



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92134** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

C07C 231/00**C07C 69/738** (2006.01)**C07C 235/76** (2006.01)**C07D 303/00****C07D 317/18** (2006.01)**A61K 31/201** (2006.01)**A61P 31/12** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**(54) СПОЛУКА, ЩО МАЄ АНТИ-ВІС ДІЮ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЇЇ МІСТИТЬ**

1

(21) a200601259**(22)** 09.07.2004**(24)** 11.10.2010**(86)** PCT/JP2004/009803, 09.07.2004**(31)** 2003-272420**(32)** 09.07.2003**(33)** JP**(46)** 11.10.2010, Бюл.№ 19, 2010 р.**(72)** СУДОХ МАСАЮКІ, JP, ЦУКУДА ТАКУО, JP, МАСУБУЧІ МІЯКО, JP, КАВАСАКІ КЕНІЧІ, JP, МУРАТА ТАКЕШІ, JP, БАТАНАБЕ ФУМІО, JP, ФУКУДА ХІРОШІ, JP, КОМІЯМА СУСУМУ, JP, ХАЯСЕ ТАДАКАЦУ, JP**(73)** ЧУГАЙ СЕЙЯКУ КАБУШІКІ КАЙША, JP**(56)** ESUMI T. ET AL.: 'Synthesis of viridifungun A trimethyl ester and determination of the absolute structure of viridifungin A' TETRAHEDRON LETTERS vol. 39, no. 8, 1998, pages 877 - 880, XP004106824

ESUMI T. ET AL.: 'Viridifungin A no gosei to zettai kozo no kettei' DAI 39 KAI SYMPOSIUM ON THE CHEMISTRY OF NATURAL PRODUCTS, SYMPOSIUM PAPERS 1997, pages 409 - 414, XP002985348

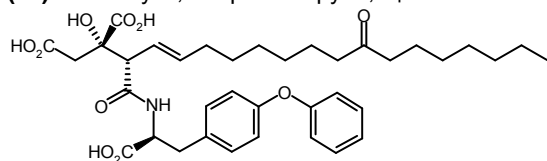
'Dai 4 han jikken kagaku kozo 19 yuki gosei I-tanka suiso halogen kagobutsu-' THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN 1992, TOKYO: MARUZEN CO. LTD., pages 160 - 165, XP002985349

WO 98/56755 A1

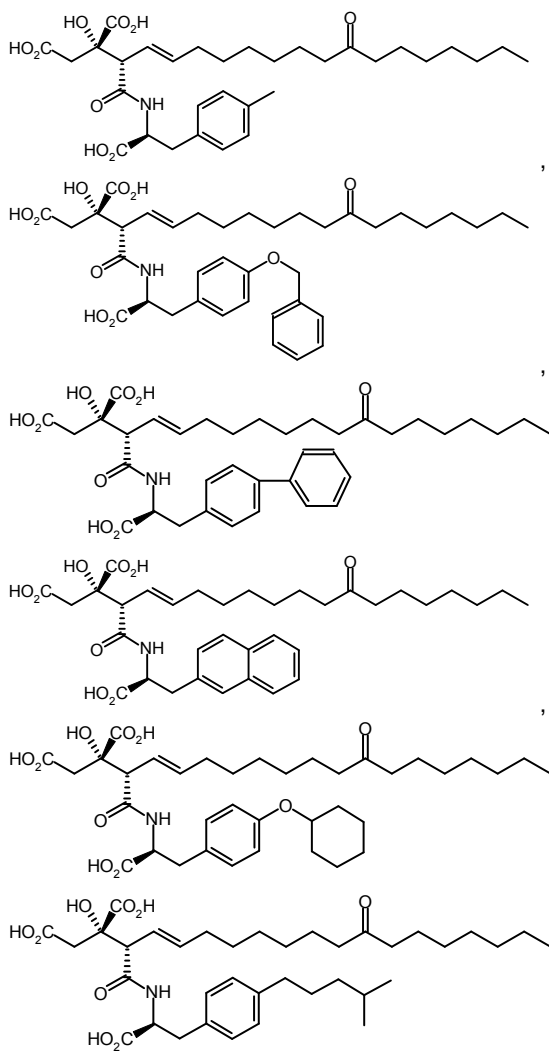
JP 7-173123 A

JP 8-502162 A

WO 2004/071503 A1

(57) 1. Сполука, вибрана з групи, що містить:

