

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые поддерживают, повышают или восстанавливают чувствительность клеток к терапевтическим или профилактическим средствам. Изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения. Эти соединения и фармацевтические композиции настоящего изобретения, в частности, хорошо пригодны для лечения клеток, устойчивых к действию многих лекарственных средств, для предотвращения развития устойчивости ко многим лекарственным средствам и для терапии ракового заболевания, устойчивого ко многим лекарственным средствам.

Основной проблемой в эффективности химиотерапии является развитие клеток, которые под действием химиотерапевтического лекарственного средства становятся устойчивыми ко многим структурно несвязанным лекарственным средствам и терапевтическим агентам. Появление такой устойчивости ко многим лекарственным средствам часто имеет место в присутствии избыточной экспрессии мембранного Р-гликопротеина 170KDa (gp-170). Белок gp-170 кроме раковых клеточных линий присутствует в клеточных мембранах некоторых здоровых тканей. Он гомологичен бактериальным транспортным белкам (Hait et al., Cancer Communications, Vol 1(1), 35 (1989), West, TIBS, Vol. 15, 42 (1990)). Белок действует в качестве транспортного насоса, придающего устойчивость к лекарственным средствам путем активного вытеснения токсичных химикатов. Хотя механизм действия этого насоса неизвестен, предполагают, что белок gp-170 действует путем выталкивания веществ, которые обладают определенными общими химическими или физическими характеристиками, например, обладают гидрофобностью, содержат карбонильные группы или конъюгат глутатиона (смотри West).

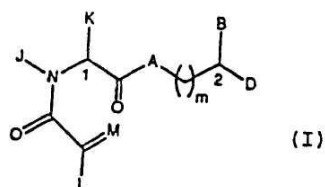
Для подавления устойчивости ко многим лекарственным средствам и восстановления восприимчивости к лекарственным средствам вводили различные химические средства. Хотя некоторые лекарственные средства улучшают чувствительность MDR-клеток к химиотерапевтическим средствам, однако, лечение ими часто сопровождается нежелательными клиническими побочными действиями (смотри Hait et al.). Например, хотя циклоспорин А (CsA), широко признанный иммунодепрессант, может сенсibilизировать клетки некоторых карцином к химиотерапевтическим средствам (Slater et al., Br. J. Cancer, Vol. 54, 235 (1986)), концентрации его, необходимые для достижения этого действия, вызывают значительную иммунодепрессию у пациента, имеющего иммунную систему, уже ослабленную химиотерапией (смотри Hait et al.). Аналогично блокаторы транспорта кальция и ингибиторы кальмодулина сенсibilизируют устойчивые ко многим лекарственным средствам (MRD) клетки, но как те, так и другие, вызывают нежелательные физиологические эффекты (смотри Hait et al, Br. J. Cancer, Vol. 56, 55 (1987)).

Недавние достижения привели к появлению средств, которые, как сообщается, имеют потенциально более высокую клиническую эффективность в сенсibilизации и MDR-клеток. Эти средства включают аналоги CsA, который не оказывает иммунодепрессивное действие, например, 11-метиллейциклопорин (11-met-leu CsA) (смотри Hait et al, Twentyman et al.), или средства, которые могут быть эффективными при низких дозах, например, иммунодепрессант FK-506 (Erand and Erand, Anti-Cancer Drug Deseng 6, 189 (1991)). Несмотря на эти достижения, остается необходимость в эффективных средствах, которые можно применять для ресенсибилизации MDR -клеток к терапевтическим или профилактическим средствам или для предотвращения развития устойчивости ко многим лекарственным средствам.

Настоящее изобретение предлагает новые соединения, которые полезны для поддержания, повышения или восстановления восприимчивости к лекарственному средству устойчивых к действию многих лекарственных средств (MDR) клеток, композиции, содержащие эти соединения, и способы применения их. Соединения настоящего изобретения можно применять отдельно или в комбинации с другими терапевтическими или профилактическими средствами для поддержания, повышения или восстановления терапевтического или профилактического действия лекарственных средств в клетках, особенно MDR-клетках, или для предупреждения развития MDR-клеток. В соответствии с одним примером осуществления настоящего изобретения эти новые соединения, композиции и способы преимущественно применяют для того, чтобы содействовать или усилить режим химиотерапии для лечения или профилактики рака и других заболеваний.

Настоящее изобретение предлагает также способы получения соединений этого изобретения и промежуточные продукты, применяемые в этих способах.

Настоящее изобретение относится к новому классу соединений, характеризующихся способностью предотвращать устойчивость ко многим лекарственным средствам или поддерживать, повышать или восстанавливать чувствительность к лекарственному средству в клетках, устойчивых ко многим лекарственным средствам ("MDR"). Более конкретно, эти соединения представлены формулой (I):



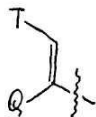
в которой А представляет собой CH<sub>2</sub>, кислород, NH или N-(C1-C4-алкнл);

в которой В и D независимо представляют собой:

(i) водород, Ar, (C1-C10)-алкил нормального или разветвленного строения, (C2-C10)-алкенил или алкинил нормального или разветвленного строения, (C5-C7)-циклоалкилзамещенный(C1-C6)-алкил нормального или разветвленного строения, (C2-C6)-алкенил или алкинил нормального или разветвленного строения, (C5-C7)-циклоалкенилзамещенный(C1-C6)-алкил нормального или разветвленного строения, (C2-C6)-алкенил или алкинил нормального или разветвленного строения или Ar-замещенный (C1-C6)-алкил нормального или

разветвленного строения, (C2-C6)-алкенил или алкинил нормального или разветвленного строения, причем в каждом случае любая одна из CH<sub>2</sub>-групп цепей этих алкилов, алкенилов или алкинилов возможно может быть замещена на гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S OS, OS<sub>2</sub>, N и NR, где R выбран из группы, состоящей из водорода, (C1-C4)-алкила нормального или разветвленного строения, (C2-C4)-алкенида или алкинида нормального или разветвленного строения и мостикового (C1-C4)-алкила, причем мостик образован между атомом азота и атомом углерода этой содержащей гетероатом цепи и сам образует ядро, которое возможно конденсировано с группой Ag; или

(ii) группу формулы:



(ii)

в которой Q представляет собой водород, (C1-C6)-алкил нормального или разветвленного строения или (C2-C6)-алкенил или алкинил нормального или разветвленного строения;

в которой T представляет собой Ag или замещенный 5-7-членный циклоалкил с заместителями в положениях 3 и 4, независимо выбранными из группы, состоящей из оксогруппы, водорода, гидроксиогруппы, группы O-(C1-C4)-алкил и O-(C2-C4)-алкенил;

в которой Ag представляет собой карбоциклическую ароматическую группу, выбранную из группы, состоящей из фенила, 1-нафтила, 2-нафтила, инденила, азуленила, флуоренила, антраценила, или моно- и бициклические гетероциклические системы, состоящие из 5- или 6-членных ядер, которые могут содержать в одном или обоих ядрах всего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из атомов кислорода, азота и серы, причем такие циклические системы включают гетероциклические ароматические группы, выбранные из группы, состоящей из 2-фурила, 3-фурила, 2-тиеяила, 3-тиеяида, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имндазо-лила, пирзолила, 2-пириволияла, пирозолида, изоксазолила, изотиазолила, 1,2,3-оксадазолила, 1,2,3-триазолила, 1,3,4-тиадиазолила, пирндазянила, пиришдинила, пиазиннила, 1,3,5-триазшшла, 1,3,5-тритианила, индолизинила, индолила, изоиндолила, 3Н-индолила, индолинила, бензо[b]фуранила, бензо[b]тиофенила, 1Н-индазолила, бензимидазолила, бвнзтиазолила, пуринила, 4Н-хинолизиннила, хинолинила, изохиноли-нила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, 1,8-нафтиридилила, птеридинила, карбазолила, акридинила, феназинила, фенотиазинила и феноксазинила;

в которой Ag может содержать 1-3 заместителя, которые независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы, нитрогруппы трифторметила, трифторметоксиогруппы, (C1-C6)-алкила нормального или разветвленного строения, (C2-C6)-алкенила нормального или разветвленного строения, группы O-(C1-C4)-алкил нормального или разветвленного строения, O-(C2-C4)-алкенил нормального или разветвленного строения, O-бензил, O-фенил, 1,2-метилendioксигруппы, аминогруппы, карбоксиогруппы, N-(C1-C5)-алкил или алкенил нормального или разветвленного строения)карбоксиамидогрупп, N,N-ди-(C1-C5)-алкил нормального или разветвленного строения или C2-C5-алкенил нормального или разветвленного строения)карбоксиамидогрупп, N-морфолинокарбоксиамидогруппы, N-бензилкарбоксиамидогруппы, N-тиоморфолинокарбоксиамидогруппы, -пиколиноилкарбоксиамидогруппы, группы O-X, CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-X, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-X, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-X и CH=CH-X, где X представляет собой 4-мвтоксяфенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, пиазил, хинолил, 3,5-диметилизоксазоил, изокоазоил, 2-метилтназоил, тиазоил, 2-тиенил, 3-тиенил или пиримидил и q является числом 0-2;

в которой L представляет собой водород или U; M представляет собой кислород или CH-U, причем, если L является водородом, то M представляет собой CH-U, если M является кислородом, то L представляет собой U;

в которой и представляет собой водород, O-(C1-C4)-алкил нормального или разветвленного строения или O-(C2-C4)-алкенил нормального или разветвленного строения, (C1-C6)-алкил нормального или разветвленного строения или (C2-C6)-алкенил нормального или разветвленного строения, (C5-C7)-циклоалкил или (C5-C3)-циклоалкенил, замещенный (C1-C4)-алкилом нормального или разветвленного строения или (C2-C4)-алкенилом нормального или разветвленного строения, [(C1-C4)-алкил или (C2-C4)-алкенил]-Y или Y;

в которой V выбран из группы, состоящей из фенила, 1-нафтила, 2-нафтила, инденила, азуленила, флуоренила, антраценила, 2-пирролинила, 3-пирролинила, пирролидинила, 1,3-диоксолила, 2-имидазолинилий, имидазолидинила, 2Н-пирианила, 4-пирианила, пиперидила, 1,4-диоксанила, морфолинила, 1,4-дитианила, тиморфолинила, пиперазинила, хинуклидинила и указанных выше гетероциклических ароматических групп;

где Y может содержать 1-3 заместителя, которые независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы, нитрогруппы, трифторметила, трифторметоксигруппы, (C1-C6)-алкила нормального или разветвленного строения, (C2-C6)-алкенила нормального или разветвленного строения, O-(C1-C4)-алкил нормального или разветвленного строения, O-(C2-C4)-алкенил нормального или разветвленного строения, O-бензил, O-фенил, 1,2-метилendioксигруппы, аминогруппы и карбоксигруппы;

в которой J представляет собой водород, (C1-C2)-алкил или бензил; K представляет собой (C1-C4)-алкил нормального или разветвленного строения, бензил или циклогексилметил или J и K вместе образуют 5-7-членов гетероциклическое ядро, которое может содержать гетероатом, выбранный из O, S, SO и SO<sub>2</sub> и

в которой m является числом 0-3.

Стереохимия в положениях 1 и 2 (формула I) может быть независимо R или S.

Предпочтительно, по меньшей мере, один из B и D не независимо является нормальной цепью, имеющей на конце арил, т.е. группой, представленной формулой - (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-(X)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Ag, в которой r является числом 0-4;

S является числом 0-1;

Ag имеет указанные выше значения и

каждый X независимо выбран из группы, состоящей из CH<sub>2</sub>, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N и NR, где R выбран из группы, состоящей из водорода, (C1-C4)-алкила нормального или разветвленного строения, (C2-C4)-алкенила или алкинила нормального или разветвленного строения и мостикового алкила, причем мостик образован между атомом азота и группой Ag.

В соответствии с одним примером осуществления настоящего изобретения гетероциклические ароматические группы выбраны из группы, состоящей из фурана, тиофена, пиррола, пиридина, индолизина, индола, изоиндола, бензо[b]фура, бензо[b]тиофена, 4Н-хинолизина, хинолина, изохинолина, 1,2,3,4-тетрагидрохинолина, изоксазола и 1,2,3,4-тетрагидроизокхинолина.

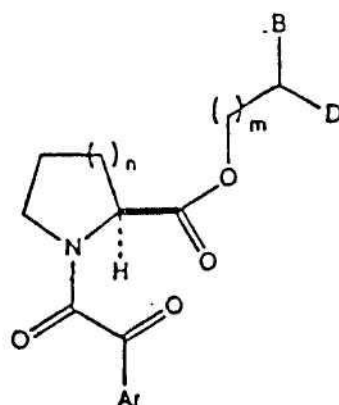
В соответствии с другим примером осуществления настоящего изобретения, по меньшей мере, один из В и D выбран из группы, состоящей из (C2-C10)-алкинила нормального или разветвленного строения, (C5-C7)-циклоалкилзамещенного (C2-C6)-алкинила нормального или разветвленного строения, (C5-C7)-пиклоалкилзамещенного (C2-C6)-алкинила нормального или разветвленного строения и Ag-замещенного (C2-C6)-алкинила нормального или разветвленного строения.

В объеме настоящего изобретения находятся также соединения формулы (I), у которых, по меньшей мере, один из В и D выбран из группы, состоящей из Ar' Ar'-замещенного (C1-C6)-алкила нормального или разветвленного строения и Ar'-замещенного (C2-C6)-алкенила или алкинила нормального или разветвленного строения, причем Ar' является группой Ag, имеющей 1-3 заместителя, которые независимо выбраны из группы, состоящей из N-(C1-C5-алкил или C2-C5-алкенил нормального или разветвленного строения)карбоксидов, N,N-да-(C1-C5-алкил или C2-C5-алкенил нормального или разветвленного строения)карбоксамидов, N-морфолинокарбоксамидов, N-бензилкарбоксамидов, N-тиоморфолинокарбоксамидов, N-пиколиноилкарбоксидов, группы O-X, CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-X, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-X, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-X, CH=CH-X, в которой Y представляет собой 4-метоксифенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, пирозил, хинолил, 3,5-диметилизоксазоил, изоксазоил, 2-метилтиазоил, тиазоил, 2-тиенил, 3-тиенил или пиримидил и q является числом 0-2.

Примеры некоторых предпочтительных соединений формулы (I), у которых J и K, соединяясь, образуют 5-7-членное гетероциклическое ядро, приведены в таблице 1 и далее иллюстрируются в примерах.\*

\*Должно быть понятно, что касается особенности настоящего изобретения по применению описанных в нем соединений в композициях или способах лечения или предотвращения устойчивости ко многим лекарственным средствам, то эти соединения представлены формулой (I), указанной выше. Что касается особенности настоящего изобретения по новым соединениям, описанным в нем, то эти соединения представлены формулой (I), приведенной выше, за исключением того, что В и D не могут быть водородом.

Таблица 1



Соед.	n	m	B	D	Ar
2	1	0	3-(Пиридин-2-ил)пропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
3	2	0	3-Фенилпропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
4	2	0	3-Феноксифенил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
5	2	0	Фенил	2-Феноксифенил	3,4,5-Триметоксифенил
6	2	0	Фенил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
7	2	0	2-(Пиридин-2-ил)этил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
8	2	0	Е-3-[транс-(4-Гидроксициклогексил)]-2-метилен-2-енил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
9	2	0	3-(Пиридин-3-ил)пропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
10	2	0	Бензил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
11	2	0	Бензил	3-(3-Индолил)пропил	3,4,5-Триметоксифенил
12	2	0	2-Фенилэтил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
13	2	0	2-(4-Метоксифенил)-этил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
14	2	0	2-(4-Метоксифенил)-этил	3-Фенилпропил	Фенил
15	2	0	3-(N-Бензимидазол)-пропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
16	2	1	Бензил	2-Фенилэтил	3,4,5-Триметоксифенил
17	2	0	3-(4-Метоксифенил)-пропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
18	2	0	3-(Пиридин-3-ил)-пропил	3-Фенилпропил	Фенил

19	2	0	3-(Пиридин-2-ил)-пропил	3-Фенилпропил	Фенил
20	2	0	3-(Пиридин-2-ил)-пропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
21	2	0	3-(Пиридин-2-ил)-пропил	3-Фенилпропил	трет-Бутил
22	2	0	3-(Пиридин-2-ил)-пропил, N-оксид	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
23	2	0	3-[N-(7-Азаиндол-1-ил)-пропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
24	2	0	3-(Пиридин-3-ил)-пропил	3-(4-Метоксифенил)-пропил	3,4,5-Триметоксифенил
25	2	0	3-(N-Пуринил)-пропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
26	2	0	3-(4-Гидроксиметилфенил)пропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
27	2	0	3-(Пиридин-3-ил)-пропил	3-Фенилпропил	3-Бензилоксифенил
28	2	0	3-(Пиридин-3-ил)-пропил	3-Фенилпропил	3-Алтылоксифенил
29	2	0	3-(Пиридин-3-ил)-пропил	3-Фенилпропил	3-Изопропоксифенил
30	2	0	3-(Тиофен-2-ил)-пропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
31	2	0	3-(4-Карбоксифенил)-пропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
32	2	0	3-Фенилбутыл	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
33	2	0	2-Гидроксиметилфенил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
34	2	0	2-Алтылоксифенил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил

35	2	0	3-(3-Гидроксиметилфенил)пропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
36	2	0	3-(3-Карбоксифенил)пропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
37	2	0	3-Гидроксиметилфенил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
38	2	0	2-Гидроксифенил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
39	2	0	Пиридин-3-ил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
40	2	0	3-(Тиофен-2-ил)пропил	4-Фенилбутил	3,4,5-Триметоксифенил
41	2	0	5-Фенилпентил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
42	2	0	3-Алтилоксипропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
43	2	0	3-[4-(N,N-Диметиламинокарбонил)фенил]пропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
44	2	0	3-[4-(Морфоллин-4-карбонил)фенил]пропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
45	2	0	4-Алтилоксибутил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
46	2	0	3-Алтилоксипроп-1-ил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
47	2	0	3-[4-(Пиперидин-1-карбонил)фенил]пропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
48	2	0	5-Алтилоксиопил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
49	2	0	Метил	3,5-Бис(бензилокси)-фенил	3,4,5-Триметоксифенил
50	2	0	2-Алтилоксиэтил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
51	2	0	3-Алтилокси-(Е)-проп-1-енил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
52	2	0	3-[3-(Морфоллин-4-карбонил)фенил]пропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
53	2	0	Децил-9-енил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил

54	2	0	3-[4-(N-Бензиламино- карбонил)фенил]про- пил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
55	2	0	3-[4-(Тiomорфoлин-4- карбонил)фенил]про- пил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
56	2	0	3-(Морфoлин-4-карбо- нил)фенил]пропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
57	2	0	3-[4-(1-Метилпипера- зин-4-карбонил)фенил]- пропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
58	2	0	3-[4-(1-Бензилпипера- зин-4-карбонил)фенил]- пропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
59	2	0	3-[3-(N-Бензиламино- карбонил)фенил]про- пил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
60	2	0	3-[4-(N-Пиридин-2-ил- аминокарбонил)фенил] пропил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
61	2	0	Пиридин-3-ил	3-(Пиридин-3-ил)пропил	3,4,5-Триметоксифенил
62	2	0	Проп-2-енил	3,4-Бис(пиридин-4-ил- метоксифенил	3,4,5-Триметоксифенил
63	2	0	Пиридин-3-ил	3-(Пиридин-4-илметок- сифенил	3,4,5-Триметоксифенил
64	2	0	3-Фенилпропил	3-(Пиридин-4-илметок- сифенил	3,4,5-Триметоксифенил
65	2	0	3-Фенилпропил	3,4-Бис(пиридин-4-ил- метоксифенил	3,4,5-Триметоксифенил

