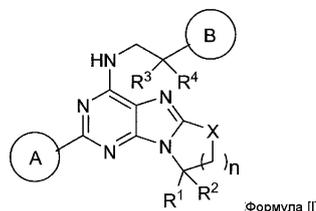
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2014138485

K. J. SMITH ET AL.: "Identification of a High-Affinity Ligand That Exhibits Complete Aryl Hydrocarbon Receptor Antagonism", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 338, no. 1, 1 July 2011 (2011-07-01), pages 318-327, XP055122740, ISSN: 0022-3565, DOI: 10.1124/jpet.110.178392, the whole document, in particular SR1 in the abbreviations on page 318 and GNF351 on page 321

IMAN FARES ET AL.: "Cord blood expansion. Pyrimidoindole derivatives are agonists of human hematopoietic stem cell self-renewal", SCIENCE (NEW YORK, N.Y.), vol. 345, no. 6203, 19 September 2014 (2014-09-19), pages 1509-1512, XP055370388, United States, the whole document
WO-A1-2012082997
WO-A2-2018195397

(57) Представлено новое гетероциклическое соединение, обладающее антагонистической активностью по отношению к рецептору ароматических углеводов и применимое для промотирования выработки тромбоцитов, соединение представлено общей формулой [I]



где кольцо А, кольцо В, R¹, R², R³, R⁴, n и X являются такими, как определено выше, или его соль.

B1

046483

046483 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к гетероциклическому соединению. Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединению, обладающему антагонистической активностью по отношению к рецептору ароматических углеводов (AhR) и промотирующему выработку тромбоцитов из клеток-предшественников тромбоцитов, таких как мегакариоциты, *in vitro*.

Уровень техники

Препараты тромбоцитов вводят пациентам, которые страдают от сильного кровотечения при операции или вследствие травмы, или у которых происходит кровотечение вследствие уменьшения количества тромбоцитов после лечения противораковыми средствами для устранения симптома и предупреждения неожиданного кровотечения.

В настоящее время наличие препаратов тромбоцитов зависит от наличия донорской крови и период их хранения составляет примерно 4 дня, что очень мало. Кроме того, поскольку препараты тромбоцитов готовят только из донорской крови, следует ожидать, что уменьшение количества доноров крови может в ближайшем будущем привести к нехватке препаратов тромбоцитов.

Для удовлетворения этой потребности исследован способ выработки тромбоцитов *in vitro*.

В качестве способа выработки тромбоцитов *in vitro* разработан способ получения мегакариоцитов путем дифференциации разных типов стволовых клеток с последующим их выращиванием для выделения тромбоцитов в среду. Например, Takayama, et al. смогли вызвать дифференциацию клеток ES человека в мегакариоциты и тромбоциты (NPL 1).

Кроме того, в качестве способа получения тромбоцитов из гематопоэтических клеток-предшественников *in vitro* предложен способ выращивания гематопоэтических клеток-предшественников в присутствии антагониста рецептора ароматических углеводов и тромбопоэтина (TPO) или ингибитора Rho-ассоциированной формирующей двойную спираль киназы (ROCK) (PTL 1, 2 и 3 и NPL 2, 3 и 4).

Литература.

Патентная литература.

[PTL 1] WO 2014/138485.

[PTL 2] WO 2016/204256.

[PTL 3] WO 2010/059401.

Непатентная литература.

[NPL 1] Takayama et al., Blood, 111, 5298 (2008).

[NPL 2] Boitano et al., Science, 329, 1345 (2010).

[NPL 3] Strassel et al., Blood, 127, 2231 (2016).

[NPL 4] Ito et al., Cell, 174, 636 (2018).

Раскрытие изобретения

Техническая задача.

Задачей настоящего изобретения является предоставление нового гетероциклического соединения, обладающего антагонистической активностью по отношению к рецептору ароматических углеводов и применимого для промотирования выработки тромбоцитов, или его соль.

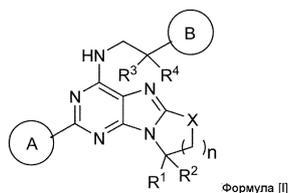
Решение задачи.

В результате проведения обширных исследований для решения указанных выше задач авторы настоящего изобретения установили, что соединение, представленное следующей формулой, обладает превосходной антагонистической активностью по отношению к рецептору ароматических углеводов и обладает способностью промотировать выработку тромбоцитов, и таким образом завершили настоящее изобретение.

А именно, настоящее изобретение включает следующие варианты осуществления.

[1] Соединение, представленное общей формулой [I].

[Соединение 1]



где R^1 и R^2 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо означает водород или C_{1-6} алкил;

R^3 и R^4 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо означает водород или C_{1-6} алкил, или R^3 и R^4 связаны друг с другом и образуют C_{2-5} алкилен;

X означает O, S или S(O);

n равно 1, 2 или 3; и

кольца A и B являются одинаковыми или разными, и каждое независимо представляет собой необя-

зательно замещенное углеводородное кольцо или необязательно замещенное гетероциклическое кольцо и углеводородное кольцо и гетероциклическое кольцо дополнительно необязательно связаны с необязательно замещенным углеводородным кольцом и/или необязательно замещенным гетероциклическим кольцом, или его соль.

[2] Соединение по параграфу [1], в котором кольцом А является бензол, пиридин, циклогексан, циклогексен, тиофен, имидазопиридин, триазолопиридин или хинолин, каждый из которых необязательно замещен в кольце с помощью от 1 до 4 заместителей, которые являются одинаковыми или разными, и каждый независимо означает галоген, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -COOR⁵, -C₁₋₆ алкилен-CONR⁵R⁶, -C₁₋₆ алкилен-OCOR⁵, -CONR⁵R⁶, -NR⁵COOR⁶, -SO₂R⁵ или -NR⁵R⁶ (где R⁵ и R⁶ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо означает водород или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном), или его соль.

[3] Соединение по параграфу [2], в котором кольцом А является бензол или пиридин, каждый из которых необязательно замещен в кольце с помощью от 1 до 4 заместителей, которые являются одинаковыми или разными, и каждый независимо означает галоген, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, или -CN, или его соль.

[4] Соединение по любому из параграфов [1]-[3], в котором кольцом В является бензол, бифенил, пиридинилбензол, тиенилбензол, бензотиенилбензол, индол или 3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он, каждый из которых необязательно замещен в кольце с помощью от 1 до 4 заместителей, которые являются одинаковыми или разными, и каждый независимо означает галоген, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -COOR⁵, -C₁₋₆ алкилен-CONR⁵R⁶, -C₁₋₆ алкилен-OCOR⁵, -CONR⁵R⁶, -NR⁵COOR⁶, -SO₂R⁵ или -NR⁵R⁶ (где R⁵ и R⁶ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо означает водород или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном), или его соль.

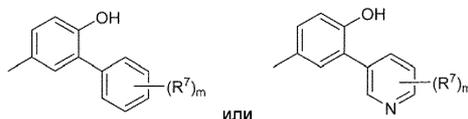
[5] Соединение по параграфу [4], в котором кольцом В является бензол, бифенил, пиридинилбензол, тиенилбензол, бензотиенилбензол или индол, каждый из которых необязательно замещен в кольце с помощью от 1 до 4 заместителей, которые являются одинаковыми или разными, и каждый независимо означает галоген, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, -CN, -OR⁵ или -SO₂R⁵ (где R⁵ означает водород или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном), или его соль.

[6] Соединение по любому из параграфов [1]-[5], в котором R¹ и R² являются одинаковыми или разными, и каждый независимо означает водород или метил;

R³ и R⁴ каждый означает водород; X означает O или S; и n равно 1, или его соль.

[7] Соединение по любому из параграфов [1]-[6], в котором кольцо В представлено следующими формулами.

[Соединение 2]



где R⁷ означает галоген, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, -CN, -OR или -SO₂R⁵ (где R⁵ означает водород или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном); и

m равно 0, 1 или 2, где, если m равно 2, каждый R⁷ независимо означает одинаковые или разные заместители, или его соль.

Полезный эффект изобретения

Соединение или его соль, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает превосходной антагонистической активностью по отношению к рецептору ароматических углеводов. Кроме того, соединение или его соль, предлагаемая в настоящем изобретении, характеризуется эффективностью промотирования выработки тромбоцитов из клеток-предшественников тромбоцитов.

Наилучший вариант осуществления изобретения.

Термины и выражения, использующиеся в настоящем описании, подробно описаны ниже.

В настоящем описании "галоген" означает фтор, хлор, бром, или йод. Он предпочтительно означает фтор, хлор, или бром и более предпочтительно фтор или хлор.

В настоящем описании "C₁₋₆ алкил" означает линейный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C₁₋₆), и конкретные его примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, изогексил, 3-метилпентил и т.п.

Кроме того, "C₁₋₆ алкил" включает C₁₋₆ алкил, в котором от 1 до 7 атомов водорода замещены атомами дейтерия.

В настоящем описании "C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном" означает линейный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C₁₋₆), необязательно замещенный с помощью от 1 до 4 галогенов, предпочтительно от 1 до 3 галогенов, и конкретные его примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, изогексил, 3-метилпентил, фторметил, хлорметил, бромметил, йодметил, дифторметил,

дихлорметил, дибромметил, трифторметил, трихлорметил, 2-фторэтил, 2-хлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,1,2,2-тетрафторэтил, 3-хлорпропил, 2,3-дихлорпропил, 4,4,4-трихлорбутил, 4-фторбутил, 5-хлорпентил, 3-хлор-2-метилпропил, 5-бромгексил, 5,6-дибромгексил и т.п.

В настоящем описании " C_{1-6} алкилен" означает линейный или разветвленный алкилен, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C_{1-6}), и конкретные его примеры включают метилен, этилен, 1-метилэтилен, 2-метилэтилен, триметилен, 2-метилтриметилен, 2,2-диметилтриметилен, 1-метилтриметилен, метилметилен, этилметилен, диметилметилен, тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен и т.п.

В настоящем описании " C_{2-5} алкилен" означает линейный или разветвленный алкилен, содержащий от 2 до 5 атомов углерода (C_{2-5}), и конкретные его примеры включают этилен, 1-метилэтилен, 2-метилэтилен, триметилен, 2-метилтриметилен, 2,2-диметилтриметилен, 1-метилтриметилен, метилметилен, этилметилен, диметилметилен, тетраметилен, пентаметилен и т.п.

В настоящем описании "углеводородное кольцо" означает насыщенное или ненасыщенное, моноциклическое или полициклическое углеводородное кольцо, которое включает, например, насыщенное или ненасыщенное 3-15-членное моноциклическое, бициклическое или трициклическое углеводородное кольцо. "Ненасыщенное" кольцо означает ароматическое кольцо или кольцо, в котором связи между кольцевыми атомами ароматического кольца частично гидрированы. Кольцевой атом углеводородного кольца может быть замещен оксогруппой с образованием оксида или диоксида. Конкретные примеры "углеводородного кольца" включают:

(a) насыщенные или ненасыщенные 3-8-членные (предпочтительно 5- или 6-членные) моноциклические углеводородные кольца; в частности, включающие циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, циклооктан, циклобутен, циклопентен, циклогексен, циклогептен, циклооктен и бензол, и их оксиды и диоксиды; и

(b) насыщенные или ненасыщенные 7-15-членные бициклические или трициклические углеводородные кольца, предпочтительно насыщенные или ненасыщенные 7-12-членные бициклические углеводородные кольца; в частности;

включающие инден, дигидроинден, нафталин, дигидронафталин, тетрагидронафталин, антрацен и фенантрен, и их оксиды и диоксиды.

В настоящем описании "гетероциклическое кольцо" означает насыщенное или ненасыщенное моноциклическое или полициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее в качестве образующих кольцо гетероатомов от 1 до 5 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, которое включает, например, насыщенное или ненасыщенное 3-15-членное моноциклическое, бициклическое или трициклическое гетероциклическое кольцо. "Ненасыщенное" кольцо означает ароматическое кольцо или кольцо, в котором связи между кольцевыми атомами ароматического кольца частично гидрированы. "Азотсодержащее гетероциклическое кольцо" означает гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один атом азота в качестве образующих кольцо гетероатомов. Кольцевой атом гетероциклического кольца могут быть замещены оксогруппой с образованием оксида или диоксида. Конкретные примеры "гетероциклического кольца" включают:

(a) насыщенное или ненасыщенное 3-8-членное, предпочтительно 5-6-членное, более предпочтительно 5- или 6-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 атомов азота только в качестве образующих кольцо гетероатомов; в частности, включающие пиррол, имидазол, пирозол, пиридин, тетрагидропиридин, пиримидин, пиразин, пиридазин, триазол, тетразол, дигидротриазин, азетидин, пирролидин, имидазолидин, пиперидин, пиразолидин, пиперазин, азепан и 1,4-диазепан, и их оксиды и диоксиды;

(b) насыщенное или ненасыщенное 7-15-членное, бициклическое или трициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 5 атомов азота только в качестве образующих кольцо гетероатомов, предпочтительно насыщенное или ненасыщенное 7-12-членное бициклическое или трициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 3 атомов азота только в качестве образующих кольцо гетероатомов; в частности, включающие индол, индолин (дигидроиндол), изоиндол, изоиндолин (дигидроизоиндол), бензимидазол, дигидробензимидазол, индазол, индазолин (дигидроиндазол), хинолин, дигидрохинолин, тетрагидрохинолин, декагидрохинолин, изохинолин, дигидроизохинолин, тетрагидроизохинолин, бензотриазол, тетразолопиридин, тетразолопиридазин, дигидротриазолопиридазин, имидазопиридин, нафтиридин, тетрагидронафтиридин, гексагидронафтиридин, циннолин, хиноксалин, дигидрохиноксалин, тетрагидрохиноксалин, хиназолин, дигидрохиназолин, тетрагидрохиназолин, пиразолопиридин, тетрагидропиридоиндол, бензоазепин, тетрагидробензоазепин, карбазол, фенантридин и дигидрофенантридин, и их оксиды и диоксиды;

(c) насыщенное или ненасыщенное 3-8-членное (предпочтительно 5- или 6-членное) моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома кислорода только в качестве образующих кольцо гетероатомов; в частности, включающие фуран, тетрагидропиран, тетрагидрофуран и диоксан, и их оксиды и диоксиды;

(d) насыщенное или ненасыщенное 7-12-членное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 3 атомов кислорода только *alone* в качестве образующих кольцо гетероатомов; в частности, включающие бензофуран, дигидробензофуран, хроман, бензодиоксол и бензодиоксан, и их оксиды и

диоксиды;

(e) насыщенное или ненасыщенное 3-8-членное (предпочтительно 5- или 6-членное) моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом серы только в качестве образующих кольцо гетероатомов; в частности, включающие тиофен, и их оксиды и диоксиды;

(f) насыщенное или ненасыщенное 7-12-членное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 3 атомов серы только в качестве образующих кольцо гетероатомов; в частности, включающие бензотиофен, и их оксиды и диоксиды;

(g) насыщенное или ненасыщенное 3-8-членное (предпочтительно 5- или 6-членное) моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее в качестве образующих кольцо гетероатомов 1 или 2 атома кислорода и от 1 до 3 атомов азота; в частности, включающие оксазол, изоксазол, оксадиазол и морфолин, и их оксиды и диоксиды;

(h) насыщенное или ненасыщенное 7-12-членное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее в качестве образующих кольцо гетероатомов 1 или 2 атома кислорода и от 1 до 3 атомов азота; в частности, включающие бензоксазол, дигидробензоксазол, бензоксадиазол, бензоизоксазол, бензоксазин, дигидробензоксазин, фуropyридин, фуropyррол, бензоксазепин и тетрагидробензоксазепин, и их оксиды и диоксиды;

(i) насыщенное или ненасыщенное 3-8-членное (предпочтительно 5- или 6-членное) моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее в качестве образующих кольцо гетероатомов 1 или 2 атома серы и от 1 до 3 атомов азота; в частности, включающие триазол, триазазин (дигидротриазол), тиадиазол, изотриазол и тиазолидин, и их оксиды и диоксиды;

(j) насыщенное или ненасыщенное 7-12-членное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее в качестве образующих кольцо гетероатомов 1 или 2 атома серы и от 1 до 3 атомов азота; в частности, включающие бензотриазол, дигидробензотриазол, бензотиадиазол, тиенопирин, имидазотриазол, дигидроимидазотриазол, тиенопиразин, бензотиазин, дигидробензотиазин, бензотиазепин и тетрагидробензотиазепин; и

(k) насыщенное или ненасыщенное 7-12-членное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее в качестве образующих кольцо гетероатомов 1 или 2 атома кислорода и от 1 до 3 атомов серы; в частности, включающие бензоксазин, и его оксид и диоксид.

Каждый заместитель в соединении, представленном общей формулой [I], предлагаемом в настоящем изобретении (ниже в настоящем изобретении называемым, как "соединение [I], предлагаемое в настоящем изобретении"), описан ниже.

Кольцо А в соединении [I], предлагаемом в настоящем изобретении, представляет собой необязательно замещенное углеводородное кольцо или необязательно замещенное гетероциклическое кольцо, углеводородное кольцо и гетероциклическое кольцо дополнительно необязательно связаны с необязательно замещенным углеводородным кольцом и/или необязательно замещенным гетероциклическим кольцом и кольцо А представляет собой, например, бензол, пиридин, циклогексан, циклогексен, тиофен, имидазопирин, триазолопирин или хинолин и предпочтительно бензол или пиридин.

Кольцо В в соединении [I], предлагаемом в настоящем изобретении, представляет собой необязательно замещенное углеводородное кольцо или необязательно замещенное гетероциклическое кольцо, углеводородное кольцо и гетероциклическое кольцо дополнительно необязательно связаны с необязательно замещенным углеводородным кольцом и/или необязательно замещенным гетероциклическим кольцом и кольцо В представляет собой, например, бензол, бифенил, пиридинилбензол, тиенилбензол, бензотиенилбензол, индол или 3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он и предпочтительно бензол, бифенил, пиридинилбензол или индол.

В настоящем описании часть или все атомы водорода кольца А и В необязательно замещены атомами дейтерия.

Кольца А и В в соединении [I], предлагаемом в настоящем изобретении, каждое необязательно содержит от 1 до 4 заместителей, которые являются одинаковыми или разными, и каждый не зависит от кольца. Заместителями являются, например, галоген, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -COOR⁵, -C₁₋₆ алкилен-CONR⁵R⁶, -C₁₋₆ алкилен-OCOR⁵, -CONR⁵R⁶, -NR⁵COOR⁶, -SO₂R⁵ или -NR⁵R⁶.

Заместителями кольца А предпочтительно являются галоген, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, или -CN.

Заместителями кольца В предпочтительно являются галоген, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, -OR⁵, или -CN.

В настоящем изобретении R⁵ и R⁶ являются одинаковыми или разными и каждый независимо означает водород или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном.

R¹ и R² в соединении [I], предлагаемом в настоящем изобретении, являются одинаковыми или разными и каждый независимо означает водород или C₁₋₆ алкил и предпочтительно водород или метил.

R³ и R⁴ в соединении [I], предлагаемом в настоящем изобретении, являются одинаковыми или разными и каждый независимо означает водород или C₁₋₆ алкил или связанный с R³ и R⁴ C₂₋₅ алкилен; каждый R³ и R⁴ предпочтительно означает водород или связанный с R³ и R⁴ этилен; и каждый R³ и R⁴ также

предпочтительно означает водород.

X в соединении [I], предлагаемом в настоящем изобретении, означает O, S или S(O) и предпочтительно O или S.

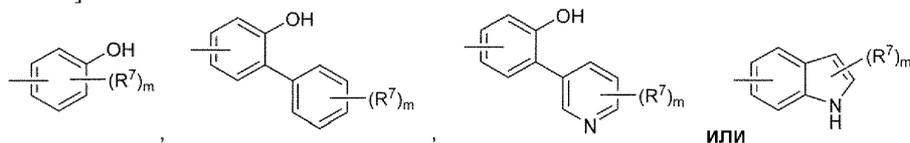
n в соединении [I], предлагаемом в настоящем изобретении, равно 1, 2 или 3 и предпочтительно 1.

Предпочтительный вариант осуществления соединения [I], предлагаемого в настоящем изобретении, описан ниже:

(1) в формуле [I] кольцом А является бензол или пиридин и водород бензольного или пиридинового кольца необязательно замещен фтором метилом или -CN;

(2) в формуле [I] кольцо В представлено следующими формулами.

[Соединение 3]



где R^7 означает галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -COOR⁵, - C_{1-6} алкилен-CONR⁵R⁶, - C_{1-6} алкилен-OCOR⁵, -CONR⁵R⁶, -NR⁵COOR⁶, -SO₂R⁵ или -NR⁵R⁶ (R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и каждый независимо означает водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном);

m равно 0, 1 или 2, если m равно 2, каждый R^7 независимо означает одинаковые или разные заместители;

например, (R^7)_m означает замещение фтором, двумя фторами, хлором, метилом, этилом, трифторметилом, гидроксигруппой, метоксигруппой, -CN, -CON(CH₃)₂, -CH₂CON(CH₃)₂, метилсульфонилом, или одним из которых является фтор и -CN;

(3) в формуле [I] R^1 и R^2 являются одинаковыми или разными и каждый независимо означает водород или метил;

(4) в формуле [I] каждый из R^3 и R^4 означает водород;

(5) в формуле [I] X означает O или S; и

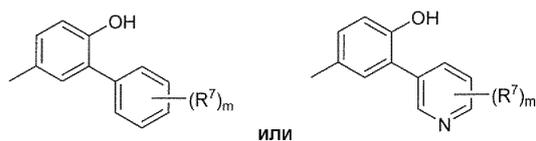
(6) в формуле [I] n равно 1.

Другой предпочтительный вариант осуществления соединения [I], предлагаемого в настоящем изобретении, описан ниже:

(1) в формуле [I] кольцом А является бензол или пиридин, и оно необязательно замещено с помощью 1 или 2 атомов фтора, метилом или -CN и заместители являются одинаковыми или разными, и каждый не зависит от кольца бензола или пиридина;

(2) в формуле [I] кольцо В представлено следующими формулами.

[Соединение 4]



где R^7 означает галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном, -CN, -OR⁵ или -SO₂R⁵ (где R^5 означает водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном); и

m равно 0, 1 или 2, где, если m равно 2, каждый R^7 независимо означает одинаковые или разные заместители;

например, (R^7)_m означает замещение фтором, двумя фторами, хлором, метилом, этилом, трифторметилом, гидроксигруппой, метоксигруппой, -CN, метилсульфонилом, или одним из которых является фтор и -CN;

(3) в формуле [I] R^1 и R^2 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо означает водород или метил;

(4) в формуле [I] R^3 и R^4 каждый означает водород;

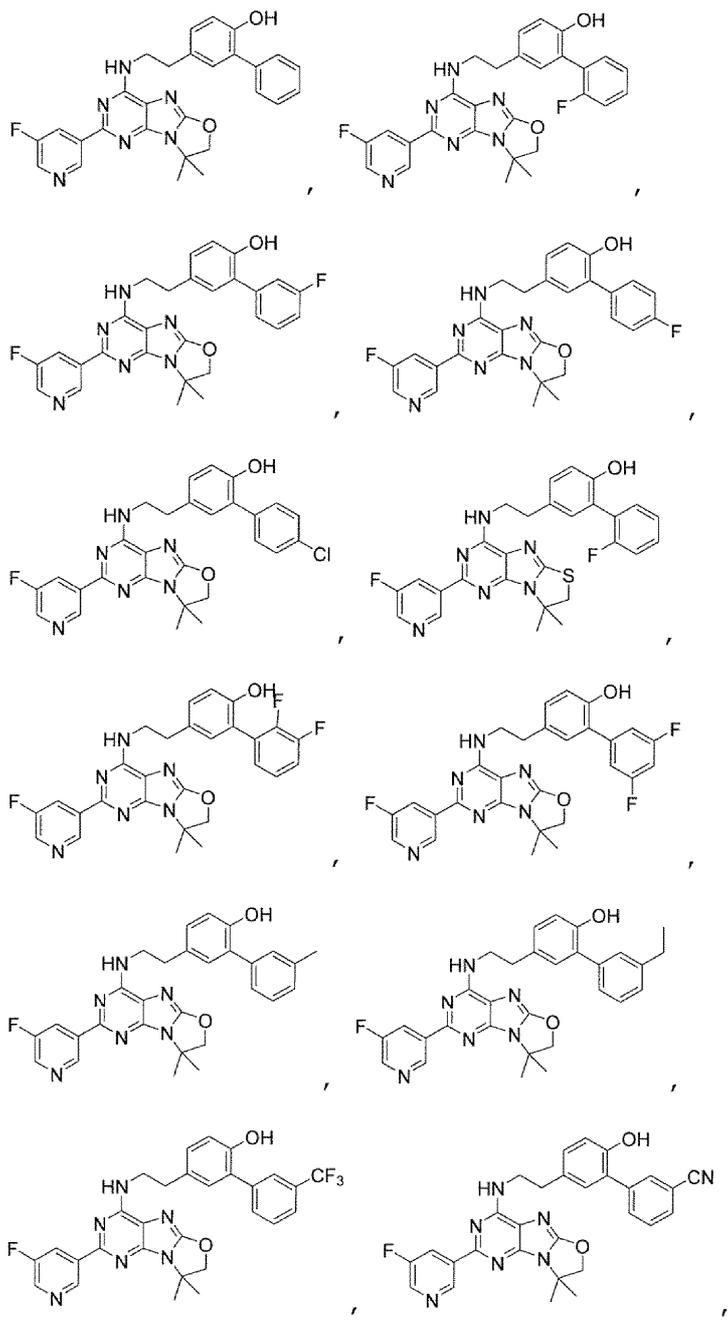
(5) в формуле [I] X означает O или S; и

(6) в формуле [I] n равно 1.

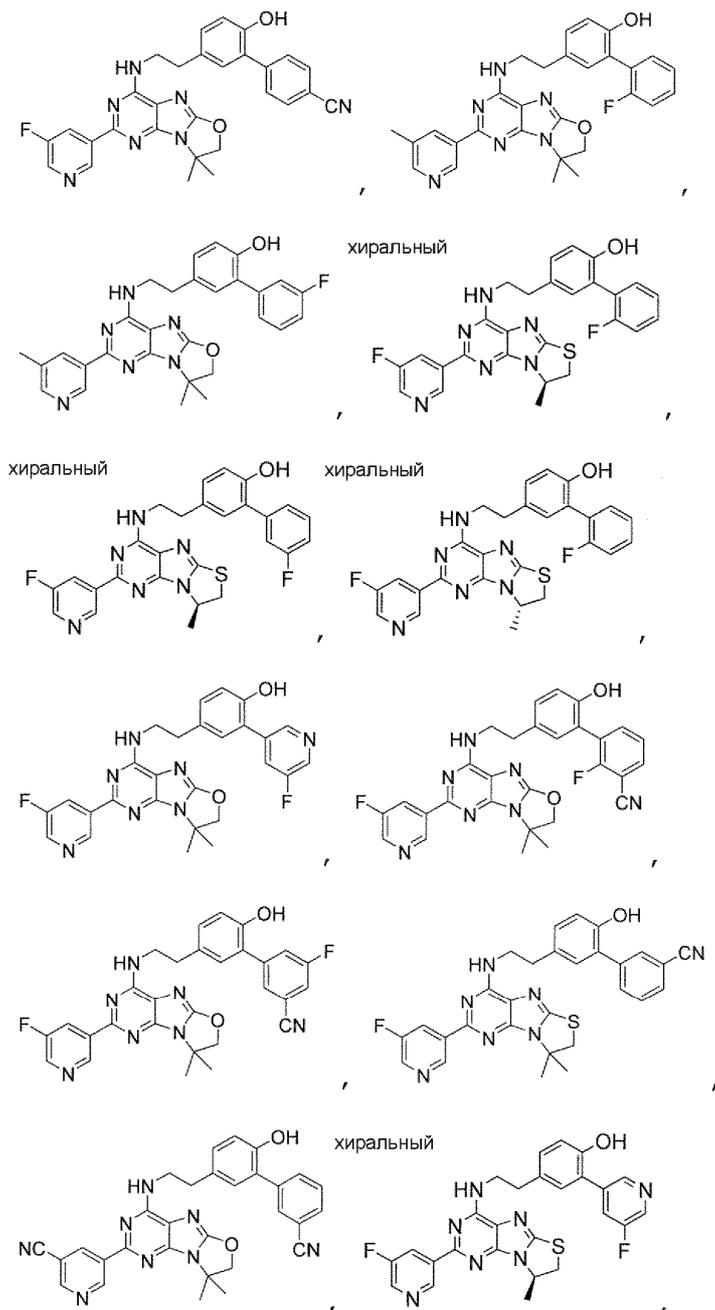
Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения описан ниже.

Соединение, выбранное из группы, включающей следующие соединения или их соль.

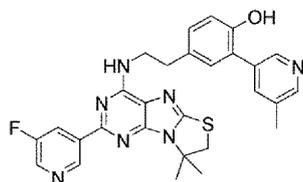
[Соединение 5]



[Соединение 6]



[Соединение 7]



В настоящем описании предпочтительные варианты осуществления и альтернативы разных особенностей соединения, способа и композиции, предлагаемых в настоящем изобретении, можно объединить и, если это совместимо с их характером, также включены описания комбинации предпочтительных вариантов осуществления и альтернатив разных особенностей.

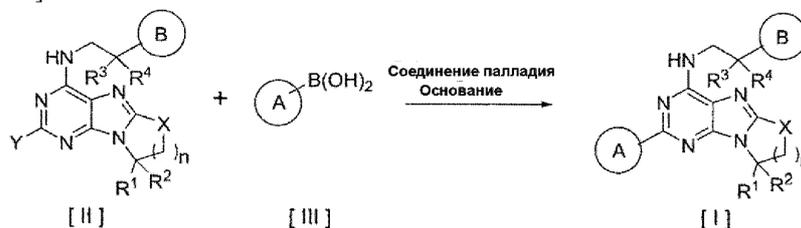
Методика получения соединения [I], предлагаемого в настоящем изобретении, описана ниже. Соединение [I], предлагаемое в настоящем изобретении, можно получить, например, по методике получения, описанной ниже. Методика получения, описанная ниже, является примером и методика получения соединения [I] не ограничивается только ими.

В приведенных ниже схемах реакций в случае проведения реакции алкилирования, реакции гидролиза, реакции аминирования, реакции получения сложного эфира, реакции амидирования, реакции полу-

чения простого эфира, реакции нуклеофильного замещения, реакции присоединения, реакции окисления, реакции восстановления и т.п., эти реакции проводят по общеизвестным методикам. Примеры таких методик включают методики, описанные в Experimental Chemistry (5th edition, The Chemical Society of Japan ed., Maruzen Co., Ltd.); Organic Functional Group Preparations, 2nd edition, Academic Press, Inc. (1989); Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989); Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th edition, (2006) written by P.G.M. Wuts and T.W. Greene; и т.п.

Общий путь синтеза соединения [I].

[Соединение 8]



где кольцо А, кольцо В, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n и X являются такими, как определено выше, и Y означает отщепляющуюся группу.

Соединение [I], предлагаемое в настоящем изобретении, можно получить по реакции, указанной в пути синтеза, описанном выше. В частности, соединение [II], содержащее отщепляющуюся группу (Y) вводят в реакцию перекрестного сочетания Судзуки с соединением [III] в присутствии соединения палладия, так что можно получить соединение [I].

Конкретные примеры "отщепляющейся группы", использующейся в указанной выше реакции включают галоген, C_{1-18} алкансульфонил, низшую алкансульфонилоксигруппу, арилсульфонилоксигруппу, арилалкилсульфонилоксигруппу, пергалогеналкансульфонилоксигруппу, сульфониевую группу, толуолсульфокси группу и т.п. Предпочтительной отщепляющейся группой в этой реакции является галоген.

"Галоген" означает фтор, хлор, бром или йод.

Примеры " C_{1-18} алкансульфонил" включают линейный или разветвленный алкансульфонил, содержащий от 1 до 18 атомов углерода, и конкретные его примеры включают метансульфонил, 1-пропансульфонил, 2-пропансульфонил, бутансульфонил, циклогексансульфонил, додекансульфонил, октадекансульфонил и т.п.

Примеры "низшей алкансульфонилоксигруппы" включают линейную или разветвленную алкансульфонилоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, и конкретные ее примеры включают метансульфонилоксигруппу, этансульфонилоксигруппу, 1-пропансульфонилоксигруппу, 2-пропансульфонилоксигруппу, 1-бутансульфонилоксигруппу, 3-бутансульфонилоксигруппу, 1-пентансульфонилоксигруппу, 1-гексансульфонилоксигруппу и т.п.

Примеры "арилсульфонилоксигруппы" включают фенилсульфонилоксигруппу, необязательно содержащую от 1 до 3 групп, выбранных из группы, включающей линейный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, линейную или разветвленную алкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, нитрогруппу и галоген в качестве заместителя фенильного кольца, нафтилсульфонилоксигруппу и т.п. Конкретные примеры "фенилсульфонилоксигруппы, необязательно содержащей заместитель (заместители)" включают фенилсульфонилоксигруппу, 4-метилфенилсульфонилоксигруппу, 2-метилфенилсульфонилоксигруппу, 4-нитрофенилсульфонилоксигруппу, метоксифенилсульфонилоксигруппу, 2-нитрофенилсульфонилоксигруппу, 3-хлорфенилсульфонилоксигруппу и т.п. Конкретные примеры "нафтилсульфонилоксигруппы" включают α -нафтилсульфонилоксигруппу, β -нафтилсульфонилоксигруппу и т.п.

Примеры "арилалкилсульфонилоксигруппы" включают линейную или разветвленную алкансульфонилоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, которая замещена фенилом, необязательно содержащую от 1 до 3 групп, выбранных из группы, включающей линейный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, линейную или разветвленную алкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, нитрогруппу и галоген в качестве заместителя фенильного кольца; и линейную или разветвленную алкансульфонилоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, которая замещена нафтилом и т.п. Конкретные примеры "алкансульфонилоксигруппы, замещенной фенилом" включают бензилсульфонилоксигруппу, 2-фенилэтилсульфонилоксигруппу, 4-фенилбутилсульфонилоксигруппу, 4-метилбензилсульфонилоксигруппу, 2-метилбензилсульфонилоксигруппу, 4-нитробензилсульфонилоксигруппу, 4-метоксибензилсульфонилоксигруппу, 3-хлорбензилсульфонилоксигруппу и т.п. Конкретные примеры "алкансульфонилоксигруппы, замещенной нафтилом" включают α -нафтилметилсульфонилоксигруппу, β -нафтилметилсульфонилоксигруппу и т.п.