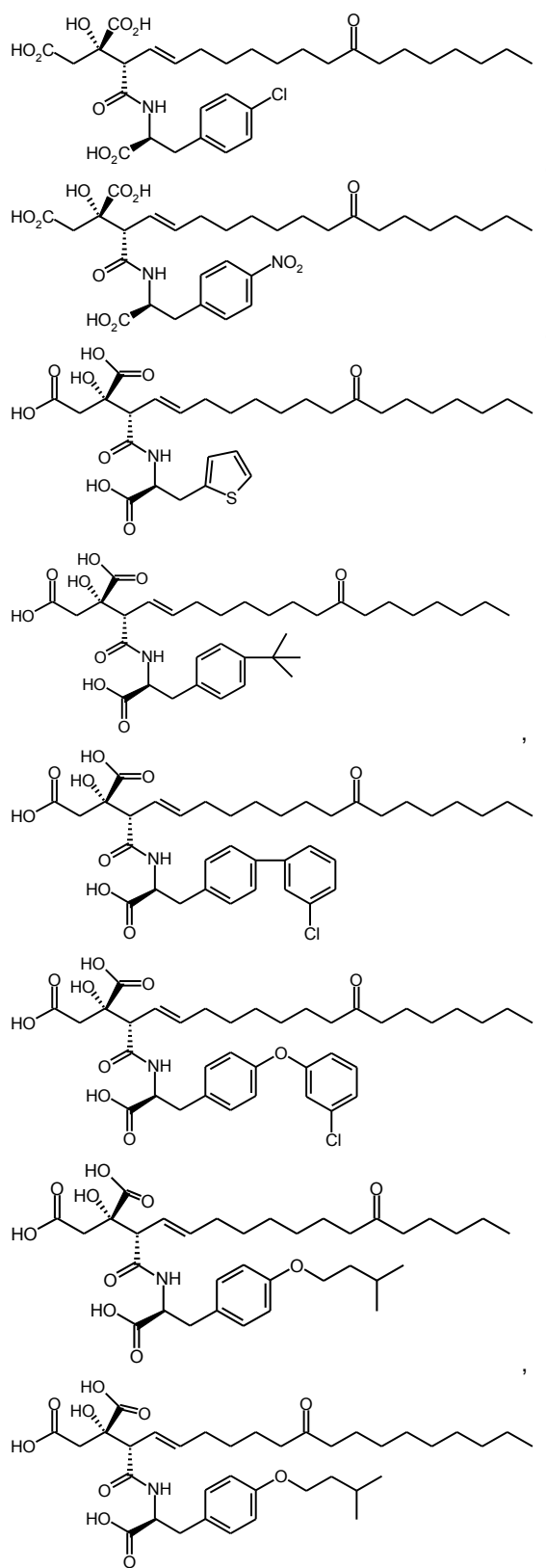
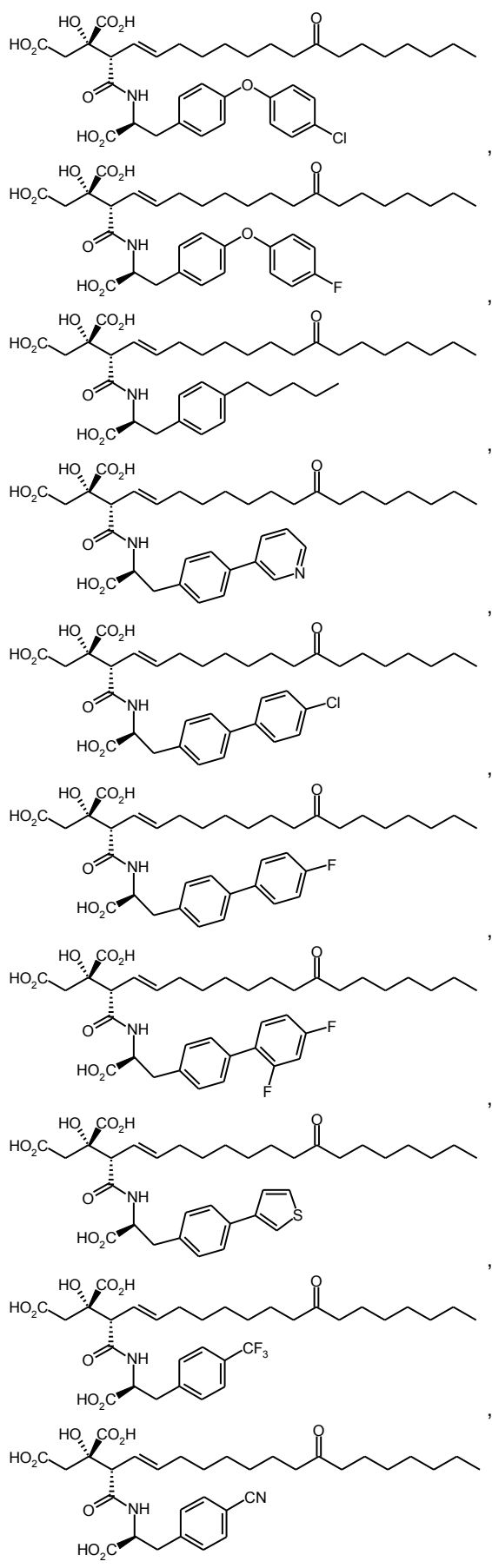
2