66	2	0	Метил	3,4-Бис(пиридин-4-ил- метоксифенил	3,4,5-Триметоксифенил
67	2	0	3-Фенилпропил	2,3,4-Три(пиридин-4- илметоксифенил	3,4,5-Триметоксифенил
68	2	0	3-Фенилпропил	3-(Морфолин-4-карбо- нил)-4-(пиридин-4-илме- токсифенил	3,4,5-Триметоксифенил
69	2	0	Метил	3,4,5-Три(пиридин-4- илметоксифенил	3,4,5-Триметоксифенил
70	2	0	3-Фенилпропил	3,4,5-Три(пиридин-4- илметоксифенил	3,4,5-Триметоксифенил
71	2	0	Метил	3,5-Бис(пиридин-4-илме- токсифенил	3,4,5-Триметоксифенил
72	2	0	3,5-Бис(пиридин-4-ил- метоксифенил	Метил	3,4,5-Триметоксифенил
73	2	0	Метил	3,5-Бис(пиридин-4-илме- токсифенил	3,4,5-Триметоксифенил
74	2	0	Этил	3,4,5-Три(пиридин-4- илметоксифенил	3,4,5-Триметоксифенил
75	2	0	3,4,5-Три(пиридин-4- илметоксифенил	Этил	3,4,5-Триметоксифенил
76	2	0	Метил	3,4,5-Три(пиридин-2- илметоксифенил	3,4,5-Триметоксифенил
77	2	0	Метил	3,4,5-Три(пиридин-3- илметоксифенил	3,4-Диметоксифенил
78	2	0	Этенил	3,4,5-Три(пиридин-4- илметоксифенил	3,4,5-Триметоксифенил
79	2	0	3,4,5-Три(пиридин-4- илметоксифенил	Этенил	3,4,5-Триметоксифенил



80	2	0	Пропил	3,4,5-Три(пиридин-4- илметокси)фенил	3,4,5-Триметоксифенил
81	2	0	3,4,5-Три(пиридин-4- илметокси)фенил	Пропил	3,4,5-Триметоксифенил
82	2	0	Метил	3,4,5-Три(тиофен-3- илметокси)фенил	3,4,5-Триметоксифенил
83	2	0	3,4,5-Три(тиофен-3- илметокси)фенил	Метил	3,4,5-Триметоксифенил
84	2	0	Метил	2-Изопропокс-3,4-бис- (пиридин-4-илметокси)- фенил	3,4,5-Триметоксифенил
85	2	0	2-Изопропокс-3,4- бис(пиридин-4-илме- токсифенил	Метил	3,4,5-Триметоксифенил
86	1	0	Метил	3,4,5-Три(пиридин-4- илметокси)фенил	3,4,5-Триметоксифенил
87	1	0	3,4,5-Три(пиридин-4- илметокси)фенил	Метил	3,4,5-Триметоксифенил
88	2	0	Метил	3,4,5-Три(пиридин-4- илметокси)фенил	3,4,5-Триметоксифенил
89	2	0	Бензилокси метил	Бензилокси фенил	3,4,5-Триметоксифенил
90	2	0	Метил	3,4,5-Три(бензилокси)- фенил	3,4,5-Триметоксифенил
91	2	0	3-Фенилпропил	3-(Пиридин-3-илкарбо- нил)фенил	3,4,5-Триметоксифенил
92	2	0	3-(Пиридин-3-илкарбо- нил)фенил	3-Фенилпропил	3,4,5-Триметоксифенил
93	2	0	3-Фенилпропил	3-(Пиридин-4-илметок- си)фенил	3,4-Диметоксифенил

94	2	0	3-Фенилпропил	3-(Пиридин-4-илкарбо- нил)фенил	4-Бензилокси-3,5-диме- токсифенил
95	2	0	3-Фенилпропил	3-(Пиридин-4-илкарбо- нил)фенил	4-Алтилокси-3,5-диме- токсифенил
96	2	0	3-Фенилпропил	3-(Пиридин-4-илкарбо- нил)фенил	3-Бензилокси-4-меток- сифенил
97	2	0	3-Фенилпропил	3-(Пиридин-4-илкарбо- нил)фенил	3-Алтилокси-4-меток- сифенил
98	2	0	3-Фенилпропил	3-(Пиридин-4-илкарбо- нил)фенил	3-[3-Фенил-(Е)-проп-2- енил]-4-метоксифенил
99	2	0	3-Фенилпропил	4-(Пиридин-4-илкарбо- нил)фенил	4-Бензилокси-3,5-диме- токсифенил
100	2	0	3-Фенилпропил	4-(Пиридин-4-илкарбо- нил)фенил	3-Бензилокси-4-меток- сифенил
101	2	0	3-Фенилпропил	3-(Пиридин-4-илкарбо- нил)фенил	3,4,5-Триметоксифенил
102	2	0	3-Фенилпропил	3-(Пиридин-4-илкарбо- нил)фенил	3,4-Диметоксифенил
103	2	0	3-Фенилпропил	Фенил	3-Бензилокси-4-меток- сифенил
104	2	0	3-Фенилпропил	Фенил	4-Бензилокси-3,5-диме- токсифенил
105	1	0	3-(Пиридин-3-ил)-про- пил	3-Фенилпропил	tert-Бутил
106	2	0	3-(Пиридин-3-ил)-про- пил	3-(Пиридин-3-ил)пропил	3,4,5-Триметоксифенил
107	1	0	Бензилоксиметил	Бензилоксифенил	3,4,5-Триметоксифенил
108	1	0	3-(Пиридин-3-ил)-про- пил	3-(Пиридин-3-ил)пропил	3,4,5-Триметоксифенил

109	2	0	3-(Пиридин-3-ил)-пропил	3-(Пиридин-3-ил)пропил	Изопропил
110	2	0	3-(Пиридин-3-ил)-пропил	3-(Пиридин-3-ил)пропил	Тиафен-2-ил
111	2	0	3-(Пиридин-3-ил)-пропил	3-(Пиридин-3-ил)пропил	3,4-Метилendioксифенил
112	2	0	3-(Пиридин-3-ил)-проп-2-инил	3-(Пиридин-3-ил)проп-2-инил	3,4-Метилendioксифенил
113	2	0	3-(Пиридин-3-ил)-проп-2-инил	3-(Пиридин-3-ил)проп-2-инил	3,4,5-Триметоксифенил
114	2	0	3-(Пиридин-2-ил)-пропил	3-(Пиридин-2-ил)пропил	3,4,5-Триметоксифенил
115	2	0	Изопропил	3,4,5-Три(пиридин-4-илметоксифенил	3,4,5-Триметоксифенил
116	2	0	3,4,5-Три(пиридин-4-илметоксифенил	Изопропил	3,4,5-Триметоксифенил
117	2	0	Проп-2-енил	3,4,5-Три(пиридин-4-илметоксифенил	3,4,5-Триметоксифенил
118	2	0	3,4,5-Три(пиридин-4-илметоксифенил	Проп-2-енил	3,4,5-Триметоксифенил

Наиболее предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются 4-пиридин-3-ил-1-(3-пиридин-3-ил)пропил)-бутиловый эфир (S)-1-(2-оксо-2-(3,4,5-триметоксифенил)ацетил)пиперидин-2-карбоновой кислоты и 4-пиридин-3-ил-1-(3-(пиридин-3-ил)пропил)бутиловый эфир (R)-1-(2-оксо-2-(3,4,5-триметоксифенил)ацетил)пиперидин-2-карбоновой кислоты, их фармацевтически пригодные производные и их смеси.

В применяемом определении соединения настоящего изобретения, включающие соединения формулы (I), включают их фармацевтически пригодные производные, «Фармацевтически пригодное производное» обозначает любую фармацевтически пригодную соль, эфир или соль такого эфира соединения изобретения или любое другое соединение, которое при введении пациенту способно образовать (непосредственно или не непосредственно) соединение изобретения, или его метаболит или остаток, характеризующийся способностью поддерживать, повышать или восстанавливать чувствительность MDR-клеток к действию терапевтических или профилактических средств или предотвращать развитие устойчивости ко многим лекарственным средствам.

Соединения настоящего изобретения, представленные формулой (I), можно получить любым обычным способом. Предпочтительно эти соединения химически синтезируют из легко доступных исходных соединений, например, альфа-аминокислот. Модулярные и конвергентные способы также предпочтительны для синтеза этих соединений. По способу конвергенции, например, большие части конечного продукта соединяют вместе в последних стадиях синтеза, что лучше, чем получать продукт постепенным присоединением небольших частей к растущей молекулярной цепи.

Схема 1 иллюстрирует характерный пример конвергентного способа синтеза соединений формулы (I'),

являющихся предпочтительной подгруппой соединений формулы (I), у которых А представляет собой кислород. Этот способ предусматривает этерификацию защищенной альфа-аминокислоты формулы (X), в которой Р является защитной группой, спиртом формулы (XI). Защищенные альфа-аминокислоты являются хорошо известными соединениями, многие из них коммерчески доступны. Например, обычные защитные группы и обычные способы защиты аминокислот описаны в T W. Groups in Organic Chemistry, 2nd Ed., John Wiley and Sons, New York (1991). Для защиты атома азота в соединениях формулы (X) предпочтительны алкоксикарбонильные группы, наиболее предпочтительны трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz), аллилоксикарбонил (Alloc) и три-метилсилилэтоксикарбонил (Teos).

После этерификации соединения формулы (XII) освобождают от защитной группы в подходящих условиях удаления защитных групп (смотри Greent, Supra) и свободную аминогруппу соединения формулы (XIII) затем ацилируют соединением формулы (XI) или активированным производным его для получения соединения формулы (I'). Способы активирования карбоксигрупп в карбоновых кислотах, например, соединениях формулы (XIV), хорошо известны и многие активирующие средства коммерчески доступны.

Спирты формулы (XI), у которых m является 0 (XI'), можно также получить стандартным способом, например, как показано на схемах 2 и 3. Реакцией металлоорганического реагента формулы (XV) и альдегида формулы (XVI) получают спирты формулы (XI') (схема 2).

Схема 1

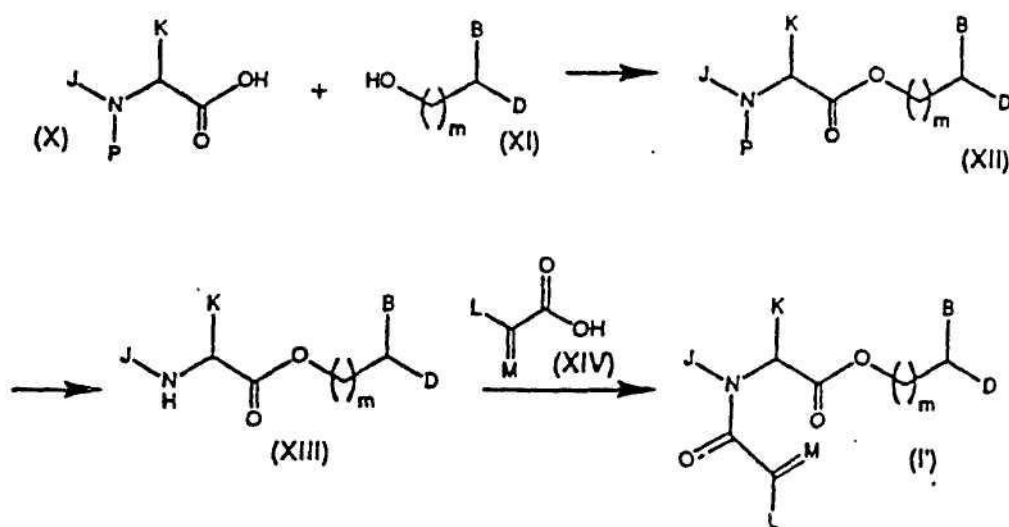


Схема 2

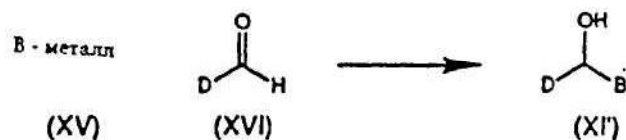
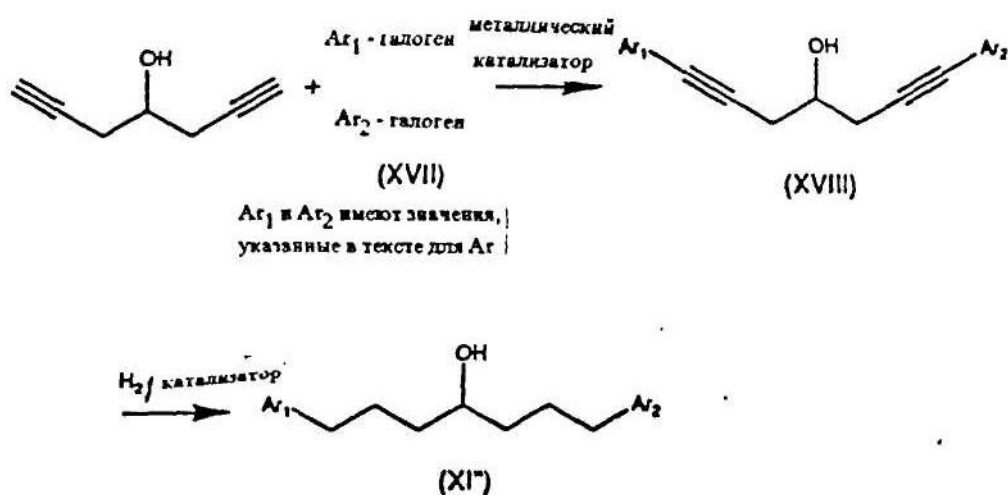


Схема 3



Альтернативно (схема 3) 1,6-гептадиин-4-ол можно конденсировать путем катализируемой металлом реакции с ароматическими галогенидами формулы (XVII) для получения спирта формулы (XVIII). Последующим гидрированием этого спирта можно получить спирт формулы (XI'') из предпочтительного подкласса спиртов формулы (XI).

Таким образом, настоящее изобретение предлагает способ получения соединений формулы (I),

включающий стадии:

(а) этерификации защищенной аминокислоты формулы (X) спиртом формулы (XI) для образования промежуточного продукта формулы (XII);

(b) удаления аминозащитной группы у промежуточного продукта формулы (XII) для получения аминоксифра формулы (XIII); и

(с) ацилирования свободной аминогруппы соединения формулы (XIII) соединением формулы (XIV) или его активированным производным.

Тем, кто работает в данной области, должно быть понятно, что способами, иллюстрированными синтетическими схемами 1, 2 и 3, можно легко получить большой ряд соединений формулы (I). Те же способы можно применять для синтеза многих других конечных продуктов путем изменения изменяемых групп в исходных соединениях.

Например, соединения формулы (I') (не приведены), у которых А представляет собой NH или H-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил), можно синтезировать реакцией пептидного взаимодействия между карбоновой кислотой формулы (X) и амином формулы (X') (не приведена) для образования амида формулы (XII'). Эта стадия аналогична первой реакции этерификации схемы I. Стадии превращения (XII') в (I') также аналогичны стадиям превращения (XII) в (I) схемы I.

Оптически активные соединения формулы (I) можно также получить с применением оптически активных исходных соединений, благодаря чему отпадает необходимость в расщеплении энантиомеров и разделении диастереомеров на последней стадии синтеза.

Работающим в данной области должно быть понятно также, что указанные выше синтетические схемы не предусматривают предоставление исчерпывающего перечня всех средств, при помощи которых можно синтезировать соединения или промежуточные продукты настоящего изобретения. Другие способы или модификации указанных выше общих схем должны быть ясны для специалистов данной области.

Соединения настоящего изобретения можно модифицировать путем присоединения соответствующих функциональных групп с целью усиления селективных биологических свойств. Такие модификации известны в данной области и включают те модификации, которые повышают биологическое проникновение в данную биологическую систему (например, кровь, лимфатическую систему, центральную нервную систему), повышают пероральную доступность, повышают растворимость, чтобы соединение можно было вводить инъекцией, изменяют метаболизм и изменяют скорость экскреции соединения.

Соединения настоящего изобретения характеризуются способностью повышать, восстанавливать или поддерживать восприимчивость MDR-клеток к действию цитотоксичных соединений, таких например, которые обычно применяют в химиотерапии. Благодаря этой способности соединения изобретения успешно применяют в качестве химиосенсибилизирующих средств, которые повышают эффективность химиотерапии у пациентов, которые поражены устойчивыми к лекарственным средствам раковыми заболеваниями, опухолями, метастазами или другими заболеваниями. Кроме того, соединения изобретения способны поддерживать восприимчивость к терапевтическим или профилактическим средствам в невосприимчивых клетках. Следовательно, соединения изобретения пригодны для лечения или профилактики устойчивости пациента ко многим лекарственным средствам. Применяемый в описании термин "пациент"<sup>11</sup> относится к животным, включая человека. Термин "клетка" относится к клеткам млекопитающих, включая клетки человека.

Применяемые в описании термины "сенсибилизирующее средство", "сенсибилизатор", "химиосенсибилизирующее средство", "химиосенсибилизатор" и "MDR-модификатор" обозначают соединение, обладающее способностью повышать или восстанавливать восприимчивость MDR-клеток или поддерживать восприимчивость невосприимчивых клеток к одному или нескольким терапевтическим или профилактическим средствам. Термин "MDR-сенсибилизация" и "сенсибилизация" и "реосенсибилизация" относится к действию такого соединения в поддержании, повышении или восстановлении восприимчивости к лекарственным средствам.

В соответствии с одним примером осуществления настоящего изобретения соединения настоящего изобретения полезны для повышения, восстановления или поддержания восприимчивости к лекарственным средствам и способны также связываться с белком FKBP-12 или другими, родственными FK-506 связывающими белками, например, FKBP-13, FKBP-26 и FKBP-52. В проводимых *in vitro* испытаниях (данные не приведены) эти соединения демонстрируют способность связываться с FKBP-12. Таким образом, это изобретение включает также класс химиосенсибилизирующих средств, не являющихся FK-506 и характеризующихся способностью связываться со связывающим белком FK-12 или родственными связывающими белками FK, фармацевтические композиции, включающие такие средства и физиологически пригодный вспомогательный компонент, носитель или наполнитель, и способы применения этих композиций для лечения или предупреждения устойчивости пациента ко многим лекарственным средствам.

Предпочтительными соединениями, пригодными для применения для предупреждения или восстановления устойчивости ко многим лекарственным средствам, являются те соединения, которые не проявляют заметной иммунодепрессивности при клинически пригодных или профилактических или терапевтически активных дозах, т.е. эффект, если он вообще имеется, иммунодепрессии такого соединения не превосходит величину активности его по сенсибилизации пациента. Такую иммунодепрессивную способность можно установить испытаниями *in vitro*, предложенными в заявках на патент США №07/547814 (теперь патент США 5192773), 07/704734, 07/697785 и 07/881152, которые включены сюда в качестве ссылок.

Соединения настоящего изобретения дохот применять в форме фармацевтически пригодных солей, полученных из неорганических или органических кислот и оснований. Такие соли с кислотами включают: ацетат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензоилоульфонат, бисульфат, оутират, цитрат, камфорат, камфораульфонат, циклопентанпропионат, дилюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, полусульфат, гептаноат, гекоаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидроидид, 2-гидроксиотансульфонат, лактат, малеат, метаноульфонат, 2-нафталиясульфонат, никотинат, оксалат,

памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, цропионат, оукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат и ундеканеат. Соли с основаниями включают соли аммония, соли щелочных металлов, например, соли натрия и калия, соли щелочноземельных металлов, например, соли кальция и магния, соли с органическими основаниями, например, соли дициклогексиламина, N-метил-D-глюкамина, и соли с аминокислотами, например, аргинином, лизином и т.д. Азотсодержащие основные группы можно также кватернизовать такими агентами, как низшие алкилгалогениды, например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлоридами, -бромиды и йодидами; диалкилсульфаты, например, диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфатами, высшие галогениды, например делил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлоридами, -бромиды и -йодидами; аралкилгалогениды, например, бензил- и фенотилбромиды и т.д. При этом получают растворимые или диспергируемые в воде или масле продукты.