Конкретные примеры "пергалогеналкансульфонилоксигруппы" включают трифторметансульфонилоксигруппу и т.п.

Конкретные примеры "сульфониевой группы" включают диметилсульфониевую группу, диэтил-

сульфониновую группу, дипропилсульфониновую группу, ди(2-цианоэтил)сульфониновую группу, ди(2-нитроэтил)сульфониновую группу, ди-(аминоэтил)сульфониновую группу, ди(2-метиламиноэтил)сульфониновую группу, ди-(2-диметиламиноэтил)сульфониновую группу, ди-(2-гидроксиэтил)сульфониновую группу, ди-(3-гидроксипропил)сульфониновую группу, ди-(2-метоксиэтил)сульфониновую группу, ди-(2-карбамоилэтил)сульфониновую группу, ди-(2-карбамоилэтил)сульфониновую группу, ди-(2-карбоксиэтил)сульфониновую группу, ди-(2-метоксикарбонилэтил)сульфониновую группу или дифенилсульфониновую группу и т.п.

На "соединение палладия", используемые в этой реакции, не налагают особые ограничения и его примеры включают катализаторы на основе четырехвалентного палладия, такие как тетрагидрат натриевой соли гексахлорпалладиевой(IV) кислоты и калиевая соль гексахлорпалладиевой(IV) кислоты; катализаторы на основе двухвалентного палладия, такие как аддукт дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos Pd G3), хлорид палладия(II), бромид палладия(II), ацетат палладия(II), ацетилацетонат палладия(II), дихлорбис(бензонитрил)палладий(II), дихлорбис(ацетонитрил)палладий(II), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), дихлортетраамминпалладий(II), дихлор(циклоокта-1,5-диен)палладий(II) и трифторацетат палладия(II); и катализаторы на основе нульвалентного палладия, такие как трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (Pd₂(dba)₃), комплекс трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)-хлороформ и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (Pd(PPh₃)₄). Эти соединения палладия используют по отдельности или в виде смеси двух или большего количества из них.

В этой реакции на количество используемого соединения палладия не налагают особые ограничения и обычно оно находится в диапазоне от 0,000001 до 20 молей в пересчете на палладий на 1 моль соединения [II]. Более предпочтительно, если количество используемого соединения палладия находится в диапазоне от 0,0001 до 5 молей в пересчете на палладий на 1 моль соединения [II].

Примеры "основания", используемого в этой реакции, включают неорганическое основание, органическое основание и т.п. Примеры "неорганического основания" включают гидроксид щелочного металла (например, гидроксид натрия и гидроксид калия), гидроксид щелочноземельного металла (например, гидроксид магния и гидроксид кальция), карбонат щелочного металла (например, карбонат натрия и карбонат калия), карбонат щелочноземельного металла (например, карбонат магния и карбонат кальция), гидрокарбонат щелочного металла (например, гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия), фосфат щелочного металла (например, фосфат натрия и фосфат калия), фосфат щелочноземельного металла (например, фосфат магния и фосфат кальция). Примеры "органического основания" включают триалкиламин (например, триметиламин и триэтиламин), пиколин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен.

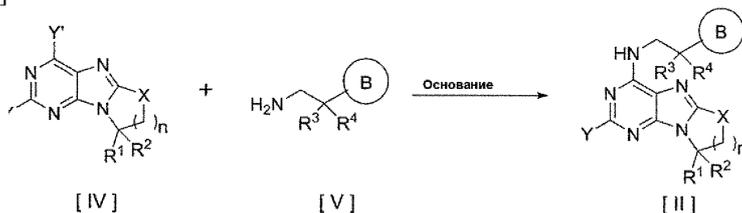
"Бороновую кислоту" или "эфир бороновой кислоты", используемый в этой реакции, можно получить отдельно и выделить и очистить. Например, биспинаколдиборан вводят в реакцию с галогенированным соединением в качестве предшественника в присутствии соединения палладия и полученный продукт вводят в реакцию перекрестного сочетания Судзуки без выделения и очистки.

"Растворителем", используемым в этой реакции, может быть инертный растворитель для реакции и его примеры включают воду, простые эфиры (например, диоксан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диметиловый эфир диэтиленгликоля и диметиловый эфир этиленгликоля), галогенированные углеводороды (например, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и тетрахлорид углерода), ароматические углеводороды (например, бензол, толуол и ксилол), низшие спирты (например, метанол, этанол и изопропанол) и полярные растворители (например, N,N-диметилформамид (DMF), N-метилпирролидон (NMP), диметилсульфоксид (DMSO), триамид гексаметилфосфорной кислоты и ацетонитрил). Эти растворители используются по отдельности или в виде смеси двух или большего количества из них.

Другие условия проведения реакции (температура реакции, продолжительность реакции и т.п.) можно надлежащим образом определить на основании известной реакции перекрестного сочетания Судзуки.

Реакция присоединения аминной боковой цепи к трициклической системе.

[Соединение 9]



где кольцо B, R¹, R², R³, R⁴, n, X и Y' являются такими, как определено выше, и Y' означает отщеп-

ляющуюся группу.

Промежуточные соединения [II] для соединения [I], предлагаемого в настоящем изобретении, можно получить по реакции, указанной в пути синтеза, описанном выше. В частности, промежуточные соединения [II] можно получить путем введения соединения [IV] в реакцию присоединения с соединением [V] в присутствии основания.

Отщепляющаяся группа (Y') включает группу, аналогичную указанной выше отщепляющейся группе (Y). Y и Y' могут быть одинаковыми или разными, если протекает указанная выше реакция.

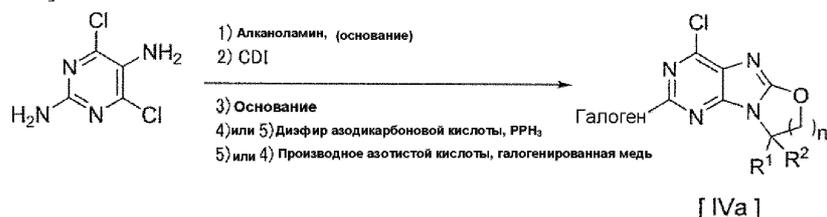
Примеры "основания", используемого в этой реакции, включают неорганическое основание, органическое основание и т.п. Примеры "неорганического основания" включают гидроксид щелочного металла (например, гидроксид натрия и гидроксид калия), гидроксид щелочноземельного металла (например, гидроксид магния и гидроксид кальция), карбонат щелочного металла (например, карбонат натрия и карбонат калия), карбонат щелочноземельного металла (например, карбонат магния и карбонат кальция), гидрокарбонат щелочного металла (например, гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия), фосфат щелочного металла (например, фосфат натрия и фосфат калия), фосфат щелочноземельного металла (например, фосфат магния и фосфат кальция). Примеры "органических оснований" включают триалкиламины (например, триметиламин, триэтиламин и диизопропилэтиламин), пиколин, 1,5-диазабцикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан и 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен.

"Растворителем", используемым в этой реакции, может быть инертный растворитель для реакции и его примеры включают воду, простые эфиры (например, диоксан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диметиловый эфир диэтиленгликоля и диметиловый эфир этиленгликоля), галогенированные углеводороды (например, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и тетрахлорид углерода), ароматические углеводороды (например, бензол, толуол и ксилол), низшие спирты (например, метанол, этанол и изопропанол) и полярные растворители (например, N,N-диметилформамид (DMF), N-метилпирролидон (NMP), диметилсульфоксид (DMSO), триамид гексаметилфосфорной кислоты и ацетонитрил). Эти растворители используются по отдельности или в виде смеси двух или большего количества из них.

Другие условия проведения реакции (температура реакции, продолжительность реакции и т.п.) можно надлежащим образом определить на основании известной реакции присоединения.

Общий путь синтеза 1 трициклической системы (X=O).

[Соединение 10]



где R^1 , R^2 и n являются такими, как определено выше, и Hal означает галоген.

Промежуточное соединение [IVa] для соединения [I], предлагаемого в настоящем изобретении, можно получить по реакции, указанной в пути синтеза, описанном выше. В частности, алканоламин, пригодный для получения искомого соединения, замещают 2,5-диамино-4,6-дихлорпиримидином в присутствии или при отсутствии основания и затем подвергают щелочной обработке по реакции с 1,1'-карбонилдиимидазолом (CDI). Затем полученный продукт подвергают циклизации по реакции Мицунобу с использованием дизфира азодикарбоновой кислоты в присутствии трифенилфосфина. Затем амин диазотируют производной азотистой кислоты по реакции Зандмайера и полученный продукт затем галогенируют по реакции с галогенированной медью и таким образом проводят синтез.

Следует отметить, что реакции циклизации по указанной выше реакции Мицунобу и галогенирования по указанной выше реакции Зандмайера можно проводить в другом порядке. Таким образом, галогенирование можно проводить до проведения реакции циклизации.

"Алканоламин", используемый в этой реакции, образует желательный каркас и его примеры включают 2-амино-2-метил-1-пропанол, 2-аминоэтанол, 3-амино-1-пропанол, 3-амино-3-метил-1-бутанол, (2R)-2-амино-1-гидроксипропан, (2S)-2-амино-1-гидроксипропан и 4-амино-1-бутанол.

Примеры "основания", используемого в качестве основания в этой реакции, включают неорганическое основание, органическое основание и т.п. Примеры "неорганического основания" включают гидроксид щелочного металла (например, гидроксид натрия и гидроксид калия), гидроксид щелочноземельного металла (например, гидроксид магния и гидроксид кальция), карбонат щелочного металла (например, карбонат натрия и карбонат калия), карбонат щелочноземельного металла (например, карбонат магния и карбонат кальция), гидрокарбонат щелочного металла (например, гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия), фосфат щелочного металла (например, фосфат натрия и фосфат калия), фосфат щелочноземельного металла (например, фосфат магния и фосфат кальция). Примеры "органических оснований" включают триалкиламины (например, триметиламин, триэтиламин и диизопропилэтиламин), пико-

лин, 1,5-диазацикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,4-диазацикло[2.2.2]октан и 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен.

Примеры "диэфира азодикарбоновой кислоты", используемого в этой реакции, включают диметилазодикарбоксилат, диэтилазодикарбоксилат, диизопропилазодикарбоксилат, ди-трет-бутилазодикарбоксилат и бис-2-метоксиэтилазодикарбоксилат.

"Растворителем" в этой реакции может быть инертный растворитель для реакции и его примеры включают воду, простые эфиры (например, диоксан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диметилловый эфир диэтиленгликоля и диметилловый эфир этиленгликоля), галогенированные углеводороды (например, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и тетрахлорид углерода), ароматические углеводороды (например, бензол, толуол и ксилол), низшие спирты (например, метанол, этанол и изопропанол) и полярные растворители (например, N,N-диметилформамид (DMF), N-метилпирролидон (NMP), диметилсульфоксид (DMSO), триамид гексаметилфосфорной кислоты и ацетонитрил). Эти растворители используются по отдельности или в виде смеси двух или большего количества из них. Альтернативно, реакцию можно провести без растворителя.

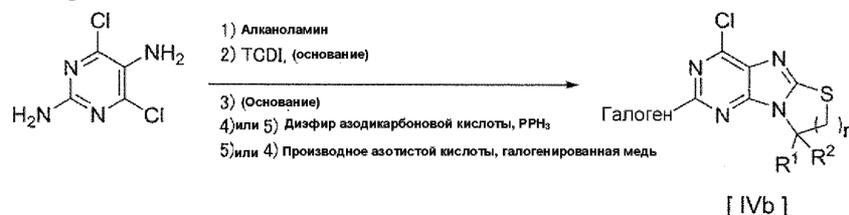
Примеры "производного азотистой кислоты", используемого в реакции Зандмайера, включают нитрит натрия, нитрит калия, метилнитрит, этилнитрит, н-пропилнитрит, изопропилнитрит, изобутилнитрит, н-бутилнитрит, трет-бутилнитрит, н-пентилнитрит и изоамилнитрит.

"Галогенированная медь", используемая в реакции Зандмайера, включает фторид меди, хлорид меди, бромид меди и йодид меди.

Другие условия проведения реакции (температура реакции, продолжительность реакции и т.п.) можно надлежащим образом определить на основании известной реакции.

Общий путь синтеза 2 трициклической системы (X=S).

[Соединение 11]



где R^1 , R^2 и n являются такими, как определено выше, и Hal означает галоген.

Промежуточное соединение [IVb] для соединения [I], предлагаемого в настоящем изобретении, можно получить по реакции, указанной в пути синтеза, описанном выше. В частности, алканоламин, пригодный для получения искомого соединения, замещают 2,5-диамино-4,6-дихлорпиримидином и затем вводят в реакцию с 1,1'-тиокарбонилдиимидазолом (TCDI). Если циклизация не протекает, полученный продукт вводят в реакцию с основанием или после обработки основанием полученный продукт подвергают циклизации по реакции Мицунобу с использованием диэфира азодикарбоновой кислоты в присутствии трифенилфосфина. Затем амин диазотируют производным азотистой кислоты по реакции Зандмайера и затем полученный продукт галогенируют по реакции с галогенированной медью и таким образом проводят синтез.

Следует отметить, что реакции циклизации по указанной выше реакции Мицунобу и галогенирование по указанной выше реакции Зандмайера можно проводить в другом порядке.

"Алканоламин", используемый в этой реакции, образует желательный каркас и его примеры включают 2-амино-2-метил-1-пропанол, 2-аминоэтанол, 3-амино-1-пропанол, 3-амино-3-метил-1-бутанол, (2R)-2-амино-1-гидроксипропан, (2S)-2-амино-1-гидроксипропан и 4-амино-1-бутанол.

Примеры "основания", используемого в качестве основания в этой реакции, включают неорганическое основание, органическое основание и т.п. Примеры "неорганического основания" включают гидроксид щелочного металла (например, гидроксид натрия и гидроксид калия), гидроксид щелочноземельного металла (например, гидроксид магния и гидроксид кальция), карбонат щелочного металла (например, карбонат натрия и карбонат калия), карбонат щелочноземельного металла (например, карбонат магния и карбонат кальция), гидрокарбонат щелочного металла (например, гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия), фосфат щелочного металла (например, фосфат натрия и фосфат калия), фосфат щелочноземельного металла (например, фосфат магния и фосфат кальция). Примеры "органических оснований" включают триалкиламины (например, триметиламин, триэтиламин и диизопропилэтиламин), пиколлин, 1,5-диазацикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,4-диазацикло[2.2.2]октан и 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен.

Примеры "диэфира азодикарбоновой кислоты", используемого в этой реакции, включают диметилазодикарбоксилат, диэтилазодикарбоксилат, диизопропилазодикарбоксилат, ди-трет-бутилазодикарбоксилат и бис-2-метоксиэтилазодикарбоксилат.

"Растворителем" в этой реакции может быть инертный растворитель для реакции и его примеры включают воду, простые эфиры (например, диоксан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диметилловый эфир диэтиленгликоля и диметилловый эфир этиленгликоля), галогенированные углеводороды (например, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и тетрахлорид углерода),

ароматические углеводороды (например, бензол, толуол и ксилол), низшие спирты (например, метанол, этанол и изопропанол) и полярные растворители (например, N,N-диметилформамид (DMF), N-метилпирролидон (NMP), диметилсульфоксид (DMSO), триамид гексаметилфосфорной кислоты и ацетонитрил). Эти растворители используются по отдельности или в виде смеси двух или большего количества из них. Альтернативно, реакцию можно провести без растворителя.

Примеры "производного азотистой кислоты", используемого в реакции Зандмайера, включают нитрит натрия, нитрит калия, метилнитрит, этилнитрит, н-пропилнитрит, изопропилнитрит, изобутилнитрит, н-бутилнитрит, трет-бутилнитрит, н-пентилнитрит и изоамилнитрит.

"Галогенированная медь", используемая в реакции Зандмайера, включают фторид меди, хлорид меди, бромид меди и йодид меди.

Другие условия проведения реакции (температура реакции, продолжительность реакции и т.п.) можно надлежащим образом определить на основании известной реакции.

Общий путь синтеза 3 трициклической системы (X=SO).

[Соединение 12]



где R^1 , R^2 и n являются такими, как определено выше, и Hal означает галоген.

Промежуточное соединение [IVc] для соединения [I], предлагаемого в настоящем изобретении, можно получить окислением соединения [IVb] с использованием пероксида по реакции, указанной в пути синтеза, описанном выше.

На "пероксид", использующийся в этой реакции, не налагают особые ограничения, если может образоваться S-оксид, и его примеры включают пероксимоносульфат калия (оксон (зарегистрированная торговая марка)), м-хлорпербензойную кислоту (MCPBA), пербензойную кислоту, надуксусную кислоту, трифторнадуксусную кислоту, перйодат натрия, пероксид водорода, 3,3-диметилдиоксиран, N-(бензолсульфонил)-3-фенилоксазиридин, гексагидрат монопероксифталата магния, трет-бутилгидропероксид, бромат натрия, перманганат калия, диоксид марганца, диоксид селена, триоксид хрома, перборат натрия, тетрапропиламмонийперрутнат и т.п.

"Растворителем" в этой реакции может быть инертный растворитель для реакции и его примеры включают воду, простые эфиры (например, диоксан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, 1,2-диметоксизтан, диметилловый эфир диэтиленгликоля и диметилловый эфир этиленгликоля), галогенированные углеводороды (например, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и тетрахлорид углерода), ароматические углеводороды (например, бензол, толуол и ксилол), низшие спирты (например, метанол, этанол и изопропанол) и полярные растворители (например, N,N-диметилформамид (DMF), N-метилпирролидон (NMP), диметилсульфоксид (DMSO), триамид гексаметилфосфорной кислоты и ацетонитрил). Эти растворители используются по отдельности или в виде смеси двух или большего количества из них.

Другие условия проведения реакции (температура реакции, продолжительность реакции и т.п.) можно надлежащим образом определить на основании известной реакции окисления.

Общий путь синтеза аминной боковой цепи.

[Соединение 13]



где R^7 , Y и m являются такими, как определено выше. Кольцо B_1 представляет собой углеводородное кольцо или гетероциклическое кольцо, которое дополнительно необязательно связано с углеводородным кольцом или гетероциклическим кольцом кольца B.

Промежуточное соединение [Va] для соединения [I], предлагаемого в настоящем изобретении, можно получить по реакции, указанной в пути синтеза, описанном выше. В частности, гидроксигруппу трет-бутил-N-[2-(3-бром-4-гидроксифенил)этил]карбамата защищают с использованием подходящей защитной группы и затем соединение [VIII], в которое введен искомый заместитель, вводят в реакцию перекрестного сочетания Судзуки в присутствии соединения палладия. Затем из полученного продукта удаляют защитную группу, так чтобы можно было синтезировать искомое соединение [Va].

Соединение [Va] содержит соль присоединения с кислотой. Примеры "кислоты" включают неорга-

ническую кислоту (например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.); органическую кислоту (например, метансульфоновою кислоту, *p*-толуолсульфоновою кислоту, уксусную кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, молочную кислоту и т.п.); и т.п.

На "соединение палладия", использующиеся в этой реакции, не налагают особые ограничения и его примеры включают катализаторы на основе четырехвалентного палладия, такие как тетрагидрат натриевой соли гексахлорпалладиевой(IV) кислоты и калиевая соль гексахлорпалладиевой(IV) кислоты; катализаторы на основе двухвалентного палладия, такие как аддукт дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (XPhos Pd G3), хлорид палладия(II), бромид палладия(II), ацетат палладия(II), ацетилацетонат палладия(II), дихлорбис(бензонитрил)палладий(II), дихлорбис(ацетонитрил)палладий(II), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), дихлортетраамминпалладий(II), дихлор(циклоокта-1,5-диен)палладий(II) и трифторацетат палладия(II); и катализаторы на основе нульвалентного палладия, такие как трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (Pd₂(dba)₃), комплекс трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)-хлороформ и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (Pd(PPh₃)₄). Эти соединения палладия используют по отдельности или в виде смеси двух или большего количества из них.

Примеры "основания", использующегося в качестве основания в этой реакции, включают неорганическое основание, органическое основание и т.п. Примеры "неорганического основания" включают гидроксид щелочного металла (например, гидроксид натрия и гидроксид калия), гидроксид щелочноземельного металла (например, гидроксид магния и гидроксид кальция), карбонат щелочного металла (например, карбонат натрия и карбонат калия), карбонат щелочноземельного металла (например, карбонат магния и карбонат кальция), гидрокарбонат щелочного металла (например, гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия), фосфат щелочного металла (например, фосфат натрия и фосфат калия), фосфат щелочноземельного металла (например, фосфат магния и фосфат кальция). Примеры "органических оснований" включают триалкиламины (например, триметиламин, триэтиламин и диизопропилэтиламин), пиколлин, 1,5-диазабцикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан и 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен.

На "защитную группу", использующуюся в этой реакции, не налагают особые ограничения, если она действует, как защитная группа, и ее примеры включают алкильные группы (например, метил, этил, изопропил, трет-бутил, трифторметил, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил и ацетилметил); алкил- (алкенил-) карбонильные группы (например, ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, пентаноил, пивалоил, валерил, изовалерил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, метоксиацетил, акрилоил, пропиолоил, метакрилоил, кротоноил, изокротоноил и (E)-2-метил-2-бутеноил); арилкарбонильные группы (например, бензоил, α-нафтоил, β-нафтоил, 2-бромбензоил, 4-хлорбензоил, 2,4,6-триметилбензоил, 4-толуоил, 4-анизоил, 4-нитробензоил, 2-нитробензоил, 2-(метоксикарбонил)бензоил и 4-фенилбензоил); тетрагидро(тио)пиранил(фуранильные) группы (например, тетрагидропиран-2-ил и 3-бромтетрагидропиран-2-ил); силильные группы (например, триметилсилил, триэтилсилил, изопропилдиметилсилил, трет-бутилдиметилсилил, метилдиизопропилсилил, метилди-трет-бутилсилил, триизопропилсилил, дифенилметилсилил, дифенилбутилсилил, дифенилизопропилсилил и фенилдиизопропилсилил); алкоксиметильные группы (например, метоксиметил, 1,1-диметил-1-метоксиметил, этоксиметил, пропоксиметил, изопропоксиметил, бутоксиметил, трет-бутоксиметил, 2-метоксизетоксиметил, 2,2,2-трихлорэтоксиметил и бис(2-хлорэтокси)метил); арилалкильные группы (например, бензил, α-нафтилметил, β-нафтилметил, дифенилметил, трифенилметил, α-нафтилдифенилметил, 9-антриметил, 4-метилбензил, 2,4,6-триметилбензил, 3,4,5-триметилбензил, 4-метоксибензил, 4-метоксифенилдифенилметил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, 4-хлорбензил, 4-бромбензил и 4-цианобензил); и т.п.

Соединение [VIII], использующееся в указанной выше реакции, включает необязательно замещенную арилбороновую кислоту или необязательно замещенную гетероарилбороновую кислоту.

Примеры "необязательно замещенной арилбороновой кислоты" включают фенилбороновую кислоту, 2-фторфенилбороновую кислоту, 3-фторфенилбороновую кислоту, 4-фторфенилбороновую кислоту, 2,3-дифторфенилбороновую кислоту, 2,4-дифторфенилбороновую кислоту, 2,5-дифторфенилбороновую кислоту, 2,6-дифторфенилбороновую кислоту, 3,4-дифторфенилбороновую кислоту, 3,5-дифторфенилбороновую кислоту, 3-циано-2-фторфенилбороновую кислоту, 5-циано-2-фторфенилбороновую кислоту, 3-циано-5-фторфенилбороновую кислоту, 2-хлорфенилбороновую кислоту, 3-хлорфенилбороновую кислоту, 4-хлорфенилбороновую кислоту, 2-метилфенилбороновую кислоту, 3-метилфенилбороновую кислоту, 4-метилфенилбороновую кислоту, 2-этилфенилбороновую кислоту, 3-этилфенилбороновую кислоту, 4-этилфенилбороновую кислоту, 3-трифторметилфенилбороновую кислоту, 2-гидроксифенилбороновую кислоту, 3-гидроксифенилбороновую кислоту, 4-гидроксифенилбороновую кислоту, 2-метоксифенилбороновую кислоту, 3-метоксифенилбороновую кислоту, 4-метоксифенилбороновую кислоту, 2-цианофенилбороновую кислоту, 3-цианофенилбороновую

кислоту, 4-цианофенилбороновую кислоту, 3-метилсульфонилфенилбороновую кислоту, 3-((2-диметиламино)-2-оксоэтил)фенилбороновую кислоту, 3-(диметилкарбамоил)фенилбороновую кислоту, 3-этоксикарбонилфенилбороновую кислоту и т.п.

Примеры "необязательно замещенной гетероарилбороновой кислоты" включают 3-пиридилбороновую кислоту, 5-фтор-3-пиридилбороновую кислоту, 5-метил-3-пиридилбороновую кислоту, 5-этил-3-пиридилбороновую кислоту, 5-циано-3-пиридилбороновую кислоту, 2-тиенилбороновую кислоту, 3-тиенилбороновую кислоту, 3-бензотиенилбороновую кислоту и т.п.

На "растворитель", использующийся в указанной выше реакции, не налагают особые ограничения, если он является инертным растворителем в реакции и его примеры включают воду, простые эфиры (например, диоксан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диметиловый эфир диэтиленгликоля и диметиловый эфир этиленгликоля), галогенированные углеводороды (например, метилхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и тетрахлорид углерода), ароматические углеводороды (например, бензол, толуол и ксилол), C₁₋₆ спирты (например, метанол, этанол и изопропанол) и полярные растворители (например, N,N-диметилформамид (DMF), N-метилпирролидон (NMP), диметилсульфоксид (DMSO), триамид гексаметилофосфорной кислоты и ацетонитрил). Эти растворители используются по отдельности или в виде смеси двух или большего количества из них.

Другие условия проведения реакции (температура реакции, продолжительность реакции и т.п.) можно надлежащим образом определить на основании известной реакции введения защитной группы, удаления защитной группы и перекрестного сочетания Судзуки.

После конденсации с трициклическим фрагментом углеводородное кольцо или гетероциклическое кольцо может быть расширено с использованием этой реакции.

В каждой реакции в приведенном выше уравнении продукт можно использовать в качестве реакционного раствора или в виде неочищенного продукта в следующей реакции. Однако продукт можно выделить из реакционной смеси по обычной методике или легко очистить с помощью обычных средств разделения. Примеры обычных средств разделения включают перекристаллизацию, дистилляцию и хроматографию.

Исходное соединение, промежуточное соединение и искомое соединение на указанных выше стадиях и соединение [I], предлагаемое в настоящем изобретении, включают геометрические изомеры, стереоизомеры, оптические изомеры и таутомеры. Разные изомеры можно разделить по обычной методике оптического разделения. Их также можно получить с помощью подходящего оптически активного исходного соединения.

Соединение [I], предлагаемое в настоящем изобретении, можно получить по методикам синтеза, описанным приведенными выше уравнениями или аналогичным методикам.

Если конкретная методика получения исходного соединения, используемого для получения соединения [I], предлагаемого в настоящем изобретении, не описана, исходным соединением может быть имеющийся в продаже продукт, или может быть продукт, полученный по общеизвестной методике или аналогичной методике.

Исходное соединение и искомое соединение на указанных выше стадиях можно использовать в форме подходящей соли. Примеры соли включают аналогичные солям, примеры которых приведены ниже в качестве солей соединения [I], предлагаемого в настоящем изобретении.

Соединение [I], предлагаемое в настоящем изобретении, включая его солевые формы, включая форму соли присоединения с кислотой или соли с основанием, можно получить в зависимости от типа заместителя. Примеры "кислоты" включают неорганическую кислоту (например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.); органическую кислоту (например, метансульфовую кислоту, п-толуолсульфовую кислоту, уксусную кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, молочную кислоту и т.п.); и т.п. Примеры "основания" включают неорганическое основание (например, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и т.п.); органическое основание (например, метиламин, диэтиламин, триметиламин, триэтиламин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, этилендиамин, трис(гидроксиметил)метиламин, дихлоргексиламин, N,N'-дибензилэтилендиамин, гуанидин, пиридин, пиколин, холин и т.п.); соли аммония; и т.п. Кроме того, можно получить соль с аминокислотой, такой как лизин, аргинин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и т.п.

Настоящее изобретение также включает разные гидраты или сольваты соединения [I] и его соли, и их полиморфные кристаллические вещества.

Соединение [I], предлагаемое в настоящем изобретении, включает соединение, в котором один или большее количество атомов замещены одним или большим количеством изотопов. Примеры изотопа включают дейтерий (²H), тритий (³H), ¹³C, ¹⁵N, ¹⁸O и т.п.

Соединение [I], предлагаемое в настоящем изобретении, также включает фармацевтически приемлемое пролекарство. Примеры заместителя, который модифицируют с образованием пролекарства, включают реакционноспособные функциональные группы, такие как -ОН, -СООН, аминогруппа и т.п. Модифицирующие группы для этих функциональных групп можно надлежащим образом выбрать из

числа "заместителей" в настоящем описании.

Соединение [I] или его соль, предлагаемая в настоящем изобретении, может быть совместным кристаллом или совместным кристаллом соли. Совместный кристалл или совместный кристалл соли при использовании в настоящем изобретении означает кристаллическое вещество, при комнатной температуре состоящее из двух или большего количества специфических твердых веществ, каждое из которых обладает отличающимися друг от друга физическими характеристиками (например, структурой, температурой плавления, теплотами плавления и т.п.). Совместный кристалл или совместный кристалл соли можно получить с помощью известной методики совместной кристаллизации.

Соединение [I] или его соль, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает антагонистической активностью по отношению к рецептору ароматических углеводов и обладает способностью промотировать выработку тромбоцитов из клеток-предшественников тромбоцитов.

Соединение [I] или его соль, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает промотирующей активностью по отношению к пролиферации гематопоэтических стволовых клеток, промотирующей активностью по отношению к дифференциации клеток ES в клетки NK, регулирующей активностью по отношению к дифференциации Т-клеток, подавляющей активностью по отношению к обострению ревматоидного артрита, противоопухолевой активностью, противовирусной активностью, противовоспалительной активностью (например, при atopическом дерматите и т.п.) и нейропротективной активностью.

Способ выработки тромбоцитов из клеток-предшественников тромбоцитов с использованием соединения [I] или его соли, предлагаемой в настоящем изобретении, описан ниже.

Тромбоциты можно получить с использованием одного или двух, или большего количества типов соединения или его соли, предлагаемой в настоящем изобретении, путем введения мегакариоцитов (тип клетки-предшественника тромбоцита) или их клеток-предшественников во взаимодействие с ним/с ними. На концентрацию соединения или соли, предлагаемой в настоящем изобретении, не налагают особые ограничения и ее соответствующим образом может определить специалист в данной области техники в зависимости от соединения. Его концентрация находится, например, в диапазоне от 1 нМ до 10 мкМ, предпочтительно от 10 нМ до 1 мкМ и более предпочтительно 100 нМ, но она может находиться за пределами такого диапазона, если проявляется желательный эффект.

Затем соединение или его соль, предлагаемая в настоящем изобретении, может увеличить количество тромбоцитов, вырабатываемых из мегакариоцитов. Соединение или соль, предлагаемая в настоящем изобретении, может увеличить количество тромбоцитов, например, на 200% или более, предпочтительно на 300% или более, более предпочтительно на 500% или более по сравнению с контрольным образцом, но не ограничиваются только этими значениями.

На выбор момента добавления соединения [I] или его соли, предлагаемой в настоящем изобретении, не налагают особые ограничения, если проявляется желательный эффект. Например, соединение [I] или соль, предлагаемую в настоящем изобретении, добавляют к мегакариоцитам или их клеткам-предшественникам. Мегакариоциты могут быть многоядерными или моноядерными и многоядерные мегакариоциты, разумеется, могут вырабатывать тромбоциты. Как показано ниже, в случае выработки immortalized мегакариоцитов с помощью принудительной экспрессии по меньшей мере одного гена, выбранного из группы, включающей ген рака, ген поликомб и ген суппрессора апоптоза в клетках, не дифференцированных, как мегакариоциты, с последующим образованием многоядерных immortalized мегакариоцитов путем прекращения принудительной экспрессии, предпочтительно добавить соединение или его соль, предлагаемую в настоящем изобретении, к среде после прекращения принудительной экспрессии (одновременно включая время прекращения).

Известные клетки можно использовать в качестве мегакариоцитов, применимых в настоящем изобретении, и immortalized мегакариоциты можно получить по методике, раскрытой, например, в WO 2016/204256.

На природу мегакариоцитов или их клеток-предшественников не налагают особые ограничения, если они могут вырабатывать тромбоциты, и их примеры включают плюрипотентные стволовые клетки, в частности, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (клетки iPS) или эмбриональные стволовые клетки (клетки ES). На происхождение клеток iPS и клеток ES не налагают особые ограничения и их примеры включают взятые у человека клетки.

Соединение или соль, предлагаемую в настоящем изобретении, можно использовать в качестве промотирующего выработку тромбоцитов агента, в комбинации с одним или двумя или большим количеством агонистов тромбопоэтина (ТРО) или рецептора ТРО, одним или двумя или большим количеством ингибиторов Rho-ассоциированной формирующей двойную спираль киназы (ROCK), и/или одним или двумя или большим количеством ингибиторов дезинтегрин и металлопротеазы (ADAM) и т.п. В дополнение к этим комбинациям известные антагонисты рецептора ароматических углеводов также объединяют, так что соединение или соль, предлагаемую в настоящем изобретении, можно использовать в качестве промотирующего выработку тромбоцитов агента.

Примеры ингибитора ROCK включают, но не ограничиваются только ими, Y27632, Y39983, фазу-дигидрохлорид, рипасудил, SLX-2119, RKI-1447, Азаиндол 1, SR-3677, стауроспорин, H1152 дигидрохлорид, AR-1 2286, INS-117548 и т.п. На концентрацию ингибитора ROCK не налагают особые ограни-

чения и ее соответствующим образом может определить специалист в данной области техники в зависимости от соединения. Его концентрация находится, например, в диапазоне от 1,0 нМ до 1,0 мМ, от 10 нМ до 0,1 мМ, от 100 нМ до 0,1 мМ или от 100 нМ до 0,01 мМ, но она может находиться за пределами такого диапазона, если проявляется желательный эффект.