**C2**
(13)**92134**
(11)**UA**
(19)

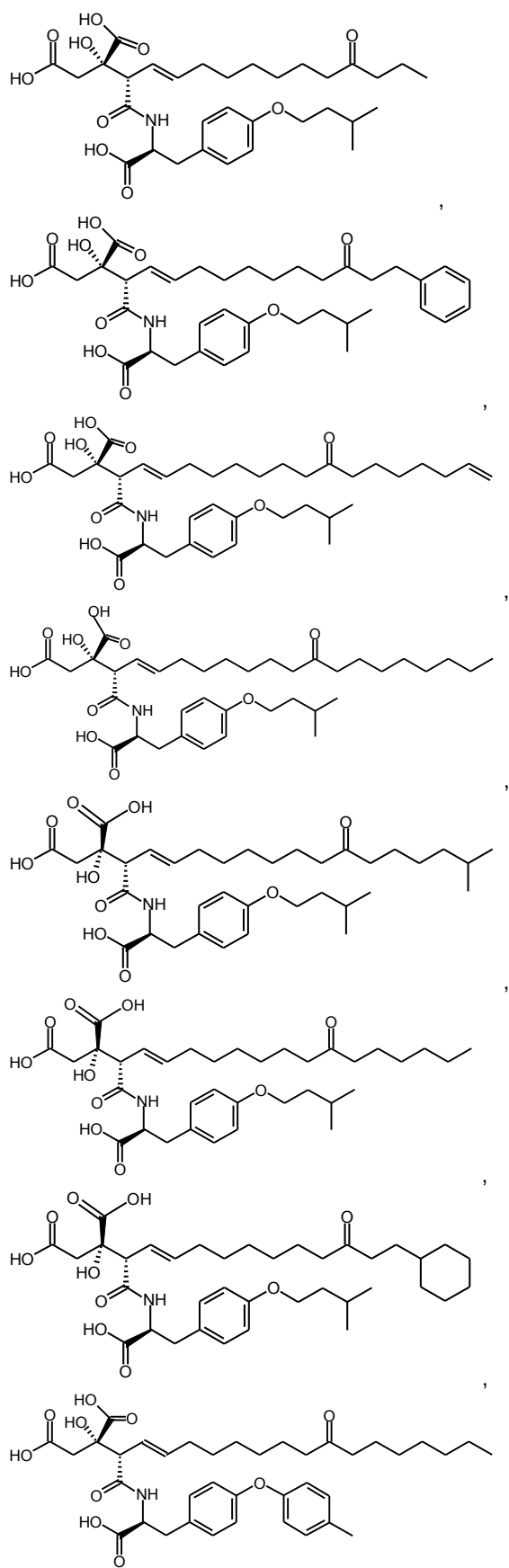
3

92134

4

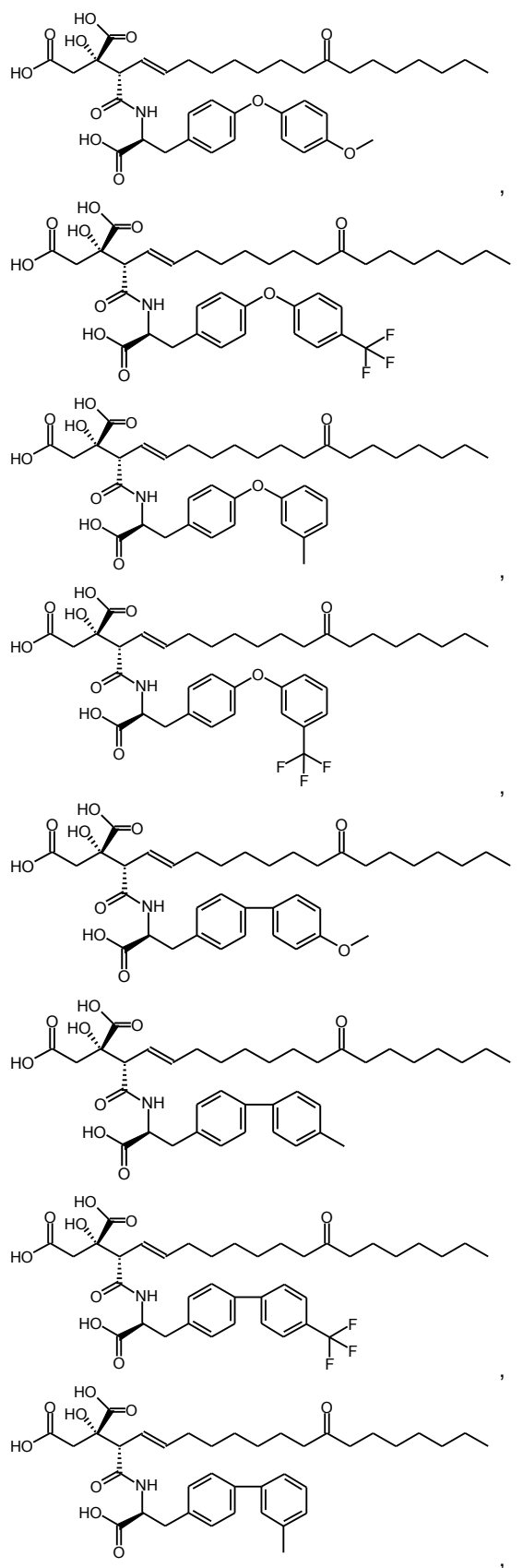


5

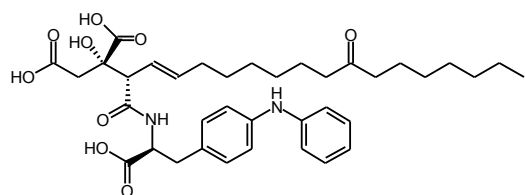
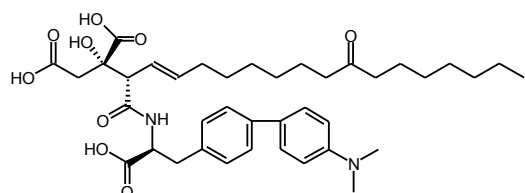
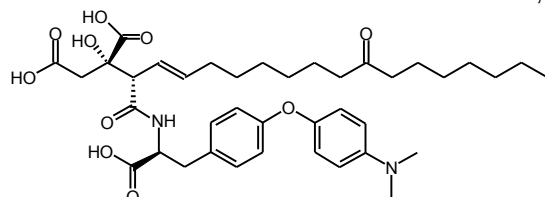