Соединения настоящего изобретения можно вводить перорально, парентерально, ингаляцией аэрозоля, местно, ректально, через нос, трансбуккально, вагинально или через имплантированный резервуар в дозированных формах, содержащих обычные нетоксичные фармацевтически пригодные носители, вспомогательные компоненты и наполнители. Применяемый термин "парентеральный" включает способы чрезкожной, внутривенной, внутримышечной, интраартикулярной, внутри су отавной, интрагрудинной, подболочечной, внутривечечной, внутриванеовой и внутривечерепной инъекции или инфузии.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения содержат любое не соединений изобретения или их фармацевтически пригодных содей с любым фармацевтически пригодным носителем, вспомогательным компонентом или наполнителем. Фармацевтически пригодные носители, вспомогательные компоненты и наполнители, которые можно применять в фармацевтических препаратах настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, ионообменные смолы, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки крови, например, альбумин сыворотки крови человека, буферные вещества, например, фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, частично глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, например, сульфат протамина, вторичный кислый фосфат натрия, первичный кислый фосфат калия, хлористый натрий, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилатн, воски, блокполимеры полиэтилена и полиоксипропилана, полиэтиленгликоль и ланолин.

В соответствии с настоящим изобретением фармацевтические композиции могут быть в форме стерильного инъектируемого препарата, например, стерильной инъектируемой водной или маслянистой суспензии. Эту суспензию модно готовить по известным методикам с применением подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный инъектируемый препарат может быть также стерильным инъектируемым раствором или суспензией в нетоксичном парентерально пригодном разбавителе или носителе, например, раствором в 1,3-бутандиоле. Среди пригодных наполнителей и растворителей, которые можно применять, указываются вода, раствор Рингера ж изотонический раствор хлористого натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяют стерильные, нелетучие масла. Для этой цели можно применять любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, например, олеиновая кислота и ее глицеридные производные, пригодны для получения инъектируемых препаратов, для этого пригодны также природные фармацевтически пригодные масла, например, оливковое масло или касторовое масло, особенно их полиоксипропилированные аналоги. Эти масляные растворы или суспензии могут содержать также в качестве разбавителя или диспергатора высший спирт, например Ph. Hclv. или аналогичный спирт.

Фармацевтические препараты настоящего изобретения можно перорально вводить в любой перорально пригодной дозированной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального введения применяемые обычно носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Обычно добавляют также смазывающие вещества, например, стеарат магния. Для получения перорального препарата в капюлированной форме пригодные разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда для перорального применения нужны водные суспензии, активный компонент комбинируют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании, можно также добавить обычные подслащивающие вещества, корригенты или окрашивающие средства.

Альтернативно фармацевтические препараты настоящего изобретения можно применять в форме суппозитория для ректального введения. Их можно получать смешиванием активного компонента с подходящим, нераздражающим наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но гидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке, выводя лекарственное средство. Такие материалы включают какао-масло, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтические препараты настоящего изобретения можно также вводить местно, особенно когда объект лечения включает участки или органы, легко доступные для местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижней части кишечника. Подходящие препараты для местного введения легко получают для каждого из этих участков или органов.

Местное применение препарата для нижней части кишечника можно осуществить с использованием ректальных суппозиторий (смотри выше) или пригодной клизмы. Можно также применять местно-чрескожные пластыри.

Для местного применения фармацевтические композиции можно приготовить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или нескольких носителях. Носители для местного введения соединений настоящего изобретения включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксипропилен, эмульгируемый воск и воду. Альтернативно фармацевтические композиции можно готовить в форме пригодного лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или нескольких фармацевтически пригодных носителях. Пригодные носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, цетиловые эфиры воска,

цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Для офтальмологического применения фармацевтические композиции можно готовить в форме микронных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с регулируемым pH или, что предпочтительно, в форме растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с установленным pH, возможно, с добавлением консерванта, например, хлористого бензилалкония. Альтернативно для офтальмологического применения фармацевтические композиции можно приготовить в виде мази, например, в вазелине.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения можно также вводить через нос распылением аэрозоля или ингаляцией. Такие композиции получают способами, хорошо известными для получения фармацевтических композиций, их можно получить в виде растворов в солевом растворе, применяя бензиловый спирт или другие пригодные консерванты, промоторы абсорбции для повышения биопригодности, фторкарбон и/или другие обычные растворяющие или диспергирующие средства.

Количество активного компонента, который можно комбинировать с носителями для получения композиции в виде разовых доз, будет изменяться в зависимости от пациента, которому вводят препарат, и способа введения препарата. Должно быть понятно, однако, что определенная доза и режим введения для конкретного пациента будут зависеть от различных факторов, включая активность применяемого специфического соединения, возраста, массы тела, общего здоровья, пола, диеты, времени введения, скорости экскреции, комбинации лекарственных средств, решения лечащего врача и остроты конкретного заболевания, которое лечат этим препаратом. Количество активного компонента может также зависеть от терапевтического или профилактического средства, если оно присутствует, с которым активный компонент вводят совместно. Применяемый термин "фармацевтически эффективное количество" относится к количеству, эффективному для предотвращения появления устойчивости ко многим лекарственным средствам или поддержания, повышения или восстановления восприимчивости MDR-клеток к лекарственному средству.

Пригодны пределы доз активного компонента между около 0.01 и около 100 мг/кг тела в день, предпочтительно между около 0.5 и около 50 мг/кг тела в день. Типичная композиция будет содержать между около 5% и около 95% активного соединения (масса/масса). Предпочтительно такие композиции содержат между около 20% и около 80% активного соединения.

Когда соединения этого изобретения применяют в комбинационной терапии с другими средствами, их можно вводить пациенту последовательно или одновременно. Альтернативно фармацевтические или профилактические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут содержать комбинацию соединений настоящего изобретения и другого терапевтического или профилактического средства.

Например, соединения можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами, такими как химиотерапевтические средства (например, актиномицином D, доксорубицином, винкристином, винбластином, этопозидом, амзакином, митоксантроном, тениразидом, таксолом и колхицином) и/или химиосенсибилизирующие средства (например, циклоспорином A и его аналогами, фенотиазинами и тиоксантерами) для повышения восприимчивости MDR-клеток пациента к этому средству или средствам.

Для того, чтобы настоящее изобретение можно было понять более полно, предложены следующие примеры. Эти примеры приведены только для целей иллюстрации и не должны рассматриваться ни коим образом как ограничение объема изобретения.

#### Общие способы

Спектры протонного ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$  ЯНР) регистрировали на спектрометре Bruker AMX 500 при частоте 500 MHz. Химические сдвиги представляли в частях на миллион ( $\delta$ ) относительно  $\text{Me}_4\text{Si}$  ( $\delta$  0,0). Аналитическую жидкостную хроматографию высокого разрешения проводили на жидкостном хроматографе Waters 600E или Hewlett Packard 1050.

#### Пример 1

Синтез (S)-1,7-дифенил-4-гептанил-N-(3,4,5-триметоксифенилглиоксил)пипеколата (3)

4-фенил-1-масляный альдегид (119). В раствор 3.2 мл (20.8 ммоль) 4-фенил-1-бутанола (Aldrich Chemical Co.) в 20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $0^\circ\text{C}$  добавляли 3.2 г порошкообразных молекулярных сит 3A и затем 5.37 г (24.9 ммоль) хлорхромата пиридиния (PCC). Подготовленную суспензию перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 часа, в это время добавляли дополнительно 2.16 г (10.0 ммоль) PCC и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. После перемешивания при комнатной температуре 0.5 ч реакционную смесь разбавляли простым эфиром и фильтровали через целит, получая 2.5 г неочищенного продукта. Флаш-хроматографией (элюирование 5%-ным этилацетатом в гексане) выделили 700 мг альдегида 119.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр его согласуется со структурой.

Бромид 3-фенил-1-пропилмагния (120). В суспензию 736 мг (30.3 ммоль) магниевых стружек в 50 мл ТГФ при комнатной температуре добавляли 50 мкл 1,2-дибромэтана и затем по каплям 5.5 г (25.1 ммоль) 1-бром-3-фенилпропана (Aldrich Chemical Co.). После перемешивания при комнатной температуре 0.5 ч супернатант перенесли при помощи трубки в сосуд для хранения объемом 100 мл и затем применяли в виде 0.5 M раствора реактива Гриньяра 120 и ТГФ.

1,7-дифенил-4-гептанил (121). В раствор 700 мг (4.7 ммоль) 4-фенил-1-бутанола (119) в 5.0 мл ТГФ при  $0^\circ\text{C}$  добавляли 10.0 мл (5.0 ммоль) бромистого 3-фенил-1-пропилмагния (120) и полученную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  0.5 ч. В смесь затем добавляли по каплям насыщенный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и разбавляли простым эфиром. Фазы разделяли и органический слой промывали водой и соляным раствором и затем сушили над  $\text{MgSO}_4$ . После концентрирования получали 1.12 г спирта 121 в виде масла.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(S)-Вос-1-Пипеколил-1,7-дифенил-4-гептаниловый эфир. (122). В раствор 164 мг (0.72 ммоль) Вос-1-пипеколиновой кислоты в 5.0 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при комнатной температуре добавляли 174 мг (0.65 ммоль) спирта 121, 140 мг (0.72 ммоль) гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC) и каталитическое

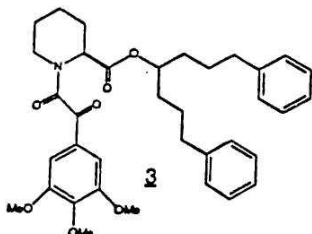


количество N,N-диметиламинопиридина (DMAP). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 0.5ч и затем переносим непосредственно в колонку с силикагелем. Элюированием 10%-ным этилацетатом в гексане получили 76,2мг эфира 122 в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(S)-1,7-Дифенил-4-гептанилпипеколат (1.23). В раствор 47мг (0.10ммоль) эфира 122 в 1.0мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при комнатной температуре добавляли 1.0мл трифторуксусной кислоты. После перемешивания при комнатной температуре 0.5ч полученный раствор нейтрализовали, добавлением по каплям насыщенного раствора KCO<sub>3</sub>. Слой разделяли и органическую фазу промывали водой, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали, получая 23мг амина 123 в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

3,4,5-Триметоксибензоилмуравьиная кислота (124). В раствор 9.2г (43.4ммоль) 3,4,5-триметоксибензоилпиперидина (Aedrich Chemical Co.) в 35мл пиридина добавляли 6.3г (56.7ммоль) диоксида селена и полученный раствор нагревали о обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали, получая темно-коричневое масло, которое раотворяли в этилацетате и промывали 1.0N HCl и затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Щелочной водный слой разбавляли эфиром и подкисляли концентрированной HCl. Слои разделяли и органическую фазу промывали соляным раствором и затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, получая 8.4г кислоты 124 в на де бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯНВ-спектр согласуется со структурой.

(S)-1,7-Дифенил-4-гептанид-N-(3,4,5-триметоксифенил-глиоксил)пипеколат (3). В раствор 23мг (0.06ммоль) амина 123 в 1.0мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при комнатной температура добавляли 21.8мг (0.09ммоль) кислоты 124 и затем 17.9мг (0.09ммоль) EDC и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре 0.5ч и затем непосредственно перенесли в колонку с силикагелем. Элюированием 15%-ным этилацетатом в гексане выделили 8.4мг амина 3 в виде смеси ротамеров (поворотным изомеров). <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (500МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.06 (м), 5.32 (ш.с), 5.00 (ш.с), 4.88 (ш.с), 4.58 (д), 4.31 (ш.с), 3.95 (с), 3.89 (с), 3.44 (д), 3.21 (м), 3.04 (м), 2.54 (ш.с), 2.51 (ш.с), 2.42 (ш.с), 2.30 (д), 2.15 (д), 1.83-1.21 (м).



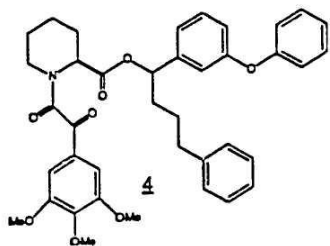
#### Пример 2

Синтез (R и S)-1-(3-феноксифенил)-4-фенил-1-бутил-(S)-(3,4,5-триштоксифвнилглиоксил)пипеколата (4)  
3-Феноксифенальдегид (125). В раствор 1.8мл (10.3ммоль) 3-феноксифенилового спирта (Aldrich Chemical Co) в 20мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при комнатной температуре добавляли 1.5г порошкообразных молекулярных сит 4A и 2.5г активированного MnO<sub>2</sub>. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре 0.5ч, в это время добавляли дополнительно 2.5г MnO<sub>2</sub>. После перемешивания 0.5ч при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через целит, получая 1.84г альдегида 125 в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(R и S)-1-(3-феноксифенил)-4-фенил-1-бутил (126). Спирт 126 получали из 190мг (0.96ммоль) альдегида 125 и 2.0мл (1.0ммоль) реактива Гриньяра 120 в 2.0мл ТГФ, как описано вше для синтеза спирта 121 в примере 1. Флаш-хроматографией (элюирование 10%-ный этилацетатом в гексане) выделили 108мг рацемического спирта 126. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(S)-(3,4,5-Триметоксифенил)глиоксилпипеколиновая кислота (127). Во взвесь 953.3мг (3.4ммоль) тартратной соли (S)-пипеколиновой кислоты (Egbertson, M and Dfnishefsky., S.J. Org.Chem. 1989, 54, 11) в 7.0мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли 3.9мл (22.39ммоль) диизопропилэтиламина и 2.4мл (18.9ммоль) хлортриметилсилана и полученный раствор перемешивали 0.5ч при 0°C. В другой реакционной кодов в раствор 820мг (3.4ммоль) кислоты 124 в 7.0мл добавляли 450мкл (5.2мм ммоль) хлористого оксалила и три капли ДМФ. После прекращения выделения газа все содержимое второй колбы добавляли в первую реакционную колбу и образованную смесь перемешивали 1ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в эфире и промывали 0.5N HCl и затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Щелочную водную фазу подкисляли концентрированной HCl и экстрагировали эфиром. Эфирные экстракты промывали водой, соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали, получая 490мг кислоты 127. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(R и S)-1-(3-феноксифенил)-4-фенил-1-бутил-(S)-N-(3,4,5-триметоксибензилдиоксид)пипеколат (4). В раотвор 29.4мг (0.08ммоль) кислоты 127 в 2.0мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при комнатной температуре добавляли 11мкл (0.13ммоль) хлористого оксалила и три капли ДМФ и реакционную смесь перемешивали 0.5ч при комнатной температуре и затем концентрировали и суспензировали в 1.0мл бензола. К этой суспензии добавляли 3220мг (0.1ммоль) спирта 126 и 13.4мг (0.1ммоль) цианида серебра. Полученную смесь нагревали о обратным холодильником в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Флаш-хроматографией (элюирование 10%-ным этилацетатом в гексане) выделили 8.8мг эфира 4 в виде смеси диаотереомеров. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (500МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.19 (м), 7.18-7.03 (м), 7.02-6.84 (м), 6.83-6.72 (м), 6.73 (к), 5.69-5.55 (м), 5.38 (м), 4.55 (ш.д), 4.35 (дд), 3.94 (с), 3.92 (с), 3.89 (с), 3.83 (с), 3.73 (с), 3.63 (с), 3.84-3.35 (м), 3.20 (м), 3.10 (м), 2.60 (к), 2.40 (дд), 1.95-1.91 (м), 1.90-1.45 (м).



#### Пример 3

Синтез (R и S)-6-фенил-1-(3-пиридил)-3-гексил-(S)-N-(3,4,5-триметоксифенилглиоксил)пипеколата (7)

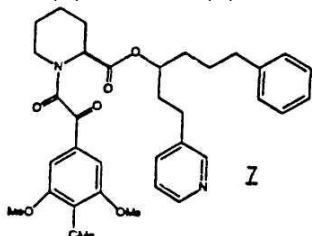
3-(3-Пиридил)-1-пропильальдегид (128). В раствор 2.3г (5.46ммоль) периодината Дэсс-Мартина (Dess, D. B., Martin, J.C.J. Org. Chem. 1983, 48, 4155) в 10мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $0^\circ\text{C}$  добавляли 470мкл (3.65ммоль) 3-(3-пиридил)-1-пропанола и полученную смесь оставляли для нагревания от  $0^\circ\text{C}$  до комнатной температуры в течение периода 1.5ч. В этот раствор добавляли 6.0г (38.22ммоль)  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  в насыщенном растворе  $\text{NaHCO}_3$  и реакционную смесь перемешивали 15мин при комнатной температуре. Продукт экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали. Флаш-хроматографией (элюирование смесью гексана и ацетона 3:1) выделили альдегид 128 в виде масла.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(R и S)-6-Фенил-1-(3-пиридил)-3-гексанол (129). Спирт 129 получали из 125мг (0.92ммоль) альдегида 128 и 2.0мл (1.0ммоль) соединения 120 в 2.0мл ТГФ, как описано выше для синтеза спирта 121 в примере 1. Получили 221мг неочищенного спирта 129.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(S)-Вос-Пипексил-(R и S)-6-фенил-1-(3-пиридил)-3-гексидовый ЭФИР (130). Эфир 130 получали из 125мг (0.49ммоль) спирта 129, 93мг (0.41ммоль) Вос-пипексидовой кислоты, 94мг (0.49ммоль) EDC и каталитического количества DMAP в 1.0мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и 1.0мл ДМФ, как описано выше для синтеза 122 в примере 1. Флаш-хроматографией (элюирование смесью гексана и этилацетата 2:1) выделили 105мг диастереомерного эфира 130 в виде масла.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(R и S)-6-Фенил-1-(3-пиридил)-3-гексил-(S)-пипексилат (131). Амин 131 синтезировали обработкой 95мг (0.20ммоль) эфира 130 1.0мл трифторуксусной кислоты в 3.0мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  как описано выше для получения амина 123 в примере 1. Получили 58мг диастереомерного амина 131 в виде масла.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(R и S)-6-Фенил-1-(3-пиридил)-3-гексил-(S)-N-3,4,5-триметоксифенилглиоксид)пипексилат (7). Эфир 7 получали из 54мг (0.15ммоль) аминов 131, 50мг (0.22ммоль) кислоты 124 и 42мг (0.22ммоль) EDC в 3.0мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , как описано выше в синтезе эфира 3 в примере 1. Флаш-хроматографией (элюирование смесью этилацетата и гексана 1:1) выделили 73мг диастереомерного эфира 7 в виде смеси ротамэров.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500Гц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.48-8.42 (м), 7.50-7.41 (м), 7.32 (д), 7.27-7.03 (м), 5.38 (д), 5.31 (д), 5.06-5.01 (м), 4.97-5.93 (м), 4.60 (ш. д), 3.92 (с), 3.88 (с), 3.86 (с), 3.84 (с), 3.82 (с), 3.79 (с), 3.46 (ш. д), 3.27 (ш. т), 2.73-2.68 (м), 2.38-2.29 (м), 1.98-1.76 (м), 1.75-1.60 (м), 1.56-1.51 (м), 1.38-1.20 (м).



#### Пример 4

Синтез (R и S)-(E)-1-[транс-(4-гидроксициклогексил)] -2-метил-6-фенил-3-гекс-1-енил-(S)-N-(3,4,5-триметоксифенилглиоксил)пипексилата (8)

Цис- и транс-4-(трет-Бутилдиметилсилилокси)циклогексан-1-ол (132) и (133). В раствор 3.43г (21.7ммоль) цис- и транс-метил-4-гидроксициклогексанкарбоксилата (Noyce, D. S., Denny, D.B.J. Am. Chem. Soc. Vol. 74, 5912 (1952)) в 45мл хлористого метилена при  $0^\circ\text{C}$  добавляли 3.0мл (26.0ммоль) 2,6-лутидина и затем 5.5мл (23.0ммоль) трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфоната. Ледяную баню убирали и реакционную смесь перемешивали 2ч при  $25^\circ\text{C}$ , после чего раствор выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия. Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным раствором сульфата меди и водой и затем сушили над  $\text{MgSO}_4$ , получая 5.9г неочищенных кеталовых эфиров. Раствор 5.72г (21.0ммоль) этой смеси в 45мл безводного ТГФ обрабатывали 400мг (10.5ммоль) алюмогидрида лития. Реакционную смесь перемешивали 0.5ч при  $25^\circ\text{C}$ , в нее затем медленно добавляли насыщенный раствор соли Rochelles. Смесь разбавляли эфиром, слои разделяли и водный слой промывали 2 раза этилацетатом. Объединенный органический экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали, получая 4.9г диастереомерных спиртов. Флаш-хроматографией (элюирование смесью этилацетата и гексана 1:5) выделили 650мг изомера 132, 1.10г изомера 133 и 2.40г смеси обоих. Данные для 132:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.99-3.92 (м), 3.46 (д), 1.72-1.58 (м), 1.57-1.36 (м), 0.86 (с), 0.08 (с). Данные для 133:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.47 (д), 3.38 (д), 1.86-1.67 (м), 1.47-1.16 (м), 1.05-0.77 (м), 0.72 (с), 0.02 (с).