Тромбопоэтин включает тромбопоэтин (ТРО) и рекомбинантный тромбопоэтин человека. Примеры агониста рецептора ТРО включают, но не ограничиваются только ими, ТА-316 и т.п. На концентрацию ТРО и рекомбинантного ТРО человека не налагают особые ограничения и ее соответствующим образом может определить специалист в данной области техники. Концентрации ТРО и рекомбинантного ТРО человека находятся, например, в диапазоне от 0,5 нг/мл до 5 мкг/мл, предпочтительно от 5 до 500 нг/мл и более предпочтительно 50 нг/мл, но она может находиться за пределами такого диапазона, если проявляется желательный эффект. На концентрацию агониста рецептора ТРО не налагают особые ограничения и ее соответствующим образом может определить специалист в данной области техники в зависимости от соединения. Его концентрация находится, например, в диапазоне от 0,1 нг/мл до 1 мкг/мл, предпочтительно от 1 нг/мл до 100 мкг/мл и более предпочтительно от 10 нг/мл до 10 мкг/мл, но она может находиться за пределами такого диапазона, если проявляется желательный эффект.

Примеры ингибитора ADAM включают, но не ограничиваются только ими, КР-457 и т.п. На концентрацию ингибитора ADAM не налагают особые ограничения и ее соответствующим образом может определить специалист в данной области техники в зависимости от соединения. Его концентрация находится, например, в диапазоне от 1,0 нМ до 1,0 мМ, предпочтительно от 10 нМ до 0,1 мМ и более предпочтительно от 100 нМ до 0,1 мМ, но она может находиться за пределами такого диапазона, если проявляется желательный эффект.

Примеры известных антагонистов рецептора ароматических углеводов включают, но не ограничиваются только ими, SR-1, GNF351, СН-223191, 6,2',4'-триметоксифлавонон (ТМФ), 3',4'-диметоксифлавонон (DMF) и т.п.

Соединение или его соль, предлагаемую в настоящем изобретении, можно включать в набор в комбинации с одним или двумя или большим количеством агонистов ТРО или рецептора ТРО, одним или двумя или большим количеством ингибиторов ROCK и/или одним или двумя или большим количеством ингибиторов ADAM и т.п. В дополнение к этим комбинациям известные антагонисты рецептора ароматических углеводов также можно объединить с образованием набора.

На выбор момента добавления соединений, используемых в комбинации, не налагают особые ограничения, если проявляется желательный эффект. Соединения, используемые в комбинации, можно добавить к среде до, после или в то же время, когда соединение или его соль, предлагаемую в настоящем изобретении, добавляют к среде. В случае получения иммортализованных мегакариоцитов с помощью принудительной экспрессии по меньшей мере одного гена, выбранного из группы, включающей ген рака, ген поликомб и ген суппрессора апоптоза в клетках, не дифференцированных, как мегакариоциты, с последующим образованием многоядерных иммортализованных мегакариоцитов путем прекращения принудительной экспрессии, предпочтительно добавлять соединения к среде после прекращения (одновременно включая время прекращения) принудительной экспрессии.

На количество времени для указанной выше принудительной экспрессии не налагают особые ограничения и его соответствующим образом может определить специалист в данной области техники. Кроме того, клетки можно пересевать после принудительной экспрессии и, хотя не налагают особые ограничения на количество времени от конечного цикла пересева до дня, когда прекращают принудительную экспрессию, это количество времени может составлять, например, 1 день, 2 дня или 3 дня или более.

Если соединение или его соль, предлагаемую в настоящем изобретении, добавляют к среде после прекращения принудительной экспрессии, хотя на количество времени от прекращения принудительной экспрессии до дня добавления соединения или его соли, предлагаемой в настоящем изобретении, к среде не налагают особые ограничения, выращивание можно начать в присутствии соединения или его соли, предлагаемой в настоящем изобретении, не позже, чем, например, через 1 день, 2 дня или 3 дня. На период времени выращивания клеток в присутствии соединения или его соли, предлагаемой в настоящем изобретении, также не налагают особые ограничения. Обычно функциональные тромбоциты постепенно выделяются, начиная примерно с третьего дня после добавления соединения или его соли, предлагаемой в настоящем изобретении, к среде и количество тромбоцитов увеличивается с увеличением количества дней выращивания. Период времени выращивания клеток в присутствии соединения или его соли, предлагаемой в настоящем изобретении, составляет, например, от 5 до 10 дней, длительность выращивания можно уменьшить или увеличить. Соединение или его соль, предлагаемую в настоящем изобретении, в течение выращивания можно добавлять к среде за один или большее количество раз.

Условия выращивания клеток могут быть такими, которые используют для обычного выращивания. Например, температура может равняться от примерно 35°C до примерно 42°C, предпочтительно от примерно 36°C до примерно 40°C или более предпочтительно от примерно 37°C до примерно 39°C и выращивание можно провести в присутствии 5% CO₂ и/или 20% O₂. Выращивание можно провести в режиме статического выращивания или выращивания со встряхиванием. На частоту встряхивания при выращивании со встряхиванием не налагают особые ограничения и можно использовать частоту встряхивания

равную, например, от 10 об/мин до 200 об/мин или предпочтительно от 30 об/мин до 150 об/мин.

Когда мегакариоциты и/или их клетки-предшественники вводят во взаимодействие с соединением или его солью, предлагаемой в настоящем изобретении, и затем выращивают, получают зрелые мегакариоциты и из их цитоплазмы образуются тромбоциты. В этом случае созревание мегакариоцитов означает предоставление мегакариоцитам возможности стать многоядерными и выделять тромбоциты.

На среду, которую используют, когда выращивают мегакариоциты, не налагают особые ограничения и с успехом можно использовать известную среду или аналогичную ей среду, которая применима для выработки тромбоцитов из мегакариоцитов. Например, среду, используемую для выращивания клеток животных, можно приготовить, как минимальную среду. Примеры минимальной среды включают среду IMDM, среду 199, минимальную эссенциальную среду Игла (EMEM), aMEM, модифицированную Иглом среду Дульбекко (DMEM), среду Хема F12, среду RPMI 1640, среду Фишера, нейробазальную среду (Life Technologies Corporation) и состоящую из них смешанную среду.

Среда может содержать сыворотку или плазму, или может быть бессывороточной. В случае использования сыворотки можно использовать фетальную бычью сыворотку (FBS) или сыворотку человека. Среда при необходимости может содержать одно или большее количество веществ, таких как альбумин, инсулин, трансферрин, селен, жирные кислоты, микроэлементы, 2-меркаптоэтанол, тиоглицерин, моно-тиоглицерин (MTG), липид, аминокислоты (такие как L-глутамин), аскорбиновая кислота, гепарин, незаменимые аминокислоты, витамины, факторы роста, низкомолекулярные соединения, антибиотики, антиоксиданты, пировиноградная кислота, буферы, неорганические соли или цитокины. Цитокины являются белками, которые промотируют гематопозитическую дифференциацию, и их примеры включают VEGF, TPO, агонист рецептора TPO, SCF, добавку инсулин-трансферрин-селенит (ITS), ингибиторы ADAM и т.п.

Раскрытия всей патентной литературы и непатентной литературы, цитированной в настоящем описании, во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Примеры

Настоящее изобретение подробно разъяснено ниже со ссылкой на примеры исследования, эталонные примеры и примеры, которые не следует считать ограничивающими, и настоящее изобретение может быть изменено в объеме настоящего изобретения.

В настоящем описании могут быть использованы следующие аббревиатуры.

Аббревиатуры	Описание
REX	номер эталонного примера
EX	номер примера
STR	структурная формула (где структура, представленная, как "хиральная", характеризует абсолютную конфигурацию)
RProp	Методика получения (номера показывают, что соединение получали с использованием соответствующих исходных веществ таким же образом, как соединение эталонного примера, обладающее таким номером, как номер эталонного примера)
Prop	Методика получения (номера показывают, что соединение получали с использованием соответствующих исходных веществ таким же образом, как соединение эталонного примера, обладающее таким номером, как номер эталонного примера)
Данные	характеристики (NMR1: $^1\text{H-NMR}$ (в DMSO-d_5) 5 (част./млн); NMR2: $^1\text{H-NMR}$ (в CDCl_3) 5 (част./млн); MS: масс-спектр)
9-BBN	9-борабицикло[3.3.1]нонан
AcOEt	этилацетат
AcOH	уксусная кислота
AcOK	ацетат калия
AcONa	ацетат натрия
BBr ₃	трибромид бора
n-BuLi	n-бутиллитий
CDI	1,1'-карбонилдимидазол
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен
DCC	дициклогексилкарбодимид
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
DHP	3,4-дигидро-2H-пиран

DIBAL	диизобутилалюминийгидрид
DIBOC	ди-трет-бутилдикарбонат
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMA	N,N-диметилацетамид
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DME	диметоксиэтан
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DP PA	дифенилфосфорилазид
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
HCl	хлористоводородная кислота
Гексан	н-гексан
HOBT	1-гидроксисбензотриазол
IPA	2-пропанол
IPE	диизопропиловый эфир
Аббревиатуры	Описание
K ₂ CO ₃	карбонат калия
K ₃ PO ₄	трикалийфосфат
KHCO ₃	гидрокарбонат калия
KOH	гидроксид калия
KOtBu	трет-бутоксид калия
LAH	алюмогидрид лития
LDA	диизопропиламин лития
LHMDS	гексаметилдисилазид лития
LiOH	гидроксид лития
MCPBA	м-хлорпербензойная кислота
MeCN	ацетонитрил
MEK	2-бутанон
MeOH	метанол
NaBH ₄	борогидрид натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
NaNH	гидрид натрия
NaHCO ₃	гидрокарбонат натрия

NaOH	гидроксид натрия
NaOtBu	трет-бутоксид натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NMP	N-метилпирролидон
Pd ₂ (dba) ₃	трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(dppf)Cl ₂ -DCM	аддукт дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
Pd/C	палладий на угле
PEG	полиэтиленгликоль
PPTS	пиридиний-п-толуолсульфонат
TCDI	1,1'-тиокарбонилдимидазол
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THE	тетрагидрофуран
TPP	трифенилфосфин
WSC	3-этил-1-(3-диметиламинопропил)карбодимид
ZCl	бензилхлорформиат
XPhos Pd G3	метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)

В следующих примерах "комнатная температура" обычно означает от примерно 10°C до примерно 35°C. Отношения для смешанных растворителей являются объемными отношениями, если не указано иное. % означает мас.%, если не указано иное.

¹H-NMR (спектр протонного ядерного магнитного резонанса) снимали с помощью NMR типа преобразования Фурье (на приборе Bruker AVANCE III 400 (400 МГц) и Bruker AVANCE III HD (500 МГц)).

Масс-спектр (MS) снимали с помощью LC/MS (ACQUITY UPLC H-Class). В качестве методики ионизации использовали методику ESI (электрораспыление). Данные показывают реально измеренное значение (найдено). Обычно наблюдаются пики молекулярного иона ([M+H]⁺, [M-H]⁻ и т.п.). В случае соли обычно наблюдается пик молекулярного иона или пик иона-фрагмента свободной формы.

В колоночной хроматографии на силикагеле, указанной, как щелочная, использовали связанный с аминопропилсиланом силикагель.

Абсолютную конфигурацию соединения определяли по известной методике рентгеновского анализа кристаллической структуры (например, "Basic Course for Chemists 12, X-ray Crystal Structure Analysis" written by Shigeru Ohba and Shigenobu Yano, 1st edition, 1999) или определяли по эмпирическому правилу асимметрического эпоксирирования Shi (Waldemar Adam, Rainer T. Fell, Chantou R. Saha-Moller and Cong-Gui Zhao: Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 397-401; Yuanming Zhu, Yong Tu, Hongwu Yu, Yian Shi: Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2437-2440).

Эталонные примеры.

Эталонный пример 1.

Синтез 2-амино-6-хлор-9-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-7H-пурин-8-она.

Раствор 2,5-диамино-4,6-дихлорпиримидина (10,0 г) и 2-амино-2-метил-1-пропанола (11,7 мл) в NMP (10 мл) перемешивали в течение ночи при 140°C. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt/MeOH). К раствору продукта в THF (150 мл) добавляли CDI (19,9 г) при 0°C и смесь перемешивали в течение 1 ч. К смеси добавляли 50% водный раствор MeOH (300 мл) и 5 н. водный раствор NaOH (44,7 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли 5 н. водный раствор HCl и твердый осадок собирали фильтрованием и получали искомое соединение (10,9 г).

Эталонный пример 2.

Синтез 2-амино-6-хлор-9-(3-гидроксипропил)-7H-пурин-8-она.

Раствор 2,5-диамино-4,6-дихлорпиримидина (1,00 г), 3-амино-1-пропанола (0,86 мл) и DIPEA (2,44 мл) в NMP (10 мл) перемешивали в течение ночи при 150°C. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt/MeOH). К раствору продукта в THF (15 мл) добавляли CDI

(2,72 г) и смесь перемешивали в течение 30 мин. К смеси добавляли 50% водный раствор MeOH (5 мл) и 5 н. водный раствор NaOH (4,47 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли 5 н. водный раствор HCl и твердый осадок собирали фильтрованием и получали искомое соединение (1,11 г).

Эталонный пример 3.

Синтез 2-амино-6-хлор-9-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-7Н-пурин-8-она.

Раствор 2,5-диамино-4,6-дихлорпиримидина (1,20 г), 3-амино-3-метил-1-бутанолгидрохлорида (1,03 г) и DIPEA (2,93 мл) в NMP (6 мл) перемешивали в течение ночи при 150°C. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt/MeOH). К раствору продукта в THF (15 мл) добавляли CDI (2,17 г) и смесь перемешивали в течение 30 мин. К смеси добавляли 50% водный раствор MeOH (20 мл) и 5 н. водный раствор NaOH (5,36 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли 5 н. водный раствор HCl и смесь экстрагировали с помощью AcOEt. Органический слой промывали насыщенным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (AcOEt/гексан) и получали искомое соединение (345 мг).

Эталонный пример 7.

Синтез 4-хлор-2-йод-9,9-диметил-7,8-дигидропурино[8,9-b][1,3]оксазина.

К раствору 6-хлор-9-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-2-йод-7Н-пурин-8-она (180 мг) в THF (5 мл) добавляли ди-трет-бутилазодикарбоксилат (163 мг) и трифенилфосфин (185 мг) и смесь перемешивали в течение 2 ч в атмосфере азота при 0°C. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) и получали искомое соединение (163 мг).

Эталонный пример 8

Синтез 4-хлор-2-йод-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-b][1,3]оксазол

К суспензии раствора 2-амино-6-хлор-9-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-7Н-пурин-8-она (10,90 г) и трифенилфосфина (13,31 г) в THF (200 мл) по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (40% раствор в толуоле) (26,7 мл) при 0°C в атмосфере азота и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt). К раствору продукта в THF (200 мл) добавляли йодид меди(I) (8,06 г), дийодметан (10,24 мл) и трет-бутилнитрит (7,55 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) и получали искомое соединение (9,29 г).

Эталонный пример 10.

Синтез (8R)-4-хлор-8-метил-7,8-дигидропурино[8,9-b][1,3]тиазол-2-амин.

Раствор 2,5-диамино-4,6-дихлорпиримидин (2,00 г) и (2R)-2-амино-1-гидроксипропан (1,91 мл) в NMP (3 мл) перемешивали в течение ночи при 140°C. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt/MeOH). К раствору продукта в THF (30 мл) постепенно добавляли TCDI (5,58 г) при 0°C и смесь перемешивали в течение 30 мин и затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, к ней добавляли воду при 0°C и твердый осадок собирали фильтрованием и получали искомое соединение (1,53 г).

Эталонный пример 13.

Синтез 4-хлор-8,9-дигидро-7Н-пурино[8,9-b][1,3]тиазин-2-амин.

2,5-диамино-4,6-дихлорпиримидин (1,00 г) и 3-амино-1-пропанол (0,940 мл) перемешивали при 140°C в течение 4 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt/MeOH). К раствору продукта в THF (10 мл) постепенно добавляли TCDI (2,49 г) при 0°C и смесь перемешивали в течение 30 мин. Температуру перемешиваемой смеси доводили до комнатной температуры, к ней добавляли DMF (15 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. К ней добавляли K₂CO₃ (0,93 г) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, к ней добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью AcOEt. Органический слой промывали насыщенным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученное твердое вещество диспергировали и промывали с помощью IPE и получали искомое соединение (646 мг).

Эталонный пример 14.

Синтез 4-хлор-2-йод-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-b][1,3]тиазола.

Суспензию 4-хлор-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-b][1,3]тиазол-2-амин (1,93 г), йодида меди(I) (1,44 г), дийодметана (2,44 мл) и трет-бутилнитрита (1,35 мл) в THF (30 мл) перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) и получали искомое соединение (1,63 г).

Эталонный пример 19.

Синтез 4-хлор-2-йод-7,8,9,10-тетрагидропурино[8,9-b][1,3]тиазепина.

Раствор 2,5-диамино-4,6-дихлорпиримидин (1,00 г) и 4-амино-1-бутанол (1,13 мл) в NMP (1,5 мл) перемешивали в течение ночи при 140°C. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt/MeOH). К раствору продукта в THF (15 мл) постепенно добавляли TCDI (2,49 г)

при 0°C и смесь перемешивали в течение 30 мин и затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, к ней добавляли воду и твердый осадок собирали фильтрованием. Его суспендировали в смеси THF/MeOH (3/1) (20 мл), к ней по каплям добавляли 5 н. водный раствор NaOH (2,24 мл) при 0°C и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и к остатку добавляли 5 н. водный раствор HCl при 0°C. Твердый осадок собирали фильтрованием. К раствору продукта в THF (20 мл) по каплям добавляли трифенилфосфин (1,47 г) и диизопропилазодикарбоксилат (40% раствор в толуоле) (2,94 мл) при 0°C и смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt). К раствору продукта в THF (20 мл) добавляли йодид меди(I) (1,06 г), диодметан (1,35 мл), и трет-бутилнитрит (1,00 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) и получали искомое соединение (196 мг).

Эталонный пример 20.

Синтез 4-хлор-2-йод-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]тиазол 6-оксида.

К раствору 4-хлор-2-йод-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]тиазола (100 мг) в смеси THF/вода (2/1) (3 мл) добавляли Оксон (зарегистрированная торговая марка) (184 мг) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч, затем в реакционную смесь добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью AcOEt. Органический слой промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) и получали искомое соединение (70 мг).

Эталонный пример 21

Синтез (8R)-4-хлор-2-йод-8-метил-7,8-дигидропурино[8,9-б][1,3]тиазол 6-оксида

К раствору (8R)-4-хлор-2-йод-8-метил-7,8-дигидропурино[8,9-б][1,3]тиазола (200 мг) в DCM (4 мл) добавляли MCPBA (180 мг) и смесь перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли NaHCO₃ и смесь экстрагировали с помощью AcOEt. Органический слой промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали и получали искомое соединение (150 мг).

Эталонный пример 22.

Синтез трет-бутил-N-[2-[3-бром-4-(метоксиметокси)фенил]этил]карбамата.

К раствору трет-бутил-N-[2-(3-бром-4-гидроксифенил)этил]карбамата (9,40 г) в DCM (150 мл) добавляли DIPEA (7,79 мл) и хлорметилметилловый эфир (2,94 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) и получали искомое соединение (10,9 г).

Эталонный пример 23.

Синтез трет-бутил-N-[2-[4-(метоксиметокси)-3-фенилфенил]этил]карбамата.

В атмосфере азота смесь трет-бутил-N-[2-[3-бром-4-(метоксиметокси)фенил]этил]карбамата (500 мг), фенилбороновой кислоты (254 мг), K₃PO₄ (589 мг), Pd(dppf)Cl₂DCM (113 мг) и смеси DME/вода (4/1) (5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) и получали искомое соединение (455 мг).

Эталонный пример 27.

Синтез трет-бутил-N-[2-[3-(5-циано-2-фторфенил)-4-(метоксиметокси)фенил]этил]карбамата.

В атмосфере азота смесь трет-бутил-N-[2-[3-бром-4-(метоксиметокси)фенил]этил]карбамата (50 мг), 5-циано-2-фторфенилбороновой кислоты (29,8 мг), XPhos Pd G3 (11,75 мг), K₃PO₄ (58,9 мг) и смеси THF/вода (4/1) (2 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) и получали искомое соединение (37 мг).

Эталонный пример 37.

Синтез 2-(2-фторфенил)-4-[2-[(2-йод-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-ил)амино]этил]фенола.

Раствор 4-хлор-2-йод-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол (150 мг), 4-(2-аминоэтил)-2-(2-фторфенил)фенолгидрохлорида (172 мг), DIPEA (0,22 мл) в DMSO (1 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) и получали искомое соединение (135 мг).

Эталонный пример 46.

Синтез 2-(5-фторпиридин-3-ил)-4-[2-[(2-йод-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]тиазол-4-ил)амино]этил]фенола.

Суспензию 4-хлор-2-йод-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]тиазола (100 мг), 4-(2-аминоэтил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)фенолдигидрохлорида (108 мг) и DIPEA (0,14 мл) в IPA (2 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. К смеси добавляли воду и твердый осадок собирали фильтрованием и получали искомое соединение.

комое соединение (154 мг).

Эталонный пример 60.

Синтез N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-2-йод-8,9-дигидро-7H-пурино[8,9-b][1,3]оксазин-4-амин.

Раствор 4-хлор-2-йод-8,9-дигидро-7H-пурино[8,9-b][1,3]оксазина (244 мг), триптамингидрохлорида (214 мг) и DIPEA (0,25 мл) в смеси IPA/DMSO (5/1) (6 мл) перемешивали в течение ночи при 70°C. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью AcOEt. Органический слой промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) и получали искомое соединение (133 мг).

Эталонный пример 78.

Синтез трет-бутил-3-[1-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]метил]циклопропил]индол-1-карбоксилата.

К суспензии ЛАН (0,14 г) в THF (10 мл) по каплям добавляли концентрированную серную кислоту (0,10 мл) в атмосфере азота при -5°C и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем к ней по каплям добавляли раствор трет-бутил-3-(1-цианоциклопропил)индол-1-карбоксилата (0,67 г) в THF (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К ней добавляли 50% водный раствор THF и 5 н. водный раствор NaOH и смесь фильтровали через целит. Фильтрат сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали. К раствору остатка в EtOH (10 мл) добавляли DIBOC (0,66 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) и получали искомое соединение (0,30 г).

Эталонный пример 79.

Синтез [1-(1H-индол-3-ил)циклопропил]метанамингидрохлорида.

К раствору трет-бутил-3-[1-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]метил]циклопропил]индол-1-карбоксилата (0,30 г) в смеси AcOEt/EtOH (1/1) (10 мл) добавляли 4 н. HCl/AcOEt (6 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали и получали искомое соединение (0,18 г).

Эталонный пример 80.

Синтез трет-бутил-N-[2-[3-(2-фторфенил)-4-(метоксиметокси)фенил]этил]карбамата.

Смесь трет-бутил-N-[2-[3-бром-4-(метоксиметокси)фенил]этил]карбамата (1,00 г), 2-фторфенилбороновой кислоты (621 мг), Pd(PPh₃)₄ (160 мг), Na₂CO₃ (883 мг) и смеси 1,4-диоксан/вода (4/1) (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 6 ч в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью AcOEt. Органический слой концентрировали и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) и получали искомое соединение (1,14 г).

Эталонный пример 81.

Синтез трет-бутил-N-[2-[3-(2-хлорфенил)-4-(метоксиметокси)фенил]этил]карбамата.

Смесь трет-бутил-N-[2-[3-бром-4-(метоксиметокси)фенил]этил]карбамата (500 мг), 2-хлорфенилбороновой кислоты (239 мг), Pd(dppf)Cl₂·DCM (56,7 мг), K₃PO₄ (589 мг) и смеси 1,4-диоксан/вода (4/1) (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере азота. К ней добавляли 2-хлорфенилбороновую кислоту (195 мг) и смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt). Смесь продукта, 2-хлорфенилбороновой кислоты (434 мг), Pd(dppf)Cl₂·DCM (56,7 мг), K₃PO₄ (589 мг) и смеси 1,4-диоксан/вода (4/1) (5 мл) перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота.

Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) и получали искомое соединение (487 мг).

Эталонный пример 90.

Синтез трет-бутил-N-[2-[3-(3-цианофенил)-4-(метоксиметокси)фенил]этил]карбамата.

Смесь трет-бутил-N-[2-[3-бром-4-(метоксиметокси)фенил]этил]карбамата (350 мг), 3-цианофенилбороновой кислоты (186 мг), K₃PO₄ (412 мг), Pd(dppf)Cl₂·DCM (39,7 мг) и смеси 1,4-диоксан/вода (4/1) (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 4 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) и получали искомое соединение (366 мг).

Эталонный пример 100.

Синтез трет-бутил-N-[2-[3-(5-фторпиридин-3-ил)-4-(метоксиметокси)фенил]этил]карбамата.

Смесь трет-бутил-N-[2-[3-бром-4-(метоксиметокси)фенил]этил]карбамата (600 мг), 5-фторпиридин-3-бороновой кислоты (352 мг), Pd(PPh₃)₄ (96 мг), Na₂CO₃ (530 мг) и смеси 1,4-диоксан/вода (4/1) (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) и получали искомое соединение (643 мг).

Эталонный пример 106.

Синтез 4-(2-аминоэтил)-2-(2-фторфенил)фенолгидрохлорида.

К раствору трет-бутил-N-[2-[3-(2-фторфенил)-4-(метоксиметокси)фенил]этил]карбамата (1,14 г) в EtOH (5 мл) добавляли 4 н. HCl/AcOEt (5 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток диспергировали и промывали смесью гексан/AcOEt и получали искомое соединение (686 мг).

Эталонный пример 109.

Синтез 4-(2-аминоэтил)-2-(3-хлорфенил)фенолгидрохлорида.

К раствору трет-бутил-N-[2-[3-(3-хлорфенил)-4-(метоксиметокси)фенил]этил]карбамата (534 мг) в EtOH (3 мл) добавляли 4 н. HCl/AcOEt (3 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и получали искомое соединение (408 мг).

Эталонный пример 117.

Синтез 3-[5-(2-аминоэтил)-2-гидроксифенил]бензонитрилгидрохлорида.

К раствору трет-бутил-N-[2-[3-(3-цианофенил)-4-(метоксиметокси)фенил]этил]карбамата (364 мг) в EtOH (2 мл) добавляли 4 н. HCl/AcOEt.

(2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. Реакционную смесь концентрировали и получали искомое соединение (242 мг).

Эталонный пример 127.

Синтез 4-(2-аминоэтил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)фенолдигидрохлорида.

К раствору трет-бутил-N-[2-[3-(5-фторпиридин-3-ил)-4-(метоксиметокси)фенил]этил]карбамата (641 мг) в EtOH (4 мл) добавляли 4 н. HCl/AcOEt (4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток диспергировали и промывали смесью гексан/AcOEt и получали искомое соединение (477 мг).

Эталонный пример 132.

Синтез 3-[5-(2-аминоэтил)-2-гидроксифенил]-N, N-диметилбензамидгидрохлорида.

К раствору этил-3-[2-(метоксиметокси)-5-[2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]этил]фенил]бензоата (758 мг) в EtOH (7 мл) добавляли 5 н. водный раствор NaOH (0,642 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К ней добавляли 5 н. водный раствор NaOH (0,642 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли 5 н. HCl водный раствор (1,3 мл) и воду и смесь экстрагировали с помощью AcOEt. Органический слой концентрировали, остаток затем растворяли в DMF (7 мл), к нему добавляли WSC гидрохлорид (462 мг), NOBt (326 мг) и 50% водный раствор диметиламина (0,488 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью AcOEt. Органический слой промывали водой и насыщенным рассолом и затем концентрировали. Остаток растворяли в EtOH (4 мл), к нему добавляли 4 н. HCl/AcOEt (4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали и получали искомое соединение (589 мг).

Эталонный пример 142.

Синтез 3-[2-гидрокси-5-[2-[(2-йод-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-b][1,3]оксазол-4-ил)амино]этил]фенил]бензонитрила.

Суспензию 4-хлор-2-йод-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-b][1,3]оксазола (150 мг), 3-[5-(2-аминоэтил)-2-гидроксифенил]бензонитрилгидрохлорида (153 мг) и DIPEA (0,22 мл) в IPA (2 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. К смеси добавляли воду и твердый осадок собирали фильтрованием и получали искомое соединение (211 мг).

Эталонный пример 146.

Синтез 4-[2-[(2-йод-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-b][1,3]оксазол-4-ил)амино]этил]-2-тиофен-2-илфенола.

Смешивали 4-хлор-2-йод-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-b][1,3]оксазол (200 мг), 4-(2-аминоэтил)-2-тиофен-2-илфенолгидрохлорид (207 мг) и IPA (2 мл), к смеси добавляли DIPEA (0,298 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем твердый осадок собирали фильтрованием и получали искомое соединение (223 мг).

Эталонный пример 152.

Синтез 2-(5-фторпиридин-3-ил)-4-[2-[(2-йод-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-b][1,3]оксазол-4-ил)амино]этил]фенола.

Раствор 4-хлор-2-йод-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-b][1,3]оксазола (200 мг), 4-(2-аминоэтил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)фенолдигидрохлорида (226 мг) и DIPEA (0,30 мл) в IPA (3 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) и получали искомое соединение (212 мг).

Эталонный пример 159.

Синтез N-[2-(3-бром-4-фенилметоксифенил)этил]-2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-b][1,3]оксазол-4-амин.

К раствору 2-бром-4-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-b][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]фенола (107 мг) в DMF (1 мл) добавляли K₂CO₃ (38,5 мг) и бензилбромид (0,028 мл) и

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду и ИРЕ и твердый осадок собирали фильтрованием и получали искомое соединение (111 мг).

Эталонный пример 160.

Синтез 2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[2-[3-(3-метоксифенил)-4-фенилметоксифенил]этил]-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-амин.

Смесь N-[2-(3-бром-4-фенилметоксифенил)этил]-2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-амина (109 мг), 3-метоксифенилбороновой кислоты (30,9 мг), Pd(dppf)Cl₂·DCM (7,6 мг), K₃PO₄ (79,0 мг) и смеси 1,4-диоксан/вода (4/1) (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота. К ней добавляли 3-метоксифенилбороновую кислоту (25,3 мг) и смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/АсОEt) и получали искомое соединение (104 мг).

Соединения эталонных примеров 4-6, 9, 11, 12, 15-18, 24-26, 28-36, 38-45, 47-59, 61-77, 82-89, 91-99, 101-105, 107, 108, 110-116, 118-126, 128-131, 133-141, 143-145, 147-151, 153-158 и 161-167 получали таким же образом, как в эталонных примерах 1-3, 7, 8, 10, 13, 14, 19-23, 27, 37, 46, 60, 78-81, 90, 100, 106, 109, 117, 127, 132, 142, 146, 152, 159 и 160.

Структурные формулы и физико-химические характеристики соединений эталонных примеров 1-167 приведены в табл. 1-1-1-29.