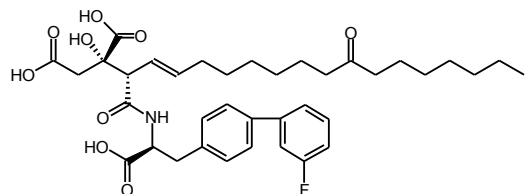
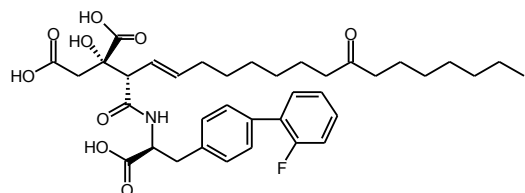
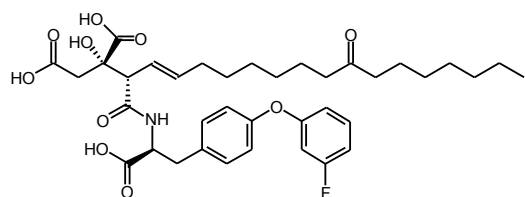
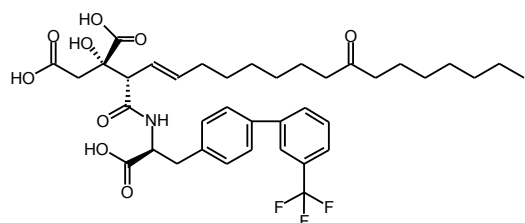
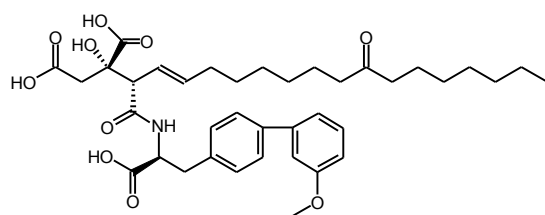


92134

6

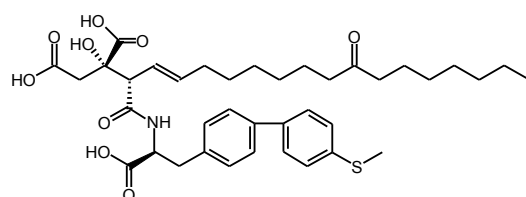