(E)- этил-3-[транс-(4-трет-Бутилдиметилсилилоксициклогексил)]-2-метилпрод-2-еноат (134). В раствор хлористого оксалина (785мкл, 9.0ммоль) в 10мл хлористого метилена при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли диметилсульфоксид (1.3мл, 18.0ммоль). Полученный раствор перемешивали 5мин и затем добавляли 1.1г (4.5ммоль) спирта 133 в 10мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  45мин и в это время добавляли 3.8мл (27.0ммоль) триэтиламина. Раствор оставляли для нагревания до комнатной

температуры. Реакцию прекращали добавлением 1.0 N HCl и водный слой экстрагировали тремя порциями хлористого метилена. Объединенный органический экстракт сушили над  $MgSO_4$  и выпаривали досуха, получая 1.0г промежуточного альдегида. Раствор этого альдегида обрабатывали непосредственно 710мг (1.95ммоль) (карбэтоксизетилиден)трифенилфосфорана в 5.0мл хлористого метилена. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем выливали в воду. Слои разделяли и водный слой экстрагировали два раза хлористым метиленом. Объединенный органический слой сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали, получая енолят 134, содержащий небольшое количество Z-изомера.  $^1H$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

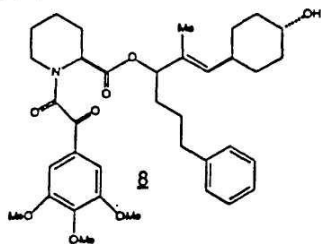
(E)- этил-3-[транс-(4-трет-Бутилдиметилсилилоксициклогексил)]-2-метилпроп-2-ен-1-ол (135). В раствор 860мг (2.6ммоль) енолята 134 в 5,0мл безводного тетрагидрофурана при 25°C добавляли 50мг (1.3ммоль) алюмогидрида лития и полученную смесь перемешивали 30мин. Реакцию прерывали медленным добавлением насыщенного раствора соли Rochelle's и разбавляли этилацетатом. Слои разделяли и водный слой экстрагировали двумя порциями этилацетата. Объединенный органический экстракт промывали водой и соляным раствором и сушили над  $MgSO_4$ . Выпариванием и флаш-хроматографией (элюирование 15%-ным этилацетатом в гексане) выделили 370мг аллилового спирта 135.  $^1H$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(E)- этил-3-[транс-(4-трет-Бутилдиметилсилилоксициклогексил)]-2-метилпроп-2-ен-1-ад (136). В раствор хлористого оксала (105мкл, 1.2ммоль) в 1.0мл хлористого метилпроп при -78°C добавляли диметилсульфоксид (170мкл, 2.4ммоль). Полученный раствор перемешивали 5мин и затем добавляли 170мг (0.6ммоль) спирта 135 в 1.0мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали 45 мин при -78°C, в это время добавляли 500мкл (3.6ммоль) триэтиламина и раствор оставляли для нагревания до комнатной температуры. Реакцию прекращали 1.0N HCl и водный слой экстрагировали тремя порциями хлористого метилена. Объединенный органический экстракт сушили над  $MgSO_4$  и выпаривали досуха, получая неочищенный альдегид 136, который применяли непосредственно в следующей реакции.  $^1H$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(R и S)-(E)-1-[транс-(4-трет-Бутилдиметилсилилоксициклогексил)]-2-метил-6-фенилгекс-1-ен-3-ол (137). Спирт 137 получали из неочищенного альдегида 136 и 1.5мл (0.75ммоль) соединения 120 в 2.0мл ТГФ, как описано выше для синтеза спирта 121 в примере 1. Получили 220мг неочищенного-диастереомерного спирта 137. Флаш-хроматографией (элюирование 20%-ным этилацетатом в гексане) выделили 146мг спирта 137 в виде масла.  $^1H$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(R и S) (E)-1-[транс-(4-трет-Бутилдиметилсилилоксициклогексил)]-2-метил-6-фенил-3-гекс-1-енил-(S)-N-3,4,6-триметоксифенилглиоксил)пипеконат (138). В раствор 75.7мг (0.22ммоль) кислоты 127 в 2.5мл хлористого метилена при комнатной температуре добавляли 30мкл (0.34ммоль) хлористого оксала и три капли ДМФ и реакционную смесь перемешивали 0.5ч при комнатной температуре и затем концентрировали и суспензировали в 1.0мл бензола. В эту суспензию добавляли 43.4мг (0.11ммоль) спирта 137 и 28.8мг (0.22ммоль) цианида серебра. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Флаш-хроматографией (элюирование 4% ацетона в гексане) выделили 17.5мг эфира 138 в виде смеси диастереомеров.  $^1H$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(R и S) (E)-1-[транс-(4-трет-4-Гидроксициклогексил)]-2-метил-6-фенил-3-гекс-1-енил-(S)-N-3,4,6-триметоксифенилглиоксил)пипеконат (8). В раствор 17.5мг (0.02ммоль) эфира 138 в 1.0мл  $CH_3CN$  при комнатной температуре добавляли 10 капель раствора (95:5)  $CH_3CN$  и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 0.5ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором  $K_2CO_3$  и экстрагировали эфиром. Эфирные слои промывали водой, сушили над  $MgSO_4$  концентрировали, получая 7.2мг неочищенного продукта. Флаш-хроматографией (элюировали 15% ацетона в гексане) выделили 4.9мг диастереомерного спирта 8 в виде смеси ротамеров.  $^1H$  ЯМР-спектр (500МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.38-7.02 (м), 5.35-5.01 (м), 4.62-4.53 (м), 4.28 (т), 3.95 (с), 3.89 (с), 3.87 (с), 3.86 (с), 3.85 (с), 3.81 (с), 3.55 (м), 3.45 (м), 3.20 (м), 3.10-2.90 (м), 2.60-2.45 (м), 2.32 (т), 2.10 (т), 1.95 (д), 1.85-1.40 (м), 1.39-1.02 (м).



#### Пример 5

Синтез (R и S)-5-(3-индолил)-1-фенил-2-пентил-(S)-N-(3,4,5-триметоксифенилглиокси)пипеконат (11)

N-метил-N-метокс-4-(3-индолил)бутирамид (139). Во взвесь 1.75г (8.61ммоль) 3-индолмасляной кислоты (Aldrich Chemical Co.) в ацетонитриле при комнатной температуре добавляли 7.0мл (40.2ммоль) N,N-диизопропилэтиламина, 3.8г (21.5ммоль) гидрохлорида N,N-диметилгидроксиламина и 4.19г (9.5ммоль) гексафторфосфата бензотриазол-1-илокситри(диметиламино) фосфония (реагент BOP) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали досуха. Остаток растворяли в этилацетате и промывали водой, 0.5N HCl, насыщенным раствором  $NaHCO_3$  соляным раствором и сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали. Флаш-хроматографией (градиентное элюирование 2-10% эфира в хлористом метиле) выделили 2.0г амида 139.  $^1H$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

Бвнзил-3-(3-индолил) пропионкетон (140). В раствор 147мг (0.60ммоль) амида 139 в 4.0мл ТГФ при -78°C добавляли 1.31мл (1.31ммоль) хлористого бензилмагния (1.0M в диэтиловом эфире) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали 3ч. Реакцию прерывали добавлением 5%

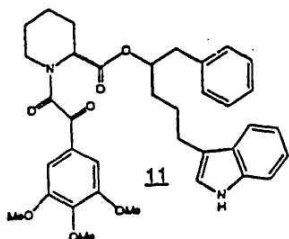
KHSO<sub>4</sub> и экстрагировали эфиром. Объединенный эфирный слой промывали соляным раствором и сушили над MgSO<sub>4</sub>. Флаш-хроматографией (элюирование 25% эфира в гексане) выделили 108мг кетона 140. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(R и S)-5-(3-индолил)-1-фенил-2-центанол (141). Во взвесь 105мг (0.38ммоль) кетона 140 в 3.0мл MeOH при 0°C добавляли 30мг (0.79ммоль) твердого NaBH<sub>4</sub> и образованную суспензию перемешивали 3ч. В реакционную смесь добавляли 5% KHSO<sub>4</sub> и экстрагировали атилацетатом. Объединенный органический экстракт промывали соляным раствором и сушили над MgSO<sub>4</sub>. Флаш-хроматографией (элюирование 4% эфира в хлористом метиле) выделили 81мг спирта 141 в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(S)-Вос-Пироколил-(R и S)-5-(3-индолил)-1-фенил-2-пентил-эфир (142). Эфир 142 получали из 80мг (0.29 ммоль) спирта 141, 82мг (0.36ммоль) (S)-Вос-пипеколиновой кислоты, 66мг (0.34ммоль) EDC, и каталитического количества 4-пирролидинопиридина в 2.0мл хлористого метилена (смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре), как описано выше для синтеза эфира 122 в примере 1. Флаш-хроматографией (элюирование смесью эфира, хлористого метилена, гексана, 4:10:26) выделили 108мг диастереомерного эфира 142 в виде белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

Гидрохлорид (R и S)-5-(3-индолил)-1-фенил-2-пентил-(S)-пипеколата (143). Безводный HCl барботировали в раствор 103мг (0.21ммоль) эфира 142 в 10мл этилацетата при -20°C в течение 10мин и затем реакционную смесь продували N<sub>2</sub>. Концентрированием выделяли 108мг неочищенного амина 143 в виде гидрохлорида. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(R и S)-5-(3-Индолил)-1-фенил-2-пентил-(S)-N-(3,4,5- триметоксифенилглиоксил)пипеколат (11). Во взвесь 108мг неочищенного гидрохлорида амина 143 в CH<sub>3</sub>CN при комнатной температуре добавляли 91мкл (0.52ммоль) N,N-диизопропил-этиламина, 76мг (0.31ммоль) кислоты 124 и 111мг (0.25ммоль) реагента BOP и полученную смесь перемешивала два дня при комнатной температуре и затем концентрировали досуха. Остаток растворяли в 75мл этилацетата и затем последовательно промывали водой, 5% KHSO<sub>4</sub>, насыщенным раствором и соляным раствором и затем сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Флаш-хроматографией (элюирование 4% эфира в хлористом метиле) выделили 56.7мг диастереомерного амида 11 в виде ротамерной смеси, <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (500МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (д), 7.56 (т), 7.38-6.73 (м), 5.38-5.14 (м), 3.90 (м), 3.38 (ш. т), 3.10 (ш, т), 2.97-2.60 (м), 2.31 (д), 2.10 (д), 1.98-1.17 (м), 0.8 (м), 0.51 (10% эфира в хлористом метиле).



#### Пример 6

Синтез (R и S)-2-бензил-4-фенил-1-бутил-(S)-N-(3,4,5-триметоксифенилглиоксил)пипеколата (16)

(R и S)-2-Бензил-4-фенил-1-масляная кислота (144). В раствор 1.06г (6.43ммоль) 4-фенилмасляной кислоты в 20мл ТГФ при 0°C добавляли 193мг (6.43ммоль) твердого NaN (80% в минеральном масле). После перемешивания при 0°C в течение 0.5ч добавляли 3,2мл (6.43ммоль) комплекса диизопропиламид лития-ТГФ (2.0М) и полученный красный раствор перемешивали при 0°C 45мин. В эту смесь добавляли 765мкл (6.43ммоль) бромистого бензила и раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. В реакционную смесь медленно добавляли насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> и затем промывали эфиром. Щелочные экстракты подкисляли твердым KHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический экстракт промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали, получая 484мг кислоты 144. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

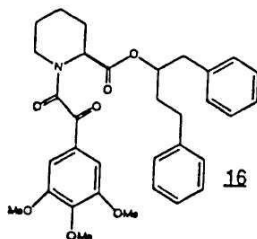
(R и S)-2-Бензил-4-фенил-1-бутанол (145). В раствор 469мг (1.84ммоль) кислоты 144 в 3.0мл ТГФ при -78°C добавляли 2.03мл (2.03ммоль) алюмогидрида лития (1.0М в ТГФ) и полученный раствор оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. В реакционную смесь медленно добавляли соль Rochelle's и экстрагировали эфиром. Объединенный эфирный экстракт промывали водой и соляным раствором а сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Флаш-хроматографией (элюирование 2% эфира в хлористом метиле) выделили 264мг спирта 145. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(S)-Вос-Пипеколил- (R и S)-2-бензил-4-бутиловый эфир (146). Эфир 146 получали из 264мг (1.10ммоль) спирта 145, 302мг (1.32ммоль) (S)-Вос-L-пипеколиновой кислоты, 235мг (1.32ммоль) EDC и каталитического количества 4-пирролидинопиридина в 2.0мл хлористого метилена (смесь перемешивали 3 дня при комнатной температуре), как описано вше для синтеза эфира 122 в примере 1. Флаш-хроматографией (элюирование смесью эфира, хлористого метилена и гексана, 1:5:14) выделила 375мг диастереомерного эфира 146. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

Гидрохлорид (R и S)-2-бензил-4-фенил-1-бутил-(S)-пипеколата (147). Безводный HCl барботировали в раствор 375мг (0.83ммоль) эфира 146 в 10мл этилацетата при -20°C в течение 10мин и затем реакционную смесь продували N<sub>2</sub>. Концентрированием продукта получили неочищенный амин 147 в виде гидрохлорида. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(R и S)-2-Бензил-4-фенил-1-бутил-(S)-N-(3,4,5-триметоксифенилглиоксил)пипеколат (16). Во взвесь 54мг (0.14ммоль) неочищенного гидрохлорида амина 147 в 2,0мл CH<sub>3</sub>CN при комнатной температуре добавляли 60мел (0.35ммоль) N,N-диизопропилэтиламина, 50мг (0.21ммоль) кислоты 124 и 73мг (0.16ммоль) реагента

ВОР и полученную смесь перемешивали 3 дня при комнатной температуре и затем концентрировали досуха. Остаток растворили в 75мл этилацетата и затаи промыли последовательно водой, 5% раствором  $\text{KHSO}_4$ , насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и соляным раствором и затем сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали. Флаш-хроматографией (элюирование 2% эфира в хлористом метиле) выделили 52.7мг диастереомерного амида 16 в виде ротамерной смеси.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21-7.01 (м), 5.41 (ш. с), 4.21 (дд), 4.08 (дд), 4.12 (д), 3.88 (д), 3.95 (с), 3.91 (с), 3.49 (д), 3.39 (дт), 2.80-2.62 (м), 2.38 (ш. т), 2.09 (ш. с), 1.87-1.20 (м). Rf 0.9 (метанол, эфир, хлористый метилен, 1:3:26).



#### Пример 7

Синтез (R и S)-1-фенил-7-(2-пиридил)-4-гептил-(S)-N-(третбутилглиоксил)пипеколат (21)

(E и Z)-3-(1,3-Диоксан-2-ил)-1-(2-пиридил)-1-пропен (148 и 149). В суспензию 4,6г (10.2ммоль) бромистого [2-(1,3-диоксан-2-ил)этил]трифенилфосфония (Aldrich Chemical Co) в 50мл ТГФ при 0°C добавляли 6.4мл (10.2ммоль) н-бутиллития (1.6М в гексанах) и полученный красный раствор перемешивали при 0°C 0.5ч. В этот раствор добавляли 880мкл (9.3ммоль) 2-пиридинкарбоксальдегида (Aldrich Chemical Co). Полученную смесь перемешивали 1ч при комнатной температуре и затем выливали в воду и экстрагировали эфиром. Объединенный эфирный экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали, флаш-хроматографией (элюирование смеси гексана и этилацетата, 3:1) выделили 0.43г E-3-(1,3-диоксан-2-ил)-1-(2-пиридил)-1-пропена (148) и 1,12г 1-3-(1,3-ди-оксан-3-ил)-1-(2-пиридил)-1-пропена (149).  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр согласуется со структурами.

1-(1,3-Диоксан-2-ил)-3-(2-пиридил)пропан (150). Через суспензию 800мг (4,2ммоль) олефина 149 и 100мг 10%, палладия на угле барботировали равномерный поток водорода в течение периода 10мин. Реакционную смесь затем фильтровали через целит и концентрировали, получая 805мг ацетата 150 в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

4-(2-Пиридил)-1-масляный альдегид (151). Раствор 420мг (2.2ммоль) ацетата 150 в 4.0мл ТГФ и 3.0мл 4NНCl перемешивали при комнатной температуре 1.5ч и затем нейтрализовали медленным добавлением твердого  $\text{NaHCO}_3$ . реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали, получая 288мг альдегида 151.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

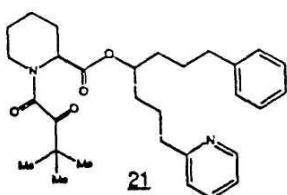
(R и S)-1-фенил-7-(2-пиридил)-4-гептанол. (152). Спирт 152 получали из 288г (1.93ммоль) альдегида 151 и 2,3мл (2.3ммоль) 120 в 3.0мл ТГФ, как описано выше для синтеза спирта 121 в примере 1. Получили 520мг неочищенного спирта 152.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(S)-Вос-Пипеколил-(R и S)-1-фенил-7-(2-пиридил)-4-гептиловый эфир (153). Эфир 153 получали из 520мг (1.83ммоль) спирта 152, 442мг (1.93ммоль) (S)-Вос-L-пипеколиновой кислоты, 370мг (1.93ммоль) EDC и каталитического количества DMAP в 4.0мл хлористого метилена и 4.0мл ДМФ, как описано выше для синтеза 122 в примере 1. Флаш-хроматографией (элюирование смесью гексана и этилацетата, 3:1) выделили 740мг диастереомерного эфира 153 в виде масла.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр согласуется со структурами.

(R и S)-1-Фенил-7-(2пиридил)-4-гептил-(S)-пипеколат (154). Амин 154 синтезировали обработкой 740мг (1.54ммоль) эфира 153 2.0мл трифторуксусной кислоты в 5.0мл хлористого метилена, как описано выше для получения 123 в примере 1. Получили 580мг диастереомерного амина 154 в виде масла.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(R и S)-1-Фенил-7-(2-пиридил)-4-гептало-(S)-N-метилоксалилпипеколат (155). В раствор 48мг (0.13ммоль) амина 154 в 1.0мл хлористого метилена, при 0°C добавляли 33мкл (0.19ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и 14мкл (0.15ммоль) хлористого метилоксалила и полученный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляла этилацетатом, промывали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и соляным раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и затем концентрировали. Флаш-хроматографией (элюирование 25-30% этилацетата в гексана) выделили 49мг диастереомерного амида 155 в виде смеси ротамеров.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(R и S)-1-Фенил-7-(2-пиридил)-4-гептанол-(S)-N-(трет-бутилглиоксил)пипеколат (21). В раствор амида 155 в 1.2мл ТГФ при -78°C досбавляли по каплям трет-бутиллитий до полного расхода исходного соединения (определяли ТСХ). В реакционную смесь добавляли насыщенный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический экстракт промывали соляным раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$  а концентрировали. Флаш-хроматографией (элюирование 30% этил-ацетата в гексана) выделили диастереомерный амид 21 в виде смеси ротамеров.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.50 (5), 7.57 (5), 7.20-7.05 (м), 5.23 (д), 5.18 (д), 4.56 (д), 4.44 (ш. д), 4.13 (д), 3.69 (ш. д), 3.37-3.28 (м), 3.13-3.00 (м), 2.85-2.70 (м), 2.65-2.54 (м), 2.38-2.15 (м), 1.82-1.65 (м), 1.56-1.44 (м), 1.55-1.30 (м), 1.27 (с), 1.21 (с).