Таблица 1-1

REX	STR	RProp	Данные
1		1	NMR1(500 МГц); 11,16 (1H, c), 6,48 (2H, c), 4,87 (1H, т, J=6,6 Гц), 3,79 (2H, д, J=6,6 Гц), 1,60 (6H, c),
2		2	NMR1(500 МГц); 11,23 (1H, c), 6,61 (2H, c), 4,55 (1H, т, J=5,1 Гц), 3,77-3,70 (2H, м), 3,44 (2H, т, J=5,4 Гц), 1,84-1,74 (2H, м),
3		3	NMR1(500 МГц); 11,09 (1H, c), 6,42 (2H, c), 4,31 (1H, т, J=4,9 Гц), 3,39 (2H, тд, J=7,0, 4,2 Гц), 2,20 (2H, т, J=7,1 Гц), 1,72 (6H, c),
4		14	NMR1(500 МГц); 12,15 (1H, c), 4,53 (1H, т, J=5,0 Гц), 3,84-3,79 (2H, м), 3,48-3,41 (2H, м), 1,86-1,77 (2H, м),
5		14	NMR1(500 МГц); 12,04 (1H, c), 4,29 (1H, т, J=4,8 Гц), 3,42 (2H, тд, J=6,7, 4,8 Гц), 2,17 (2H, т, J=6,7 Гц), 1,73 (6H, c),
6		7	NMR2(500 МГц); 4,66-4,60 (2H, м), 4,27-4,21 (2H, м), 2,40-2,30 (2H, м),
7		7	NMR2(500 МГц); 4,62-4,55 (2H, м), 2,25-2,19 (2H, м), 1,83 (6H, c),
8		8	NMR1(500 МГц); 5,02 (2H, c), 1,68 (6H, c),
9		10	NMR1(500 МГц); 6,79 (2H, c), 3,84 (2H, c), 1,67 (6H, c),

Таблица 1-2

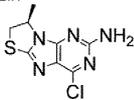
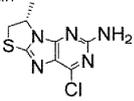
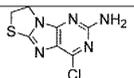
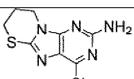
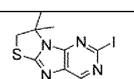
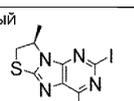
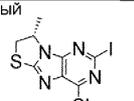
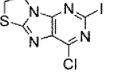
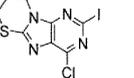
REX	STR	RProp	Данные
10	хиральный 	10	NMR1(500 МГц); 6,81 (2H, c), 4,81- 4,71 (1H, м), 4,16 (1H, дд, J=11,2, 7,2 Гц), 3,64 (1H, дд, J=11,3, 5,2 Гц), 1,53 (3H, д, J=6,3 Гц),
11	хиральный 	10	NMR1(500 МГц); 6,82 (2H, c), 4,81- 4,71 (1H, м), 4,16 (1H, дд, J=11,2, 7,2 Гц), 3,64 (1H, дд, J=11,3, 5,2 Гц), 1,53 (3H, д, J=6,4 Гц),
12		10	NMR1(500 МГц); 6,82 (2H, c), 4,25- 4,19 (2H, м), 4,04-3,98 (2H, м),
13		13	NMR1(500 МГц); 6,80 (2H, c), 4,08- 4,03 (2H, м), 3,30-3,26 (2H, м), 2,52-2,48 (2H, м),
14		14	NMR1(500 МГц); 3,95 (2H, c), 1,72 (6H, c),
15	хиральный 	14	NMR1(500 МГц); 5,01-4,90 (1H, м), 4,23 (1H, дд, J=11,3, 7,3 Гц), 3,75 (1H, дд, J=11,3, 6,1 Гц), 1,60 (3H, д, J=6,4 Гц),
16	хиральный 	14	NMR1(500 МГц); 5,01-4,90 (1H, м), 4,23 (1H, дд, J=11,3, 7,3 Гц), 3,75 (1H, дд, J=11,3, 6,2 Гц), 1,60 (3H, д, J=6,3 Гц),
17		14	NMR1(500 МГц); 4,42 (2H, дд, J=8,1, 6,7 Гц), 4,10 (2H, дд, J=8,1, 6,7 Гц),
18		14	NMR1(500 МГц); 4,26-4,20 (м, 2H), 3,39-3,33 (in, 2H), 2,35-2,27 (м, 2H),

Таблица 1-3

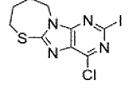
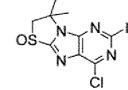
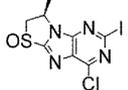
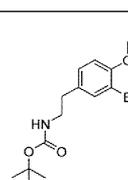
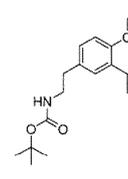
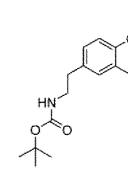
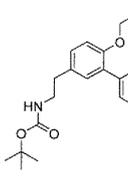
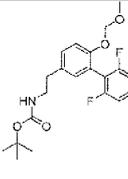
REX	STR	RProp	Данные
19		19	NMR1(500 МГц); 4,36-4,30 (2H, м), 3,13-3,07 (2H, м), 2,18-2,10 (2H, м), 1,94-1,86 (2H, м),
20		20	NMR1(500 МГц); 3,98 (1H, д, J=14,3 Гц), 3,91 (1H, д, J=14,3 Гц), 1,84 (6H, с),
21	хиральный 	21	NMR1(500 МГц); 5,41-5,10 (1H, м), 4,34-4,03 (1H, м), 3,83-3,66 (1H, м), 1,79-1,73 (3H, м), MS m/z 369,13, 371,05 (M+1),
22		22	NMR2(500 МГц); 7,38 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,11-7,03 (2H, м), 5,22 (2H, с), 4,53 (1H, с), 3,52 (3H, с), 3,37-3,30 (2H, м), 2,72 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,44 (9H, с),
23		23	NMR2(500 МГц); 7,54-7,48 (2H, м), 7,44-7,37 (2H, м), 7,36-7,29 (1H, м), 7,18-7,13 (2H, м), 7,13-7,08 (1H, м), 5,09 (2H, с), 4,56 (1H, с), 3,41-3,34 (5H, м), 2,78 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,43 (9H, с),
24		23	NMR2 (500 МГц); 7,40-7,32 (1H, м), 7,30-7,23 (2H, м), 7,18-7,11 (3H, м), 7,06-6,99 (1H, м), 5,11 (2H, с), 4,56 (1H, с), 3,40-3,34 (5H, м), 2,78 (2H, т, J=7,1 Гц), 1,43 (9H, с),
25		23	NMR2(500 МГц); 7,52-7,44 (2H, м), 7,17-7,05 (5H, м), 5,09 (2H, с), 4,56 (1H, с), 3,41-3,33 (5H, м), 2,78 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,43 (9H, с),

Таблица 1-4

REX	STR	RProp	Данные
26		27	NMR2 (400 МГц); 7,36-7,26 (1H, м), 7,22-7,15 (2H, м), 7,10 (1H, с), 7,01-6,90 (2H, м), 5,11 (2H, с), 4,58 (1H, с), 3,42-3,33 (5H, м), 2,78 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,43 (9H, с),

27		27	NMR2(500 МГц); 7,72-7,62 (2H, м), 7,27-7,16 (3H, м), 7,07 (1H, с), 5,12 (2H, с), 4,59 (1H, с), 3,42-3,33 (5H, м), 2,79 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,43 (9H, с),
28		27	NMR2(500 МГц); 7,65-7,56 (2H, м), 7,30 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,25-7,17 (2H, м), 7,07 (1H, с), 5,13 (2H, с), 4,58 (1H, с), 3,42-3,33 (5H, м), 2,79 (2H, т, J=7,1 Гц), 1,43 (9H, с),
29		27	NMR2(400 МГц); 7,63 (1H, т, J=1,5 Гц), 7,52-7,48 (1H, м), 7,34-7,30 (1H, м), 7,19 (2H, с), 7,11 (1H, с), 5,15 (2H, с), 4,57 (1H, с), 3,41 (3H, с), 3,40-3,30 (2H, м), 2,79 (2H, т, J=7,1 Гц), 1,43 (9H, с),
30		106	NMR1(500 МГц); 9,50 (1H, с), 7,90 (3H, с), 7,58-7,52 (2H, м), 7,43-7,36 (2H, м), 7,33-7,26 (1H, м), 7,14 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,04 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 6,91 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,07-2,97 (2H, м), 2,84-2,77 (2H, м),
31		106	NMR1(500 МГц); 9,59 (1H, с), 7,98 (3H, с), 7,63-7,55 (2H, м), 7,26-7,18 (2H, м), 7,14 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,04 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 6,93 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,06-2,96 (2H, м), 2,85-2,78 (2H, м),

Таблица 1-5

REX	STR	RProp	Данные
32		109	NMR1(500 МГц); 9,68 (1H, с), 7,99 (3H, с), 7,48-7,40 (1H, м), 7,17-7,11 (3H, м), 7,08-7,04 (1H, м), 6,94 (1H, д, J=8,3 Гц), 3,03-2,96 (2H, м), 2,85-2,79 (2H, м),
33		109	NMR1 (400 МГц); 9,79 (1H, с), 8,00-7,88 (5H, м), 7,53-7,47 (1H, м), 7,19-

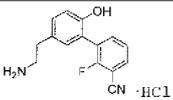
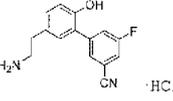
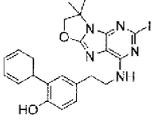
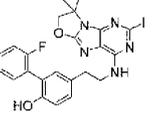
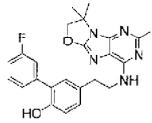
			7,10 (2H, м), 6,94 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,08-2,95 (2H, м), 2,86-2,77 (2H, м),
34		109	NMR1 (400 МГц); 9,81 (1H, с), 7,99-7,88 (4H, м), 7,77 (1H, тд, J=7,6, 1,8 Гц), 7,46 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,20-7,10 (2H, м), 6,95 (1H, д, J=8,3 Гц), 3,06-2,95 (2H, м), 2,86-2,78 (2H, м),
35		109	NMR1(400 МГц); 10,01 (1H, с), 7,99 (3H, с), 7,92 (1H, т, J=1,4 Гц), 7,87-7,75 (2H, м), 7,30 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,13 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 6,98 (1H, д, J=8,3 Гц), 3,04 (2H, уш.с), 2,87-2,79 (2H, м),
36		46	NMR2(500 МГц); 7,50-7,44 (4H, м), 7,41-7,35 (1H, м), 7,14-7,07 (2H, м), 6,91 (1H, д, J=8,1 Гц), 5,41 (1H, с), 5,37 (1H, с), 4,72 (2H, с), 3,83 (2H, с), 2,88 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,72 (6H, с),
37		37	NMR1(500 МГц); 9,35 (1H, с), 7,66 (1H, с), 7,40-7,28 (2H, м), 7,24-7,17 (2H, м), 7,08 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 7,02 (1H, с), 6,84 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,89-3,47 (2H, м), 2,83-2,75 (2H, м), 1,60 (6H, с),
38		37	NMR1(500 МГц); 9,49 (1H, с), 7,66 (1H, с), 7,46-7,38 (1H, м), 7,38-7,30 (2H, м), 7,16 (1H, с), 7,11 (1H, тд, J=8,6, 2,7 Гц), 7,05 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,86 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,90-3,50 (2H, м), 2,79 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,60 (6H, с),

Таблица 1-6

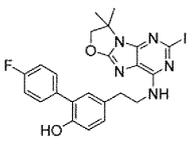
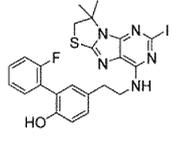
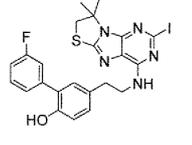
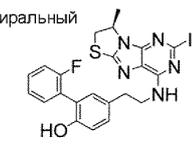
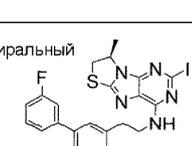
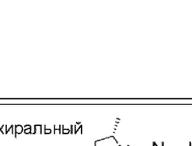
REX	STR	RProp	Данные
39		37	NMR1(500 МГц); 9,39 (1H, с), 7,66 (1H, с), 7,59-7,52 (2H, м), 7,25- 7,16 (2H, м), 7,12 (1H, с), 7,02 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,85 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,90- 3,49 (2H, м), 2,78 (2H, т, J=7, 4 Гц), 1,60 (6H, с),
40		37	NMR2(500 МГц); 7,39-7,30 (2H, м), 7,21 (1H, тд, J=7,6, 1,3 Гц), 7,18- 7,10 (2H, м), 7,08 (1H, д, J=2,2 Гц), 6,89 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,07 (1H, с), 5,69 (1H, с), 3,81 (2H, уш.с), 3,65 (2H, с), 2,88 (2H, т, J=6,9 Гц), 1,77 (6H, с),
41		37	NMR2(500 МГц); 7,43-7,35 (1H, м), 7,23 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,13 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,12-7,00 (3H, м), 6,85 (1H, д, J=8,1 Гц), 6,17 (1H, с), 5,87 (1H, с), 3,91-3,73 (2H, м), 3,67 (2H, с), 2,88 (2H, т, J=6,8 Гц), 1,78 (6H, с),
42	хиральный 	37	NMR2(500 МГц); 7,37-7,28 (2H, м), 7,19 (1H, тд, J=7,6, 1,2 Гц), 7,16-7,06 (3H, м), 6,88 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,61 (1H, с), 5,78 (1H, с), 4,86-4,76 (1H, м), 4,05 (1H, дд, J=11,2, 7,3 Гц), 3,80 (2H, с), 3,47 (1H, дд, J=11,2, 4,6 Гц), 2,87 (2H, т, J=6,9 Гц), 1,63 (3H, д, J=6,3 Гц),
43	хиральный 	37	NMR2(500 МГц); 7,97 (1H, с), 7,34-7,24 (1H, м), 7,18 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,05 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,03-6,92 (3H, м), 6,77 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,04 (1H, с), 4,86-4,76 (1H, м), 4,05 (1H, дд, J=11,2, 7,3 Гц), 3,75 (2H, с), 3,48 (1H, дд, J=11,2, 4,7 Гц), 2,83 (2H, т, J=6,5 Гц), 1,63 (3H, д, J=6,4 Гц),
44	хиральный 	37	NMR2(500 МГц); 7,35-7,27 (2H, м), 7,18 (1H, тд, J=7,5, 1,3 Гц), 7,14- 7,04 (3H, м), 6,96-6,77 (2H, м), 5,84 (1H, с), 4,85-4,75 (1H, м), 4,05 (1H, дд, J=11,1, 7,3 Гц), 3,79 (2H, с), 3,47 (1H, дд, J=11,2, 4,6 Гц), 2,86 (2H, т, J=6,8 Гц), 1,62 (3H, д, J=6,4 Гц),

Таблица 1-7

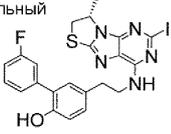
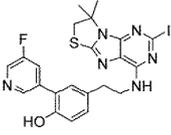
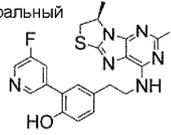
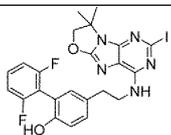
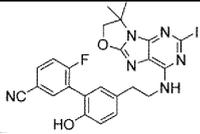
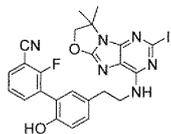
REX	STR	RPgor	Данные
45	хиральный 	37	NMR2(500 МГц); 7,75 (1H, с), 7,35-7,27 (1H, м), 7,18 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,09-6,93 (4H, м), 6,78 (1H, д, J=8,0 Гц), 5,99 (1H, с), 4,86-4,76 (1H, м), 4,06 (1H, дд, J=11,1, 7,3 Гц), 3,76 (2H, с), 3,48 (1H, дд, J=11,2, 4,7 Гц), 2,84 (2H, т, J=6,6 Гц), 1,63 (3H, д, J=6,4 Гц),
46		46	NMR1(500 МГц); 9,77 (1H, с), 8,59 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,49 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,96-7,90 (1H, м), 7,83 (1H, дт, J=10,4, 2,3 Гц), 7,23 (1H, с), 7,11 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,90 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,84 (2H, с), 3,58 (2H, с), 2,82 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,65 (6H, с),
47	хиральный 	46	NMR1(500 МГц); 9,77 (1H, с), 8,62-8,59 (1H, м), 8,49 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,94 (1H, с), 7,86-7,79 (1H, м), 7,24 (1H, с), 7,11 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,90 (1H, дд, J=8,2, 2,8 Гц), 4,84-4,75 (1H, м), 4,14 (1H, дд, J=11,3, 7,2 Гц), 3,64 (1H, дд, J=11,2, 5,4 Гц), 3,59 (2H, с), 2,82 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,51 (3H, д, J=6,3 Гц),
48		46	NMR1(500 МГц); 9,50 (1H, с), 7,66 (1H, с), 7,47-7,38 (1H, м), 7,16-7,08 (3H, м), 7,06-7,02 (1H, м), 6,88 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,85 (2H, с), 3,53 (2H, с), 2,78 (2H, т, J=7,5 Гц), 1,60 (6H, с),
49		46	NMR1(500 МГц); 9,60 (1H, с), 7,95- 7,81 (2H, м), 7,67 (1H, с), 7,48 (1H, т, J=9,1 Гц), 7,17-7,09 (2H, м), 6,87 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,56 (2H, с), 2,80 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,61 (6H, с),
50		46	NMR1(500 МГц); 9,62 (1H, с), 7,92- 7,86 (1H, м), 7,75-7,68 (1H, м), 7,66 (1H, с), 7,44 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 7,09 (1H, с), 6,88 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, я), 3,56 (2H, с), 2,80 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,60 (6H, с),

Таблица 1-8

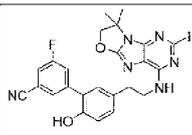
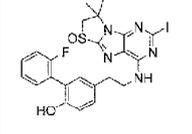
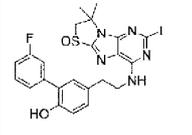
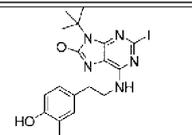
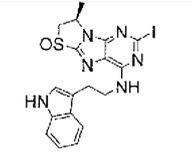
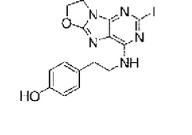
REX	STR	RProp	Данные
51		46	NMR1(500 МГц); 9,65 (1H, с), 7,85 (1H, с), 7,78-7,72 (2H, м), 7,67 (1H, с), 7,27 (1H, с), 7,11 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,89 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,84 (2H, с), 3,96-3,50 (2H, м), 2,80 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,60 (6H, с),
52		37	NMR2(500 МГц); 7,40-7,32 (2H, м), 7,23 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,19-7,08 (3H, м), 6,92 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,16 (1H, с), 5,61 (1H, с), 3,90- 3,76 (2H, м), 3,67 (1H, д, J=14,1 Гц), 3,59 (1H, д, J=14,1 Гц), 2,91 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,95 (3H, с), 1,90 (3H, с),
53		37	NMR2(500 МГц); 7,44-7,36 (1H, м), 7,27-7,22 (1H, м), 7,21-6,98 (4H, м), 6,88 (1H, д, J=8,1 Гц), 6,18 (1H, с), 5,88 (1H, с), 3,89-3,77 (2H, м), 3,68 (1H, д, J=14,1 Гц), 3,60 (1H, д, J=14,1 Гц), 2,97-2,85 (2H, м), 1,96 (3H, с), 1,90 (3H, с),
54		46	NMR1(500 МГц); 9,03 (1H, с), 7,62 (1H, с), 6,94 (1H, д, J=2,2 Гц), 6,84 (1H, дд, J=8,0, 2,2 Гц), 6,67 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,85 (2H, с), 3,59-3,41 (2H, м), 2,73-2,66 (2H, м), 2,08 (3H, с), 1,61 (6H, с),
55		37	MS m/z 493,42, 493,10 (M+1),
56		37	NMR1(500 МГц); 9,18 (1H, с), 7,62 (1H, с), 7,06-7,00 (2H, м), 6,70-6,64 (2H, м), 4,85 (2H, с), 3,87-3,43 (2H, м), 2,76-2,69 (2H, м), 1,61 (6H, с),

Таблица 1-9

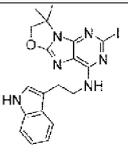
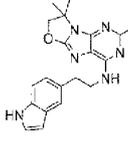
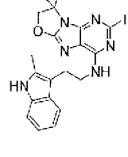
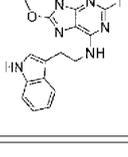
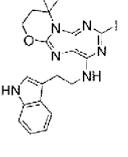
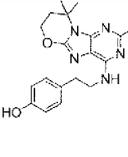
REX	STR	RPгор	Данные
57		37	NMR1(500 МГц); 10,80 (1H, с), 7,83-7,70 (2H, м), 7,36-7,30 (1H, м), 7,17 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,10-7,03 (1H, м), 6,99 (1H, т, J=7,5 Гц), 4,86 (2H, с), 3,61 (2H, с), 2,98-2,91 (2H, м), 1,62 (6H, с),
58		37	NMR1(500 МГц); 10,97 (1H, с), 7,64 (1H, с), 7,39 (1H, с), 7,33-7,26 (2H, м), 6,99 (1H, дд, J=8,3, 1,7 Гц), 6,37-6,32 (1H, м), 4,85 (2H, с), 3,94-3,46 (2H, м), 2,93-2,87 (2H, м), 1,61 (6H, с),
59		37	NMR2(500 МГц); 7,84 (1H, с), 7,64-7,58 (1H, м), 7,30-7,22 (1H, м), 7,15-7,05 (2H, м), 5,62 (1H, с), 4,70 (2H, с), 3,79 (2H, с), 3,01 (2H, т, J=7,2 Гц), 2,38 (3H, с), 1,72 (6H, с),
60		60	NMR2(500 МГц); 8,21 (1H, с), 7,73-7,68 (1H, м), 7,34 (1H, дт, J=8,1, 1,0 Гц), 7,22-7,15 (1H, м), 7,15-7,09 (1H, м), 7,01 (1H, д, J=2,3 Гц), 5,63 (1H, с), 4,50-
			4,44 (2H, м), 4,12-4,05 (2H, м), 3,93 (2H, с), 3,11-3,04 (2H, м), 2,28-2,20 (2H, м),
61		60	NMR2(500 МГц); 8,08 (1H, с), 7,71 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,35 (1H, дт, J=8,1, 0,9 Гц), 7,23-7,16 (1H, м), 7,16-7,10 (1H, м), 7,04 (1H, д, J=2,4 Гц), 5,45 (1H, с), 4,46-4,40 (2H, м), 3,92 (2H, с), 3,12-3,04 (2H, м), 2,15-2,09 (2H, м), 1,76 (6H, с),
62		60	NMR2(500 МГц); 7,80 (1H, с), 7,01 (2H, д, J=8,0 Гц), 6,68 (2H, д, J=8,0 Гц), 5,69 (1H, с), 4,48-4,42 (2H, м), 3,80 (2H, с), 2,84 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,17-2,10 (2H, м), 1,78 (6H, с),

Таблица 1-10

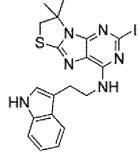
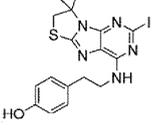
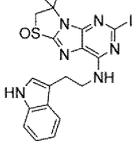
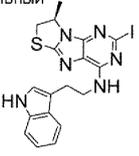
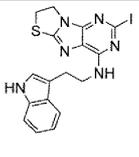
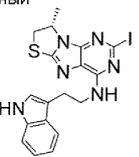
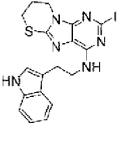
REX	STR	RProp	Данные
63		37	NMR1(500 МГц); 10,80 (1H, c), 8,01 (1H, c), 7,80-7,75 (1H, м), 7,33 (1H, dt, J=8,1, 0,9 Гц), 7,17 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,10-7,04 (1H, м), 7,00 (1H, т, J=7,3 Гц), 3,85 (2H, c), 3,62 (2H, c), 2,96 (2H, т, J=7,8 Гц), 1,67 (6H, c),
64		60	NMR1(500 МГц); 9,17 (1H, c), 7,89 (1H, т, J=5,8 Гц), 7,06-7,00 (2H, м), 6,70-6,64 (2H, м), 3,84 (2H, c), 3,50 (2H, c), 2,77-2,70 (2H, м), 1,65 (6H, c),
65		60	MS m/z 507,25 (M+1),
66	хиральный 	37	NMR2(500 МГц); 8,07 (1H, c), 7,70 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,35 (1H, dt, J=8,1, 1,0 Гц), 7,24-7,16 (1H, м), 7,16-7,10 (1H, м), 7,01 (1H, д, J=2,3 Гц), 5,81 (1H, c), 4,82-4,73 (1H, м), 4,02 (1H, dd, J=11,1, 7,3 Гц), 3,92 (2H, c), 3,45 (1H, dd, J=11,1, 4,6 Гц), 3,11-3,05 (2H, м), 1,62 (3H, д, J=6,3 Гц),
67		37	NMR2(500 МГц); 8,37 (1H, c), 7,70 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,35 (1H, dd, J=8,1, 1,1 Гц), 7,22-7,16 (1H, м), 7,16-7,09 (1H, м), 7,02 (1H, д, J=2,3 Гц), 5,95 (1H, c), 4,26 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,99-3,81 (4H, м), 3,09 (2H, т, J=6,9 Гц),
68	хиральный 	37	NMR2(500 МГц); 8,10 (1H, c), 7,69 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,34 (1H, dt, J=8,1, 0,9 Гц), 7,23-7,16 (1H, м), 7,16-7,10 (1H, м), 7,00 (1H, д, J=2,3 Гц), 5,87 (1H, c), 4,81-4,72 (1H, м), 4,01 (1H, dd, J=11,2, 7,3 Гц), 3,91 (2H, c), 3,44 (1H, dd, J=11,2, 4,6 Гц), 3,11-3,04 (2H, м), 1,61 (3H, д, J=6,4 Гц),

Таблица 1-11

REX	STR	RProp	Данные
69		37	NMR2(400 МГц); 8,07 (1H, c), 7,74-7,67 (1H, м), 7,35 (1H, dt, J=8,1, 1,0 Гц), 7,24-7,15 (1H, м), 7,18-7,09 (1H, м), 7,01 (1H, д, J=2,3 Гц), 5,78 (1H, c), 4,21-4,14 (2H, м), 3,93 (2H, c), 3,23-3,16 (2H, м), 3,12-3,04 (2H, м), 2,40-2,30 (2H, м),

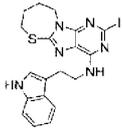
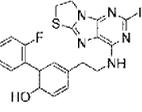
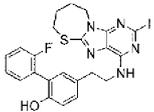
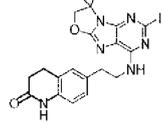
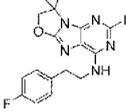
70		37	NMR2(500 МГц); 8,06 (1H, c), 7,71 (1H, дд, J=7,9, 1,2 Гц), 7,36 (1H, дт, J=8,1, 0,9 Гц), 7,24-7,17 (1H, м), 7,17-7,11 (1H, м), 7,06 (1H, д, J=2,3 Гц), 5,89 (1H, c), 4,37- 4,31 (2H, м), 3,92 (2H, c), 3,10 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,89-2,83 (2H, м), 2,26-2,18 (2H, м), 1,89-1,79 (2H, м),
71		46	NMRK400 МГц); 9,35 (1H, c), 7,92 (1H, c), 7,41-7,15 (4H, м), 7,08 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 7,07-6,94 (1H, м), 6,84 (1H, дд, J=8,2, 1,1 Гц), 4,27 (2H, т, J=7,2 Гц), 4,01 (2H, т, J=7,2 Гц), 3,83-3,49 (2H, м), 2,80 (2H, т, J=7,4 Гц),
72		46	NMR1(400 МГц); 9,36 (1H, c), 8,26 (1H, c), 7,41-7,26 (2H, м), 7,26-7,15 (2H, м), 7,14-6,93 (2H, м), 6,84 (1H, дд, J=8,2, 1,4 Гц), 4,23-4,17 (2H, м), 4,08-3,53 (2H, м), 3,01-2,89 (2H, м), 2,81 (2H, т, J=7,4 Гц), 2,13-2,09 (2H, м), 1,81-1,77 (2H, м),
73		37	NMR1(500 МГц); 9,99 (1H, c), 7,66 (1H, c), 7,05 (1H, c), 7,00 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 6,75 (1H, д, J=8,0 Гц), 4,85 (2H, c), 3,91-3,46 (2H, м), 2,83 (2H, т, J=7,4 Гц), 2,79-2,73 (2H, м), 2,45-2,39 (2H, м), 1,61 (6H, c),
74		37	NMR2(500 МГц); 7,24-7,14 (2H, м), 7,01-6,96 (2H, м), 5,37 (1H, c), 4,73 (2H, c), 3,82 (2H, c), 2,95- 2,85 (2H, м), 1,73 (6H, c),

Таблица 1-12

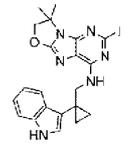
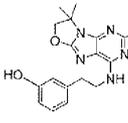
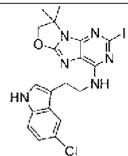
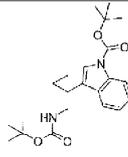
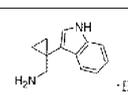
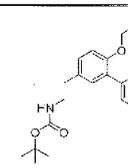
REX	STR	RProp	Данные
75		37	NMR2(500 МГц); 8,03 (1H, с), 7,78 (1H, дт, J=8,0, 1,0 Гц), 7,34 (1H, дт, J=8,1, 1,0 Гц), 7,23-7,16 (1H, м), 7,16-7,09 (1H, м), 7,06 (1H, д, J=2,5 Гц), 5,41 (1H, с), 4,67 (2H, с), 3,77 (2H, с), 1,68 (6H, с), 0,99-0,91 (2H, м), 0,94-0,81 (2H, м),
76		37	NMR2(500 МГц) ; 7,13 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,05 (1H, с), 6,76 (1H, дт, J=7,6, 1,2 Гц), 6,72 (1H, т, J=2,0 Гц), 6,70-6,65 (1H, м), 5,58 (1H, с), 4,74 (2H, с), 3,82 (2H, с), 2,87 (2H, т, J=6,7 Гц), 1,73 (6H, с).
77		37	NMR2(500 МГц); 8,11 (1H, с), 7,63 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,26 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,13 Гц), 7,07 (1H, (1H, дд, J=8,6, 2,0 д, J=2,4 Гц), 5,50 (1H, с), 4,71 (2H, с), 3,88 (2H, с), 3,03 (2H, т, J=6,9 Гц), 1,72 (6H, с),
78		78	NMR2(4 00 МГц); 8,12 (1H, с), 7,68 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,44 (1H, с), 7,35-7,29 (1H, м), 7,28-7,22 (1H, м), 4,57 (1H, с), 3,34 (2H, д, J=5,8 Гц), 1,67 (9H, с), 1,39 (9H, с), 0,92-0,80 (4H, м),
79		19	NMR1 (500 МГц); 11,05 (1H, с), 7,85 (3H, с), 7,65 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,38 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,25 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,10 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,02 (1H, т, J=7,4 Гц), 3,02-2,95 (2H, м), 1,01-0,95 (2H, м), 0,87-0,79 (2H, м).
80		80	NMR2(500 МГц); 7,37-7,28 (2H, м), 7,23-7,07 (5H, м), 5,10 (2H, с), 4,57 (1H, с), 2,78 (2H, т, 0 3,45-3,31 (5H, м), =7,0 Гц), 1,43 (9H, с),

Таблица 1-13

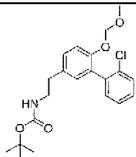
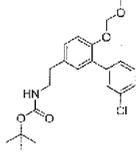
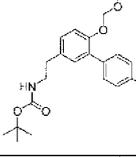
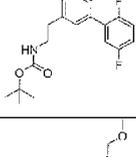
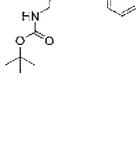
REX	STR	RProp	Данные
81		81	NMR2(500 МГц); 7,49-7,42 (1H, м), 7,32-7,26 (3H, м), 7,17 (2H, д, J=1,3 Гц), 7,03 (1H, с), 5,07 (2H, с), 4,57 (1H, с), 3,42-3,31 (5H, м), 2,78 (2H, т, J=6,8 Гц), 1,43 (9H, с),
82		23	NMR2(500 МГц); 7,51 (1H, т, J=1,9 Гц), 7,40 (1H, дт, J=7,5, 1,6 Гц), 7,37-7,27 (2H, м), 7,18-7,10 (3H, м), 5,11 (2H, с), 4,56 (1H, с), 3,43-3,31 (5H, м), 2,78 (2H, т, J=6,7 Гц), 1,43 (9H, с),
83		23	NMR2(500 МГц); 7,48-7,43 (2H, м), 7,40-7,35 (2H, м), 7,17-7,09 (3H, м), 5,10 (2H, с), 4,56 (1H, с), 3,45-3,30 (5H, м), 2,78 (2H, т, J=7,1 Гц), 1,43 (9H, с),
84		81	NMR2(500 МГц); 7,21-7,15 (2H, м), 7,13-6,95 (4H, м), 5,12 (2H, с), 4,56 (1H, с), 3,41-3,34 (5H, м), 2,78 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,43 (9H, с),
85		81	NMR2(500 МГц); 7,20-7,06 (6H, м), 5,12 (2H, с), 4,57 (1H, с), 3,42-3,35 (5H, м), 2,78 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,43 (9H, с),

Таблица 1-14

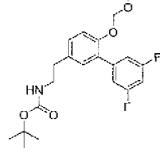
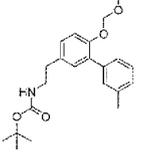
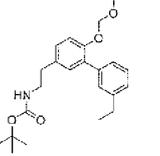
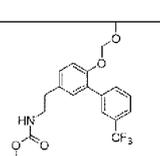
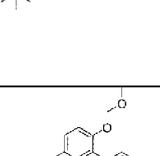
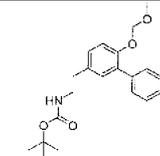
REX	STR	RPгop	Данные
86		23	NMR2(500 МГц); 7,19-7,10 (3H, м), 7,10-7,02 (2H, м), 6,82-6,73 (1H, м), 5,13 (2H, с), 4,56 (1H, с), 3,43-3,35 (5H, м), 2,78 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,43 (9H, с),
87		23	NMR2(500 МГц); 7,35-7,24 (3H, м), 7,18-7,07 (4H, м), 5,08 (2H, с), 4,56 (1H, с), 3,45-3,28 (5H, м), 2,78 (2H, т, J=7,0 Гц), 2,40 (3H, с), 1,43 (9H, с),
88		23	NMR2(500 МГц); 7,36-7,29 (3H, м), 7,21-7,06 (4H, м), 5,08 (2H, с), 4,56 (1H, с), 3,46-3,30 (5H, м), 2,78 (2H, т, J=7,1 Гц), 2,70 (2H, кв, J=7,6 Гц), 1,43 (9H, с), 1,28 (3H, т, J=7,6 Гц),
89		23	NMR2(500 МГц); 7,81-7,76 (1H, м), 7,73-7,67 (1H, м), 7,63-7,56 (1H, м), 7,56-7,49 (1H, м), 7,18-7,12 (3H, м), 5,11 (2H, с), 4,57 (1H, с), 3,46-3,30 (5H, м), 2,80 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,43 (9H, с),
90		90	NMR2(500 МГц); 7,83 (1H, т, J=1,7 Гц), 7,74 (1H, дт, J=7,9, 1,5 Гц), 7,61 (1H, дт, J=1,1, 1,4 Гц), 7,51 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,19-7,15 (2H, м), 7,12 (1H, с), 5,13 (2H, с), 4,57 (1H, с), 3,41-3,34 (5H, м), 2,79 (2H, т, J=7,1 Гц), 1,43 (9H, с),

Таблица 1-15

REX	STR	RPгop	Данные
91		23	NMR2(500 МГц); 7,72-7,67 (2H, м), 7,66-7,60 (2H, м), 7,17 (2H, д, J=1,3 Гц), 7,13 (1H, с), 5,12 (2H, с), 4,56 (1H, с), 3,44-3,32 (5H, м), 2,79 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,43 (9H, с),

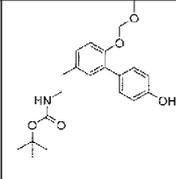
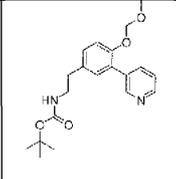
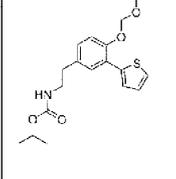
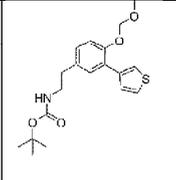
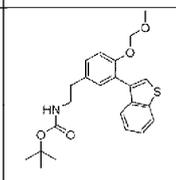
92		23	NMR2(500 МГц); 7,43-7,37 (2H, м), 7,16-7,04 (3H, м), 6,91-6,84 (2H, м), 5,23 (1H, с), 5,08 (2H, с), 4,59 (1H, с), 3,46-3,29 (5H, м), 2,77 (2H, т, J=7,1 Гц), 1,44 (9H, с),
93		23	NMR2(500 МГц); 8,79-8,75 (1H, м), 8,59-8,54 (1H, м), 7,86-7,81 (1H, м), 7,37-7,31 (1H, м), 7,21-7,13 (3H, м), 5,13 (2H, с), 4,57 (1H, с), 3,43-3,34 (5H, м), 2,80 (2H, т, J=7,1 Гц), 1,43 (9H, с),
94		81	NMR2(400 МГц); 7,51-7,43 (2H, м), 7,34 (1H, дд, J=5,1, 1,1 Гц), 7,17-7,02 (3H, м), 5,25 (2H, с), 4,56 (1H, с), 3,50 (3H, с), 3,43-3,31 (2H, м), 2,78 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,44 (9H, с),
95		23	NMR2(500 МГц); 7,57 (1H, дд, J=3,1, 1,3 Гц), 7,42 (1H, дд, J=5,0, 1,3 Гц), 7,34 (1H, дд, J=5,0, 3,0 Гц), 7,32-7,28 (1H, м), 7,14 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,07 (1H, дд, J=8,4, 2,3 Гц), 5,17 (2H, с), 4,56 (1H, с), 3,44 (3H, с), 3,39-3,36 (2H, м), 2,78 (2H, т, J=6,9 Гц), 1,43 (9H, с),