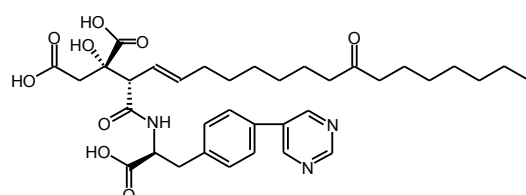
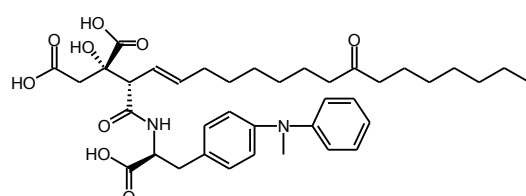
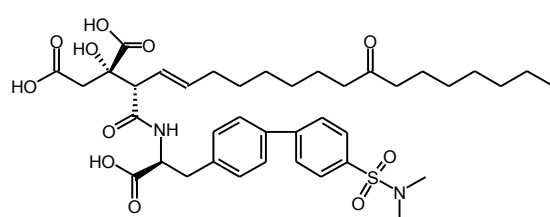
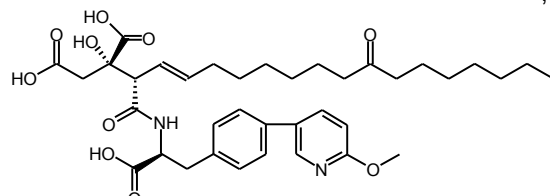
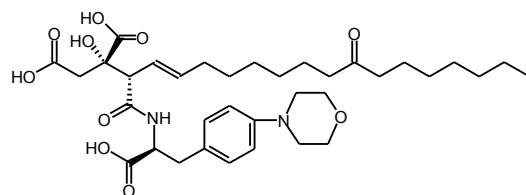
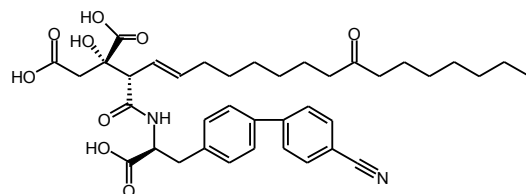
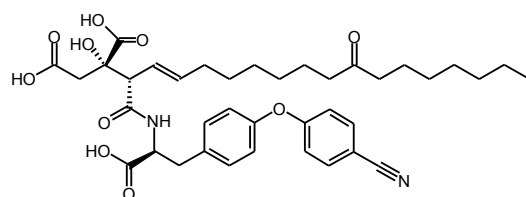