#### Пример 8

Синтез (R и S)-i-(3-фенилпропил)-4-пиридин-3-ил-бутилового эфира (S)-1-[3-Оксо-2-(3,4,5-триметоксифенил)ацетил]пиперидин-2-карбоновой кислоты (9)

(E и Z)-3-(1,3-Диоксан-2-ил)-1-(3-пиридил)-1-пропен (156). В суспензию 9.9г (22.4ммоль) бромистого [2-(1,3-диоксан-3-ил)этил]трифенилфосфония (Aldrich Chemical Co) в 50мл ТГФ при 0°C добавляли 14.0мл (22.4ммоль) бутиллития (1.6М в гексане) и полученный красный раствор перемешивали 0.5ч при 0°C. В этот раствор добавляли 1.8мл (18.7ммоль) 3-пиридинкарбоксальдегида (Aldrich Chemical Co.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1.5ч и затем выливали в воду и экстрагировали эфиром. Объединенный эфирный экстракт сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали. Флаш-хроматографией (элюирование смесью гексана и этилацетата, 2:1) выделили 3.3г алкена 156 в виде смеси олефиновых изомеров.  $^1H$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

1-(1,3-Диоксан-2-ил)-3-(3-пиридил)пропан (157). Через раствор 3.2г (16.7ммоль) олефина 156 и 300мг 10% палладия на угле барботировали равномерный поток водорода в течение 10мин. Реакционную смесь затем фильтровали через целит и концентрировали, получая 2.8г ацетата 157 в виде бесцветного масла.  $^1H$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

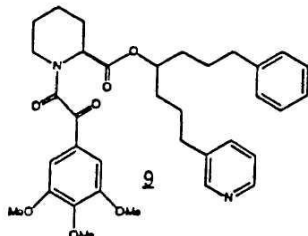
4-(3-Пиридил)-1-масляный альдегид (158). Раствор 1.5г (7.8ммоль) ацетата 157 в 10.0мл ТГФ и 10.0мл 4N HCl перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем нейтрализовали медленным добавлением твердого  $NaHCO_3$ . Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали, получая 1.1г альдегида 158.  $^1H$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(R и S) -1-Фенил-7-(3-пиридил)-4-гептанол (159). Спирт 159 получали из 1,1г (7.4ммоль) альдегида 158 и 8.1мл (8.1ммоль) соединения 120 в 30.0мл ТГО, как описано выше для синтеза 121 в примере 1. Получили 1.9г неочищенного спирта 159.  $^1H$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(S)-Вос-пипеколил(R и S)-1-фенил-7-(3-пиридил)-4-гептиловый эфир (160). Эфир 160 получали из 1.65г (6.12ммоль) спирта 159, 1.54г (6.73ммоль) (S)-Вос-пипеколино-вой кислоты, 1.29г (6.73ммоль) EDC и каталитического количества DMAP в 8.0мл хлористого метилена и 8.0мл ДМФ, как описано выше для синтеза 122 в примере 1. Флаш-хроматографией (элюирование смесью гексана и этилацетата, 2:1) выделили 1,42г диастереомерного эфира 160 в виде масла.  $^1H$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(R и S)-1-фенил-7-(3-пиридил)-4-гептил-(S)-пипеконат (161). Амин 161 синтезировали обработкой 1,42г (2.95ммоль) эфира 160 2,0мл трифторуксусной кислоты в 8,0мл хлористого метилена, как описано выше для синтеза 123 в примере 1. Получали 1.02г диастереомерного амина 161 в виде масла,  $^1H$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.

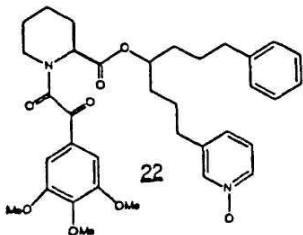
(R и S)-1-фенил-7-(3-пиридил)-4-гептил-(S)-N-(3,4,5-триметоксифенилглиоксил)пипеконат (9). Эфир 9 получал из 995мг (2.61ммоль) амина 161, 645мг (2.87ммоль) кислоты 124 и 551мг (2.87ммоль) EDC в 6,0мл хлористого метилена, как описано выше для синтеза эфира 3 в примере 1. Флаш-хроматографией (элюирование смесью ацетона и гексана, 3:1) выделили 976мг диастереомерного амида 9 в виде смеси ротамеров.  $^1H$  ЯМР-спектр согласуется со структурой.



#### Пример 9

Синтез N-оксида (R и S)-1-фенил-7-(3-пиридил)-4-гептил-(S)-N-(3,4,5-триметоксифенилглиоксил)-пипеколата (22)

N-Оксид (R и S)-1-фенил-7-(3-пиридил)-4-гептил-(S)-N-(3,4,5-триметоксифенилглиоксил)пипеколата (22). В раствор 15мг (0.02ммоль) амида 9 в 2.0мл хлористого метилена при комнатной температуре добавляли 9.3мкл (0.03ммоль) 55% 3-хлорпероксибензойной кислоты и полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Флаш-хроматографией (элюирование 100%-ным ацетоном) выделили 12.6мг N-оксида 22 в виде смеси ротамеров.  $^1H$  ЯМР-спектр (500МГц  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.10 (м), 7.46-7.02 (м), 5.83 (д), 5.80 (д), 5.06-5.00 (м), 4.95-4.89 (м), 4.61 (м), 4.31 (дд), 3.87 (с), 3.84 (с), 3.83 (с), 3.81 (с), 3.78 (с), 3.50 (ш. д), 3.27 (ддд), 3.12 (ддд), 3.00 (ддд), 2.67-2.49 (м), 2.32 (ш. д), 1.86-1.78 (м), 1.55-1.50 (м), 1.39-1.22 (м).



#### Пример 10

Синтез (R и S)-1-фенил-7-цирунил-4-гептил-(S)-N-(3,4,5-триметоксифенилглиоксил)пипеколата (25)

4-Хлорфенилмасляный альдегид (162). В раствор 19.1г (0.16ммоль) 4-хлор-1-бутанола (Aldrich Chemical Co.) в 50мл хлористого метилена при 0°C добавляли 1,0г порошкообразных молекулярных сит 4А и 38.7г

(0.18ммоль) бихромата пиридиния и полученную суспензию перемешивали при 0°C 45мин. Реакционную смесь разбавляли эфиром, фильтровали через целит и концентрировали. Остаток перегоняли в вакууме (т.кип. 45-55°C), получая 5.0г альдегида 162 в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

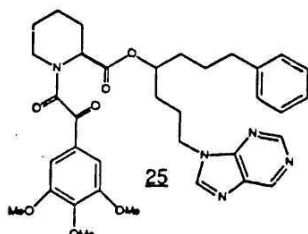
(R и S)-1-Хлор-7-фенил-4-гептанол (163). Спирт 163 получала из 182мг (1,7ммоль) альдегида 162 и 1.9мл (1.9ммоль) соединения 120 в 20.0мл ТГФ, как описано выше для синтеза 121 в примере 1. Получили 123мг спирта 163 (флаш-хроматографией в 100%-ном хлористом метиле). <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(S)-Вос- пипеколил-(R и S)-1-хлор-7-фенил-4-гептиловый эфир (164). Эфир 164 получали из 128мг (0.56ммоль) спирта 163, 156мг (0.68ммоль) (S)-Вос-пипеколиновой кислоты, 1380мг (0.68ммоль) EDC и каталитического количества 4-пирролидинопиридина в 2.0мл хлористого метилена, как описано выше для синтеза 122 в примере 1. Флаш-хроматографией (элюирование смесью эфира, хлористого метилена и гексана, 1:5:14) выделили 159мг диастереомерного эфира 164. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(S)-Вос-Пипеколил(R и S)-1-фенил-7-пуринил-4-гептиловый эфир (165). В раствор 34мг (0.28ммоль) пурина в 3.0мл ДМФ при комнатной температуре добавляли 8.4мг (0.28ммоль) твердого NaN (80% в минеральной масле) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре 10мин. В эту реакционную смесь добавляли 62мг (0.14ммоль) эфира 164 и 10кг NaCl и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали досуха. Остаток растворяли в этилацетате, промывали последовательно водой, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и соляным раствором и затем сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Флаш-хроматографией (элюирование 15%-ным раствором смеси NH<sub>4</sub>OH MeOH и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в соотношении 5:10:35 в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) выделили 56мг замещенного пурина 165 в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

Гидрохлорид (R и S)-1-Фенил-7-пуринил-4-гептил-(S)-пипеколата (166). Безводный HCl барботировали в раствор 53.7мг (0.10ммоль) эфира 165 в 10мл этилацетата при -20°C в течение 10мин и затем реакционную смесь продували N<sub>2</sub>. Концентрированием получили неочищенный амин 166 в виде гидрохлорида. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(R и S)-1-Фенил-7-пуринил-4-гептил-(S)-N-(3,4,5- триметоксифенилглиоксил)пипеколат (25). Во взвесь неочищенного гидрохлорида амина 166 в CH<sub>3</sub>CN при комнатной температуре добавляли 45мкл (0,26ммоль) N,N-диизопропилэтиламина, 37мг (0.15ммоль) кислоты 124 и 54мг (0,12ммоль) реагента BOP и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней а затем концентрировали досуха. Остаток растворяли в 75мл этилацетата и затем промывали последовательно водой, 5%-ным KHSO<sub>4</sub>, насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и соляным раствором и затем сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали, Флаш-хроматографией (элюирование смесью метанола, диэтилового эфира и хлористого метилена, 1:4:36) выделили 26.5мг диастереомерного амида 25 в виде ротамерной смеси. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (500МГц, COCl<sub>2</sub>) δ 9.11 (с), 8.95 (м), 8.09 (м), 7.36-7.05 (м), 5.31 (м), 4.28 (м), 3.90 (м), 3.46 (ш. т), 3.20 (м), 2.58 (м), 2.28 (ш. д), 2.17-1.18 (м), Rf 0.1 (30% эфира в хлористом метиле).



#### Пример 11

Синтез (R и S)-4-[4-(морфолин-4-карбонил)фенил]-1-(3-фенилпропил)бутилового эфира (S)-1-[2-оксо-2-(3,4,5-триметоксифенил)ацетил]пиперидин-2-карбоновой кислоты (44)

Метилловый эфир 4-формилбензойной кислоты (167). В суспензию 9.6г (63,6ммоль) 4-карбокситбензальдегида (Aldrich Chemical Co.) в 100мл хлористого метилена при 0°C добавляли избыток триметилсилилдиазометана и полученную смесь перемешивали при 0°C 1час. Смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенный органический экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая 4.3г эфира 167 в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

Метилловый эфир (E и Z)-4-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропил)бензойной кислоты (168). Олефин получали из 4.3г (26.2ммоль) альдегида 167, 13.94г бромистого [1-(1,3-диоксан-2-ил)этил]трифенилфосфония и 12,6мл (32.0ммоль) н-бутиллития в 75мл ТГФ, как описано выше для синтеза 156 в примере 8. Флаш-хроматографией (элюирование 10% этилацетата в гексане) выделили 3.27г олефина 168. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

Метилловый эфир 4-[3-(1,3-диоксан-2-ил)пропил]бензойной кислоты (169). Олефин 169 (3,21г, 12.9ммоль) гидрировали над 328мг 10% Pd/C в 50мл этилового спирта, как описано для получения соединения 157 в примере 8. После фильтрования и выпаривания получила 2,85г соединения 169 в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

[4-(3-(1,3-диоксан-2-ил)пропил)фенил]метанол (170). В раствор 2.85г (11.4ммоль) эфира 169 в 25мл ТГФ при 0°C добавляли 4.4мл (24.7ммоль) гидроксида диизобутилалюминия и полученную смесь перемешивали при 0°C 15мин. Реакцию прекращали насыщенным раствором смешанного тартрата калия и натрия и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая 2,58г неочищенного спирта 170 в виде масла, <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

2-[3-(4-трет-Бутилдифенилсилилоксиметилфенил)пропил]-1,3-диоксолан (171). В раствор 2.58г

(11.6ммоль) спирта 170 и 1.19г (17.5ммоль) имидазола в 50мл хлористого метилена добавляли 3,4мл (13.1ммоль) трет-бутилхлордифенилсилана и полученную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. Смесь затем разбавляли этилацетатом и промывали 0.5N HCl. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Флаш-хроматографией (элюирование 5% этилацетата в гексане) выделили 5.5г соединения 171. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

4-(4-трет-Бутилдифенилсилилоксиметилфенил)масляный альдегид (172). В раствор 5.5г (11.9ммоль) диоксолана 171 в 40мл ТГФ при комнатной температуре добавляли 40 мл 4.0N HCl и полученный раствор перемешивали 1 час. Смесь затем нейтрализовали твердым K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> экстрагировали этилацетатом и концентрировали. Неочищенную смесь растворяли в 25мл хлористого метилена, в который добавляли 600мг (8.8ммоль) имидазола и 1.9мл (7.3ммоль) трет-бутилхлордифенилсилана. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем выливали в 0.5N HCl и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Флаш-хроматографией (элюирование 8% этилацетата в гексане) выделили 2.12г альдегида 172 в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

1-(4-трет-Бутилдифенилсилилоксиметилфенил)-7-фенилгептан-4-ол (173). Спирт 173 получали из 2.12г (5.0ммоль) соединения 172 и 9.0мл (9ммоль) соединения 120 в 50мл ТГФ, как описано выше для синтеза 121 в примере 1. Флаш-хроматографией (элюирование 10% этилацетата в гексане) выделили 3.3г спирта 173. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(R и S)-2-[4-(4-трет-Бутилдифенилсилилоксиметилфенил)-1-(3-фенилпропил)бутиловый]-1-трет-бутиловый эфир (S)-пи-перидин-1,2-дикарбоновой кислоты (174). Эфир 174 получали из 3.3г (6.15ммоль) спирта 173, 1.7г (7.4ммоль) (S)-Вос-пипеколиновой кислоты, 1.4г (7.3ммоль) EDC и каталитического количества DMAP в 35мл хлористого метилена, как описано выше для синтеза 122 в примере 1. Флаш-хроматографией (элюирование 10% этилацетата в гексане) выделили 2.4г эфира 174. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

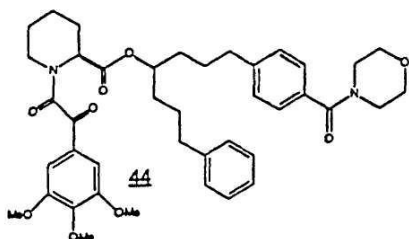
1-трет-Бутиловый-(R и S)-2-[4-(4-гидроксиметилфенил)-1-(3-фенилпропил) бутиловый]эфир (S)-пиперидин-1,2-дикарбоновой кислоты (175). В раствор 750мг (1.0ммоль) эфира 174 в 10мл ТГФ добавляли 1.1мл (1.1ммоль) раствора фтористого тетрабутиламмония (1.0M в ТГФ) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 15мин. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали 5% KHSO<sub>4</sub>, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Флаш-хроматографией (элюирование 20% этилацетата в гексане) выделили 303мг спирта 175. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

1-трет-Бутиловый-(R и S)-2-[4-(4-карбоксифенил)-1-(3-фенилпропил)бутиловый]эфир (S)-пиперидин-1,2-дикарбоновой кислоты (176). В раствор 326мг (0.64ммоль) спирта 175 и 3,0мл ацетона добавляли 0.5мл (1.27ммоль) реагента Джонса к полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час и затем фильтровали через целит и концентрировали. Флаш-хроматографией (элюирование 2% MeOH в хлористом метилена) выделили 155мг кислоты 176. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

Трифторацетатная соль (R и S)-4-(4-карбоксифенил)-1-(3-фенилпропил)бутилового эфира, (S)-пиперидин-2-карбоновой кислоты (117). В раствор 155мг (0.3ммоль) кислоты 176 в 3.0мл хлористого метилена добавляли 500мкл трифторуксусной кислоты а полученный раствор перемешивали при комнатной температуре 3 часа, в это время летучую часть удаляли в вакууме. Неочищенный остаток суспензировали в 5.0мл сухого бензола и летучую часть удаляли, получая безводную пробу кислоты 177.

(R и S)-4-(4-карбоксифенил)-1-(3-фенилпропил) бутиловый эфир (S)-1-[2-оксо-2-(3,4,5-триметоксифенил)ацетил]пиперидин-2-карбоновой кислоты (178). В суспензию 159мг (0.3ммоль) соли 177 в 2.5мл хлористого метилена при 0°C добавляли 110мкл (0.63ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и затем 40мкл (0.31ммоль) хлортриметилсилана и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30мин. В этот раствор добавляли 85мг (0.44ммоль) EDC и 106мг (0.44ммоль) кислоты 124 и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали 0.5N HCl, водой, соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Флаш-хроматографией (элюировали 30% MeOH в хлористом метилена) получили 97мг продукта 178 в виде смеси ротамеров. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр согласуется со структурой.

(R и S)-[4-(морфолин-4-карбонил)фенил]-1-(3-фенил-пропил)бутиловый эфир (S)-1-[2-оксо-2-(3,4,5-триметоксифенил)ацетил]пиперидин-2-карбоновой кислоты (44). В раствор 11.2мг (17мкмоль) кислоты 178 в 1.0мл хлористого метилена добавляли 4,1мг (21.4мкмоль) EDC и 1.8мг (20,7мкмоль) морфолина и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Флаш-хроматографией (элюирование 20% MeOH в хлористом метилена) выделили 7,6мг амида 44 в виде смеси ротамеров <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (500МГц CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (д), 7.30 (д), 7.26 (с), 7.21-7.03 (м), 5.33 (м), 5.01 (м), 4.92 (м), 3.92 (с), 3.89 (с), 3.88 (с), 3.87 (с), 3.86 (с), 3.85 (с), 3.81-3.53 (м), 3.42 (ш, д), 3.22-3.21 (м), 3.05 (м), 2.61 (м), 2.42 (дд), 2.31 (д), 2.12 (м), 1.83 (м), 1.73-1.42 (м), 2.42-1.20 (м).



Пример 12. Данные ЯМР-спектров.

Мы получили другие соединения формулы (I) способами, по существу аналогичными способам, описанным в указанных выше примерах 1-11 и иллюстрированных в схемах 1-3. Данные ЯМР-спектров этих соединений суммированы ниже. Соединения нумеровали соответственно нумерации соединений в таблице 1.



В спектрах применяли следующие сокращения: с-синглет, d-дуплет, t-триплет, q-квартет, m-мультиплет, br-широкий.

Соединение 2:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ), (смесь диастереомеров, смесь ротомеров, т. е. поворотных изомеров).  $\delta$  8.42-8.33 (m), 7.51(d), 7.42(d), 7.38(s), 7.31(d), 7.29-7.05(m), 5.01(s,br), 4.8(m), 4.71(m), 4.62(m), 3.92-3.83(m), 3.81(d), 3.60-3.51(m), 3.50-3.45(t), 2.65-2.51 (m), 2.50-2.39(m), 2.38-2.22(m), 2.05(m), 1.95 (m), 1.81-1.68(m), 1.67-1.49(m), 1.48-1.31(m), 1.22(s).

Соединение 5:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ )

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.39-6.80 (m), 6.75(d), 5.47(m), 4.55(m), 4.45 (m), 3.95-3.78(m), 3.49-3.40(m), 3.22-3.11(m), 2.49-2.38(m), 1.88-1.67 (m), 1.61-1.42(m), 1.37-1.14(m).

Соединение 6:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ )

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.36-7.19 (m), 7.18-7.02(m), 5.77(c), 5.65(m), 5.39(m), 4.60-4.52(m), 4.35(m), 3.93-3.82(m), 3.71-3.63(m), 3.48-3.42 (m), 3.41-3.34 (m), 3.28-3.19(m), 3.12-3.07 (m), 2.65-2.58 (m), 2.57-2.48(m), 2.42-2.31(m), 2.02-1.94 (m), 1.91-1.21 (m), 1.11-1.02(m).

Соединение 10:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ )

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.35-6.98 (m) 5.35(d), 5.3-5.14 (m), 4.52(bd), 4.2-1 (bs), 3.97-3.87 (m), 3.49 (t) 3.12(q), 3.00-2.56(m), 2.46(t), 2.32(d), 2.18(d), 2.11(d), 1.93(d), 1.83-1.56 (m), 1.55-1.38 (m), 1.32-1.18(m), 0.94-0.72(m).