Таблица 1-16

REX	STR	RПрор	Данные
96		23	NMR2(500 МГц); 7,94-7,87 (1H, м), 7,68-7,60 (1H, м), 7,41 (1H, с), 7,39-7,31 (2H, м), 7,24-7,17 (3H, м), 5,03 (2H, с), 4,58 (1H, с), 3,43-3,34 (2H, м), 3,31 (3H, с), 2,80 (2H, т, J=6,9 Гц), 1,43 (9H, с),

97		80	NMR2(500 МГц); 7,25-7,10 (6H, м), 6,98 (1H, с), 5,03 (2H, с), 4,55 (1H, с), 3,39-3,33 (2H, м), 3,31 (3H, с), 2,76 (2H, т, J=7,0 Гц), 2,17 (3H, с), 1,43 (9H, с),
98		80	NMR2(500 МГц); 7,37-7,28 (1H, м), 7,23 (1H, дд, J=7,4, 1,7 Гц), 7,19-6,94 (5H, м), 5,05 (2H, с), 4,59 (1H, с), 3,77 (3H, с), 3,44- 3,31 (5H, м), 2,77 (2H, т, J=6,9 Гц), 1,43 (9H, с),
99		80	NMR2(500 МГц); 7,34-7,26 (1H, м), 7,20-7,13 (2H, м), 7,07 (1H, с), 6,97-6,84 (2H, м), 5,10 (2H, с), 4,57 (1H, с), 3,43-3,30 (5H, м), 2,78 (2H, т, J=6,9 Гц), 1,43 (9H, с),
100		100	NMR2(500 МГц); 8,61-8,55 (1H, м), 8,45-8,41 (1H, м), 7,64-7,57 (1H, м), 7,21-7,16 (2H, м), 7,15 (1H, с), 5,15 (2H, с), 4,57 (1H, с), 3,42-3,36 (5H, м), 2,80 (2H, т, J=7,1 Гц), 1,43 (9H, с),

Таблица 1-17

REX	STR	RPgor	Данные
101		23	NMR2(500 МГц); 8,95 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,83 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,13 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,26-7,18 (2H, м), 7,14 (1H, с), 5,16 (2H, с), 4,58 (1H, с), 3,43-3,34 (5H, м), 2,81 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,43 (9H, с),
102		23	NMR2(500 МГц); 8,58 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,41-8,37 (1H, м), 7,64-7,60 (1H, м), 7,20-7,11 (3H, м), 5,12 (2H, с), 4,58 (1H, с), 3,43-3,34 (5H, м), 2,79 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,39 (3H, с), 1,43 (9H, с),

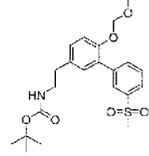
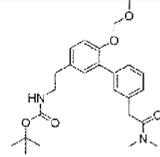
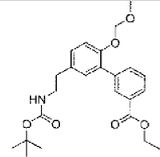
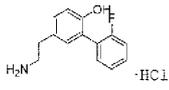
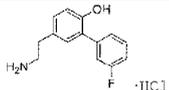
103		23	NMR2(500 МГц); 8,14-8,10 (1H, м), 7,93-7,87 (1H, м), 7,84-7,79 (1H, м), 7,61 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,21-7,14 (3H, м), 5,13 (2H, с), 4,58 (1H, с), 3,42-3,33 (5H, м), 3,09 (3H, с), 2,80 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,43 (9H, с),
104		23	NMR2(500 МГц); 7,43-7,33 (3H, м), 7,27-7,21 (1H, м), 7,16-7,08 (3H, м), 5,08 (2H, с), 4,57 (1H, с), 3,77 (2H, с), 3,42-3,33 (5H, м), 3,03 (3H, с), 2,97 (3H, с), 2,78 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,43 (9H, с),
105		23	NMR2(500 МГц); 8,22-8,17 (1H, м), 8,04-7,98 (1H, м), 7,74-7,68 (1H, м), 7,48 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,19-7,11 (3H, м), 5,11 (2H, с), 4,57 (1H, с), 4,40 (2H, кв, J=7,1 Гц), 3,42-3,33 (5H, м), 2,80 (2H, 1, J=7,0 Гц), 1,43 (9H, с), 1,40 (3H, т, J=7,1 Гц),

Таблица 1-18

REX	STR	RProp	Данные
106		106	NMR1(500 МГц); 9,54 (1H, с), 7,94 (3H, с), 7,42-7,34 (2H, м), 7,27-7,18 (2H, м), 7,10 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 7,05 (1H, д, J=2,2 Гц), 6,91 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,05-2,95 (2H, м), 2,84-2,77 (2H, м),
107		106	NMR1 (500 МГц); 9,66 (1H, с), 7,82 (3H, с), 7,48-7,35 (3H, м), 7,19 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,17-7,10 (1H, м), 7,07 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 6,93 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,07-2,99 (2H, м), 2,80 (2H, т, J=7,8 Гц),

108		106	NMR1(500 МГц); 9,46 (1H, с), 7,85 (3H, с), 7,54-7,46 (1H, м), 7,39-7,29 (3H, м), 7,09 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 6,97 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,8 9 (1H, д, J=8,3 Гц), 3,03-2,98 (2H, м), 2,82-2,76 (2H, м),
109		109	NMR1(500 МГц); 9,72 (1H, с), 7,96 (3H, с), 7,62 (1H, т, J=1,9 Гц), 7,58-7,51 (1H, м), 7,44 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,41-7,34 (1H, м), 7,19 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,08 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 6,95 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,03 (2H, с), 2,86-2,80 (2H, м),
110		106	NMR1(500 МГц); 9,63 (1H, с), 7,86 (3H, с), 7,62-7,56 (2H, м), 7,49-7,42 (2H, м), 7,15 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,06 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 6,92 (1H, д, J=8,3 Гц), 3,07-2,97 (2H, м), 2,80 (2H, т, J=8,2 Гц),
111		109	NMR1(500 МГц); 9,70 (1H, с), 8,01 (3H, с), 7,31-7,19 (3H, м), 7,12 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 7,09 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,93 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,05-2,96 (2H, м), 2,84-2,79 (2H, м),

Таблица 1-19

REX	STR	RProp	Данные
112		106	NMR1(500 МГц); 9,72 (1H, с), 8,04 (3H, с), 7,45-7,35 (1H, м), 7,28-7,17 (2H, м), 7,14 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 7,09 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,95 (1H, д, J=8,3 Гц), 3,05-2,95 (2H, м), 2,86-2,80 (2H, м),
113		109	NMR1(500 МГц); 9,89 (1H, с), 8,02 (3H, с), 7,35-7,09 (5H, м), 6,97 (1H, д,

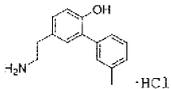
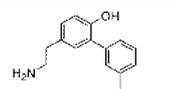
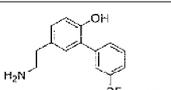
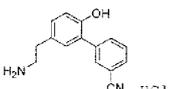
			J=8,3 Гц), 3,09-2,98 (2H, м), 2,83 (2H, т, J=7,7 Гц),
114		109	NMR1(500 МГц); 9,47 (1H, с), 7,96 (3H, с), 7,37-7,32 (2H, м), 7,31-7,24 (1H, м), 7,14-7,07 (2H, м), 7,03 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 6,92 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,06-2,96 (2H, м), 2,85-2,79 (2H, м), 2,35 (3H, с),
115		109	NMR1(500 МГц); 9,46 (1H, с), 7,92 (3H, с), 7,41-7,34 (2H, м), 7,34-7,27 (1H, м), 7,17-7,11 (2H, м), 7,04 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 6,91 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,07-2,97 (2H, м), 2,85-2,78 (2H, м), 2,65 (2H, кв, J=7,6 Гц), 1,22 (3H, т, J=7,6 Гц),
116		109	NMR1(500 МГц); 9,79 (1H, с), 7,98 (3H, с), 7,92-7,84 (2H, м), 7,70-7,62 (2H, м), 7,23 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,11 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,98 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,09-2,99 (2H, м), 2,84 (2H, т, J=7,7 Гц),
117		117	NMR1(500 МГц); 9,81 (1H, с), 7,99 (1H, т, J=1,8 Гц), 7,97-7,88 (4H, м), 7,77 (1H, дт, J=7,7, 1,4 Гц), 7,62 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,24 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,11 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 6,96 (1H, д, J=8,3 Гц), 3,09-2,98 (2H, м), 2,86-2,79 (2H, м),

Таблица 1-20

REX	STR	RPгop	Данные
118		109	NMR1(500 МГц); 9,86 (1H, c), 7,94 (3H, c), 7,87 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,78 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,22 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,12 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 6,96 (1H, д, J=8,3 Гц), 3,08-2,97 (2H, м), 2,82 (2H, т, J=7,7 Гц),
119		109	NMR1(500 МГц); 9,42 (1H, c), 9,35 (1H, c), 7,91 (3H, c), 7,40-7,31 (2H, м), 7,07 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,96 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 6,87 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,82-6,75 (2H, м), 3,05-2,95 (2H, м), 2,82-2,75 (2H, м),
120		109	NMR1(500 МГц); 10,29 (1H, c), 9,10-9,06 (1H, in), 8,82-8,77 (1H, м), 8,72-8,66 (1H, м), 8,08 (3H, c), 8,04-7,97 (1H, м), 7,40 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,21 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 7,05 (1H, д, J=8,3 Гц), 3,09-2,99 (2H, м), 2,90-2,83 (2H, м),
121		109	NMR1(500 МГц); 10,23-10,19 (1H, м), 8,06 (3H, c), 7,60 (1H, дд, J=3,7, 1,2 Гц), 7,53-7,47 (2H, м), 7,10 (1H, дд, J=5,2, 3,6 Гц), 7,06-6,93 (2H, м), 3,07-2,97 (2H, м), 2,87-2,80 (2H, м),
122		109	NMR1(500 МГц); 9,76 (1H, c), 7,94 (3H, c), 7,83 (1H, дд, J=2,7, 1,6 Гц), 7,58-7,52 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=2,2 Гц), 6,99 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 6,91 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,07-2,97 (2H, м), 2,84-2,78 (2H, м),
123		106	NMR1(500 МГц); 9,53 (1H, c), 8,05-7,99 (1H, м), 7,86 (3H, c), 7,66 (1H, c), 7,65-7,58 (1H, м), 7,42-7,32 (2H, м), 7,18 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,14 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 6,98 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,08-2,99 (2H, м), 2,86-2,79 (2H, м),

Таблица 1-21

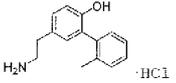
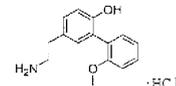
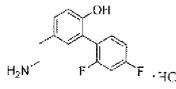
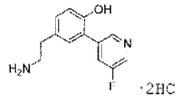
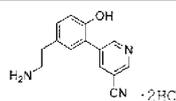
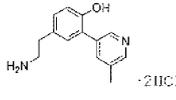
REX	STR	RProp	Данные
124		106	NMR1(500 МГц); 9,34 (1H, с), 7,93 (3H, 3), 7,25-7,16 (3H, м), 7,14- 7,08 (1H, м), 7,05 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 6,93-6,86 (2H, м), 3,05-2,95 (2H, м), 2,83-2,76 (2H, м), 2,12 (3H, с),
125		106	NMR1(400 МГц); 9,10 (1H, с), 7,97 (3H, с), 7,35-7,26 (1H, м), 7,15 (1H, дд, J=7,4, 1,8 Гц), 7,08- 6,89 (4H, м), 6,84 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,70 (3H, с), 3,03-2,91 (2H, м), 2,82-2,74 (2H, м),
126		106	NMR1(500 МГц); 9,60 (1H, с), 7,97 (3H, с), 7,46-7,37 (1H, м), 7,30- 7,22 (1H, м), 7,17-7,08 (2H, м), 7,06-7,02 (1H, м), 6,91 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,05-2,95 (2H, м), 2,84-2,77 (2H, м),
127		127	NMR1(500 МГц); 10,03 (1H, с), 8,75- 8,70 (1H, м), 8,60-8,54 (1H, м), 8,04- 7,97 (4H, м), 7,32 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 7,00 (1H, д, J=8,3 Гц), 3,09-2,99 (2H, м), 2,88- 2,81 (2H, м),
128		106	NMR1(500 МГц); 10,11 (1H, с), 9,09 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,96 (1H, 'д, J=2,1 Гц), 8,50 (1H, т, J=2,1 Гц), 8,10 (3H, с), 7,33 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,16 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 7,02 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,09-2,99 (2H, м), 2,90-2,82 (2H, м),
129		106	NMR1(500 МГц); 10,40 (1H, с), 8,98- 8,94 (1H, м), 8,72 (1H, с), 8,64 (1H, с), 8,20 (3H, с), 7,43 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,21 (1H, дд, J=8,4, 2,2 Гц), 7,09 (1H, д, J=8,3 Гц), 3,09-2,99 (2H, м), 2,92- 2,85 (2H, м), 2,54 (3H, с),

Таблица 1-22

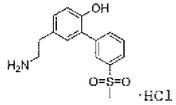
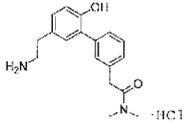
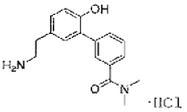
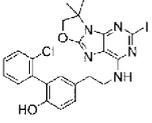
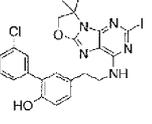
REX	STR	RProp	Данные
130		106	NMR1(500 МГц) ; 9,80 (1H, с), 8,09 (1H, т, J=1,9 Гц), 7,98-7,81 (5H, м), 7,69 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,24 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,12 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 6,97 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,25 (3H, с), 3,09-2,98 (2H, м), 2,87-2,80 (2H, м),
131		109	NMR1(500 МГц); 9,50 (1H, с), 7,94 (3H, с), 7,44-7,38 (2H, м), 7,32 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,18-7,12 (1H, м), 7,11 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,04 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 6,91 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,72 (2H, с), 3,05-2,95 (5H, м), 2,85-2,78 (5H, м),
132		132	NMR1 (500 МГц) ; 9,66 (1H, с), 8,04 (3H, с), 7,66-7,61 (1H, м), 7,59- 7,55 (1H, м), 7,46 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,35-7,29 (1H, м), 7,18 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,07 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 6,95 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,05-2,92 (8H, м), 2,87-2,80 (2H, м),
133		37	NMR1 (500 МГц) ; 9,35 (1H, с), 7,70 (1H, с), 7,58-7,51 (1H, м), 7,44- 7,37 (2H, м), 7,36-7,29 (1H, м), 7,14 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 7,00 (1H, с), 6,89 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,97-3,52 (2H, м), 2,84 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,67 (6H, с),
134		37	NMR1 (500 МГц) ; 9,51 (1H, с), 7,67 (1H, с), 7,59-7,55 (1H, м), 7,53- 7,46 (1H, м), 7,42 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,38-7,32 (1H, м), 7,17 (1H, с), 7,06 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,87 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,94-3,48 (2H, м), 2,80 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,61 (6H, с),

Таблица 1-23

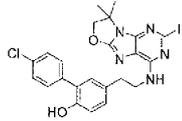
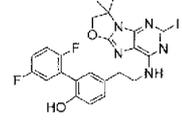
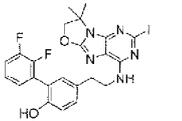
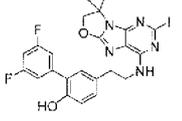
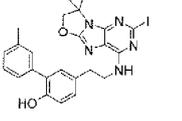
REX	STR	RПрор	Данные
135		37	NMR1(500 МГц); 9,47 (1H, с), 7,67 (1H, с), 7,59-7,53 (2H, м), 7,47-7,41 (2H, м), 7,15 (1H, с), 7,05 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 6,86 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,86 (2H, с), 3,92-3,50 (2H, м), 2,79 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,61 (6H, с),
136		37	NMR1(500 МГц); 9,49 (1H, с), 7,65 (1H, с), 7,30-7,02 (5H, м), 6,86 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,84 (2H, с), 3,89-3,47 (2H, м), 2,78 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,60 (6H, с),
137		37	NMR1(500 МГц); 9,50 (1H, с), 7,66 (1H, с), 7,43-7,33 (1H, м), 7,26-7,18 (1H, м), 7,17-7,09 (2H, м), 7,08-7,04 (1H, м), 6,86 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,91-3,47 (2H, м), 2,79 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,60 (6H, с),
138		46	NMR1(500 МГц); 9,66 (1H, с), 7,66 (1H, с), 7,27-7,05 (5H, м), 6,87 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,84 (2H, с), 3,91-3,48 (2H, м), 2,79 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,60 (6H, с),
139		46	NMR1(500 МГц); 9,27 (1H, с), 7,66 (1H, с), 7,34-7,29 (2H, м), 7,26 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,13-7,07 (2H, м), 7,02 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,84 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,93-3,47 (2H, м), 2,79 (2H, т, J=7,4 Гц), 2,34 (3H, с), 1,61 (6H, с),

Таблица 1-24

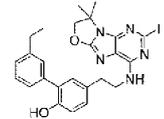
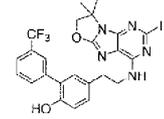
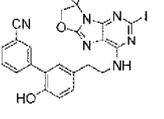
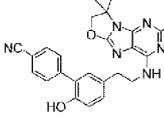
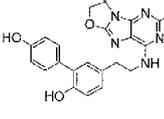
REX	STR	RProp	Данные
140		46	NMR1(500 МГц); 9,27 (1H, с), 7,66 (1H, с), 7,36-7,31 (2H, м), 7,28 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,16-7,1С (2H, м), 7,02 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 6,84 (1H, д, 3=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,91-3,49 (2H, м), 2,79 (2H, т, J=7,4 Гц), 2,64 (2H, кв, J=7,6 Гц), 1,61 (6H, с), 1,21 (3H, т, J=7,6 Гц),
141		37	NMR1(500 МГц); 9,58 (1H, с), 7,86 (1H, с), 7,84-7,79 (1H, м), 7,69-7,61 (3H, м), 7,20 (1H, с), 7,08 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,88 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,84 (2H, с), 3,91-3,51 (2H, м), 2,81 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,60 (6H, с),
142		142	NMR1(500 МГц); 9,62 (1H, с), 7,95 (1H, с), 7,88 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,75 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,67 (1H, с), 7,60 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,22 (1H, с), 7,08 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,88 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,92-3,51 (2H, м), 2,80 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,60 (6H, с),
143		37	NMR1(500 МГц); 9,66 (1H, с), 7,84 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,75 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,67 (1H, с), 7,21 (1H, с), 7,10 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,88 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,90-3,47 (2H, м), 2,80 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,60 (6H, с),
144		37	NMR1(500 МГц); 9,35 (1H, с), 9,16 (1H, с), 7,64 (1H, с), 7,36-7,30 (2H, м), 7,05 (1H, с), 6,95 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 6,83-6,74 (3H, м), 4,85 (2H, с), 3,89-3,45 (2H, м), 2,77 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,60 (6H, с),

Таблица 1-25

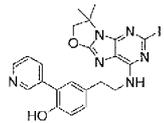
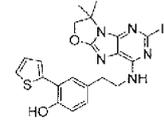
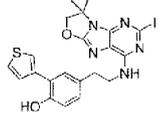
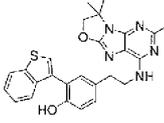
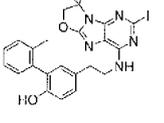
REX	STR	RПрор	Данные
145		37	NMR1(500 МГц); 9,56 (1H, с), 8,69 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,48 (1H, дд, J=4,8, 1,7 Гц), 7,91 (1H, дт, J=7,9, 2,0 Гц), 7,67 (1H, с), 7,41 (1H, дд, J=7,9, 4,8 Гц), 7,18 (1H, с), 7,08 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,88 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,91-3,48 (2H, м), 2,81 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,60 (6H, с),
146		146	NMR1(500 МГц); 9,96 (1H, с), 7,67 (1H, с), 7,56 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,48 (2H, д, J=5,1 Гц), 7,11-7,08 (1H, м), 7,00 (1H, дд, J=8,2, 2,1 Гц), 6,86 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,90-3,50 (2H, м), 2,80 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,61 (6H, с),
147		146	NMR1(500 МГц); 9,57 (1H, с), 7,79-7,75 (1H, м), 7,66 (1H, с), 7,56-7,49 (2H, м), 7,37 (1H, с), 6,98 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,84 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,93-3,47 (2H, м), 2,79 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,60 (6H, с),
148		46	NMR1(500 МГц); 9,36 (1H, с), 8,03-7,98 (1H, м), 7,67 (1H, с), 7,63-7,55 (2H, м), 7,40-7,30 (2H, м), 7,17-7,09 (2H, м), 6,92 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,91-3,47 (2H, м), 2,81 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,60 (6H, с),
149		46	NMR1(500 МГц); 9,15 (1H, с), 7,62 (1H, с), 7,23-7,13 (3H, м), 7,08-7,01 (2H, м), 6,86 (1H, с), 6,81 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,91-3,47 (2H, м), 2,77 (2H, т, J=7,5 Гц), 2,08 (3H, с), 1,60 (6H, с),

Таблица 1-26

REX	STR	RProp	Данные
150		46	NMR1(500 МГц); 8,91 (1H, с), 7,63 (1H, с), 7,32-7,25 (1H, м), 7,11 (1H, дд, J=7,5, 1,8 Гц), 7,05- 6,97 (2H, м), 6,97-6,91 (2H, м), 6,78 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,85-3,46 (2H, м), 3,69 (3H, с), 2,75 (2H, т, J=7,6 Гц), 1,60 (6H, с),
151		46	NMR1(500 МГц); 9,40 (1H, с), 7,66 (1H, с), 7,41-7,32 (1H, м), 7,28- 7,20 (1H, м), 7,14-7,06 (2H, м), 7,02 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,84 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,90-3,47 (2H, м), 2,78 (2H, т, J=7,5 Гц), 1,60 (6H, с),
152		152	NMR1(500 МГц); 9,74 (1H, с), 8,60 (1H, т, J=1,8 Гц), 8,49 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,87-7,80 (1H, м), 7,67 (1H, с), 7,24 (1H, с), 7,12 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,90 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,93-3,50 (2H, м), 2,81 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,60 (6H, с),
153		146	NMR1(500 МГц); 9,84 (1H, с), 9,01 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,93 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,41 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,68 (1H, с), 7,29 (1H, с), 7,14 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,91 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,91-3,50 (2H, м), 2,81 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,60 (6H, с),
154		37	NMR1(500 МГц); 9,84 (1H, с), 9,06-8,98 (1H, м), 8,95-8,91 (1H, м), 8,44-8,39 (1H, м), 7,96-7,90 (1H, м), 7,29 (1H, с), 7,17-7,11 (1H, м), 6,91 (1H, д, J=8,3 Гц), 3,84 (2H, с), 3,80-3,53 (2H, м), 2,83 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,65 (6H, с),

Таблица 1-27

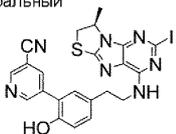
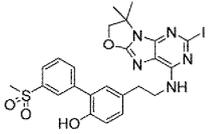
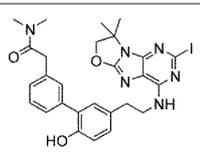
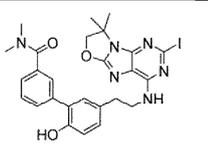
REX	STR	RProp	Данные
155	хиральный 	146	NMR1(500 МГц); 9,84 (1H, с), 9,01 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,93 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,41 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,96-7,92 (1H, м), 7,29 (1H, с), 7,14 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,91 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,84-4,76 (1H, м), 4,14 (1H, дд, J=11,2, 7,2 Гц), 4,01-3,53 (3H, м), 2,83 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,51 (3H, д, J=6,3 Гц),
156		37	NMR1(500 МГц); 9,62 (1H, с), 8,08 (1H, т, J=1,8 Гц), 7,90-7,82 (2H, м), 7,71-7,64 (2H, м), 7,22 (1H, с), 7,10 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,89 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,90-3,50 (2H, м), 3,24 (3H, с), 2,81 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,60 (6H, с),
157		37	NMR1(500 МГц); 9,32 (1H, с), 7,66 (1H, с), 7,41-7,35 (2H, м), 7,30 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,16-7,09 (2H, м), 7,02 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,84 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,71 (2H, с), 3,87-3,48 (2H, м), 3,02 (3H, с), 2,83 (3H, с), 2,78 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,60 (6H, с),
158		37	NMR1(500 МГц); 9,43 (1H, с), 7,67 (1H, с), 7,61-7,56 (1H, м), 7,56-7,52 (1H, м), 7,44 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,33-7,28 (1H, м), 7,17 (1H, с), 7,04 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,86 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85 (2H, с), 3,91-3,48 (2H, м), 2,99 (3H, с), 2,95 (3H, с), 2,79 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,60 (6H, с),

Таблица 1-28

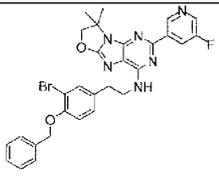
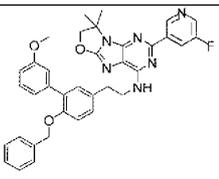
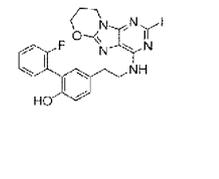
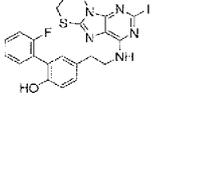
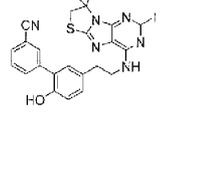
REX	STR	RProp	Данные
159		159	NMR1(500 МГц); 9,34 (1H, с), 8,63 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,38-8,32 (1H, м), 7,55-7,51 (2H, м), 7,47-7,37 (4H, м), 7,36-7,29 (1H, м), 7,22 (1H, дд, J=8,4, 2,1 Гц), 7,08 (1H, д, J=8,4 Гц), 5,13 (2H, с), 4,91 (2H, с), 3,77 (2H, с), 2,92-2,86 (2H, м), 1,71 (6H, с),
160		160	NMR1(500 МГц); 9,33 (1H, с), 8,62 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,37-8,31 (1H, м), 7,55 (1H, с), 7,39-7,20 (8H, м), 7,12-6,98 (3H, м), 6,84 (1H, дд, J=8,2, 2,6 Гц), 5,04 (2H, с), 4,91 (2H, с), 3,81 (2H, с), 3,69 (3H, с), 2,94 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,70 (6H, с),
161		37	NMR2 (500 МГц); 7,36-7,29 (2H, м), 7,22-7,05 (4H, м), 6,90 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,45 (1H, с), 5,66 (1H, с), 4,53-4,46 (2H, м), 4,16-4,08 (2H, м), 3,80 (2H, с), 2,86 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,31-2,22 (2H, м),
162		37	NMR1(500 МГц); 9,35 (1H, с), 7,97 (1H, т, J=5,9 Гц), 7,40-7,33 (1H, м), 7,30 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,25-7,16 (2H, м), 7,11-6,99 (2H, м), 6,84 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,11-4,07 (2H, м), 3,98-3,51 (2H, м), 3,30-3,25 (2H, м), 2,81-2,78 (2H, м), 2,29-2,24 (2H, м),
163		46	NMR1(500 МГц); 9,64 (1H, с), 7,99-7,91 (2H, м), 7,86 (1H, дт, J=8,0, 1,4 Гц), 7,75 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,60 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,21 (1H, с), 7,08 (1H, дд, J=8,4, 2,1 Гц), 6,88 (1H, д, J=8,0 Гц), 3,84 (2H, с), 3,58 (2H, с), 2,81 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,64 (6H, с),

Таблица 1-29

REX	STR	RProp	Данные
164	хиральный 	46	NMR1(500 МГц); 9,62 (1H, с), 7,98-7,91 (2H, м), 7,86 (1H, дт, J=8,1, 1,4 Гц), 7,75 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,60 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,20 (1H, с), 7,08 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,88 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85-4,75 (1H, м), 4,15 (1H, дд, J=11,3, 7,2 Гц), 4,00-3,52 (3H, м), 2,81 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,51 (3H, д, J=6,4 Гц),

165		60	NMR1(500 МГц); 9,51 (1H, c), 8,50 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,31 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,74-7,61 (2H, м), 7,16 (1H, c), 7,07 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,87 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,85 (2H, c), 3,89- 3,50 (2H, м), 2,80 (2H, т, J=7,3 Гц), 2,33 (3H, c), 1,60 (6H, c),
166		46	NMR1(500 МГц); 9,51 (1H, c), 8,52-8,48 (1H, м), 8,33-8,29 (1H, м), 7,94-7,91 (1H, м), 7,68 (1H, c), 7,15 (1H, c), 7,07 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,87 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,84 (2H, c), 3,57 (2H, c), 2,81 (2H, т, J=7,3 Гц), 2,34 (3H, c), 1,66 (6H, c),
167	хиральный 	46	NMR1(500 МГц); 9,51 (1H, c), 8,51 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,31 (1H, c), 7,93 (1H, c), 7,68 (1H, c), 7,15 (1H, c), 7,07 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,87 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,85-4,75 (1H, м), 4,23-4,11 (1H, м), 3,98-3,51 (3H, м), 2,81 (2H, т, J=7,1 Гц), 2,34 (3H, c), 1,52 (3H, д, J=6,3 Гц),

Пример 1.

Синтез 4-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]-2-фенилфенола.

В атмосфере азота смесь 4-[2-[(2-йод-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-ил)амино]этил]-2-фенилфенола (60,0 мг), 5-фторпиридин-3-бороновой кислоты (24,1 мг), Pd(dppf)Cl₂·DCM (9,3 мг), K₃PO₄ (48,3 мг) и смеси ДМЕ/вода (4/1) (2 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/АсОEt). Продукт промывали смесью гексан/АсОEt и получали искомое соединение (39,0 мг).

Пример 2.

Синтез 2-(2-фторфенил)-4-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]фенола.

В атмосфере азота смесь 2-(2-фторфенил)-4-[2-[(2-йод-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-ил)амино]этил]фенола (60,0 мг), 5-фторпиридин-3-бороновой кислоты (23,3 мг), Pd(dppf)Cl₂·DCM (9,0 мг), K₃PO₄ (46,7 мг) и смеси ДМЕ/вода (4/1) (2 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/АсОEt). Продукт промывали смесью гексан/АсОEt и получали искомое соединение (36,0 мг).

Пример 13.

Синтез 4-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]-2-(3-метоксифенил)фенола.

К раствору 2-(5-фторпиридин-3-ил)-N-[2-[3-(3-метоксифенил)-4-фенилметоксифенил]этил]-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-амин (102 мг) в THF/EtOH (2 мл) добавляли гидроксид палладия на угле (102 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере водорода. К ней добавляли АсОН (0,5 мл) и смесь дополнительно перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/АсОEt). Продукт кристаллизовали из смеси EtOH/вода и получали искомое соединение (52,1 мг).

Пример 17.

Синтез 3-[5-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]-2-гидроксифенил]бензонитрила.

Смесь 3-[2-гидрокси-5-[2-[(2-йод-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-ил)амино]этил]фенил]бензонитрила (244 мг), 5-фторпиридин-3-бороновой кислоты (93 мг),

Pd(dppf)Cl₂·DCM (18,0 мг), K₃PO₄ (188 мг) и смеси 1,4-диоксан/вода (4/1) (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/АсОEt). Продукт промывали смесью гексан/АсОEt и получали искомое соединение (197 мг).

Пример 19.

Синтез 4-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]-2-(4-гидроксифенил)фенола.

Смесь 2-(4-гидроксифенил)-4-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]фенола (70,0 мг), 5-фторпиридин-3-бороновой кислоты (27,2 мг), Pd(dppf)Cl₂·DCM (5,3 мг), K₃PO₄ (54,7 мг) и смеси 1,4-диоксан/вода (4/1) (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере азота. К ней добавляли воду и N-ацетил-L-цистеин (21,0 мг), смеси давали охладиться до комнатной температуры и твердый осадок собирали фильтрованием и получали искомое соединение (58,2 мг).

Пример 32.

Синтез 4-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]-2-пиридин-3-илфенола.

Смесь 4-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]-2-пиридин-3-илфенола (88,8 мг), 5-фторпиридин-3-бороновой кислоты (35,5 мг), Pd(dppf)Cl₂·DCM (6,9 мг), K₃PO₄ (71,4 мг) и смеси 1,4-диоксан/вода (4/1) (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/АсОEt/MeOH). Продукт промывали смесью EtOH/вода и затем растворяли в DME, к нему добавляли содержащий 2,4,6-меркаптотриазин силикагель и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Нерастворимое вещество удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали. Остаток промывали гексаном и получали искомое соединение (2,2 мг).

Пример 43.

Синтез 2-(5-фторпиридин-3-ил)-4-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]фенола.

Смесь 2-(5-фторпиридин-3-ил)-4-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]фенол (82,6 мг), 5-фторпиридин-3-бороновой кислоты (32,0 мг), Pd(dppf)Cl₂·DCM (6,2 мг), K₃PO₄ (64,2 мг) и 1,4-диоксан/вода (4/1) (1,5 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/АсОEt). Продукт промывали смесью гексан/АсОEt и получали искомое соединение (62,9 мг).

Пример 46.

Синтез 5-[4-[2-(4-гидрокси-3-фенилфенил)этиламино]-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-2-ил]пиридин-3-карбонитрила.

В атмосфере азота смесь 4-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]-2-фенилфенола (84,0 мг), 5-цианопиридин-3-бороновой кислоты (35,3 мг), Pd(dppf)Cl₂·DCM (13,0 мг), K₃PO₄ (67,6 мг) и смеси DME/вода (4/1) (3 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Продукт промывали смесью MeOH/АсОEt и получали искомое соединение (44,6 мг).