Соединение 12:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ )

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.37(s) 7.31-7.06(m), 6.98(d), 5.39(dd), 5.09-5.00(m), 4.99-4.93(m), 4.73(d), 4.38(m), 3.98-3.86(m), 3.91(s), 3.50(d), 3.34-3.24(m), 3.09(t), 2.73-2.16(m), 2.02-1.24(m).

Соединение 13:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ )

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.38 (s), 7.29-7.21(m), 7.20-7.03(m), 6.99(d), 6.88(d), 6.82-6.73(m), 5.40-5.32(m), 5.04-4.98(m), 4.97-4.91(m), 4.61(d), 4.37(d), 3.93-3.83(m), 3.81-3.74(m), 3.53-3.47(d,br), 3.32-3.22(m), 3.11-3.04(m), 2.65-2.12(m), 1.97-1.21(m).

Соединение 14:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ )

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.04(d), 7.97(t), 7.59-7.48(m), 7.47-7.41(m), 7.31-7.22(m), 7.21-7.02(m), 6.98-6.91(m), 6.82-6.76(m), 5.43-5.38(m), 5.12-5.03 (m), 4.93(m), 4.65-4.60 (m), 4.38(m), 3.79(m), 3.53-3.48(m), 3.23(q), 3.11-2.99(m), 2.68-2.29(m), 2.19(t), 1.98-1.31(m).

Соединение 15:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.05-7.92 (m), 7.78(d), 7.47-7.03(m), 6.42(bs), 5.33(d), 5.01(m), 4.94(m), 4.59(bd), 4.32-4.14 (m), 4.08-4.00 (m), 3.97-3.84(m), 3.77-3.68(m), 3.45(bd), 3.17-3.08(m), 2.97(t), 2.60(b), 2.48(t), 2.35-2.21(m), 2.11(d), 2.05-1.10 (m), 0.91-0.79(m).

Соединение 17:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ )

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.38-6.92 (m), 6.82-6.71(m), 5.38-5.29(m), 5.06-4.85(m), 4.60(d), 4.31(d), 3.94-3.81(m), 3.79-3.70(m), 3.51-3.41(m), 3.23(t,br), 3.06(t), 2.62-2.22(m), 2.15(d), 1.82-1.29(m).

Соединение 18:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ).

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.55-8.38 (m), 8.08-8.00(m), 7.98(d), 7.68(t), 7.59(t), 7.50-7.45 (m), 7.45-7.41(m), 7.29-7.25(m), 7.25-7.08 (m), 5.40(m), 5.11(m), 4.93 (m), 4.61(brd), 4.38(m), 3.61(m), 3.51-3.46(m), 3.26-3.15(m), 3.08-2.96(m), 2.70-2.61 (m), 2.58-2.49(brd), 2.38(brd), 2.19(brd), 1.83-1.78(m), 1.78-1.59(m), 1.56-1.43(m), 1.41-1.24(m).

Соединение 19:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.52-8.49(m), 8.04(d), 7.96(d), 7.64(t), 7.61-7.57(m), 7.52(t), 7.46-7.41(m), 7.26-7.22(m), 7.17(t), 7.12-7.08 (m), 5.41(d), 5.12(a), 4.93(m), 4.61(brd), 4.38(d), 3.89-3.83(m), 3.67-3.61 (m), 3.53-3.48(m), 3.28-3.19 (m), 3.06-3.00 (m), 2.83(brt), 2.72(brt), 2.65(brt), 2.52(brt), 2.48(brd), 2.21(brd), 1.89-1.73(m), 1.73-1.70(m), 1.70-1.48(m), 1.48-1.33(m).

Соединение 20:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.50 (d), 7.61(dd), 7.28-7.25(m), 7.21-7.16(m), 7.12(dd), 5.38(brd), 5.09-5.02(m), 4.93-4.90(m), 4.62(brd), 4.34(m), 3.94(s), 3.92(s), 3.91(s), 3.90(s), 3.89(s), 3.49(brddd), 3.28(ddd), 3.09(dd), 2.83(t), 2.74(m), 2.63(brd), 2.49(dd), 2.36(brd), 2.19(brd), 1.86-1.70(m), 1.70-1.62(m), 1.59-1.52(m), 1.48-1.23(m).

Соединение 23:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.30(d), 8.28(d), 7.79(d), 7.34(s), 7.31-7.00(m), 6.43(s), 5.33(d), 5.06(d), 4.94(m), 4.59(d), 4.42-4.10 (m), 4.04(s), 3.96(s), 3.94(s), 3.91(s), 3.81(s), 3.77(s), 3.48(d), 3.27(dt), 3.05(dt), 2.67-2.47(m), 2.32(d), 2.14(d), 2.03-1.22(m), 0.94-0.81(m).

Соединение 26:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.32(d) 7.27-6.99(m), 5.34-5.28(m), 5.00(s,br), 4.61(d), 4.30(d), 3.92-3.81(m), 3.02(t), 2.54-2.48(m), 2.47-2.39(m), 2.34-2.22(m), 2.14(d), 1.82-1.14(m).

Соединение 27:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ).

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.46-8.38(m), 7.68-7.50(m), 7.49-7.30(m), 7.29-7.08 (m), 5.48(m), 5.16-5.02(m), 4.98-4.90(m), 4.60(d), 4.32(d), 3.51-3.42(m), 3.26-3.12(m), 3.11-2.98(m), 2.65-2.42(m), 2.32(d,br), 2.14(d,br), 1.83-1.22 (m).

Соединение 28:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.45-8.32 (m), 7.62-7.53(m), 7.52-7.43 (m), 7.42-7.05 (m) 6.09-5.98(m), 5.44-5.25(m), 5.09(s,br), 4.92(s,br), 4.64-4.51(m), 4.31(d), 3.50-3.41(m), 3.24-3.12(m), 3.07-2.94(m), 2.68-2.45(m), 2.32(d,br), 2.14(d,br), 1.83-1.26(m).

Соединение 29:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.44-8.37 (m), 7.58-7.51(m), 7.50-7.08(m), 5.35(t,br), 5.10(s,br), 4.93(s,br), 4.68-4.54(m), 4.32(d), 3.51-3.42(m), 3.25-3.12(m), 3.00(q), 2.69-2.45(m), 2.38-2.29(m), 2.14(d,br), 1.82-1.20(m).

Соединение 30:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.35(s), 7.29-7.20(m), 7.19-7.02(m), 6.89(m), 6.77(m), 5.34(d), 5.03 (m), 4.91(m), 4.61(d), 4.33(d), 3.95-3.88 (m), 3.48(d), 3.31-3.21(m), 3.05(t,br), 2.87-2.43(m), 2.32(d,br), 2.18(d,br), 1.87-1.21(m).

Соединение 31:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.00 (s, br), 7.34(s,br), 7.31-7.02(m), 5.34(s,br), 5.31(6,br), 5.03(s,br), 4.92(d,br), 4.61(d,br), 4.33(s,br), 3.96-3.84(m), 3.48(d,br), 3.24(s,br), 2.76-2.42(m), 2.32(d,br), 2.15(m), 1.87-1.20 (m).

Соединение 32:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.36(d), 7.30-7.08(m), 7.07-7.03(d), 5.35-5.31 (m), 4.98(m), 4.83 (m), 4.59(m), 4.31(m), 3.97-3.86(m), 3.46(d,br), 3.29-3.18(m), 3.04 (m), 2.65-2.42(m), 2.35-2.22(m), 1.63-1.14(m), 1.10 (m).

Соединение 33:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.38(d), 7.32-7.24(m), 7.24(d), 7.21(d), 7.01(s), 7.00(s), 6.02-5.99(m), 5.92-5.88(m), 5.38(d), 5.36(d), 4.70(ABq), 4.69(ABq), 4.64(ABq), 4.32(brd), 3.91(s), 3.89(s), 3.88(s), 3.74(s), 3.73(s), 3.48(brddd), 3.36(brd), 3.20(ddd), 3.06-2.97(m), 2.62(t), 2.58(t), 2.38(brd), 2.21(brd), 2.08-2.04(m), 1.90-1.74 (m), 1.73-1.46(m), 1.38-1.33(m), 1.24(t).

Соединение 34:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.33 (s), 7.30(d), 7.29(s), 7.28-7.20(m), 7.18-7.11(m), 6.95-6.90(m), 6.83(d), 6.82(d), 6.31-6.28(m), 6.02-5.91 (m), 5.43-5.40(m), 5.21(dd), 4.53(d), 3.91(s), 3.89(s), 3.86(s), 3.85(s), 3.84(s), 3.76(s), 3.71(s), 3.45(brddd), 3.40(brddd), 3.28(ddd), 3.15(ddd), 3.02(ddd), 2.62(dd), 2.40(brd), 1.94-1.89(m), 1.87-1.67(m), 1.65-1.50(m).

Соединение 35:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.34-7.29(m), 7.28-7.11(m), 7.10-6.93(m), 5.35-5.28(m), 5.09-4.98(m), 4.90(m), 4.64-4.44(m), 4.30(m), 3.95-3.81(m), 3.46(t,br), 3.31-3.19(m), 3.03(m), 2.66-2.38(m), 2.34-2.25(m), 2.16(m), 1.85-1.19(m).

Соединение 36:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.93-7.81 (m), 7.78(s), 7.41-7.01(m), 5.32(s,br), 5.02(s,br), 4.90(M), 4.58(d), 4.31(s,br), 3.95-3.80(m), 3.45(d), 3.22(t), 3.05(m), 2.72-2.48(m), 2.47(d), 1.83-1.43(m), 1.42-1.18(m).

Соединение 37:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.38(s), 7.30(s), 7.30-7.02(m), 7.01(s), 5.80-5.83(m), 5.68(dd), 5.62(dd), 5.38(d), 5.36(d), 4.66(s), 4.65(ABq), 4.54(s), 4.32(brd), 4.28(brd), 3.90(s), 3.88(s), 3.86(s), 3.85(s), 3.84(s), 3.78(s), 3.76(s), 3.43(brddd), 3.39(brddd), 3.24(ddd), 3.12(ddd), 3.06(ddd), 2.97(ddd), 2.62(t), 2.57(t), 2.48(brd), 2.24(brd), 2.01-1.94(m), 1.89-1.73 (m), 1.72-1.65(m), 1.65-1.58(m), 1.52-1.49(m), 1.40-1.33(m), 1.12-1.08(m).

Соединение 40:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.36 (s), 7.29-7.19(m), 7.18-7.06(m), 6.89(m), 6.75(s), 5.32(s,br), 4.94(t), 3.95-3.84(m), 3.46(d,br), 3.22(m), 2.82(t), 2.61(t), 2.30(m), 1.82-1.19(m).

Соединение 41:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.37(d), 7.29-7.08(m), 7.04(d), 5.34(m), 4.97(m), 4.61(d), 4.33(m), 3.96-3.88(t), 3.86(d), 3.48(d), 3.25(m), 3.09(m), 2.65-2.52(m), 2.48 (m), 2.32(d), 2.18(d), 1.86-1.49 (m), 1.48-1.15(m).

Соединение 42:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.34(d), 7.2(m), 7.13(m), 7.0-7.1(m), 5.87(m), 5.32 (m), 5.22(dd), 5.12(dd), 5.0(m), 4.89(bm), 4.57(bd), 4.30(bm), 3.80-3.95(m), 3.45(bd), 3.40(m), 3.32(m), 3.22(dt), 3.05(bm), 2.60(m), 2.52(bm), 2.44(m), 2.30(m), 2.15(bm), 1.75(m), 1.60(m), 1.54(m), 1.20-1.45(bm).

Соединение 43:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.36-7.30(m), 7.29-7.20(m), 7.19-7.04(m), 5.34(m), 5.01(s,br), 4.91(m), 4.59(d), 4.31(s,br), 3.95-3.86 (m), 3.47(d,br), 3.25(t,br), 3.14-2.90(m), 2.68-2.52(m), 2.45(t), 2.32(d), 2.18(d), 1.85-1.46(m), 1.45-1.18 (m).

Соединение 45:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.35(d), 7.25(m), 7.15(m), 7.10(d), 7.05(d), 5.87(10), 5.38(bd), 5.34(m), 5.22(dd), 5.14(dd), 4.95(bm), 4.88(bm), 4.58(bd), 4.32(m), 3.82-3.95(m), 3.45(bd), 3.40(t), 3.25(m), 3.05(bm), 2.60(bm), 2.44(m), 2.34(bd), 2.18(bd), 1.78(m), 1.48-1.70(m), 1.20-1.45(m).

Соединение 46:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.32(s), 7.25(m), 7.16(m), 7.10(t), 5.85(m), 5.50(dt), 5.38(dd), 5.25(dd), 5.18(d), 4.58(bm), 4.35(bm), 4.15(s), 4.06(d), 4.02(d), 3.85-3.95(m), 3.46(bd), 3.25(m), 3.08(bt), 2.98(bt), 2.65(t), 2.58(t), 2.53(t), 2.35(bt), 2.20(bd), 1.70-1.88(m), 1.50-1.70(m), 1.20-1.42(m).

Соединение 47:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.44(d), 7.42-7.06(m), 5.45-5.30(m), 5.12-4.91(m), 4.03-3.83(m), 3.82-3.19(m), 2.72-2.26(m), 1.91-1.22(m).

Соединение 48:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.34(d), 7.25(m), 7.20(d), 7.15(m), 7.10(d), 7.05(d), 5.88(m), 5.32(bt), 5.24(dd), 5.14(dd), 4.96(m), 4.86(m), 4.58(bd), 4.30(bm), 3.85-3.95(m), 3.45(bd), 3.38(t), 3.32(t), 3.25(m), 3.05(m), 2.60(m), 2.32(bd), 2.16(bd), 1.78(m), 1.48-1.72(m), 1.20-1.45(m).

Соединение 49:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.28-7.42, 6.57-6.61(m), 6.45-6.5(m), 5.80-5.87 (dd), 5.70-5.77(dd), 5.37-5.41(brd), 5.34-5.37(brd), 4.94-5.07(dd), 4.53-4.60(brd), 4.35-4.38(m), 3.80-3.95(m), 3.74(s), 3.38-3.50(brdd), 3.22-3.31(ddd), 3.15-3.22(ddd), 2.96-3.08(m), 2.32-2.44(brdd), 1.73-1.85(m), 1.48-1.75(m), 1.54-1.56(d),

1.15-1.48(m).

Соединение 50:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ).

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.34(d), 7.24 (m), 7.15(m), 7.10(d), 7.04(d), 5.85(m), 5.32 (m), 5.22(dd), 5.15(m), 5.00(m), 4.58(bd), 4.30(bs), 3.74-3.95(m), 3.44(m), 3.25(bt), 3.04 (bm), 2.62(m), 2.45(t), 2.30(bd), 2.18(bd), 1.88(m), 1.78(m), 1.46-1.72(m), 1.22-1.45(m).

Соединение 51:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ).

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.34 (s), 7.25(m), 7.20(d), 7.14(m), 7.10(d), 7.06(d), 5.87(m), 5.78(dt), 5.68(m), 5.45-5.60(m), 5.35(d), 5.24(m), 5.15(d), 4.58(bd), 3.85-3.96(m), 3.45(m), 3.24 (m). 3.04(m), 2.62 (m), 2.56(t), 2.49(dt), 2.34(dt), 2.18(bm), 1.48-1.82 (m), 1.24-1.40(m).

Соединение 52:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ).

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.40-7.03 (m), 5.38-5.28(m), 5.02(s,br), 4.90(m), 4.60(d), 4.32(s,br), 3.99-3.87(m), 3.86-3.31(m), 3.30-3.21(t,br), 3.11-3.02(q,br), 2.69-2.50(m), 2.47(m), 2.32(d), 2.14(d), 1.89-1.48(m), 1.47-1.21(m).

Соединение 53:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ).

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.40 (d), 7.35(d), 7.30(d), 7.28(s), 6.60(d), 6.55(d), 6.52(t), 6.49(t), 5.86(q), 5.78(q), 5.42(d), 5.08(s), 4.64(bd), 4.35(m), 3.88-3.98(m), 3.46(bd), 3.21(dt), 3.05(dt), 2.36(bd), 2.18(bd), 1.80(m), 1.74(bd), 1.64(s), 1.56(d), 1.48-1.55(m), 1.40(d), 1.15-1.30(m).

Соединение 54:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ).

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.52 (m), 7.82-7.71(m), 7.70-7.62(m), 7.55-7.42(m), 7.38-7.01(m), 5.36-5.29(m), 5.01(m), 4.90(m), 4.79-4.67(m), 4.59(d), 4.39-4.11(m), 3.96-3.73(m), 3.44(d), 3.22(t), 3.09-3.00(q,br), 2.72-2.41(m), 2.30(d), 2.14(d), 1.86-1.43(m), 1.42-1.02(m), 0.98-0.73(m).

Соединение 55:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ).

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.36(d), 7.33(d), 7.29-7.02 (m), 5.32(m), 5.01(m), 4.90(m), 4.59(m), 4.30(m), 4.08-3.51(m), 3.46(d), 3.29-3.18(m), 3.11-2.98(q,br), 2.81-2.32(m), 2.30(d), 2.14(d), 1.84-1.19 (m).

Соединение 56:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ).

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.39-7.30 (m), 7.27-7.20(brs), 7.20-7.15(brt), 7.14-7.06(brd), 5.81-5.78(brt), 5.77-5.72(brt), 5.34-5.30(brd), 5.28(s), 4.60-4.55(brd), 5.33(brs), 3.91(s), 3.88(s), 3.80(brs), 3.79-3.48(m), 3.47-3.30(brd), 3.28-3.20(brt), 3.01-2.94(brt), 2.66-2.60(t), 2.59-2.54(t), 2.42-2.35(brd), 2.25-2.19(brd), 2.04-1.93(m), 1.89-1.73(m), 1.72-1.65(m), 1.64-1.57(m), 1.54(brs), 1.39-1.25(m), 1.20(brs).

Соединение 57:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ).

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.32(d), 7.31-7.01(m), 5.31(m), 5.00(m), 4.90(m), 4.59(m), 4.30(m), 3.93-3.83(m), 3.82-3.63(m), 3.49-3.38 (m), 3.22(t), 3.10-2.98(t), 2.68-2.21(m), 2.12 (m), 1.82-1.21 (m) .

Соединение 58:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ).

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.33-7.01 (m), 5.31(m), 4.99(m), 4.89(m), 4.59(d), 4.29(m), 3.92-3.84(m), 3.83-3.64(m), 3.55-3.28(m), 3.22(t), 3.04(m), 2.63-2.22(m), 2.14(d), 1.81-1.21(m) .

Соединение 59:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ).

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.71-7.52 (m), 7.42(m), 7.39-7.04(m), 6.72-6.59(m), 5.32(m), 5.22(m), 5.11(m), 5.01(m), 4.99-4.90(m), 4.69-4.52 (m), 4.39- 4.26(m), 3.99-3.79(m), 3.46(t), 3.22(t), 3.11-2.94(m), 2.72-2.40(m), 2.29(t), 2.20-2.11(m), 1.88-1.19(m), 0.89(m).

Соединение 60:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ).

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.53 (m) 7.801(m), 7.72-7.53 (m), 7.39-7.03 (m), 5.36 - 5.28(dd), 5.12-4.98(m), 4.92(m), 4.79-4.52(m), 4.31(m), 3.98-3.81(m), 3.45(m), 3.31-3.19(q,br), 3.11-3.00(m), 2.72-2.43(m), 2.31(d), 2.20-2.11(m), 1.88-1.22(m).

Соединение 61:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ).

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.45(s,br), 7.60-7.49(m), 7.38-7.21(m), 5.38-5.31(m), 5.03-4.98(m), 3.99-3.88(m), 3.50(d,br), 3.29(q), 2.65(m), 2.38-2.31(m), 1.88-1.13(m), 0.92-0.74(m).

Соединение 62:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ).