Пример 62.

Синтез 3-[5-[2-[[2-[5-(дифторметил)пиридин-3-ил]-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]-2-гидроксифенил]бензонитрила.

Смесь 5-дифторметилпиридин-3-бромида (56,5 мг), биспинаколдиборана (83,0 мг), Pd(dppf)Cl₂·DCM (29,6 мг), АсОК (71,1 мг) и 1,4-диоксана (4 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем к ней добавляли 3-[2-гидрокси-5-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]фенил]бензонитрил (100 мг), Pd(dppf)Cl₂·DCM (14,8 мг), K₃PO₄ (77,0 мг) и воду (1 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/АсОEt). Продукт промывали смесью DCM/гексан и получали искомое соединение (63,2 мг).

Пример 121.

Синтез 2-циклогексил-N-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-амина.

К раствору 2-(циклогексен-1-ил)-N-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-амина (30 мг) в смеси THF/EtOH (1/1) (2 мл) добавляли гидроксид палладия на угле (15 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/АсОEt). Продукт промывали смесью гексан/АсОEt и получали искомое соединение (21 мг).

Пример 127.

Синтез 2-бром-4-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]фенола.

К раствору 4-[2-[[2-(5-фторпиридин-3-ил)-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-ил]амино]этил]фенола (388 мг) в DMF (10 мл) добавляли NBS (181 мг) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем к ней порциями добавляли NBS (57 мг) и смесь перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью AcOEt. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) и получали искомое соединение (155 мг).

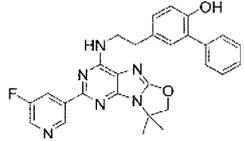
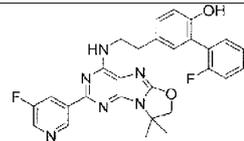
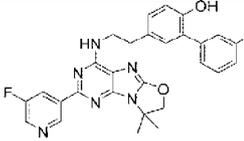
Пример 139.

Синтез N-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]-8,8-диметил-2-[5-(метиламино)пиридин-3-ил]-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-4-амин.

К суспензии трет-бутил-N-[5-[4-[2-(1Н-индол-3-ил)этиламино]-8,8-диметил-7Н-пурино[8,9-б][1,3]оксазол-2-ил]пиридин-3-ил]-N-метилкарбамата (55 мг) в MeCN (3 мл) добавляли йодид натрия (74,3 мг) и триметилсилилхлорид (0,051 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью AcOEt. Органический слой промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали. К остатку добавляли MeCN (3 мл), к нему добавляли карбонат серебра (54,7 мг) при 0°C и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Нерастворимое вещество отфильтровывали, фильтрат концентрировали и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt). Полученное твердое вещество промывали смесью DCM/гексан и получали искомое соединение (13,7 мг).

Соединения примеров 3-12, 14-16, 18, 20-31, 33-42, 44-45, 47-61, 63-120, 122-126, 128-138 и 140-146 получали таким же образом, как в примерах 1, 2, 13, 17, 19, 32, 43, 46, 62, 121, 127 и 139. Структурные формулы и физико-химические характеристики соединений примеров 1-146 приведены в табл. 2-1-2-34.

Таблица 2-1

EX	STR	Прог	Данные
1		1	NMR1(500 МГц); 9,35 (1H, с), 9,30 (1H, с), 8,63 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,39-8,32 (1H, м), 7,54 (1H, с), 7,51-7,46 (2H, м), 7,37-7,30 (2H, м), 7,29-7,22 (1H, м), 7,15 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,06 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 6,85 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,78 (2H, с), 2,89 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,71 (6H, с),
2		2	NMR1(500 МГц); 9,37-9,31 (2H, м), 8,62 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,38-8,31 (1H, м), 7,53 (1H, с), 7,39-7,31 (1H, м), 7,31-7,25 (1H, м), 7,21-7,10 (3H, м), 7,10-7,03 (1H, м), 6,84 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,77 (2H, с), 2,88 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,71 (6H, с),
3		1	NMR1(500 МГц); 9,46 (1H, с), 9,34 (1H, с), 8,62 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,37-8,31 (1H, м), 7,54 (1H, с), 7,40-7,25 (3H, м), 7,21-7,17 (1H, м), 7,13-7,05 (2H, in), 6,85 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,79 (2H, с), 2,89 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,71 (6H, с),

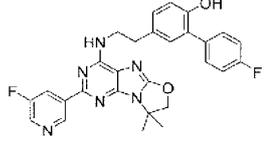
4		1	NMR1(500 МГц); 9,38 (1H, с), 9,35 (1H, с), 8,63 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,38-8,32 (1H, м), 7,56-7,49 (3H, м), 7,20-7,11 (3H, м), 7,06 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,85 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,78 (2H, с), 2,88 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,71 (6H, с),
---	---	---	---

Таблица 2-2

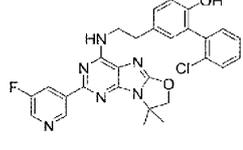
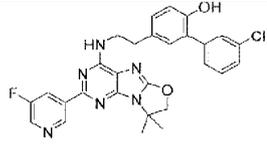
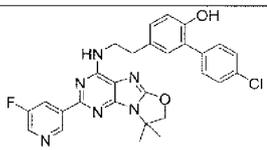
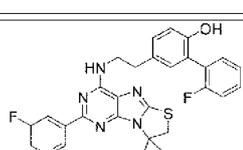
EX	STR	Проп	Данные
5		17	NMR1(500 МГц); 9,35-9,31 (1H, м), 9,27 (1H, с), 8,61 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,36-8,30 (1H, м), 7,51 (1H, с), 7,45 (1H, дд, J=7,4, 1,7 Гц), 7,35-7,20 (3H, м), 7,12 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 6,98 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,83 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,77 (2H, с), 2,91-2,84 (2H, м), 1,71 (6H, с),
6		17	NMR1(500 МГц); 9,47 (1H, с), 9,34 (1H, с), 8,62 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,39-8,30 (1H, м), 7,55-7,49 (2H, м), 7,44 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,39-7,30 (2H, м), 7,18 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,10 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,85 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,79 (2H, с), 2,89 (2H, т, J=7,1 Гц), 1,71 (6H, с),
7		17	NMR1(500 МГц); 9,43 (1H, с), 9,35 (1H, с), 8,63 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,35 (1H, д, J=9,7 Гц), 7,55-7,49 (3H, м), 7,41-7,35 (2H, м), 7,18 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,08 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,85 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,78 (2H, с), 2,89 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,71 (6H, с),
8		1	NMR1(500 МГц); 9,35 (1H, с), 9,33 (1H, с), 8,63 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,38-8,32 (1H, м), 7,81 (1H, с), 7,38-7,30 (1H, м), 7,27-7,23 (1H, м), 7,21-7,10 (3H, м), 7,07 (1H, с), 6,84 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,90 (2H, с), 3,78 (2H, с), 2,89 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,78 (6H, с),

Таблица 2-3

EX	STR	Гор	Данные
9		1	NMR1(500 МГц); 9,46 (1H, с), 9,35 (1H, с), 8,63 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,35 (1H, д, J=10,1 Гц), 7,82 (1H, с), 7,41-7,33 (1H, м), 7,33-7,25 (2H, м), 7,21-7,17 (1H, м), 7,13-7,05 (2H, м), 6,85 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,90 (2H, с), 3,80 (2H, с), 2,90 (2H, т, J=6,8 Гц), 1,77 (6H, с),
10		17	NMR1(500 МГц); 9,46 (1H, с), 9,33 (1H, с), 8,61 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,36-8,30 (1H, м), 7,53 (1H, с), 7,27-7,04 (5H, м), 6,85 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,90 (2H, с), 3,78 (2H, с), 2,88 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,71 (6H, с),
11		17	NMR1(500 МГц); 9,48 (1H, с), 9,33 (1H, с), 8,61 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,37-8,30 (1H, м), 7,53 (1H, с), 7,40-7,31 (1H, м), 7,20-7,05 (4H, м), 6,86 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,78 (2H, с), 2,89 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,71 (6H, с),
12		17	NMR1(500 МГц); 9,61 (1H, с), 9,32 (1H, с), 8,61 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,36-8,29 (1H, м), 7,53 (1H, с), 7,25-7,07 (5H, м), 6,85 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,90 (2H, с), 3,79 (2H, с), 2,89 (2H, т, J=7,1 Гц), 1,71 (6H, с),
13		13	NMR1(500 МГц); 9,34 (1H, с), 9,29 (1H, с), 8,62 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,38-8,31 (1H, м), 7,52 (1H, с), 7,24 (1H, т, J=8,2 Гц), 7,15 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,10-7,01 (3H, м), 6,87-6,81 (2H, м), 4,91 (2H, с), 3,87-3,70 (5H, м), 2,89 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,71 (6H, с),

Таблица 2-4

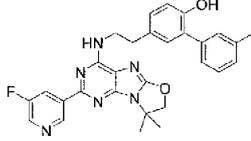
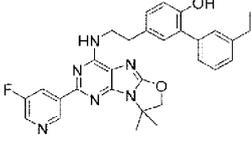
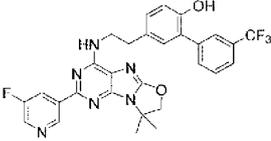
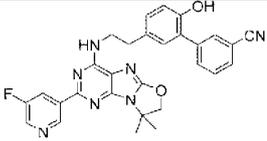
EX	STR	Прог	Данные
14		17	NMR1(500 МГц); 9,35 (1H, с), 9,24 (1H, с), 8,62 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,38-8,32 (1H, м), 7,53 (1H, с), 7,30-7,25 (2H, м), 7,21 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,15-7,11 (1H, м), 7,10-7,02 (2H, м), 6,83 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,91 (2H, с), 3,78 (2H, с), 2,89 (2H, т, J=7,2 Гц), 2,31 (3H, с), 1,71 (6H, с),
15		17	NMR1(500 МГц); 9,35 (1H, с), 9,25 (1H, с), 8,62 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,38-8,32 (1H, м), 7,53 (1H, с), 7,32-7,27 (2H, м), 7,24 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,14 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,12-7,08 (1H, м), 7,05 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 6,84 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,91 (2H, с), 3,78 (2H, с), 2,89 (2H, т, J=7,2 Гц), 2,60 (2H, кв, J=7,6 Гц), 1,71 (6H, с), 1,18 (3H, т, J=7,6 Гц),
16		17	NMR1(500 МГц); 9,54 (1H, с), 9,33 (1H, с), 8,61 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,36-8,30 (1H, м), 7,82 (1H, с), 7,78 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,66-7,50 (3H, м), 7,23 (1H, с), 7,12 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,88 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,80 (2H, с), 2,91 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,71 (6H, с),
17		17	NMR1(500 МГц); 9,58 (1H, с), 9,34 (1H, с), 8,61 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,37-8,30 (1H, м), 7,90 (1H, с), 7,84 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,73 (1H, дт, J=7,8, 1,4 Гц), 7,59-7,52 (2H, м), 7,24 (1H, с), 7,12 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,87 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,79 (2H, с), 2,90 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,71 (6H, с),

Таблица 2-5

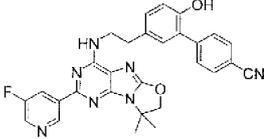
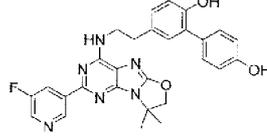
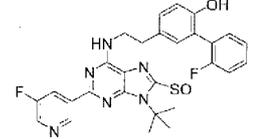
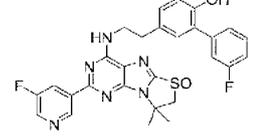
EX	STR	Прор	Данные
18		17	NMR1(500 МГц); 9,64 (1H, с), 9,35 (1H, с), 8,64 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,35 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,80 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,72 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,55 (1H, с), 7,24 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,14 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,88 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,92 (2H, с), 3,80 (2H, с), 2,90 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,71 (6H, с),
19		19	NMR1(500 МГц); 9,40-9,32 (2H, м), 9,15 (1H, с), 8,63 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,36 (1H, д, J=10,1 Гц), 7,52 (1H, с), 7,30 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,09 (1H, с), 6,99 (1H, дд, J=8,1, 2,2 Гц), 6,80 (1H, д, J=8,1 Гц), 6,72 (2H, д, J=8,5 Гц), 4,91 (2H, с), 3,76 (2H, с), 2,87 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,71 (6H, с),
20		1	NMR1(500 МГц); 9,40 (1H, с), 9,35 (1H, с), 8,68 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,54 (1H, т, J=5,8 Гц), 8,45-8,38 (1H, м), 7,37-7,29 (1H, м), 7,25-7,11 (4H, м), 7,10-7,06 (1H, м), 6,83 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,97 (1H, д, J=14,2 Гц), 3,93-3,79 (3H, м), 2,94 (2H, т, J=7,1 Гц), 1,93 (3H, с), 1,88 (3H, с),
21		1	NMR1(500 МГц); 9,46 (1H, с), 9,40 (1H, с), 8,68 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,54 (1H, т, J=5,7 Гц), 8,42 (1H, с), 7,40-7,33 (1H, м), 7,36-7,24 (2H, м), 7,24-7,20 (1H, м), 7,13-7,04 (2H, м), 6,84 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,96 (1H, д, J=14,2 Гц), 3,91-3,81 (3H, м), 2,95 (2H, т, J=7,1 Гц), 1,93 (3H, с), 1,88 (3H, с),

Таблица 2-6

EX	STR	Ргор	Данные
22		1	NMR1(500 МГц); 9,32 (1H, с), 9,30 (1H, с), 8,47-8,42 (1H, м), 8,40 (1H, с), 7,54-7,48 (2H, м), 7,45 (1H, с), 7,37- 7,31 (2H, м), 7,30-7,23 (1H, м), 7,16 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,08 (1H, дд, J=8,1, 2,2 Гц), 6,86 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,90 (2H, с), 3,77 (2H, с), 2,89 (2H, т, J=7,4 Гц), 2,34 (3H, с), 1,71 (6H, с),
23		1	NMR1(500 МГц); 9,37 (1H, с), 9,28 (1H, с), 8,46-8,42 (1H, м), 8,39 (1H, с), 7,46 (1H, с), 7,38-7,28 (2H, м), 7,24-7,11 (3H, м), 7,08 (1H, д, J=2,2 Гц), 6,86 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,90 (2H, с), 3,75 (2H, с), 2,88 (2H, т, J=7,5 Гц), 2,32 (3H, с), 1,71 (6H, с),
24		1	NMR1(500 МГц); 9,48 (1H, с), 9,28 (1H, с), 8,46-8,42 (1H, м), 8,39 (1H, с), 7,45 (1H, с), 7,42-7,27 (3H, м), 7,20 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,14-7,06 (2H, м), 6,87 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,90 (2H, с), 3,78 (2H, с), 2,90 (2H, т, J=7,4 Гц), 2,34 (3H, с), 1,71 (6H, с),
25		1	NMR1(500 МГц); 9,41 (1H, с), 9,29 (1H, с), 8,45 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,39 (1H, с), 7,58- 7,50 (2H, м), 7,45 (1H, с), 7,20-7,12 (3H, м), 7,07 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,86 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,90 (2H, с), 3,77 (2H, с), 2,89 (2H, т, J=7,4 Гц), 2,34 (3H, с), 1,71 (6H, с),

Таблица 2-7

EX	STR	Ргор	Данные
26		1	NMR1(500 МГц); 9,35 (1H, с), 9,29 (1H, с), 8,45 (1H, с), 8,40 (1H, с), 7,74 (1H, с), 7,39-7,32 (1H, м), 7,28 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,23-7,11 (3H, м), 7,08 (1H, с), 6,86 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,89 (2H, с), 3,76 (2H, с), 2,89 (2H, т, J=7,5 Гц), 2,32 (3H, с), 1,78 (6H, с),
27		1	NMR1(500 МГц); 9,48 (1H, с), 9,30 (1H, с), 8,45 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,40 (1H, с), 7,73 (1H, с), 7,41-7,27 (3H, м), 7,20 (1H, с), 7,13-7,06 (2H, м), 6,87 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,89 (2H, с), 3,78 (2H, с), 2,91 (2H, т, J=7,4 Гц), 2,34 (3H, с), 1,78 (6H, с),

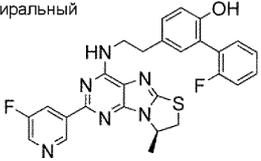
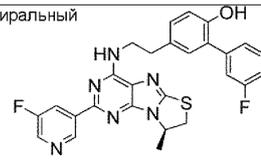
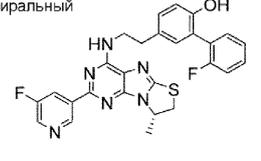
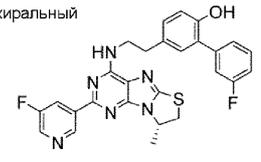
28	хиральный 	1	NMR1(500 МГц); 9,34 (2H, с), 8,63 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,37- 8,30 (1H, м), 7,82 (1H, с), 7,38-7,30 (1H, м), 7,27-7,23 (1H, м), 7,21-7,09 (3H, м), 7,07 (1H, с), 6,83 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,95-4,85 (1H, м), 4,20 (1H, дд, J=11,2, 7,1 Гц), 3,79 (2H, с), 3,71 (1H, дд, J=11,1, 6,1 Гц), 2,89 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,67 (3H, д, J=6,3 Гц),
29	хиральный 	1	NMRK400 МГц); 9,47 (1H, с), 9,34 (1H, с), 8,63 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,34 (1H, д, J=10,1 Гц), 7,81 (1H, с), 7,42-7,23 (3H, м), 7,19 (1H, с), 7,13-7,04 (2H, м), 6,85 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,94-4,85 (1H, м), 4,20 (1H, дд, J=11,2, 7,1 Гц), 3,81 (2H, с), 3,71 (1H, дд, J=11,3, 6,1Гц), 2,98-2,83 (2H, м), 1,67 (3H, д, J=6,3 Гц),

Таблица 2-8

EX	STR	Ргор	Данные
30	хиральный 	1	NMR1(500 МГц); 9,34 (2H, с), 8,63 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,37- 8,30 (1H, м), 7,82 (1H, с), 7,38-7,30 (1H, м), 7,27-7,23 (1H, м), 7,21-7,09 (3H, м), 7,07 (1H, с), 6,84 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,95-4,85 (1H, м), 4,20 (1H, дд, J=11,2, 7,1 Гц), 3,79 (2H, с), 3,71 (1H, дд, J=11,2, 6,1 Гц), 2,90 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,67 (3H, д, J=6,4 Гц),
31	хиральный 	1	NMR1(500 МГц); 9,47 (1H, с), 9,34 (1H, с), 8,63 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,37-8,31 (1H, м), 7,82 (1H, с), 7,41-7,23 (3H, м), 7,19 (1H, с), 7,13-7,05 (2H, м), 6,85 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,94-4,84

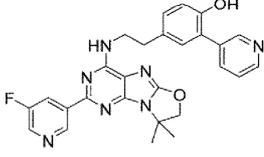
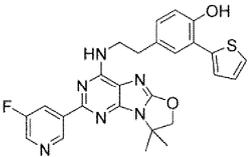
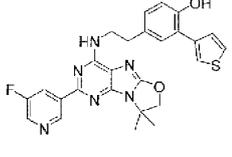
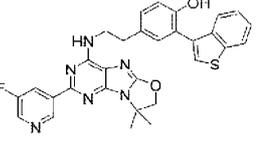
			(1H, м), 4,20 (1H, дд, J=11,2, 7,1 Гц), 3,80 (2H, с), 3,71 (1H, дд, J=11,2, 6,1 Гц), 2,91 (2H, т, J=7,1 Гц), 1,67 (3H, д, J=6,4 Гц),
32		32	NMR1(500 МГц); 9,54 (1H, с), 9,33 (1H, с), 8,68-8,60 (2H, м), 8,46 (1H, дд, J=4,7, 1,7 Гц), 8,37-8,31 (1H, м), 7,90-7,84 (1H, м), 7,54 (1H, с), 7,37 (1H, дд, J=7,9, 4,7 Гц), 7,20 (1H, с), 7,12 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 6,87 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,79 (2H, с), 2,90 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,71 (6H, с),
33		17	NMR1(500 МГц); 9,95 (1H, с), 9,36 (1H, с), 8,63 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,37 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,58-7,48 (3H, м), 7,45 (1H, дд, J=5,1, 1,2 Гц), 7,09-7,01 (2H, м), 6,85 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,79 (2H, с), 2,89 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,71 (6H, с),

Таблица 2-9

EX	STR	Ргор	Данные
34		17	NMR1(500 МГц); 9,55 (1H, с), 9,36 (1H, с), 8,63 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,37 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,77-7,72 (1H, м), 7,59-7,47 (3H, м), 7,40 (1H, с), 7,02 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,84 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,78 (2H, с), 2,88 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,71 (6H, с),
35		17	NMR1(500 МГц); 9,36-9,31 (2H, м), 8,61 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,36-8,30 (1H, м), 8,03-7,96 (1H, м), 7,61-7,50 (3H, м), 7,38-7,31 (1H, м), 7,28 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,20-7,14 (2H, м), 6,92 (1H, д, J=8,0 Гц), 4,91 (2H, с), 3,80 (2H, с), 2,91 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,71

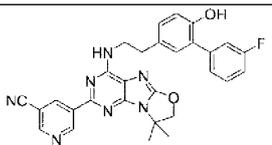
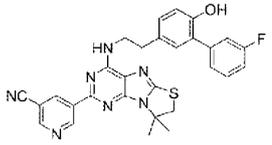
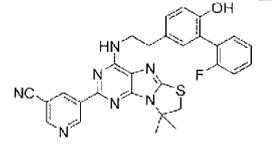
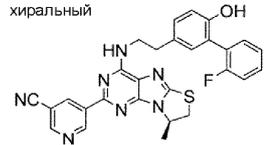
			(6H, c),
36		1	NMR1(500 МГц); 9,66 (1H, д, J=2,1 Гц), 9,46 (1H, с), 9,05 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,94 (1H, с), 7,57 (1H, с), 7,43-7,21 (3H, м), 7,18 (1H, с), 7,13-7,04 (2H, м), 6,85 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,91 (2H, с), 3,81 (2H, с), 2,90 (2H, т, J=7,1 Гц), 1,72 (6H, с),
37		1	NMR1(500 МГц); 9,67 (1H, с), 9,46 (1H, с), 9,06 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,95 (1H, с), 7,85 (1H, с), 7,40-7,32 (1H, м), 7,30-7,21 (2H, м), 7,18 (1H, с), 7,13-7,04 (2H, м), 6,84 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,90 (2H, с), 3,82 (2H, с), 2,94-2,87 (2H, м), 1,78 (6H, с),
38		1	NMR1(500 МГц); 9,68 (1H, с), 9,33 (1H, с), 9,07 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,96 (1H, с), 7,84 (1H, с), 7,37-7,29 (1H, м), 7,25-7,11 (4H, м), 7,06 (1H, с), 6,83 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,91 (2H, с), 3,81 (2H, с), 2,89 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,79 (6H, с),

Таблица 2-10

EX	STR	Прор	Данные
39	хиральный 	1	NMR1(500 МГц); 9,66 (1H, с), 9,32 (1H, с), 9,06 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,93 (1H, с), 7,84 (1H, с), 7,37-7,29 (1H, м), 7,26-7,10 (4H, м), 7,07 (1H, с), 6,83 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,95-4,85 (1H, м), 4,20 (1H, дд, J=11,2, 7,1 Гц), 3,81 (2H, с), 3,71 (1H, дд, J=11,2, 6,1 Гц), 2,90 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,68 (3H, д, J=6,4 Гц),

40		17	NMR1(500 МГц); 9,32 (1H, c), 9,12 (1H, c), 8,64-8,59 (1H, м), 8,36-8,29 (1H, м), 7,49 (1H, c), 7,20-7,06 (4H, м), 7,01 (1H, д, J=7,4 Гц), 6,90 (1H, c), 6,81 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,91 (2H, c), 3,78 (2H, c), 2,87 (2H, т, J=7,4 Гц), 2,03 (3H, c), 1,71 (6H, c),
41		17	NMR1(500 МГц); 9,34 (1H, c), 8,90 (1H, c), 8,62 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,38-8,31 (1H, м), 7,51 (1H, c), 7,31-7,24 (1H, м), 7,11-6,88 (5H, м), 6,81-6,76 (1H, м), 4,91 (2H, c), 3,75 (2H, c), 3,67 (3H, c), 2,86 (2H, т, J=7,5 Гц), 1,71 (6H, c),
42		17	NMR1(500 МГц); 9,38 (1H, c), 9,34 (1H, c), 8,62 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,37-8,31 (1H, м), 7,53 (1H, c), 7,37-7,29 (1H, м), 7,21 (1H, тд, J=9,8, 2,6 Гц), 7,13 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 7,09-7,01 (2H, м), 6,84 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, c), 3,77 (2H, c), 2,91-2,84 (2H, м), 1,71 (6H, c),

Таблица 2-11

EX	STR	Проп	Данные
43		43	NMR1(500 МГц); 9,69 (1H, c), 9,32 (1H, c), 8,61 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,56 (1H, c), 8,47 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,36-8,30 (1H, м), 7,80-7,74 (1H, м), 7,54 (1H, c), 7,27 (1H, c), 7,15 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,88 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,90 (2H, c), 3,80 (2H, c), 2,91 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,71 (6H, c),

44		1	NMR1(500 МГц); 9,47 (1H, с), 9,34 (1H, с), 8,61 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,37-8,31 (1H, м), 7,53 (1H, с), 7,46-7,36 (1H, м), 7,18 (1H, дд, J=8,4, 2,3 Гц), 7,14- 7,05 (3H, м), 6,88 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,77 (2H, с), 2,88 (2H, т, J=7,5 Гц), 1,71 (6H, с),
45		1	NMR1(500 МГц); 9,70-9,65 (1H, м), 9,47 (1H, с), 9,05 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,95 (1H, с), 7,56 (1H, с), 7,44-7,35 (1H, м), 7,18 (1H, дд, J=8,4, 2,3 Гц), 7,11- 7,04 (3H, м), 6,87 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,91 (2H, с), 3,79 (2H, с), 2,89 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,72 (6H, с),
46		46	NMR2(500 МГц); 9,79 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,92 (1H, т, J=2,1 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,49-7,42 (4H, м), 7,41-7,33 (1H, м), 7,15 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 7,11 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,93 (1H, д, J=8,2 Гц), 5,54- 5,50 (1H, м), 5,41 (1H, с), 4,80 (2H, с), 4,00-3,92 (2H, м), 2,97 (2H, т, J=6,9 Гц), 1,81 (6H, с),

Таблица 2-12

EX	STR	Прог	Данные
47		1	NMR1(500 МГц); 9,36 (1H, с), 9,30 (1H, с), 8,64 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,36 (1H, д, J=10,1 Гц), 7,82 (1H, с), 7,46 (2H, д, J=7,4 Гц), 7,33 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,29-7,22 (1H, м), 7,15 (1H, с), 7,06 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,84 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,90 (2H, с), 3,79 (2H, с), 2,90 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,78 (6H, с),

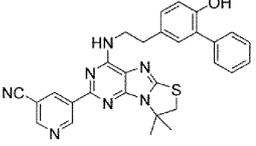
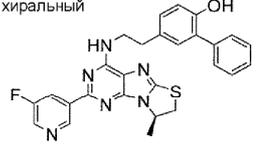
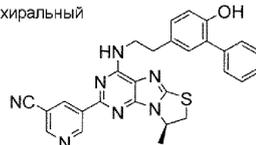
48		1	<p>NMR1(500 МГц); 9,69 (1H, с), 9,28 (1H, с), 9,08 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,97 (1H, с), 7,85 (1H, с), 7,43 (2H, д, J=7,3 Гц), 7,32 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,28-7,21 (1H, м), 7,13 (1H, с), 7,07 (1H, дд, J=7,8, 2,2 Гц), 6,83 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,91 (2H, с), 3,81 (2H, с), 2,92-2,88 (2H, м), 1,78 (6H, с),</p>
49	<p>хиральный</p> 	1	<p>NMR1(500 МГц); 9,35 (1H, с), 9,29 (1H, с), 8,64 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,35 (1H, д, J=10,1 Гц), 7,82 (1H, с), 7,46 (2H, д, J=7,4 Гц), 7,33 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,29-7,22 (1H, м), 7,14 (1H, с), 7,06 (1H, дд, J=8,1, 2,3 Гц), 6,83 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,95-4,85 (1H, м), 4,20 (1H, дд, J=11,2, 7,1 Гц), 3,80 (2H, с), 3,71 (1H, дд, J=11,2, 6,1 Гц), 2,90 (2K, с), 1,67 (3H, д, J=6,4 Гц),</p>
50	<p>хиральный</p> 	46	<p>NMR1(500 МГц); 9,68 (1H, с), 9,27 (1H, с), 9,08 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,95 (1H, с), 7,86 (1H, с), 7,43 (2H, д, J=6,9 Гц), 7,32 (2H, т, J=7,4 Гц), 7,28-7,21 (1H, м), 7,13 (1H, с), 7,07 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,82 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,94-4,86 (1H, м), 4,21 (1H, дд, J=11,2, 7,1 Гц), 3,82 (2H, с), 3,72 (1H, дд, J=11,2, 6,1 Гц), 2,92-2,88 (2H, м), 1,68 (3H, д, J=6,4 Гц),</p>

Таблица 2-13

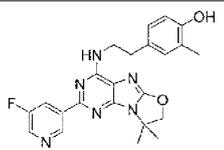
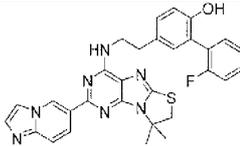
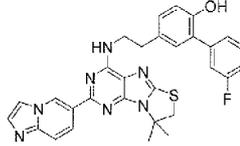
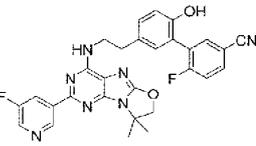
EX	STR	Прор	Данные
51		1	NMR1(500 МГц); 9,36 (1H, с), 9,04 (1H, с), 8,64 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,40-8,34 (1H, м), 7,51 (1H, с), 6,99 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,88 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,67 (1H, д, J=8,0 Гц), 4,91 (2H, с), 3,70 (2H, с), 2,79 (2H, т, J=7,6 Гц), 2,08 (3H, с), 1,72 (6H, с),
52		1	NMR1(500 МГц); 9,39 (1H, с), 9,34 (1H, с), 8,18-8,12 (1H, м), 8,05 (1H, с), 7,68 (1H, с), 7,63-7,54 (2H, м), 7,37-7,24 (2H, м), 7,21-7,09 (4H, м), 6,85 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,93-3,76 (4H, м), 2,93-2,87 (2H, м), 1,80 (6H, с),
53		1	NMR1(500 МГц); 9,47 (1H, с), 9,39 (1H, с), 8,17-8,12 (1H, м), 8,07 (1H, с), 7,68 (1H, с), 7,61-7,55 (2H, м), 7,39-7,28 (3H, м), 7,23 (1H, с), 7,15-7,05 (2H, м), 6,86 (1H, д, J=8,1 Гц), 3,92-3,78 (4H, м), 2,91 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,79 (6H, с),
54		1	NMR1(500 МГц); 9,60 (1H, с), 9,33 (1H, с), 8,60 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,36-8,30 (1H, м), 7,91-7,84 (1H, м), 7,79 (1H, дд, J=6,8, 2,2 Гц), 7,54 (Hи, с), 7,48-7,41 (1H, м), 7,20-7,13 (2H, м), 6,86 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,91 (2H, с), 3,78 (2H, с), 2,89 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,71 (6H, с),

Таблица 2-14

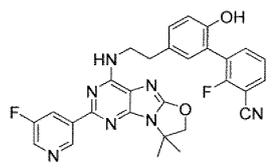
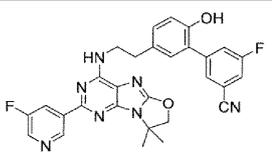
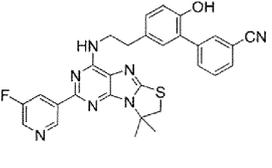
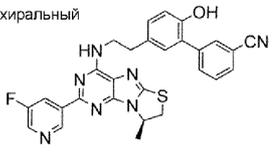
EX	STR	Прор	Данные
55		1	NMR1(500 МГц); 9,61 (1H, c), 9,33 (1H, c), 8,61 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,36-8,30 (1H, м), 7,89- 7,84 (1H, м), 7,70-7,64 (1H, м), 7,57-7,51 (1H, м), 7,39 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,18 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 7,16-7,12 (1H, м), 6,87 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, c), 3,80 (2H, c), 2,90 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,71 (6H, c),
56		1	NMR1(500 МГц); 9,76 (1H, c), 9,32 (1H, c), 8,60 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,36-8,29 (1H, м), 7,80 (1H, c), 7,77-7,65 (2H, м), 7,54 (1H, c), 7,29 (1H, c), 7,14 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,87 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,90 (2H, c), 3,80 (2H, c), 2,90 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,71 (6H, c),
57		1	NMR1(500 МГц); 9,60 (1H, c), 9,35 (1H, c), 8,62 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,34 (1H, д, J=10,2 Гц), 7,90 (1H, c), 7,82 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,76-7,70 (1H, м), 7,55 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,24 (1H, c), 7,12 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 6,86 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,90 (2H, c), 3,80 (2H, c), 2,91 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,77 (6H, c),
58	хиральный 	1	NMR1(500 МГц); 9,58 (1H, c), 9,34 (1H, c), 8,62 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,33 (1H, д, J=10,2 Гц), 7,93-7,77 (3K, м), 7,73 (1H, дт, J=7,8, 1,4 Гц), 7,55 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,24 (1H, c), 7,12 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,86 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,94-4,84 (1H, м), 4,19 (1H, дд, J=11,2, 7,1 Гц), 3,81 (2H, c), 3,71 (1H, дд, J=11,1, 6,1 Гц), 2,91 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,67 (3H, д, J=6,3 Гц),

Таблица 2-15

EX	STR	Проп	Данные
59		1	NMR1(500 МГц); 9,66 (1H, с), 9,59 (1H, с), 9,05 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,94 (1H, с), 7,90-7,79 (2H, м), 7,72 (1H, дт, J=7,8, 1,4 Гц), 7,63-7,52 (2H, м), 7,23 (1H, с), 7,13 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,86 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,81 (2H, с), 2,90 (2H, т, J=7,1 Гц), 1,71 (6H, с),
60		1	NMR1(500 МГц); 9,67 (1H, с), 9,58 (1H, с), 9,06 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,95 (1H, с), 7,91-7,76 (3H, м), 7,72 (1H, дт, J=7,7, 1,4 Гц), 7,54 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,24 (1H, с), 7,13 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,86 (1H, д, J=8,3 Гц), 3,90 (2H, с), 3,82 (2H, с), 2,91 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,78 (6H, с),
61	хиральный 	46	NMR1(500 МГц); 9,66 (1H, с), 9,56 (1H, с), 9,06 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,93 (1H, с), 7,92-7,75 (3H, м), 7,72 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,54 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,23 (1H, с), 7,15-7,09 (1H, м), 6,85 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,93-4,86 (1H, м), 4,20 (1H, дд, J=11,2, 7,1 Гц), 3,83 (2H, с), 3,71 (1H, дд, J=11,2, 6,1 Гц), 2,95-2,89 (2H, м), 1,67 (3H, д, J=6,3 Гц),
62		62	NMR1(500 МГц); 9,61 (2H, с), 8,82 (1H, кв, J=1,6 Гц), 8,75 (1H, с), 7,91 (1H, с), 7,84 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,73 (1H, дт, J=7,7, 1,4 Гц), 7,61-7,52 (2H, м), 7,38-7,11 (3H, м), 6,88 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,79 (2H, с), 2,91 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,72 (6H, с),

Таблица 2-16

EX	STR	Прор	Данные
63		1	NMR1(500 МГц); 9,59 (1H, c), 9,36 (1H, c), 8,13 (1H, дд, J=9,5, 1,7 Гц), 8,05 (1H, c), 7,95-7,91 (1H, м), 7,85 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,74-7,69 (1H, м), 7,61-7,50 (3H, м), 7,41-7,38 (1H, м), 7,27 (1H, c), 7,15 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,88 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,90 (2H, c), 3,84 (2H, c), 2,92 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,72 (6H, c),
64		1	NMR1(500 МГц); 9,60 (1H, c), 8,29 (1H, д, J=5,3 Гц), 8,14 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,89 (1H, c), 7,86-7,81 (2H, м), 7,76-7,71 (1H, м), 7,60-7,52 (2H, м), 7,24 (1H, c), 7,12 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,87 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,92 (2H, c), 3,80 (2H, c), 2,90 (2H, т, j=7,3 Гц), 1,71 (6H, c),
65		1	NMR1(500 МГц); 9,66 (1H, c), 9,56 (1H, c), 9,04 (1H, c), 8,94 (1H, c), 7,90-7,83 (1H, м), 7,75 (1H, д, J=6,6 Гц), 7,58 (1H, c), 7,43 (1H, т, J=9,1 Гц), 7,21- 7,13 (2H, м), 6,85 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, c), 3,81 (2H, c), 2,90 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,72 (6H, c),
66		1	NMR1(500 МГц); 9,60 (1H, c), 9,28 (1H, c), 8,43 (1H, c), 8,39 (1H, c), 7,92-7,86 (1H, м), 7,83 (1H, дд, J=6,8, 2,2 Гц), 7,51- 7,41 (2H, м), 7,22-7,14 (2H, м), 6,88 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,90 (2H, c), 3,77 (2H, c), 2,90 (2H, т, J=7,4 Гц), 2,33 (3H, c), 1,71 (6H, c).