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.55-8.65 (m), 7.32-7.40(m), 6.80-7.00(m), 5.74-5.78(m), 5.62-5.71(m), 5.85-5.89(brd), 5.80-5.84(brd), 5.13-5.21(m), 5.03-5.10(m), 4.77-4.81(dd), 3.87-3.94(m), 3.80(s), 3.79 (s), 3.72(s), 3.38-3.46(brdd), 3.14-3.28 (m), 2.66-2.83 (m), 2.48-2.58(m), 2.28-2.48(m), 1.32-1.18(m).

Соединение 63:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ).

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.62(d), 8.61-8.58(m), 7.64(dd), 7.59(dd), 7.32-7.24(m), 7.12(d), 6.92(dd), 6.89-6.83(m), 6.82(d), 6.79(d), 6.74(d), 5.48(d), 5.07(d), 4.60(m), 4.44(brdd), 3.91(s), 3.90(s), 3.86(s), 3.84(s), 3.83(s), 3.78(s), 3.44(brd), 3.18(ddd), 2.92(ddd), 2.40(brt), 2.32(brt), 1.89-1.70(m), 1.62-1.48(m).

Соединение 64:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ).

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.59(d), 8.58(d), 7.32-7.04(m), 6.99-6.80 (m), 5.62(dd), 5.61(dd), 5.38(dd), 5.06(s), 5.02(d), 4.99(d), 4.53(m), 4.36(m), 3.91(s), 3.90(s), 3.89(s), 3.88(s), 3.84(s), 3.69(s), 3.61(s), 3.46(brd), 3.41(brd), 3.24(dd), 3.12(dd), 2.62(t), 2.58(t), 2.34(brt), 1.99-1.92(m), 1.86-1.42(m).

Соединение 66:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ).

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.56-8.51(m), 7.35-7.28 (m) 7.27-7.22 (m), 7.14(s), 7.07(S), 6.93-6.88(m), 6.87-6.80(m), 6.79-6.71(m), 6.65-6.62 (m), 5.81(q), 5.71(q), 5.32-5.27 (m), 5.20-4.98 (m), 4.57-4.47(m), 4.28-4.23 (m), 3.92-3.70 (m), 3.40(brd), 3.20(brd), 3.11(ddd), 3.00-2.89(m), 2.33(d), 2.26(d), 2.20(d), 2.07(d), 1.80-1.57(m), 1.56-1.25(m), 1.24-1.17(m), 1.13-1.00(m).

Соединение 67:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ).

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.63-8.54 (m), 8.53-8.44(m), 7.38-7.11(m), 7.10-6.99 (m), 6.78 (d), 6.72(dd), 6.63(dd), 6.53(d), 6.44(d), 6.14(dd), 6.08(dd), 6.00(dd), 5.88(dd), 5.39(d), 5.31(d), 5.23-4.95(m), 4.61-4.50(m), 4.32-4.29(m), 3.91(s), 3.90(s), 3.88-3.74(m), 3.71(s), 3.64-3.58(m), 3.47-3.38 (m), 3.37-3.32(m), 3.24(ddd), 3.13(ddd), 3.07(ddd), 2.94(ddd), 2.62-2.45(m), 2.38-2.29(m), 2.20-2.11(m), 2.00-1.88(m), 1.87-1.40 (m), 1.39-1.08 (m).

Соединение 68:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.61(d), 7.38 (d), 7.31(s), 7.28-7.22(m), 7.14(dd), 7.10(d), 7.04(d), 6.83(d), 5.23(dd), 5.14(dd), 5.36(d), 5.11(brs), 4.58(m), 4.31(m), 3.91(s), 3.90(s), 3.89(s), 3.88(s), 3.82-3.79(m), 3.78-3.64(m), 3.51-3.44(m), 3.40(brd), 3.26-3.10 (m), 2.63(dd), 2.32(brd), 2.00-1.92 (m), 1.88-1.40(m), 1.08-1.00(m).

Соединение 69:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.60-8.57 (m), 8.56-8.53(m), 7.38-7.35(m), 7.32-7.17 (m), 6.53(s), 6.52(s), 5.83(q), 5.76(q), 5.38-5.32(m), 5.17-5.05 (m), 4.67-4.60(m), 4.30-4.28(m), 4.13-4.08(m), 3.96-3.82(m), 3.80(s), 3.45(brd), 3.28(ddd), 2.97(ddd), 2.77-2.72(m), 2.53-2.43(m), 2.36-2.22(m), 2.15-1.92(m), 1.86-0.79(m).

Соединение 70:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.59-8.43 (m), 7.38-6.98(m), 6.65(s), 6.57(s), 6.53(m), 6.43(m), 5.88-5.84(m), 5.68-5.64(m), 5.63-5.59(m), 5.58-5.54(m), 5.35-5.28(14), 5.15-5.00(m), 4.99(d), 4.92(d), 4.58(d), 4.51(d), 4.33(d), 4.26(d), 3.89(s), 3.87(s), 3.83(s), 3.79(s), 3.72(s), 3.65(s), 3.45-3.37(m), 3.21(ddd), 3.10(ddd), 2.95-2.83(m), 2.62-2.42(m), 2.28(d), 2.21(d), 1.92-1.26(m), 1.17-1.12(m), 1.11-1.01(m).

Соединение 71:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.64(d), 7.35(d), 7.28(s), 6.60(d), 6.55(d), 6.52(t), 6.49(t), 5.86(q), 5.78(q), 5.42(d), 5.08(s), 4.64(bd), 4.35(m), 3.88-3.98(m), 3.46(bd), 3.21(dt), 3.05(dt), 2.36(bd), 2.18(bd), 1.80(m), 1.74(bd), 1.64(s), 1.56(d), 1.48-1.55(m), 1.40(d), 1.15-1.30(m).

Соединение 72:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.62(d), 7.35(d), 7.28(s), 6.60(d), 6.50(d), 6.45(t), 6.42(t), 5.85(q), 5.73(q), 5.40(d), 5.10(d), 5.04(d), 4.58(bd), 4.38(m), 3.92(s), 3.88(s), 3.82(s), 3.72(s), 3.50(bd), 3.30(dt), 3.01(dt), 2.40(bd), 2.30(bd), 1.85(m), 1.64(bs), 1.56(d), 1.48(d), 1.35-1.45(m).

Соединение 73:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.55-8.65(brd), 7.32-7.42(brdd), 7.28(s), 7.20(s), 6.50-6.55(m), 5.72-5.87(m), 5.32-5.39(m), 5.05-5.17(m), 4.58-4.64(brd), 4.53-4.58(brd), 4.34-4.36(brd), 4.25-4.29(brd), 3.71-3.96(ms), 3.40-3.48(m), 3.23-3.30(ddd), 3.13-3.22(ddd), 2.17-2.37(m), 1.10-1.86 (m), 1.48-1.52(d).

Соединение 74:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.62-8.58(d), 8.57-8.51(d), 7.38-7.35(d), 7.33-7.28(m), 7.27(s), 7.18(s), 6.61(s), 6.59(s), 5.65-5.60(t), 5.55-5.50 (t), 5.40-5.36(d), 5.18-5.05(m), 4.67-4.63(brd), 4.33-4.30(d), 3.96(6), 3.93(s), 3.92(s), 3.87(s), 3.50-3.43(brd), 3.25-3.16(dt), 3.05-2.97(dt), 2.32-2.28(brd), 2.14-2.08(brd), 1.95-1.85(m), 1.84-1.64(m), 1.63-1.56(brd), 1.55-1.42(m), 1.35-1.23(m), 1.22-1.12(m), 0.92-0.83(t), 0.73-0.68(t).

Соединение 75:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.62-8.58 (m) 8.57-8.53(d), 7.41-7.39(d), 7.38-7.35 (d), 7.27(s), 7.23(s), 7.13(s), 6.61(s), 6.51(s), 5.60-5.55 (t), 5.54-5.50(t), 5.39-5.35(d), 5.15(s), 5.14-5.10 (m), 5.09(s), 5.07(s), 5.01(s), 5.00(s), 4.60-4.55(brd), 4.51-4.49(t), 4.40-4.38(brd), 3.90(s), 3.85(s), 3.80(s), 3.73(s), 3.48-3.43(brd), 3.30-3.22(dt), 2.95-2.88(dt), 2.38-2.32(brd), 2.27-2.22(brd), 1.90-1.70(m), 1.69-1.62(brd), 1.59-1.50(m), 1.46-1.35(m), 1.26(s), 0.90-0.85(t), 0.82-0.78(t).

Соединение 76:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.95 (s), 8.80(d), 8.55(m), 8.50(m), 7.34(s), 7.30(s), 7.28(s), i 6.76(s), 6.73(s), 5.8b(q), 5.77(q), 5.40(m), 5.20-5.35(m), 4.60(m), 4.35(m), 3.85-3.98 (m), 3.80(s), 3.48(bt), 3.18-3.30(m), 3.00(m). 2.40(bd), 2.32(bd), 2.26(bd), 1.65-1.90(m), 1.60(s), 1.55(dd), 1.48(d), 1.40(m), 1.12(m).

Соединение 77:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.43-8.53 (m), 7.20-7.56(m), 7.04(s), 7.01(s), 6.75-6.92(m), 6.62(brs), 5.78-5.85(m), 5.68-5.77(m), 5.80-5.84(brd), 5.02-5.12(m), 3.76-4.00(m), 3.64-3.76(m), 3.49-3.60 (m), 3.38-3.49(m), 3.32-3.34(d), 3.21-3.27(m), 3.02-3.18(m) 2.73-2.82 (m), 2.37-2.53(m), 2.24-2.32(m), 2.20(s), 2.15(s), 1.27-1.72(m), 1.07-1.22(m), 0.92-0.97(dd), 0.82-0.86(dd).

Соединение 78:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.65-8.56 (d), 8.55-8.51(d), 7.40-7.35(d), 7.34-7.20(m), 7.16(s), 6.70-6.60(m). 6.21-6.18(d), 6.15-6.11(d), 5.97-5.88(m), 5.83-5.75(m). 5.45-5.40(d), 5.32(s), 5.28 (s), 5.27(s), 5.21-5.18(m), 5.13(s), 5.11(s), 4.67-4.61(brd), 4.51-4.49(d), 4.35-4.33 (d), 4.05-4.00 (m), 3.95(s), 3.94(s), 3.90(s), 3.84-3.82(d), 3.81(s), 3.66-3.60(q), 2.50-3.45(brd), 3.40(s), 3.30(s), 3.23-3.17(dt), 3.03-2.97(brt), 3.86-3.80(brt), 2.60-2.55(brt), 2.50-2.40(d), 2.30-2.25(brd), 2.20(s), 2.15-2.10(brd), 1.90-1.65(d), 1.64-1.60(brd), 1.56-1.43(m), 1.36-1.27(m), 1.26-1.11(m).

Соединение 79:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.65-8.59 (d), 8.58-8.52(d), 7.40-7.35(d), 7.32-7.28(d), 7.25-7.24(d), 7.13(s), 6.65(s), 6.60(s), 6.20-6.18(d), 6.12-6.10(d), 5.97-5.90(m), 5.89-5.75(m), 5.43-5.38(d), 5.3 3-5.20(m), 5.16(s), 5.15(s), 5.10(s), 4.60-4.58(brd), 4.51-4.49(d), 4.40-4.38(d), 4.05-4.00 (m), 3.93-3.85(m), 3.83(s), 3.82(s), 3.79(s), 3.65-3.60(q), 3.50-3.45(brd), 3.39(s), 3.30-3.18(m), 2.95-2.80(m), 2.61-2.55(m), 2.39-2.32(brd), 2.20(s), 1.90-1.75(m), 1.74-1.66(m), 1.65-1.60(m), 1.59-1.48(m), 1.47-1.31(m), 1.27-1.22(m), 1. 20-1.18(d).

Соединение 80:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.62-8.58 (d), 8.56-8.52(d), 7.40-7.35(d), 7.30(brs), 7.26(s), 7.18(s), 6.62(s), 6.60(s), 5.72-5.68(t), 5.62-5.58(t), 5.40-5.36(d), 5.30(s), 5.18(s), 5.17-5.13(d), 5.10(s), 4.66-4.61(brd), 4.60-4.58(m), 4.31-4.29(brd), 3.96(s), 3.95(s), 3.92(s), 3.87(s), 3.49-3.43(brd), 3.24-3.16(dt), 3.04-2.96(brt), 2.32-2.28(brd), 2.17(s), 2.13-2.06(m), 2.91-2.85(m), 2.81-1.64(m), 1.63-1.55(m), 1.54-1.40(m), 1.36-1.00(m), 0.93-0.87(t), 0.83-0.77(t).

Соединение 81:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.62-8. 58 (d), 8.56-8.52(d), 7.41-7.39(d), 7.38-7.35(d), 7.33-7.28(d), 7.27(s), 7.23(s), 7.11(s), 6.60(s), 6.50(s), 5.65-5.61(t), 5.60-5.97(t), 5.38-5.35(d), 5.30(s), 5.15(s), 5.13-

5.10(d), 5.08(s), 5.06(s), 5.01(8), 4.59-4.54(brd), 4.40-4.38(brd), 3.91(s), 3.85(s), 3.80(s), 3.74(s), 3.48-3.42(brd), 3.30-3.23(dt), 2.95-2.90(brt), 2.38-2.32(brd), 2.18(s), 1.90-1.75(m), 1.74-1.46(m), L

Соединение 82:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.26-7.35(m), 7.26(s), 7.24(m), 7.14(d), 7.10(d), 6.65(s), 6.57(s), 5.85(q), 5.78(q), 5.40(d), 5.13(s), 5.07(q), 5.04(s), 4.60(bd), 4.38(d), 3.92(s), 3.88(s), 3.80(s), 3.48(bd), 3.26(dt), 2.95(dt), 2.40(bd), 2.25(bd), 1.82(m), 1.64(bd), 1.56(s), 1.54(d), 1.46(d), 1.38(m).

Соединение 83:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.36 (s), 7.34 (m), 7.27(m), 7.22(d), 7.13(dd), 7.08(dd), 6.65(s), 5.85(q), 5.75(q), 5.40(d), 5.10(d), 5.04(s), 4.63(bd), 4.34(d), 3.95(s), 3.92(s), 3.88(s), 3.46(bd), 3.22(dt), 3.04(dt), 2.33(bd), 2.15(bd), 1.80(m), 1.70(dt), 1.55(d), 1.46-1.58(m), 1.36(d), 1.14(m).

Соединение 84:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.53(d), 8.52(d), 7.42(d), 7.31(3), 7.27(d), 7.17(s), 6.52(ABg), 5.81(q), 5.74(q), 5.10(d), 5.04(s), 5.03(s), 4.58-4.50(m), 4.31(m), 3.91(s), 3.88(s), 3.87(s), 3.85(s), 3.41 (brd), 3.18(ddd), 3.00(ddd), 2.29(brd), 2.12(brd), 1.78-1.72(m), 1.68(brd), 1.52(d), 1.36(d), 1.32(d), 1.31(d), 1.11(m).

Соединение 85:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.51(d), 7.42(d), 7.31(9), 7.28(d), 7.25(3), 7.13(s), 6.58(s), 5.80(q), 5.76(q), 5.33(d), 5.10(s), 5.02(s), 4.56-4.50(m), 4.31(brd), 3.90(s), 3.88(s), 3.81(s), 3.79(s), 3.46(brd), 3.24(ddd), 2.90(ddd), 2.33(brd), 2.21(brd), 1.85-1.74(m), 1.62(m), 1.51(d), 1.47(d), 1.31(d), 1.29(d).

Соединение 86:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.61-8.45 (m), 7.38-7.28(m), 6.68(s), 6.49(s), 5.79(q), 5.61(q), 5.19-5.01(m), 4.72-4.63 (m), 3.89-3.67(m), 3.65-3.45(m), 2.85(t), 2.58(t), 2.39-2.23(m), 2.11-1.92 (m), 1.72-1.45(m), 1.39-1.16(m), 0.89(m).

Соединение 87:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.60-8.46 (m), 7.38-7.15(m), 6.74-6.63 (m), 6.62(s), 6.52-6.47(m), 5.75(q), 5.61(m), 5.32-5.25(m), 5.15-5.01(m), 4.72-4.59(m), 3.93-3.80(m), 3.75(m), 3.62-3.43 (m), 2.39-1.55(m), 1.50(dd), 1.36-1.21(m).

Соединение 88:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  9.16(d), 8.74(d), 8.70(d), 7.85(d), 7.50(t), 7.27(d), 6.68(s), 5.80(m), 5.70(m), 5.38(bd), 5.31(bd), 5.24(s), 5.20(d), 4.60(m), 4.34(dd), 3.88-3.95(m), 3.84(s), 3.75(s), 3.45(bd), 3.24(dt), 3.19(dt), 2.98(bt), 2.34(bd), 2.30(bd), 2.22(bd), 1.10-1.90(m), 1.52(d), 1.45(d).

Соединение 89:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.36-7.22 (m), 5.43(d), 5.36(quintet), 5.25(quintet), 4.60-4.35(m), 3.95(s), 3.91(s), 3.88(s), 3.03(d), 3.67(d), 3.47-3.40(brd), 3.24(dt), 3.07(dt), 2.38(brd), 2.22(brd), 1.85-1.60(m), 1.58-1.25(m).

Соединение 91:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  9.01-8.93 (m), 8.78(m), 8.06(m), 7.75(s), 7.68(t), 7.61(m), 7.57(d), 7.51-7.41(m), 7.28-7.19(m), 7.15(t), 7.12-7.05(m), 7.03(s), 5.82(q), 5.73(t), 5.33(d), 4.55(d), 4.33(d), 3.93-3.78(m), 3.73(s), 3.43(d,br), 3.21(dt), 3.01(t), 2.63(t), 2.58(t), 2.39(d,br), 2.22(d), 2.09-1.94(m), 1.92-1.43(m), 1.41-1.14(m).

Соединение 92:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.94(d), 8.81 (m), 8.08(m), 7.75(s), 7.69(t), 7.55(d), 7.48(t), 7.42(m), 7.31(s), 7.29-7.07(m), 7.02(d), 5.81(t), 5.71(t), 3.11 (dt), 2.96(t), 2.61(t), 2.50 (m), 2.22-1.91(m), 1.90-1.35(m), 1.20(s), 1.02(m), 0.83(t).

Соединение 93:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.62-8.55(m), 7.66-7.58(m), 7.57-7.56(m), 7.52-7.46(m), 7.40-7.30(m), 7.29-7.20(m), 7.19-7.04(m), 6.96-6.79(m), 6.77-6.69(m), 5.85-5.77(m), 5.70-5.62(m), 5.43-5.38(m), 5.10-4.98(m), 4.64-4.52(m), 4.39-4.35(m), 4.08-4.06(m), 4.02-3.99(m), 3.98-3.90(m), 3.89-3.84(m), 3.83-3.68(m), 3.48-3.40(m), 3.18(ddd), 3.14(ddd), 2.96(ddd), 2.92(ddd), 2.68-2.58(m), 2.57-2.51(m), 2.37(dd), 2.24-2.11(m), 2.05-1.94(m), 1.89-1.41(m), 1.40-1.23(m), 1.22-1.10(m).

Соединение 94:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.61-8.55(m), 7.47-7.40(m), 7.38-7.02(m), 6.92-6.88(m), 6.87-6.82(m), 6.81-6.71(m), 6.68-6.64(m), 5.77-5.72(m), 5.65-5.59(m), 5.40-5.36(m), 5.11-5.04(m), 5.02(s), 4.97(s), 4.58-4.52(m), 4.36-4.33(m), 3.87(s), 3.83(s), 3.77(s), 3.70(s), 3.57-3.52(m), 3.48-3.36(m), 3.24(ddd), 3.12(ddd), 2.99(ddd), 2.81(ddd), 2.66-2.53(m), 2.41-2.31(m), 2.28-2.22(m), 2.02-1.92(m), 1.88-1.45(m), 1.44-1.21(m).

Соединение 95:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.91-8.75 (m), 7.38-7.29(m), 7.28-7.02(m), 6.92-6.80(m), 6.79-6.76(m), 6.74-6.71(m), 6.69-6.64(m), 6.09-5.98(m), 5.78-5.70(m), 5.65-5.60(m), 5.40-5.34(m), 5.32-5.26(m), 5.19-5.13(m), 5.09-5.00(m), 4.63-4.52(m), 4.36-4.32 (m), 3.95-3.63 (m), 3.46(brd), 3.41(brd), 3.24(ddd), 3.12(ddd), 3.02-2.92(m), 2.67-2.45(m), 2.41-2.30(m), 2.27-2.21(m), 2.20-2.12(m), 2.01-1.90(m), 1.09-1.04(m).