Таблица 2-17

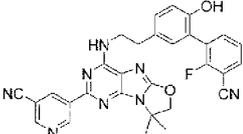
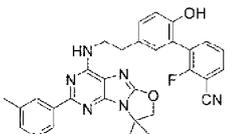
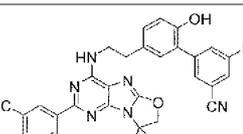
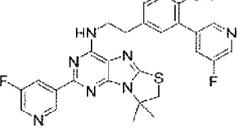
EX	STR	Ргор	Данные
67		1	NMR1(500 МГц); 9,65 (1H, д, J=2,1 Гц), 9,59 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,93 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,85 (1H, с), 7,65 (1H, т, J=7,2 Гц), 7,59-7,55 (1H, м), 7,37 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,18 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 7,14 (1H, д, J=2,2 Гц), 6,86 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,81 (2H, с), 2,90 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,72 (6H, с),
68		1	NMR1(500 МГц); 9,62 (1H, с), 9,27 (1H, с), 8,43 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,38 (1H, с), 7,90-7,84 (1H, м), 7,72-7,65 (1H, м), 7,46 (1H, с), 7,39 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,19 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 7,14 (1H, д, J=2,2 Гц), 6,88 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,90 (2H, с), 3,78 (2H, с), 2,90 (2H, т, J=7,3 Гц), 2,33 (3H, с), 1,71 (6H, с),
69		1	NMR1(500 МГц); 9,74 (1H, с), 9,65 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,93 (1H, с), 7,77 (1H, с), 7,75-7,69 (1H, м), 7,66 (1H, д, J=10,3 Гц), 7,58 (1H, с), 7,29 (1H, с), 7,15 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,86 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,82 (2H, с), 2,90 (2H, т, J=7,1 Гц), 1,71 (6H, с),
70		1	NMR1(500 МГц); 9,71 (1H, с), 9,33 (1H, с), 8,62 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,55 (1H, с), 8,47 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,34 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,90-7,71 (2H, м), 7,27 (1H, с), 7,15 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,87 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,90 (2H, с), 3,81 (2H, с), 2,92(2H, т, J=7,2 Гц),
			1,77 (6H, с).

Таблица 2-18

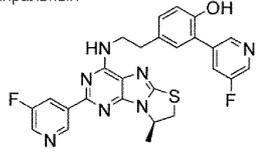
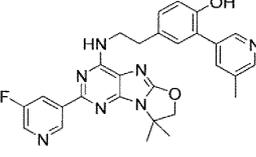
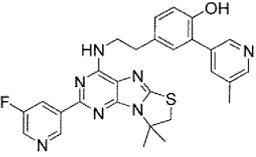
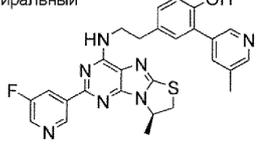
EX	STR	Ргор	Данные
71	хиральный 	1	NMR1(500 МГц); 9,69 (1H, с), 9,32 (1H, с), 8,64-8,60 (1H, м), 8,56 (1H, с), 8,49-8,45 (1H, м), 8,32 (1H, д, J=10,1 Гц), 7,89- 7,70 (2H, м), 7,28 (1H, с), 7,15 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,87 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,93-4,85 (1H, м), 4,19 (1H, дд, J=11,3, 7,0 Гц), 3,84-3,79 (2H, м), 3,71 (1H, дд, J=11,3, 6,1 Гц), 2,92 (2H, т, J=7,1 Гц), 1,67 (3H, д, J=6,3 Гц),
72		1	NMR1(500 МГц); 9,50 (1H, с), 9,33 (1H, с), 8,61 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,47 (1H, с), 8,38-8,28 (2H, м), 7,66 (1H, с), 7,53 (1H, с), 7,19 (1H, с), 7,11 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,86 (1H, д, J=8,0 Гц), 4,91 (2H, с), 3,79 (2H, с), 2,90 (2H, т, J=7,3 Гц), 2,31 (3H, с), 1,71 (6H, с),
73		1	NMR1(500 МГц); 9,48 (1H, с), 9,34 (1H, с), 8,63 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,46 (1H, с), 8,34 (1H, д, J=10,1 Гц), 8,29 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,82 (1H, с), 7,64 (1H, с), 7,19 (1H, с), 7,11 (1H, дд, J=8,2, 2,2 Гц), 6,85 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,90 (2H, с), 3,79 (2H, с), 2,91 (2H, с), 2,31 (3H, с), 1,78 (6H, с),
74	хиральный 	1	NMR1(500 МГц); 9,47 (1H, с), 9,33 (1H, с), 8,62 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,47 (1H, с), 8,36-8,27 (2H, м), 7,82 (1H, с), 7,63 (1H, с), 7,19 (1H, с), 7,10 (1H, дд, J=8,2, 2,3 Гц), 6,85 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,94-4,84 (1H, м), 4,19 (1H, дд, J=11,2, 7,1 Гц), 3,80 (2H, с), 3,71 (1H, дд, J=11,2, 6,1 Гц), 2,91 (2H, т, J=7,1 Гц), 2,31 (3H, с), 1,67 (3H, д, J=6,3 Гц),

Таблица 2-19

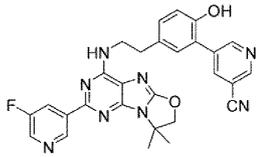
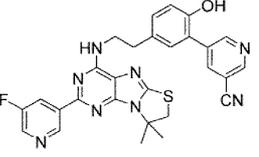
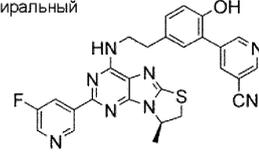
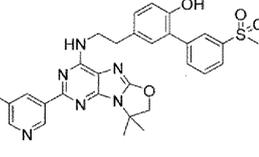
EX	STR	Грор	Данные
75		17	NMR1(500 МГц); 9,80 (1H, с), 9,32 (1H, с), 8,99-8,95 (1H, м), 8,91 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,60 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,39-8,30 (2H, м), 7,55 (1H, с), 7,32 (1H, с), 7,17 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,89 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,81 (2H, с), 2,91 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,71 (6H, с),
76		17	NMR1 (500 МГц); 9,80 (1H, с), 9,33 (1H, с), 8,96 (1H, с), 8,91 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,62 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,39-8,31 (2H, м), 7,83 (1H, с), 7,33 (1H, с), 7,17 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,88 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,90 (2H, с), 3,82 (2H, с), 2,92 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,77 (6H, с),
77	<p>хиральный</p> 	17	NMR1(500 МГц); 9,79 (1H, с), 9,32 (1H, с), 8,96 (1H, с), 8,91 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,61 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,39-8,29 (2H, м), 7,84 (1H, с), 7,33 (1H, с), 7,17 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,88 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,94-4,84 (1H, м), 4,19 (1H, дд, J=11,2, 7,2 Гц), 3,82 (2H, с), 3,71 (1H, дд, J=11,2, 6,1 Гц), 2,92 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,67 (3H, д, J=6,3 Гц),
78		17	NMR1(500 МГц); 9,59 (1H, с), 9,34 (1H, с), 8,62 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,38-8,32 (1H, м), 8,10-8,05 (1H, м), 7,87-7,81 (2H, м), 7,63 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,55 (1H, с), 7,25 (1H, с), 7,14 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,89 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,79 (2H, с), 3,23 (3H, с), 2,92 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,71 (6H, с),

Таблица 2-20

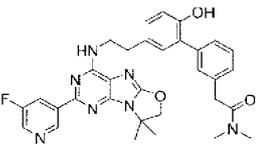
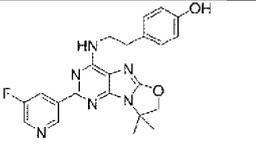
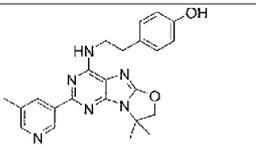
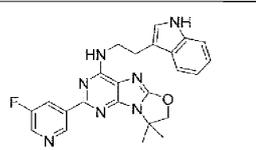
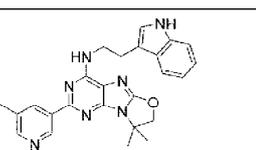
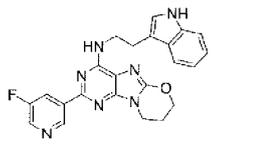
EX	STR	Прор	Данные
79		17	NMR1(500 МГц); 9,40-9,27 (2H, м), 8,66-8,61 (1H, м), 8,36 (1H, д, J=10,1 Гц), 7,54 (1H, с), 7,40-7,33 (2H, м), 7,31-7,23 (1H, м), 7,17-7,04 (3H, м), 6,88-6,82 (1H, м), 4,91 (2H, с), 3,77 (2H, с), 3,70 (2H, д, J=3, 8 Гц), 3,03-2,98 (3H, м), 2,92-2,86 (2H, м), 2,84-2,80 (3H, м), 1,71 (6H, с),
80		1	NMR1(500 МГц); 9,35 (1H, с), 9,16 (1H, с), 8,64 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,39-8,33 (1H, м), 7,50 (1H, с), 7,11-7,04 (2H, м), 6,71-6,65 (2H, м), 4,91 (2H, с), 3,71 (2H, с), 2,83 (2H, т, J=7,5 Гц), 1,72 (6H, с),
81		1	NMR1(500 МГц); 9,29 (1H, с), 9,17 (1H, с), 8,46 (1H, с), 8,41 (1H, с), 7,42 (1H, с), 7,12-7,05 (2H, м), 6,72-6,66 (2H, м), 4,90 (2H, с), 3,70 (2H, с), 2,83 (2H, т, J=7,6 Гц), 2,40 (3H, с), 1,71 (6H, с),
82		1	NMR1 (500 МГц); 10,82 (1H, с), 9,37 (1H, с), 8,64 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,40-8,33 (1H, м), 7,65 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,60-7,55 (1H, м), 7,34 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,21 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,07 (1H, т, J=7,5 Гц), 6,97 (1H, т, J=7,4 Гц), 4,92 (2H, с), 3,85 (2H, с), 3,05 (2H, т, J=7,7 Гц), 1,72 (6H, с),
83		1	NMR1(500 МГц); 10,83 (1H, с), 9,31 (1H, с), 8,46 (1H, с), 8,43 (1H, с), 7,66 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,49 (1H, с), 7,34 (1H, дд, J=8,1, 1,0 Гц), 7,22 (1H, д, J=2, 4 Гц), 7,11-7,04 (1H, м), 7,01-6,94 (1H, м), 4,91 (2H, с), 3,85 (2H, с), 3,05 (2H, т, J=7,7 Гц), 2,39 (3H, с), 1,72 (6H, с)

Таблица 2-21

EX	STR	Прор	Данные
84		1	NMR1(500 МГц); 10,81 (1H, с), 9,37 (1H, с), 8,63 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,39-8,32 (1H, м), 7,70-7,55 (2H, м), 7,33 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,20 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,10-7,04 (1H, м), 7,01-6,94 (1H, м), 4,58-4,53 (2H, м), 4,16 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,86 (2H, с), 3,05 (2H, т, J=7,6 Гц), 2,29-2,20 (2H, м),

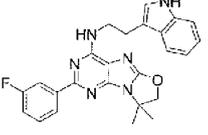
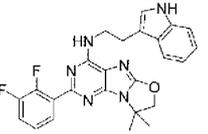
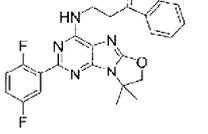
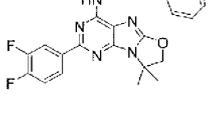
85		1	NMR1(500 МГц); 10,82 (1H, c), 8,20 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,08 (1H, д, J=10,3 Гц), 7,67 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,54-7,42 (2H, м), 7,36-7,32 (1H, м), 7,31-7,23 (1H, м), 7,21 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,11-7,04 (1H, м), 7,01-6,95 (1H, м), 4,90 (2H, c), 3,85 (2H, c), 3,05 (2H, т, J=7,7 Гц), 1,72 (6H, c),
86		1	NMR1(500 МГц); 10,79 (1H, c), 7,79 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,64 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,57-7,46 (2H, м), 7,35-7,24 (2H, м), 7,17 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,09-7,02 (1H, in), 6,91 (1H, т, J=7,4 Гц), 4,91 (2H, c), 3,76 (2H, c), 3,05-2,99 (2H, м), 1,68 (6H, c),
87		1	NMR1(500 МГц); 10,79 (1H, c), 7,76 (1H, c), 7,64 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,52 (1H, c), 7,38-7,29 (3H, м), 7,18 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,09-7,02 (1H, м), 6,91 (1H, т, J=7,4 Гц), 4,91 (2H, c), 3,76 (2H, c), 3,05-2,98 (2H, м), 1,68 (6H, c),
88		1	NMR1(500 МГц); 10,82 (1H, c), 8,29-8,21 (1H, м), 8,21-8,15 (1H, м), 7,65 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,56-7,44 (2H, м), 7,34 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,21 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,11-7,04 (1H, м), 7,02-6,95 (1H, м), 4,90 (2H, c), 3,84 (2H, c), 3,04 (2H, т, J=7,7 Гц), 1,71 (6H, c),

Таблица 2-22

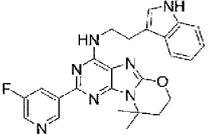
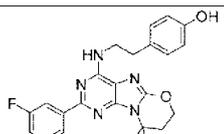
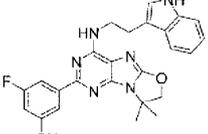
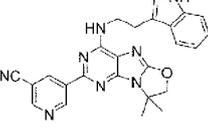
EX	STR	Прор	Данные
89		1	NMR1(500 МГц); 10,81 (1H, с), 9,38 (1H, с), 8,64 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,36 (1H, д, J=10,1 Гц), 7,68-7,58 (2H, м), 7,34 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,21 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,07 (1H, т, J=7,5 Гц), 6,97 (1H, т, J=7,4 Гц), 4,56-4,50 (2H, м), 3,85 (2H, с), 3,04 (2H, т, J=7,7 Гц), 2,22-2,16 (2H, м), 1,81 (6H, с),
90		1	NMR1(500 МГц); 9,36 (1H, а), 9,18 (1H, с), 8,63 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,38-8,32 (1H, м), 7,53 (1H, с), 7,11-7,04 (2H, м), 6,71-6,65 (2H, м), 4,55-4,50 (2H, м), 3,71 (2H, с), 2,83 (2H, т, J=7,5 Гц), 2,22-2,16 (2H, м), 1,81 (6H, с),
91		1	NMR1(500 МГц); 10,82 (1H, с), 8,53 (1H, с), 8,37 (1H, д, J=10,1 Гц), 7,93 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,65 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,60 (1H, с), 7,33 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,20 (1H, с), 7,07 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,00 (1H, т, J=7,5 Гц), 4,92 (2H, с), 3,85 (2H, с), 3,04 (2H, т, J=7,7 Гц), 1,73 (6H, с),
92		1	NMR1(500 МГц); 10,81 (1H, с), 9,70 (1H, с), 9,08 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,95 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,67-7,62 (2H, м), 7,36-7,30 (1H, м), 7,21 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,10-7,03 (1H, м), 7,03-6,96 (1H, м), 4,92 (2H, с), 3,86 (2H, с), 3,05 (2H, т, J=7,6 Гц), 1,73 (6H, с),

Таблица 2-23

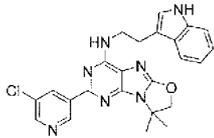
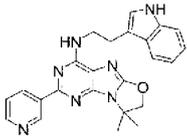
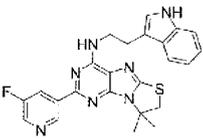
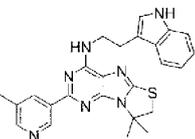
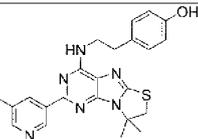
EX	STR	Прог	Данные
93		1	NMR1(500 МГц); 10,82 (1H, c), 9,45-9,41 (1H, м), 8,69 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,62 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,70-7,53 (2H, м), 7,37-7,31 (1H, м), 7,21 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,10-7,03 (1H, м), 7,02-6,95 (1H, м), 4,92 (2H, c), 3,84 (2H, c), 3,05 (2H, т, J=7,7 Гц), 1,72 (6H, c),
94		1	NMR1(500 МГц); 10,78 (1H, c), 9,49 (1H, c), 8,64-8,56 (2H, м), 7,64 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,51-7,45 (1H, м), 7,42 (1H, c), 7,36-7,31 (1H, м), 7,21 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,11-7,03 (1H, м), 7,02-6,92 (1H, м), 4,90 (2H, c), 3,87 (2H, c), 3,06 (2H, т, J=7,7 Гц), 1,72 (6H, c),
95		1	NMR1(500 МГц); 10,82 (1H, c), 9,38 (1H, c), 8,65 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,41-8,34 (1H, м), 7,87 (1H, c), 7,67-7,62 (1H, м), 7,34 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,22 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,10-7,04 (1H, м), 7,01-6,94 (1H, м), 3,91 (2H, c), 3,86 (2H, c), 3,06 (2H, т, J=7,6 Гц), 1,79 (6H, c),
96		1	NMR1(500 МГц); 10,83 (1H, c), 9,33 (1H, c), 8,49-8,45 (1H, м), 8,44 (1H, c), 7,77 (1H, c), 7,65 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,37-7,31 (1H, м), 7,22 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,11-7,04 (1H, м), 7,01-6,94 (1H, м), 3,90 (2H, c), 3,86 (2H, c), 3,06 (2H, т, J=7,7 Гц), 2,39 (3H, c), 1,79 (6H, c),
97		1	NMR1(500 МГц); 9,36 (1H, c), 9,17 (1H, c), 8,65 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,37 (1H, д, J=10,0 Гц), 7,79 (1H, c), 7,11-7,04 (2H, м), 6,71-6,65 (2H, м), 3,90 (2H, c), 3,72 (2H, c), 2,84 (2H, т, J=7,6 Гц), 1,78 (6H, c),

Таблица 2-24

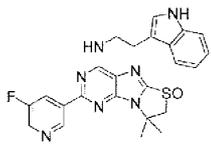
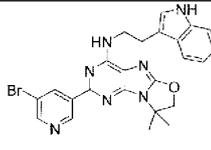
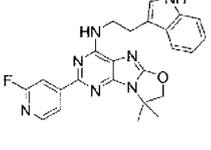
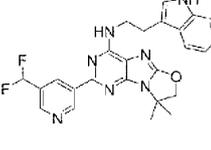
EX	STR	Прог	Данные
98		1	NMR1(500 МГц); 10,81 (1H, c), 9,43 (1H, c), 8,70 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,59 (1H, т, J=5,9 Гц), 8,46-8,39 (1H, м), 7,65 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,23 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,07 (1H, т, J=7,5 Гц), 6,98 (1H, т, J=7,4 Гц), 4,00-3,89 (3H, м), 3,85 (1H, д, J=14,2 Гц), 3,10 (2H, т, J=7,6 Гц), 1,94 (3H, c), 1,89 (3H, c), MS m/z 476,50 (M+1),
99		1	NMR1(500 МГц); 10,84 (1H, c), 9,46 (1H, c), 8,77 (2H, c), 7,67-7,62 (2H, м), 7,34 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,22 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,07 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,00 (1H, т, J=7,4 Гц), 4,92 (2H, c), 3,83 (2H, c), 3,05 (2H, т, J=7,7 Гц), 1,72 (6H, c),
100		1	NMR1(500 МГц); 10,83 (1H, c), 8,34 (1H, д, J=5,2 Гц), 8,18- 8,13 (1H, м), 7,87 (1H, c), 7,72-7,60 (2H, м), 7,34 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,22 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,11-7,04 (1H, м), 7,02- 6,95 (1H, м), 4,93 (2H, c), 3,85 (2H, c), 3,05 (2H, т, J= 7,6 Гц), 1,72 (6H, c),
101		62	NMR2(500 МГц); 9,75 (1H, c), 8,81- 8,75 (2H, м), 8,06 (1H, c), 7,68 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,41- 7,34 (1H, м), 7,23- 7,09 (3H, м), 6,93-6,67 (1H, м), 5,56-5,52 (1H, м), 4,78 (2H, c), 4,10-4,02 (2H, м), 3,17 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,81 (6H, c),

Таблица 2-25

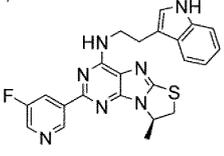
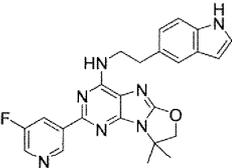
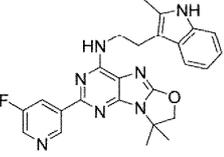
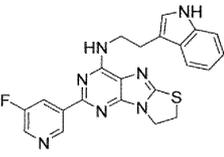
EX	STR	Прог	Данные
102	хиральный 	1	NMR1(500 МГц); 10,82 (1H, с), 9,37 (1H, с), 8,65 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,39-8,33 (1H, м), 7,87 (1H, с), 7,67-7,62 (1H, м), 7,34 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,21 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,10-7,03 (1H, м), 7,01-6,94 (1H, м), 4,96-4,86 (1H, м), 4,21 (1H, дд, J=11,2, 7,1 Гц), 3,86 (2H, с), 3,72 (1H, дд, J=11,2, 6,1 Гц), 3,06 (2H, т, J=7,6 Гц), 1,68 (3H, д, J=6,3 Гц),
103		1	NMR1(500 МГц); 10,97 (1H, с), 9,38 (1H, с), 8,64 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,39 (1H, д, J=10,0 Гц), 7,53 (1H, с), 7,44 (1H, с), 7,32 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,29 (1H, т, J=2,8 Гц), 7,04 (1H, дд, J=8,2, 1,7 Гц), 6,34 (1H, с), 4,91 (2H, с), 3,79 (2H, с), 3,03-2,97 (2H, м), 1,72 (6H, с),
104		1	NMR1(500 МГц); 10,71 (1H, с), 9,37 (1H, с), 8,64 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,38-8,31 (1H, м), 7,57-7,52 (2H, м), 7,22 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,01-6,90 (2H, м), 4,92 (2H, с), 3,71 (2H, с), 3,00-2,94 (2H, м), 2,34 (3H, с), 1,73 (6H, с),
105		1	NMR1(500 МГц); 10,82 (1H, с), 9,37 (1H, с), 8,65 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,35 (1H, д, J=10,1 Гц), 7,87 (1H, с), 7,67-7,62 (1H, м), 7,33 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,21 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,07 (1H, т, J=7,5 Гц), 6,97 (1H, т, J=7,4 Гц), 4,39 (2H, т, J=7,2 Гц), 4,08 (2H, т, J=7,2 Гц), 3,87 (2H, с), 3,07 (2H, т, J=7,6 Гц),

Таблица 2-26

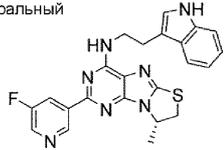
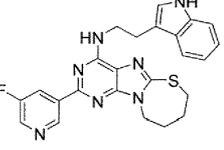
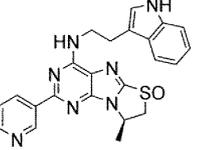
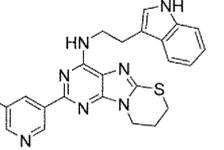
EX	STR	Прор	Данные
106	хиральный 	1	NMR1(400 МГц); 10,82 (1H, с), 9,37 (1H, с), 8,65 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,36 (1H, д, J=10,1 Гц), 7,87 (1H, с), 7,65 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,34 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,21 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,07 (1H, т, J=7,5 Гц), 6,98 (1H, т, J=7,4 Гц), 4,97-4,86 (1H, м), 4,20 (1H, дд, J=11,2, 7,1 Гц), 3,87 (2H, с), 3,72 (1H, дд, J=11,2, 6,1 Гц), 3,06 (2H, т, J=7,6 Гц), 1,68 (3H, д, J=6,3 Гц),
107		1	NMR1(500 МГц); 10,82 (1H, с), 9,43 (1H, с), 8,66 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,43 (1H, д, J=10,0 Гц), 8,25-8,19 (1H, м), 7,64 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,22 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,10-7,03 (1H, м), 6,98 (1H, т, J=7,4 Гц), 4,44-4,39 (2H, м), 3,93-3,85 (2K, м), 3,07 (2H, т, J=7,7 Гц), 3,00-2,95 (2H, м), 2,20-2,12 (2H, м), 1,91-1,85 (2H, м),
108		1	MS m/z 462,38 (M+1),
109		1	NMR1(500 МГц); 10,81 (1H, с), 9,39 (1H, с), 8,64 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,41-8,35 (1H, м), 7,93 (1H, с), 7,64 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,33 (1H, дд, J=8,1, 0,9 Гц), 7,21 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,10-7,03 (1H, м), 6,98 (1H, т, J=7,4 Гц), 4,27 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,87 (2H, с), 3,37-3,33 (2H, м), 3,06 (2H, т, J=7,7 Гц), 2,36-2,30 (2H, м),

Таблица 2-27

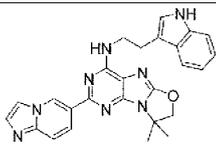
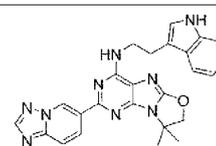
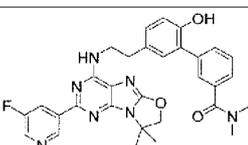
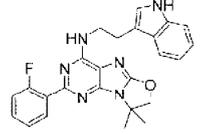
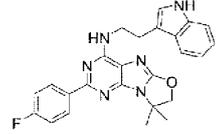
EX	STR	Прог	Данные
110		1	NMR2(400 МГц); 9,18-9,13 (1H, м), 8,26 (1H, дд, J=9,6, 1,7 Гц), 8,04 (1H, с), 7,75-7,61 (4H, м), 7,39 (1H, дт, J=8,1, 0,9 Гц), 7,25-7,09 (3H, м), 5,46 (1H, т, J=5,8 Гц), 4,78 (2H, с), 4,10-4,03 (2H, м), 3,22-3,14 (2H, м), 1,82 (6H, с),
111		1	NMR2(500 МГц); 9,68-9,64 (1H, м), 8,61 (1H, дд, J=9,3, 1,6 Гц), 8,39 (1H, с), 8,03 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,69 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,38 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,24-7,10 (3H, м), 5,52-5,49 (1H, м), 4,79 (2H, с), 4,12-4,03 (2H, м), 3,21-3,15 (2H, м), 1,81 (6H, с),
112		17	NMR1(500 МГц); 9,41 (1H, с), 9,34 (1H, с), 8,62 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,38-8,32 (1H, м), 7,57-7,51 (3H, м), 7,40 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,32-7,26 (1H, м), 7,20 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,09 (1H, дд,
			J=8,2, 2,2 Гц), 6,86 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, с), 3,78 (2H, с), 3,03-2,86 (8H, м), 1,71 (6H, с),
113		1	NMR1(500 МГц); 10,79 (1H, с), 7,95 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,64 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,51-7,41 (2H, м), 7,35-7,23 (3H, м), 7,17 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,08-7,02 (1H, м), 6,91 (1H, т, J=7,4 Гц), 4,90 (2H, с), 3,76 (2H, с), 3,02 (2H, т, J=7,7 Гц), 1,68 (6H, с),
114		1	NMR1(500 МГц); 10,81 (1H, с), 8,42-8,34 (2H, м), 7,64 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,39 (1H, с), 7,37-7,32 (1H, м), 7,32-7,23 (2H, м), 7,21 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,11-7,04 (1H, м), 7,02-6,95 (1H, м), 4,89 (2H, с), 3,85 (2H, с), 3,05 (2H, т, J=7,6 Гц), 1,71 (6H, с),

Таблица 2-28

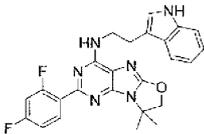
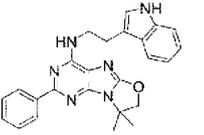
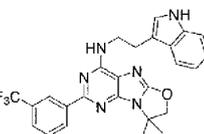
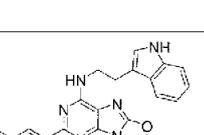
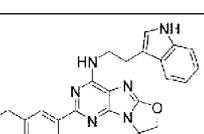
EX	STR	Прог	Данные
115		1	NMR1(500 МГц); 10,78 (1H, с), 8,06-7,97 (1H, м), 7,62 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,46 (1H, с), 7,35-7,26 (2H, м), 7,21-7,13 (2H, м), 7,09-7,02 (1H, м), 6,93 (1H, т, J=7,4 Гц), 4,90 (2H, с), 3,76 (2H, с), 3,05-2,98 (2H, м), 1,67 (6H, с),
116		1	NMR1(500 МГц); 10,82 (1H, с), 8,40-8,34 (2H, м), 7,67 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,50-7,40 (3H, м), 7,39-7,30 (2H, м), 7,22 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,11-7,04 (1H, м), 7,02-6,95 (1H, м), 4,90 (2H, с), 3,86 (2H, с), 3,09-3,02 (2H, м), 1,72 (6H, с),
117		1	NMR1(500 МГц); 10,79 (1H, с), 8,67-8,60 (2H, м), 7,82-7,76 (1H, м), 7,71 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,64 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,45 (1H, т, J=6,0 Гц), 7,37-7,31 (1H, м), 7,19 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,10-7,03 (1H, м), 7,00-6,94 (1H, м), 4,91 (2H, с), 3,87 (2H, с), 3,07 (2H, т, J=7,7 Гц), 1,72 (6H, с),
118		1	NMR1(500 МГц); 10,83 (1H, с), 8,22-8,15 (2H, м), 7,68 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,40-7,31 (3H, м), 7,27-7,19 (2H, м), 7,11-7,04 (1H, м), 7,01-6,94 (1H, м), 4,89 (2H, с), 3,84 (2H, с), 3,09-3,02 (2H, м), 2,39 (3H, с), 1,72 (6H, с),
119		1	NMR1(500 МГц); 10,83 (1H, с), 8,22 (1H, с), 8,19 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,67 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,40-7,32 (3H, м), 7,30-7,24 (1H, м), 7,21 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,11-7,04 (1H, м), 7,01-6,94 (1H, м), 4,89 (2H, с), 3,85 (2H, с), 3,09-3,02 (2H, м), 2,69 (2H, кв, J=7,6 Гц), 1,72 (6H, с), 1,23 (3H, т, J=7,6 Гц),