Соединение 96:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.59-8.54 (m), 7.67-7.57(m), 7.55-7.49(m), 7.47-7.38(m), 7.37-7.05(m), 6.95-6.71(m), 5.83(t), 5.78(t), 5.68(t), 5.65(t), 5.42-5.37(m), 5.28(s), 5.23-4.95 (m), 4.62-4.52 (m), 4.36-4.32(m), 3.93(s), 3.92(s), 3.88(s), 3.87(s), 3.47-3.38(d), 3.18-3.07(m), 2.98-2.87 (m), 2.67-2.58 (m), 2.57-2.50(m), 2.41-2.30(m), 2.22-2.17 (m), 2.16-2.11 (m), 2.03-1.92(m), 1.89-1.21(m), 1.20-1.09(m).

Соединение 97:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.62-8.52(m), 7.64-7.54(m), 7.52-7.46(m), 7.42-7.04(m), 6.97-6.78(m), 6.77-6.70(m), 6.12-5.97(m), 5.85-5.76(m), 5.69-5.61(m), 5.46-5.35(m), 5.33-5.24(m), 5.10-5.01(m), 4.70-4.52(m), 4.39-4.33(m), 3.92(s), 3.91(s), 3.88(s), 3.87(s), 3.48-3.41(m), 3.18-3.10 (m), 2.97-2.90(m), 2.67-2.57(m), 2.56-2.50 (m), 2.42-2.31(m), 2.23-2.10 (m), 2.04-1.93 (m), 1.89-1.10(m).

Соединение 98:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.59-8.53(m), 7.67-7.44 (m), 7.39-7.03(m), 6.94-6.78 (m), 6.77-6.66 (m), 6.46-6.33(m), 6.03-5.93(m), 5.83(t), 5.78(t), 5.68(t), 5.64(t), 5.42-5.37(m), 5.08-4.97(m), 4.92-4.66(m), 4.64-4.52(m), 4.40-4.33(m), 3.94(s), 3.92(s), 3.90(s), 3.88(s), 3.87-3.84(m), 3.48-3.40(m), 3.20-3.08(m), 2.98-2.88(m), 2.64-2.57 (m), 2.56-2.50 (m), 2.41-2.31 (m), 2.23-2.17(m), 2.16-2.10(m), 2.03-1.92(m), 1.88-1.08(m).

Соединение 99:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.67-8.58 (m), 8.54-8.48(m), 7.49-7.03(m), 6.95-6.87(m), 6.86-6.82(m), 6.72-6.68(m), 5.78-5.68(m), 5.63-5.57 (m), 5.40-5.31 (m), 5.14-4.93(m), 4.59-4.51(m), 4.35-4.30(m), 3.90-3.78(m), 3.73(s), 3.71(s), 3.45(brd), 3.38(brd), 3.22(ddd), 3.11(ddd), 2.99-2.91(m), 2.67-2.48 (m), 2.42-2.39 (m), 2.26-2.18 (m), 2.17-2.11(m), 2.05-1.92 (m), 1.89-1.18 (m), 1.09-0.98(d).

Соединение 100:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.63-8.56(m), 7.68-7.59(m), 7.57-7.40(m), 7.39-7.20(m), 7.19-7.04(m), 7.03-6.98(m), 6.97-6.81(m), 6.78-6.71(m), 5.580(s), 5.77(s), 5.67(t), 5.62(t), 5.40-5.34(m), 5.27-4.94 (m), 4.62-4.52(m), 4.38-4.32(m), 3.94(s), 3.92(s), 3.91(s), 3.88(s), 3.87(s), 3.82(s), 3.81(s), 3.47-3.37(m), 3.18-3.05(m), 3.00-2.90(m), 2.68-2.50(m), 2.43-2.29(m), 2.22-2.09(m), 2.07-1.95(m), 1.90-1.63(m), 1.62-1.20(m), 1.14-1.02 (m).

Соединение 101:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.64-8.58 (m), 7.43-7.30(m), 7.29-7.19(m), 7.18-7.02(m), 6.98-6.94(m), 6.93-6.87(m), 6.86-6.83(m), 6.77-6.73(m), 5.73(t), 5.71(t), 5.62(t), 5.60(t); 5.41-5.32(m), 5.10-5.05(m), 4.58-4.52 (m), 4.35-4.30(m), 3.94(s), 3.93(s), 3.91(s), 3.89(s), 3.88(s), 3.87(s), 3.84(s), 3.83(s), 3.78(s), 3.76(s), 3.45(brd), 3.38(brd), 3.22(ddd), 3.10(ddd), 3.06-2.92(m), 2.67-2.53 (m), 2.52-2.48(m), 2.42-2.29(m), 2.28-2.11(m), 2.04-1.94 (m), 1.88-1.20(m), 1.08-0.98(m).

Соединение 102:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.63 - 8.57 (m), 7.66-7.60(m), 7.58-7.54 (m), 7.53-7.47(m), 7.41-7.31(m), 7.27-7.20(m), 7.19-7.03(m), 6.92-6.70(m), 5.80(t), 5.77(t), 5.67(t), 5.61(t), 5.40-5.36(m), 5.09-5.02(m), 4.70-4.52(m), 4.37-4.33(m), 3.92(s), 3.91(s), 3.89(s), 3.88(s), 3.87(s), 3.86(s), 3.85(s), 3.82-3.77(m), 3.48-3.40(m), 3.18-3.09(m), 2.98-2.88(m), 2.66-2.42(m), 2.40-2.10(m), 2.04-1.94(m), 1.89-1.62(m), 1.61-1.18(m), 1.14-1.13(m).

Соединение 103:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.76-7.59(m), 7.50-7.40(m), 7.38-7.18(m), 7.17-7.05 (m), 6.93-6.87 (m), 6.77-6.73(m), 6.18-6.15(m), 5.85(t), 5.79(t), 5.20(t), 5.16(t), 5.41-5.38(m), 5.21-5.08(m), 4.60-4.52(m), 4.37-4.32(m), 3.92(s), 3.91(s), 3.88(s), 3.87(s), 3.47-3.37(m), 3.17-3.03(m), 2.97-2.91(m), 2.64-2.58(m), 2.57-2.50(m), 2.42-2.33(m), 2.05-1.95(m), 1.90-1.80(m), 1.79-1.62(m), 1.61-1.31(m), 1.13-1.08(m).

Соединение 104:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.47-7.41 (m), 7.37-7.02(m), 5.78-5.72(m), 5.18(t), 5.12(t), 5.40-5.37(m), 5.10(s), 5.08(s), 5.07(s), 5.05(s), 4.59-4.51(m), 4.37-4.31(m), 3.87(s), 3.85(s), 3.77(s), 3.73(s), 3.45(brd), 3.37(brd), 3.24(ddd), 3.10(ddd), 3.02-2.94(m), 2.65-2.59 (m), 2.58-2.53(m), 2.52-2.46(m), 2.43-2.35(m), 2.27-2.22 (m), 2.21-2.15(m), 2.05-1.94(m), 1.89-1.30(m), 1.10-1.01(m).

Соединение 105:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.39(d), 7.64(q), 7.52(q), 7.43(m), 7.29-7.03(m), 5.02-4.88(m), 4.60(q), 4.46(q), 3.62(m), 3.52-3.38 (m), 2.68-2.49 (m), 2.31-2.13(m), 2.09-1.75(m), 1.74-1.44(m), 1.29-1.16 (m).

Соединение 106:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.43-8.34 (m), 7.46(ddt), 7.39(ddt), 7.32(s), 7.19-7.15(m), 5.32(br d), 5.28(s), 5.04-4.98(m), 4.92-4.88(m), 4.85(brd), 3.92(s), 3.90(s), 3.88(s), 3.87(s), 3.45(brd), 3.23(dt), 3.05(dt), 2.64-2.02(m), 2.29(brd), 2.13(br d), 1.82-1.48(m).

Соединение 107:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  7.34-7.23 (m), 5.31(quintet), 5.12(quintet), 4.74(dd), 4.69(dd), 4.52(dq), 4.41(dq), 3.93(s), 3.90(s), 3.82(s), 3.70(m), 3.56-3.43(m), 2.34-1.88(m).

Соединение 108:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.50-8.31 (m), 7.62(d), 7.57(d), 7.46(d), 7.44-7.31(m), 7.30(s), 7.19(q), 7.10(q), 5.00(m), 4.80(m), 4.69(m), 4.56(m), 3.97-3.71(m), 3.61-3.43(m), 2.68-2.41(m), 2.34-2.12(m), 2.08-1.84(m), 1.83-1.72(m), 1.71-1.42(m), 1.29-1.13(m).

Соединение 109:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.48-8.32 (m), 7.53(dd), 7.47(m), 7.25-7.14(m), 5.02-4.89(m), 4.79 (m), 4.49(m), 3.73-3.55(m), 3.48 (quintet), 3.30 (quintet), 2.69-2.44(m), 2.32-1.41(m), 1.32-1.04(m), 1.01(m).

Соединение 110:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.63-8.51 (m), 8.50-0.31(m), 8.06(m), 7.93-7.85(m), 7.84-7.76(m), 7.69(d), 7.51-7.40(m), 7.23-7.11(m), 7.09(t), 5.32(d), 5.20(m), 5.08(m), 4.95(m), 4.61-4.52(m), 3.80(m), 3.61(m), 3.39(t), 3.21(dt), 2.94(dt), 2.74-2.44(m), 2.40(d), 2.31(m), 2.22-2.14(m), 2.13-1.91(m), 1.90-1.13(m).

Соединение 111:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.46-8.36(m), 7.61(dd), 7.52(dd), 7.50-7.40(m), 7.22-7.15 (m), 6.87(dd), 6.83(dd), 6.07(s), 6.04(dd), 5.35(d), 5.10-5.06(m), 4.98-4.92(m), 4.6(brd), 4.34(d), 3.4(brd), 3.15(dt), 2.98(dt), 2.68-2.50(m), 2.24(brd), 1.8-1.46(m), 1.37-1.24(m).

Соединение 112:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.7(d), 8.6(d), 7.7-7.6(dd), 7.45(s), 7.3-7.2(m), 6.9(d), 6.1(d), 5.3(d), 4.6(d), 4.4(d), 3.45(dd), 3.4-3.3(m), 3.1-2.9(m), 2.85-2.8(m), 2.4(dd), 1.97-1.7(m), 1.6-1.35(m).

Соединение 113:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  
(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.7(d), 8.6(d), 8.5(m), 7.7-7.6(dd), 7.3(s), 7.2(m), 5.4(d), 5.3(m), 4.6(brd), 4.4(brd), 3.95(s), 3.90(s), 3.85(s), 3.45(dd), 3.3-3.2(dd), 3.1-2.9(10), 2.4(dd), 1.95(s), 1.9-1.7(m), 1.6-1.35(m).

Соединение 114:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.49 (d), 7.52 (q), 7.31(s), 7.18(s), 7.12-6.99(m), 5.31(d), 4.99(m), 4.54(d), 3.92-3.79(m), 3.42(d,br), 3.22(dt), 3.02(dt), 2.81-2.62(m), 2.60(t), 2.30(d,br), 2.13(d), 1.82-1.19 (m).

Соединение 115:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.63-8.53(m), 7.43-7.37(d), 7.35-7.23(m), 7.17(s), 6.56(s), 6.54(s), 5.48-5.42(d), 5.41-5.38(d), 5.32-5.29(d), 5.20-5.10(m), 4.68-4.62(brd), 4.32-4.30(d), 4.00-3.90(m), 3.86(s), 3.53-3.47(brd), 3.25-3.20(dt), 3.05-3.00(dt), 2.37-2.21(brd), 2.10-2.00(m), 1.92-1.87(m), 1.80-1.70(m), 1.69-1.59(m), 1.57-1.43(m), 1.34-1.15(m), 0.97-0.92(d), 0.85-0.78(d), 0.77-0.75(d), 0.66-0.64(d).

Соединение 116:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.65-8.55 (m), 7.42-7.40(d), 7.39-7.37(d), 7.33-7.30(d), 7.26(s), 7.22(s), 7.10(s), 6.60(s), 6.42(s), 5.42-5.40(d), 5.39-5.37(d), 5.34-5.32(d), 5.16(s), 5.15-5.11(m), 5.10(s), 5.07-4.94(q), 4.60-4.55(brd), 4.41-4.39(brd), 3.93(s), 3.84(s), 3.80(s), 3.70(s), 3.48-3.43(brd), 3.30-3.22(dt), 2.96-2.90(dt), 2.39-2.35(brd), 2.29-2.25(brd), 2.05-2.00(m), 1.90-1.75 (m), 1.65-1.60 (m), 1.59-1.48(m), 1.47-1.33(m), 0.95-0.87(d), 0.86-0.83(d), 0.82-0.78(d), 0.73-0.69(d).

Соединение 117:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.65-8.60(d), 8.59-8.52(d), 7.45-7.39 (d), 7.38-7.23 (m), 7.21(s), 6.67(s), 6.66(s), 5.83-5.79(t), 5.78-5.75 (t), 5.74-5.63(m), 5.53-5.48(m), 5.45-5.41(brd), 5.20-5.05 (m), 5.04(s), 5.011s), 4.99(s), 4.72-4.68(brd), 4.35-4.32(brd), 3.98(s), 3.97(s), 3.93(s), 3.90(s), 3.85(s), 3.55-3.48(brd), 3.32-3.24(dt), 3.10-3.03(dt), 2.70-2.62(m), 2.61-2.56(m), 2.55-2.45(m), 2.39-2.32(brd), i 2.20-2.15(brd), 1.97-1.70(m), 1.69-1.60(m), 1.59-1.47(m), 1.40-1.20(m), 0.93-0.90 (m).

Соединение 118:  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),

(смесь диастереомеров, смесь ротомеров).  $\delta$  8.66-8.62 (d), 8.61-8.59(d), 7.46-7.44(d), 7.43-7.40(d), 7.39-7.33(d), 7.31(s), 7.28(s), 7.16(s), 6.68(s), 6.57(s), 5.80-5.75(t), 5.74-5.67(m), 5.43-5.40 (d), 5.20-5.05 (m), 4.64-4.60(brd), 4.43-4.41(brd), 3.96(s), 3.90(s), 3.85(s), 3.78(s), 3.53-3.49(brd), 3.35-3.28(dt), 3.02-2.96(brt), 2.70-2.50(m), 2.42-2.36(brd), 2.32-2.29(brd), 1.91-1.78(m), 1.73-1.68(brd), 1.63-1.55(m), 1.50-1.40(m).

#### Пример 13

Испытания на сенсбилизацию MDR-клеток

Для испытания способности соединений в соответствии с настоящим изобретением к повышению антипролиферативной активности лекарственного средства можно применять клеточные линии, которые известны как устойчивые к конкретному лекарственному средству. Эти клеточные линии включают, но не ограничиваются ими, клеточные линии- L1210, P388D, CHO и MCF7. Альтернативно устойчивые клеточные линии можно развить. Клеточные линии подвергают действию лекарственного средства, к которому они устойчивы, или испытываемого соединения. Затем измеряют жизнеспособность клеток и сравнивают с жизнеспособностью клеток, которые подвергали действию лекарственному средству в присутствии испытываемого соединения.

Мы проводили испытания с применением клеток лейкемии мышей L1210, трансформированных ретровирусами рНа MDRI/A, имеющими кДНК MDRI, как описано Pastan et al., Proc. Natl. Acad. Soc., Vol 85, 4486-4490, (1988). Устойчивую линию, меченую L1210ZVMDRC. 06, получили от M. M. Gottesman of the National Cancer Institute. Эти устойчивые к лекарственным средствам трансфектанты отбирали культивированием клеток в 0.06мг/мл колхицина.

Испытания на устойчивость ко многим лекарственным средствам проводили путем посева клеток ( $2 \times 10^3$ ,  $1 \times 10^4$  или  $5 \times 10^4$  клеток/лунку) в 96 лунках микротитрационного планшета и подвергали их действию доксорубина в пределах концентрации 50 нм-10мкМ в присутствии или отсутствии соединений-модификаторов устойчивости ко многим лекарственным средствам (MDR-ингибиторов) настоящего изобретения (1, 2,5 или 10мкМ), как описано в Fvrol et al., Cancer Res. Vol. 50, 1748-1756, (1990). После культивирования в течение 3 дней жизнеспособность клеток количественно определяли с применением красителей МТТ (Mossman) или ХТТ для установления митохондриальной функции. Все определения проводили в 4-8 повторениях. Смотри также Mossman T, J Immunol. Methods, Vol, 65. 55-63 (1983).

Результаты получали сравнением  $\text{IC}_{50}$  только для доксорубина с  $\text{IC}_{50}$  для доксорубина + MDR -ингибитора. Подсчитывали MDR -отношение ( $\text{IC}_{50\text{Dox}}/\text{IC}_{50\text{Dox}} + \text{ингибитор}$ ) и целые числа применяли для сравнения эффективности соединений.

Во всех анализах соединения настоящего изобретения испытывали на присущую антипролиферативную или цитотоксичную активность. Результаты суммированы в приведенной ниже таблице 2. Как указано в таблице 2, соединения обычно вызывали менее 10% цитотоксичности при концентрациях 10мкМ или выше.

Соединения формулы (I) испытывали также на MDR-сенсбилизующую активность с применением других MDR-клеточных линий, включая несколько клеточных линий человека, например клетки шеломы (8226/DOX6, 8226/DOX40, MDR10V, MR20), клетки меланомы (VCR4.5, VBL 3.0, COL-1), клетки GM369 T, клетки карциномы молочной железы MCF-7, бронхогенной аденокарциномы A549, меланомы LOX, P388/ADR и P388VMDRC04) и различных химиотерапевтических лекарственных средств (например, доксорубина, винкристина, винбластина, таксола, колхицина и этопозида). Результаты, аналогичные тем, которые приведены в таблице 2, были получены в этих испытаниях (данные не приведены). Они дополнительно показывают эффективность соединений настоящего изобретения в сенсбилизации клеток при устойчивости их ко многим лекарственным средствам.

Таблица 2

Оценка соединений по способности реверенропаг устойчивость клеток ко многим лекарственным средствам

Соед.	IC <sub>50</sub> Dox (только)	IC <sub>50</sub> + 1мкМ	IC <sub>50</sub> + 2,5мкМ	IC <sub>50</sub> +10мкМ	MDR- отношение 1мкМ	MDR-отношение 2,5мкМ	MDR- отношение 10мкМ
2	900nM	400		<60	2.25		>15
4	800	400		<60	2		2.7
6	900	300		<60	3		>15
8	800	500		100	1.6		8
10	6500		625			10.4	
11	700	200		<60	3.5		>12
12	6500		350			18.6	
15	800	400		<60	2		>13
21	1000	700		90	1.4		11.1
27	1200	900		200	1.3		6
31	1300	900		500	1.4		2.6
43	6500		600			10.8	
44	400	200		<60	2		>6
47	900	800		100	1.1		9
48	1400	800		100	1.75		14
49	5000		700			7.1	
52	900	500		<60	1.8		>15
53	1600	700		200	2.3		8
54	6500		510			12.7	
55	900	400		<60	2.25		>15
56	400	300		<60	1.3		>7
64	1500	700		400	2.1		3.75
66	1600	1300		400	1.3		4
69	800	400		<60	2		>13
84	6000		350			17.1	
98	6000		2000			3	
105	9000	2800		500	3.2		18
CsA	1800	80			22.5		
FK506	400	400		100	1		4

Хотя мы описали ряд примеров осуществления настоящего изобретения, очевидно, что наши основные построения можно изменить для того, чтобы предложить другие примеры осуществления изобретения, которые применяют продукты, способы их получения и способы применения настоящего изобретения. Следовательно, следует признать, что объем этого изобретения нужно определять предлагаемой формулой изобретения, а не конкретными примерами осуществления изобретения, которые представлены путем приведения примеров.