Таблица 2-29

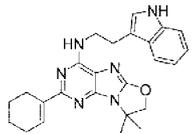
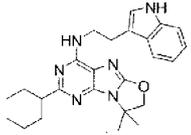
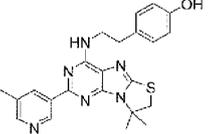
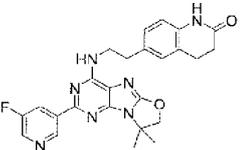
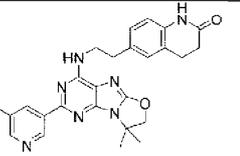
EX	STR	Прог	Данные
120		1	NMR1(500 МГц); 10,80 (1H, с), 7,63 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,33 (1H, дт, J=8,2, 1,0 Гц), 7,17 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,11 (1H, с), 7,10-7,01 (2H, м), 7,00-6,94 (1H, м), 4,84 (2H, с), 3,74 (2H, с), 2,99 (2H, дд, J=9,0, 6,4 Гц), 2,56-2,50 (2H, м), 2,26-2,18 (2H, м), 1,74-1,54 (10H, м),
121		121	NMR1(500 МГц); 10,79 (1H, с), 7,74 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,34 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,20-7,10 (2H, м), 7,10-7,04 (1H, м), 7,01-6,94 (1H, м), 4,82 (2H, с), 3,71 (2H, с), 3,01-2,94 (2H, м), 2,65-2,57 (1H, м), 1,95-1,89 (2H, м), 1,82-1,75 (2H, м), 1,74-1,54 (9H, м), 1,43-1,31 (2H, м), 1,31-1,20 (1H, м),,
122		1	NMR1(500 МГц); 9,31 (1H, с), 9,18 (1H, с), 8,47 (1H, с), 8,43 (1H, с), 7,70 (1H, с), 7,12-7,06 (2H, м), 6,72-6,66 (2H, м), 3,90 (2H, с), 3,71 (2H, с), 2,84 (2H, т, J=7,6 Гц), 2,41 (3H, с), 1,79 (6H, с),
123		1	NMR1(500 МГц); 9,98 (1H, с), 9,34 (1H, с), 8,64 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,36 (1H, д, J=10,2 Гц), 7,55 (1H, с), 7,10 (1H, с), 7,06-7,00 (1H, м), 6,75 (1H, д, J=8,0 Гц), 4,91 (2H, с), 3,74 (2H, с), 2,88-2,78 (4H, м), 2,42-2,36 (2H, м), 1,71 (6H, с), MS m/z 474,42 (M+1),
124		1	NMR1(500 МГц); 9,98 (1H, с), 9,29 (1H, с), 8,46 (1H, с), 8,41 (1H, с), 7,46 (1H, с), 7,10 (1H, с), 7,07-7,02 (1H, м), 6,76 (1H, д, J=8,0 Гц), 4,90 (2H, с), 3,74 (2H, с), 2,89-2,79 (4H, м), 2,44-2,37 (5H, м), 1,71 (6H, с),

Таблица 2-30

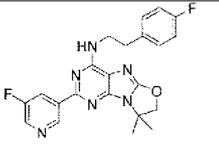
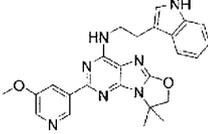
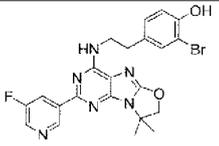
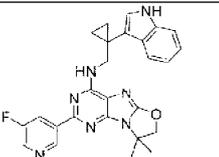
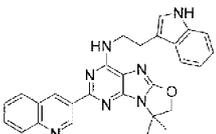
EX	STR	Ргор	Данные
125		1	NMR1(500 МГц); 9,34 (1H, c), 8,63 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,38- 8,32 (1H, м), 7,58-7,53 (1H, м), 7,35-7,28 (2H, м), 7,14-7,06 (2H, м), 4,91 (2H, c), 3,78 (2H, c), 2,95 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,72 (6H, c),
126		1	NMR1(500 МГц); 10,84 (1H, c), 9,13 (1H, c), 8,36 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,14 (1H, c), 7,64 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,56 (1H, c), 7,34 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,22 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,10-7,03 (1H, м), 6,96 (1H, т, J=7,5 Гц), 4,91 (2H, c), 3,91-3,80 (5H, м), 3,05 (2H, т, J=7,7 Гц), 1,72 (6H, c),
127		127	NMR1(500 МГц); 9,96 (1H, c), 9,34 (1H, c), 8,63 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,39-8,33 (1H, м), 7,52 (1H, c), 7,42-7,38 (1H, м), 7,07 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 6,84 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,91 (2H, c), 3,74 (2H, c), 2,84 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,71 (6H, c),
128		1	NMR1(500 МГц); 10,73 (1H, c), 9,27 (1H, c), 8,61 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,22-8,16 (1H, м), 7,79 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,27 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,21-7,08 (2H, м), 7,07-7,00 (1H, м), 7,00-6,94 (1H, м), 4,90 (2H, c), 3,93 (2H, c), 1,70 (6H, c), 0,99-0,94 (2H, м), 0,73-0,67 (2H, м),
129		1	NMR2(500 МГц); 9,99 (1H, д, J=2,1 Гц), 9,12 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,15 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,04 (1H, c), 7,95 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,77-7,70 (2H, м), 7,60-7,54 (1H, м), 7,41-7,36 (1H, м), 7,24-7,11 (3H, м), 5,51 (1H, т, J=6,1 Гц), 4,80 (2H, c), 4,16- 4,08 (2H, м), 3,25-3,18 (2H, м), 1,84 (6H, c),

Таблица 2-31

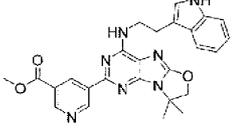
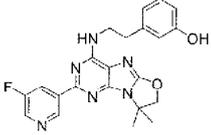
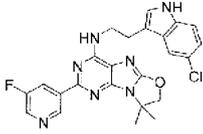
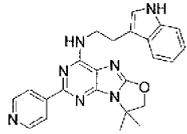
EX	STR	Грор	Данные
130		1	NMR2(500 МГц); 9,79 (1H, д, J=1,8 Гц), 9,23 (2H, д, J=2,0 Гц), 8,10 (1H, с), 7,68 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,37 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,23-7,10 (3H, м), 5,53 (1H, т, J=5,8 Гц), 4,78 (2H, с), 4,10-4,03 (2H, м), 3,99 (3H, с), 3,18 (2H, т, J=6,9 Гц), 1,81 (6H, с),
131		1	NMR1(500 МГц); 9,36 (1H, с), 9,27 (1H, с), 8,64 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,40-8,33 (1H, м), 7,53 (1H, с), 7,08 (1H, т, J=7,7 Гц), 6,74-6,66 (2H, м), 6,59 (1H, дд, J=8,1, 2,5, 1,0 Гц), 4,91 (2H, с), 3,74 (2H, с), 2,86 (2H, т, J=7,6 Гц), 1,72 (6H, с),
132		1	NMR1(500 МГц); 11,02 (1H, с), 9,34 (1H, с), 8,63 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,35-8,29 (1H, м), 7,73-7,46 (2H, м), 7,33 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,29 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,04 (1H, дд, J=8,6, 2,1 Гц), 4,91 (2H, с), 3,84 (2H, с), 3,03 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,72 (6H, с),
133		1	NMR2(500 МГц); 8,71-8,67 (2H, м), 8,29-8,25 (2H, м), 8,05 (1H, с), 7,73-7,67 (1H, м), 7,41-7,35 (1H, м), 7,25-7,18 (1H, м), 7,17-7,11 (1H, м),
			7,10 (1H, д, J=2,3 Гц), 5,53-5,49 (1H, м), 4,78 (2H, с), 4,10-4,02 (2H, м), 3,21-3,14 (2H, м), 1,81 (6H, с),

Таблица 2-32

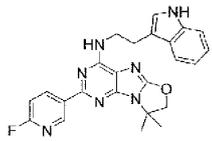
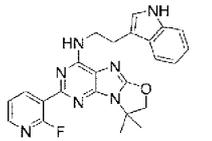
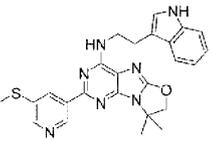
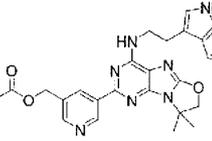
EX	STR	Грор	Данные
134		1	NMR2(500 МГц); 9,24 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,74 (1H, тд, J=8,2, 2,4 Гц), 8,04 (1H, с), 7,68 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,37 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,24-7,18 (1H, м), 7,17- 7,10 (1H, м), 7,09 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,96 (1H, дд, J=8,5, 2,8 Гц), 5,49 (1H, т, J=6,0 Гц), 4,77 (2H, с), 4,08-4,00 (2H, м), 3,16 (2H, т, J=7,0 Гц), 1,79 (6H, с).
135		1	NMR2(500 МГц); 8,54-8,47 (1H, м), 8,27-8,21 (1H, м), 8,02 (1H, с), 7,68 (1H, дт, J=8,0, 1,0 Гц), 7,37 (1H, дт, J=8,1, 0,9 Гц), 7,29-7,23 (1H, м), 7,23- 7,16 (1H, м), 7,15-7,06 (2H, м), 5,51-5,46 (1H, м), 4,77 (2H, с), 4,05-3,98 (2H, м), 3,19-3,12 (2H, м), 1,79 (6H, с).
136		62	NMR2(500 МГц); 9,41 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,58 (1H, т, J=2,1 Гц), 8,53 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,03 (1H, с), 7,68 (1H, дд, J=7,8, 1,1 Гц), 7,38 (1H, дт, J=8,1, 0,9 Гц), 7,24-7,17 (1H, м), 7,17-7,11 (1H, м), 7,11 (1H, д, J=2,3 Гц), 5,51-5,47 (1H, м), 4,78 (2H, с), 4,09-4,02 (2H, м), 3,21-3,14 (2H, м), 2,56 (3H, с), 1,80 (6H, с).
137		62	NMR2(500 МГц); 9,60 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,66-8,61 (2H, м), 8,08 (1H, с), 7,68 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,37 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,20 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,16-7,09 (2H, м), 5,54-5,51 (1H, м), 5,22 (2H, с), 4,77 (2H, с), 4,10-4,02 (2H, м), 3,18 (2H, т, J=7,0 Гц), 2,11 (3H, с), 1,81 (6H, с).

Таблица 2-33

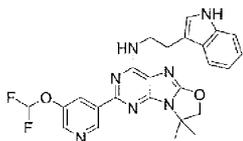
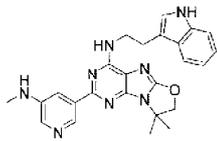
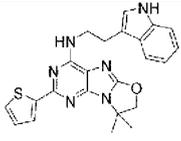
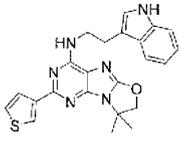
EX	STR	Прог	Данные
138		62	NMR2(500 МГц); 9,51 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,50 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,44 (1H, с), 8,07 (1H, с), 7,70-7,65 (1H, м), 7,42-7,34 (1H, м), 7,24-7,17 (1H, м), 7,17-7,11 (1H, м), 7,09 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,61 (1H, т, J=73,2 Гц), 5,54 (1H, с), 4,78 (2H, с), 4,09-4,01 (2H, м), 3,20-3,14 (2H, м), 1,80 (6H, с),
139		139	NMR2(400 МГц); 9,02 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,11 (1H, с), 8,05 (1H, д, J=2,9 Гц), 7,91-7,85 (1H, м), 7,72-7,65 (1H, м), 7,40-7,33 (1H, м), 7,24-7,16 (1H, м), 7,16-7,07 (2H, м), 5,48 (1H, т, J=5,9 Гц), 4,76 (2H, с), 4,10-4,00 (2H, м), 3,80 (1H, с), 3,21-3,13 (2H, м), 2,93 (3H, с), 1,80 (6H, с),
140		1	NMR2(400 МГц); 8,00 (1H, с), 7,89 (1H, д, J=3,6, 1,3 Гц), 7,75-7,68 (1H, м), 7,41-7,31 (2H, м), 7,25-7,17 (1H, м), 7,17-7,05 (3H, м), 5,39 (1H, т, J=6,0 Гц), 4,74 (2H, с), 4,07-3,97 (2H, м), 3,20-3,12 (2H, м), 1,78 (6H, с),
141		1	NMR2(400 МГц); 8,13 (1H, д, J=3,1, 1,1 Гц), 8,03 (1H, с), 7,88 (1H, д, J=5,0, 1,2 Гц), 7,74-7,66 (1H, м), 7,40-7,34 (1H, м), 7,31 (1H, д, J=5,0, 3,1 Гц), 7,25-7,17 (1H, м), 7,17-7,10 (1H, м), 7,10-7,05 (1H, м), 5,39 (1H, т, J=5,9 Гц), 4,74 (2H, с), 4,08-3,99 (2H, м), 3,19-3,11 (2H, м), 1,78 (6H, с),

Таблица 2-34

EX	STR	Prop	Данные
142		1	NMR1(400 МГц); 9,36-9,30 (2H, м), 8,63 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,37-8,29 (1H, м), 7,81 (1H, с), 7,39-7,29 (1H, м), 7,29-7,04 (5H, м), 6,83 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,42-4,34 (2H, м), 4,07 (2H, т, J=7,2 Гц), 3,79 (2H, с), 2,90 (2H, т, J=7,3 Гц),
143		1	NMR1(400 МГц); 9,40 (1H, с), 9,32 (1H, с), 8,64 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,41 (1H, д, J=10,0 Гц), 8,18-8,13 (1H, м), 7,39-7,29 (1H, м), 7,30-7,04 (5H, м), 6,83 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,44-4,37 (2H, м), 3,82 (2H, д, J=7,1 Гц), 3,00-2,87 (4H, м), 2,18-2,14 (2H, м), 1,88-1,84 (2H, м),
144		17	NMR1(500 МГц); 9,37-9,31 (2H, м), 8,61 (1H, с), 8,36-8,30 (1H, м), 7,55 (1H, с), 7,38-7,05 (6H, м), 6,84 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,57-4,52 (2H, м), 4,18-4,12 (2H, м), 3,78 (2H, с), 2,89 (2H, т, J=7,3 Гц), 2,28-2,20 (2H, м),
145		17	NMR1(500 МГц); 9,36 (1H, с), 9,32 (1H, с), 8,62 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,39-8,33 (1H, м), 7,86 (1H, с), 7,38-7,04 (6H, м), 6,83 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,29-4,23 (2H, м), 3,79 (2H, с), 3,39-3,28 (2H, м), 2,90 (2H, т, J=7,4 Гц), 2,37-2,29 (2H, м),
146		62	NMR2(500 МГц); 9,43 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,56-8,50 (2H, м), 8,06 (1H, с), 7,67 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,37 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,23-7,08 (3H, м), 5,49 (1H, т, J=5,1 Гц), 4,78 (2H, с), 4,09-4,02 (2H, м), 3,34 (3H, с), 3,17 (2H, т, J=6,9 Гц), 1,80 (6H, с), 1,45 (9H, с),

Примеры исследования.

Ниже приведены результаты фармакологического исследования типичного соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и описано фармакологическое действие соединения, но настоящее изобретение не ограничивается этими примерами исследования.

Пример исследования 1 (антагонистическая активность по отношению к рецептору ароматических углеводов).

1. Получение репортерных клеток AhR.

Вектор экспрессии hCYP1A1/pGL4.27 вводили в клетки HepG2 (получены из American Type Culture Collection (ATCC)), которые высевали в 6-луночные планшеты (#3810-006 (Iwaki)) по $1,2 \times 10^6$ клеток/луночка с использованием Lipofectamine 3000 (#100022050 (Invitrogen)). Как в публикации Garrion PM et al., *Fundam Appl Toxicol*, 30, 194 (1996), вектор hCYP1A1/pGL4.27 включали в промоторную область человека CYP1A1, включая область реагирующего на диоксин элемента (DRE) связывающей области AhR в сайт XhoI-BglIII рестрикционного фермента pGL4.27 (#E8451 (Promega)). Через 24 ч среду-1 заменяли и через 48 ч среду-1, содержащую гигромицин В (от 200 до 1000 мкг/мл) обрабатывали лекарственным средством. Выращивание с использованием среды, содержащей гигромицин В, продолжали в течение

ние примерно 1 месяца для клонирования 24 клонов, обладающих резистентностью к лекарственному средству. Линию клеток, обладающих высокой репортерной активностью выбирали (DRE-Luc HepG2) из обладающих резистентностью линий с использованием в качестве индикатора активности люциферазы (Dual-Glo люциферазный субстрат, #E297A (Promega)) по отношению к агонисту 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-п-диоксину (TCDD) (#ED-901-B (CIL.)).

2. Исследование репортерного гена AhR.

Клетки DRE-Luc HepG2 пересеивали в матрас площадью 225 см (#11-0005 (Iwaki)), промывали с помощью PBS (#1419-144 (Gibco), Lot: 1896207) и к ним добавляли 8 мл трипсин-EDTA (0,05%) (#25300-054 (Gibco)). Затем избыток жидкости удаляли из смеси и клетки охлаждали при комнатной температуре в течение 5 мин. К ним добавляли 10 мл среды-2, клетки извлекали через сито для клеток (#352350 (Falcon), 70 мкм) и затем количество клеток подсчитывали с помощью гемоцитометра. Готовили суспензию клеток с концентрацией 3×10^5 клеток/мл, суспензию клеток в количестве 100 мкл/лунка высевали в 96-луночный белый планшет (#136101, F96 Microwell (Nunc)) и затем клетки выращивали в инкубаторе с CO₂ (5% CO₂, 37°C).

Через 24 ч среду отсасывали и к ней добавляли 100 мкл раствора среды для анализа, содержащего соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и клетки выращивали в инкубаторе с CO₂ (5% CO₂, 37°C). Через 24 ч к ней добавляли 11 мкл раствора среды для анализа, содержащей 5×10^{-10} М TCDD (#ED-901-B (CIL.)) и клетки выращивали в инкубаторе с CO₂ (5% CO₂, 37°C). Через 24 ч в каждую лунку добавляли 50 мкл реакционного субстрата (#E253B, Steady-Glo люциферазный субстрат (Promega)) для реакции фермента люциферазы светлячка и после встряхивания в течение 5 мин интенсивность испускаемого света измеряли с помощью Wallac ARVO 1420sx (PerkinElmer).

На основании зависимости концентрации для реакции по сравнению со скоростью ингибирования ферментативной реакции люциферазы значение IC₅₀ и профиль соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, с достоверностью 95% рассчитывали с использованием 4-параметрической логистической модели с помощью программного обеспечения для статистического анализа SAS (release 8.1 (SAS Institute Japan)).

Среда.

Среда-1.

Среда MEM (Nacalai tesque, #21443-15, Lot: L8A4310) 500 мл.

FBS (Gibco, #26140-079, FBS US origin, Lot: 1876851) 55 мл.

Раствор пенициллин-стрептомицин (100×) (Wako, #168-23191, Lot: APR7005) 5 мл.

Раствор пирувата натрия (100×) (Nacalai tesque, #06977-34, Lot: L7N2959) 5 мл.

Среда-2.

Среда MEM (Nacalai tesque, #21443-15, Lot: L8A4310) 500 мл.

FBS (Gibco, #26140-079, FBS US origin, Lot: 1876851) 55 мл.

Раствор пенициллин-стрептомицин (100×) (Wako, #168-23191, Lot: APR7005) 5 мл.

Раствор пирувата натрия (100×) (Nacalai tesque, #06977-34, Lot: L7N2959) 5 мл.

Гигромицин В (Invitrogen, #10687-010, Lot: H044-06US) 2 мл.

Среда для исследования.

Среда MEM (Nacalai tesque, #21443-15, Lot: L8A4310) 500 мл.

FBS (Gibco, #12676-029, Charcol Stripped FBS, Lot: 184-1094) 55 мл.

Раствор пенициллин-стрептомицин (100×) (Wako, #168-23191, Lot: APR7005) 5 мл.

Раствор пирувата натрия (100×) (Nacalai tesque, #06977-34, Lot: L7N2959) 5 мл.

Результаты приведены в следующей табл. 3.

Таблица 3

EX	AhR (IC50 (нМ))	EX	AhR (IC50 (нМ))	EX	AhR (IC50 (нМ))
1	4,4	36	0,70	69	13
2	9,5	37	0,53	70	4,6
3	2,9	38	0,49	71	4,7
4	5,0	39	1,2	72	9,8
5	36	40	40	73	7,3
6	10	41	10	74	4,7
7	9,1	42	6,1	75	41
8	0,11	43	26	76	5,7
9	0,32	44	3,5	77	9,2
10	11	45	11	78	3,9
11	6,4	46	9,9	79	6,6
12	12	47	0,38	85	27
13	29	48	0,42	86	21
14	11	49	0,36	87	38
15	5,5	50	0,70	88	41
16	3,9	52	1,8	89	41
17	2,3	53	1,2	92	33
18	6,9	54	4,1	94	39
20	0,058	55	1,2	96	39
21	0,033	56	13	97	19
22	9,8	57	0,39	100	41
23	9,6	58	0,46	101	29
24	3,9	59	2,5	108	4,1
25	4,4	60	0,43	109	11
26	1,0	61	0,71	110	40
27	0,35	62	1,9	111	40
28	0,40	63	17	142	0,89
29	0,37	64	5,7	143	0,60
30	0,78	65	3,9	144	4,3
31	0,46	66	8,1	145	1,3
32	29	67	2,4		
35	12	68	2,8		

Пример исследования 2 (выработка тромбоцитов: статическое выращивание).

Клетки линии immortalized мегакариоцитов (SeV2-MKCL), полученные по методике, описанной в WO 2016/204256 дважды промывали с помощью D-PBS(-) и затем выращивали в среде, не содержащей доксициклин для прекращения принудительной экспрессии. Выращивание проводили путем высевания клеток по 1 мл/лунка в 24-луночный планшет (#662160 (Greiner Bio-One)) при плотности высеваания 1×10^5 клеток/мл с последующим статическим выращиванием в среде, указанной ниже.

Среду готовили путем добавления следующих компонентов в IMDM, выступающую в качестве минимальной среды (концентрации указывают конечные концентрации).

FBS 15%.

L-Глутамин 2 мМ.

ITS 100-кратное разведение.

MTG 450 мкМ.

Аскорбиновая кислота 50 мкг/мл.

SCF 50 нг/мл.

TPO 50 нг/мл.

Ингибитор ADAM 15 мкМ.

Y-27632 10 мкМ (#034-24024 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)).

Выращивание проводили при 37°C и 5% CO₂. Одновременно добавляли соединение, предлагаемое в настоящем изобретении (конечная концентрация 0,1 мкМ), или DMSO (контроль) и выращивали в течение от 6 до 7 дней. Затем определяли количество тромбоцитов (CD41, CD42b и CD42a-позитивные клетки). Методика определения приведена ниже. Таковую же процедуру проводили для контроля.

Порцию надосадочной жидкости культуры собирали через 6-7 дней после выращивания для прекращения экспрессии гена и суспендировали со следующим антителами для их окрашивания.

eFluor 450-меченые антитела к CD42a (#48-0428-42 (eBioscience)).

PE-меченые антитела к CD42b (#303906 (BioLegend)).

APC-меченые антитела к CD41 (#303710 (BioLegend)).

Количество тромбоцитов подсчитывали с использованием FACSVerse, изготовленного фирмой BD, через 30 мин после реакции окрашивания. При определении количества тромбоцитов количество клеток корректировали с использованием микросфер для проточного питометра (#7547053 (Beckman Coulter)).

Количество тромбоцитов, выработанных одной клеткой мегакариоцита, рассчитывали на основе количества тромбоцитов в образце, полученного путем измерения FACS и результат определяли, как эффективность выработки тромбоцитов (PLT/МК) и использовали для оценки лекарственной эффективности соединения. Кроме того, удельную эффективность для момента, когда эффективность выработки тромбоцитов устанавливали равной 1, приводили, как кратность увеличения.

Результаты приведены в следующей табл. 4.

Таблица 4

EX	Статическое (по сравнению с разбавителем)	EX	Статическое (по сравнению с разбавителем)	EX	Статическое (по сравнению с разбавителем)
1	6,5	38	4,9	74	3,5
2	5,6	39	4,3	75	2,7
3	6,8	40	9,8	76	2,4
4	6,7	41	7,0	77	3,5
5	5,1	42	4,8	78	4,3
6	3,7	43	7,1	79	2,9
7	7,3	44	3,4	80	3,4
8	5,1	45	2,4	82	5,0
9	4,9	46	5,0	83	5,8
10	5,5	47	3,7	84	13
11	8,5	48	3,5	85	6,1
12	7,6	49	5,5	86	4,4
13	4,7	50	6,6	87	3,9
14	7,9	51	2,6	88	3,1
15	11	52	5,3	89	5,0
16	10	53	5,3	90	2,6
17	7,8	54	5,9	92	2,6
18	7,3	55	6,8	94	2,6
19	2,8	56	6,5	95	2,4
20	6,5	57	4,9	96	2,7
21	4,7	58	5,1	100	3,5
22	7,3	59	5,7	101	3,8

23	8,0	60	3,4	102	4,5
24	7,7	61	3,9	103	3,1
25	5,7	62	5,1	104	4,6
26	5,0	63	4,8	105	8,2
27	6,0	64	3,7	106	6,9
28	9,7	65	3,3	107	7,9
29	8,4	66	4,8	108	6,6
30	6,7	67	2,9	109	7,8
31	5,9	68	3,2	110	6,1
32	6,8	69	4,7	111	7,0
35	6,0	71	7,2	113	2,5
36	2,7	72	6,8	114	2,2
37	2,1	73	7,9	116	2,5

Пример исследования 3 (выработка тромбоцитов: выращивание со встряхиванием).

Эксперимент проводили таким же образом, как в примере исследования 2, с тем отличием, что выращивание со встряхиванием при 100 об/мин проводили после высевания клеток в матрас Е125 (#431143 (Corning)) вместо 24-луночного планшета по 25 мл/матрас и с плотностью высевания, равной 1×10^5 клеток/мл, для расчета количества тромбоцитов, выработанных при наличии соединения (конечная концентрация 0,1 мкМ), предлагаемого в настоящем изобретении.

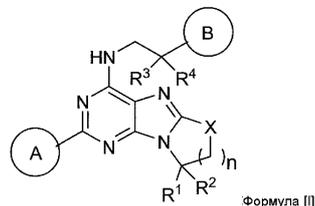
Промышленное применение.

Соединение или его соль, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает превосходной антагонистической активностью по отношению к рецептору ароматических углеводов, так что оно может промотировать выработку тромбоцитов из клеток-предшественников тромбоцитов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное общей формулой [I]

[Химическая формула 1]



где R^1 и R^2 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо означает водород или метил;

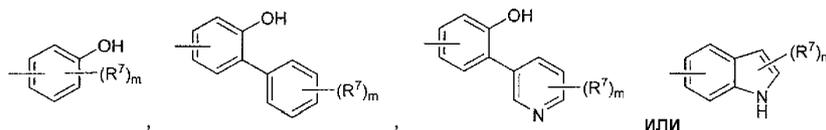
R^3 и R^4 означают водород;

X означает O, S или S(O);

n равно 1, 2 или 3; и

кольцом А является бензол или пиридин, и водород бензольного или пиридинового кольца необязательно замещен фтором, метилом или -CN,

кольцо В представлено следующими формулами:

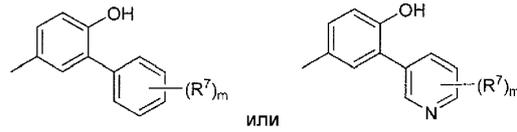


$(R^7)_m$ означает водород, фтор, два фтора, хлор, метил, этил, трифторметил, гидроксигруппу, метоксигруппу, -CN, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, метилсульфонил, или по одному из фтора и -CN; или его соль.

2. Соединение по п.1, в котором X означает O или S; и n равно 1, или его соль.

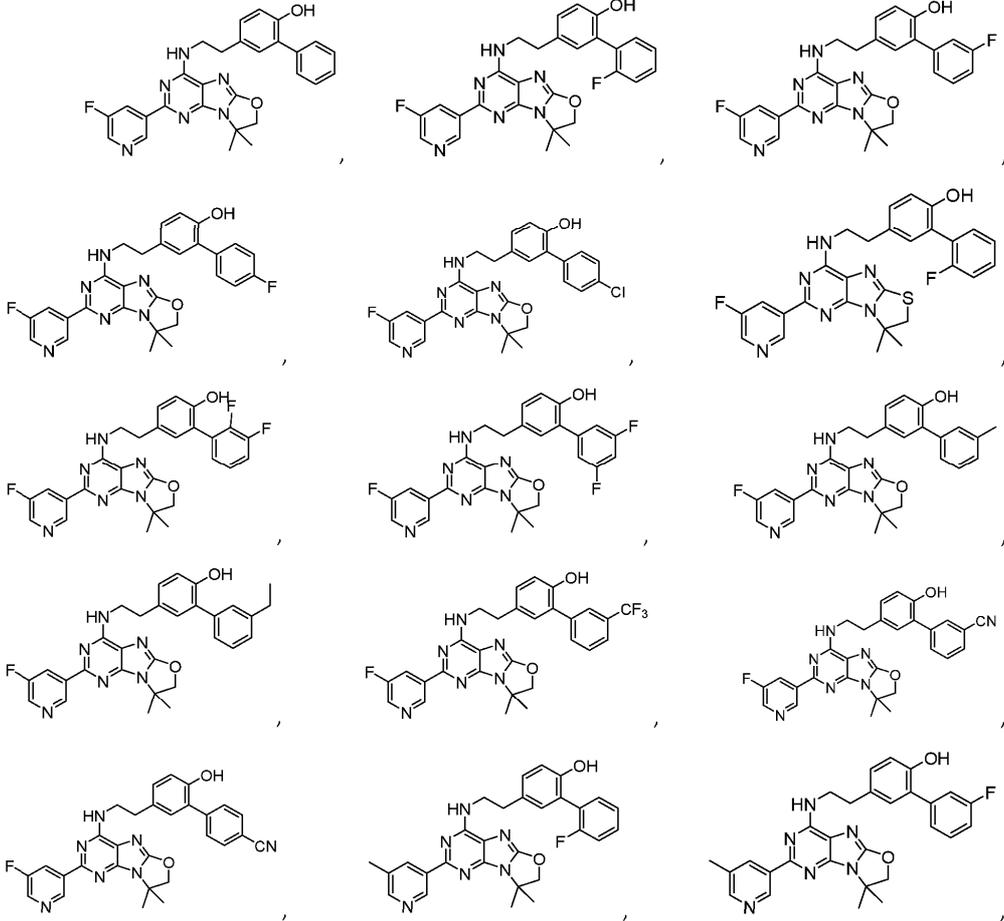
3. Соединение по п.1 или 2, в котором кольцо В представлено следующими формулами:

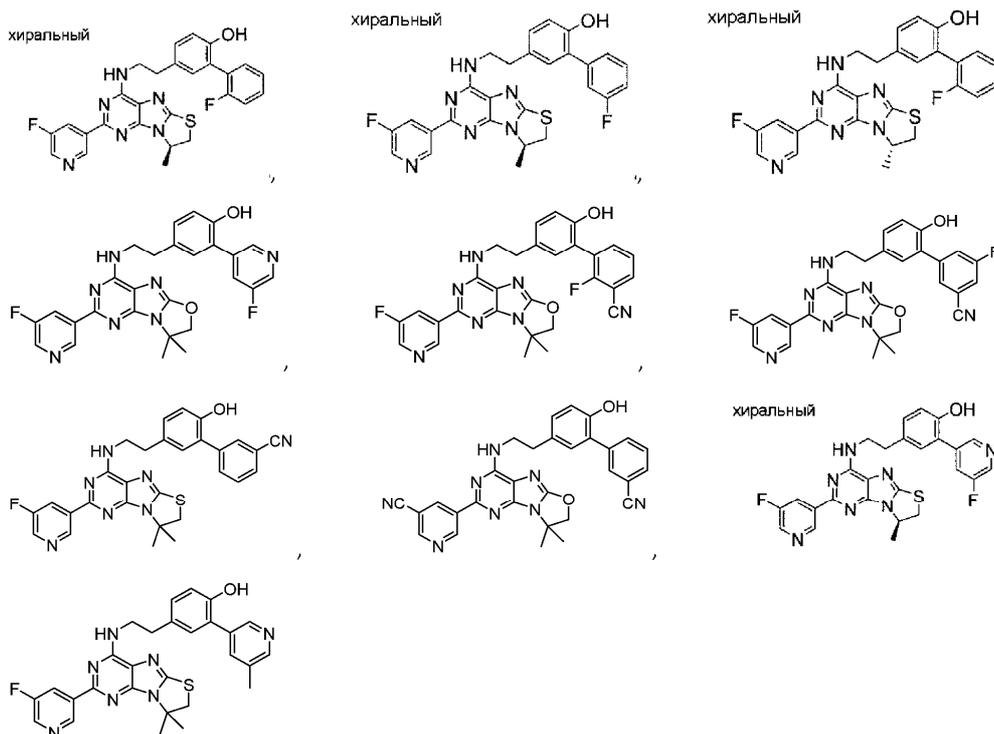
[Химическая формула 2]



где $(R^7)_m$ означает водород, фтор, два фтора, хлор, метил, этил, трифторметил, гидроксигруппу, метоксигруппу, $-CN$, $-CON(CH_3)_2$, $-CH_2CON(CH_3)_2$, метилсульфонил, или по одному из фтора и $-CN$; или его соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его соль, которое выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:





5. Применение соединения по любому из пп.1-4 или его соли в качестве антагониста рецептора ароматических углеводов.

6. Применение соединения по любому из пп.1-4 или его соли для промотирования выработки тромбоцитов.

7. Применение по п.6 в комбинации с одним или большим количеством агонистов тромбопоэтина (ТРО) или рецептора тромбопоэтина (ТРО), одним или большим количеством ингибиторов Rho-ассоциированной формирующей двойную спираль киназы (ROCK) и/или одним или большим количеством ингибиторов дезинтегрин и металлопротеазы (ADAM).

8. Способ получения тромбоцитов, который включает культивирование клеток-предшественников тромбоцитов в присутствии соединения по любому из пп.1-4 или его соли.

9. Способ по п.8, в котором указанное соединение применяют в комбинации с одним или большим количеством агонистов тромбопоэтина (ТРО) или рецептора тромбопоэтина (ТРО), одним или большим количеством ингибиторов Rho-ассоциированной формирующей двойную спираль киназы (ROCK) и/или одним или большим количеством ингибиторов дезинтегрин и металлопротеазы (ADAM).

10. Способ культивирования предшественника тромбоцитов для промотирования выработки тромбоцитов, где клетки-предшественники тромбоцитов культивируют в присутствии соединения по любому из пп.1-4 или его соли.

11. Способ по п.10, в котором указанное соединение применяют в комбинации с одним или большим количеством агонистов тромбопоэтина (ТРО) или рецептора тромбопоэтина (ТРО), одним или большим количеством ингибиторов Rho-ассоциированной формирующей двойную спираль киназы (ROCK) и/или одним или большим количеством ингибиторов дезинтегрин и металлопротеазы (ADAM).