7

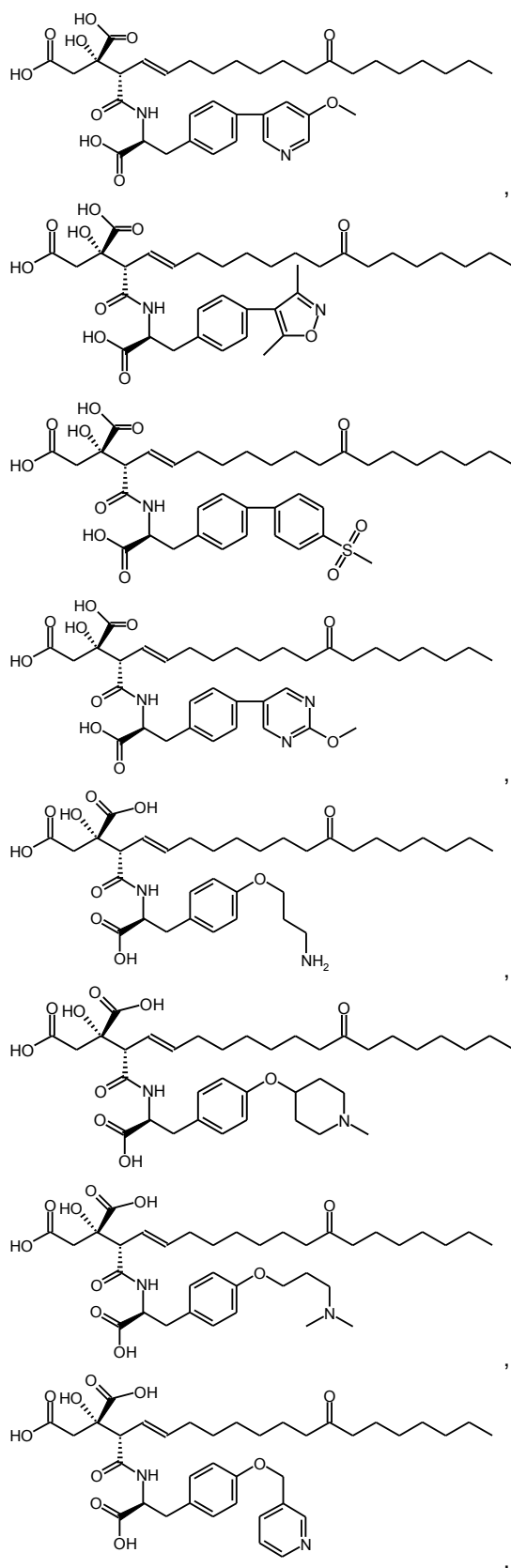


92134

8

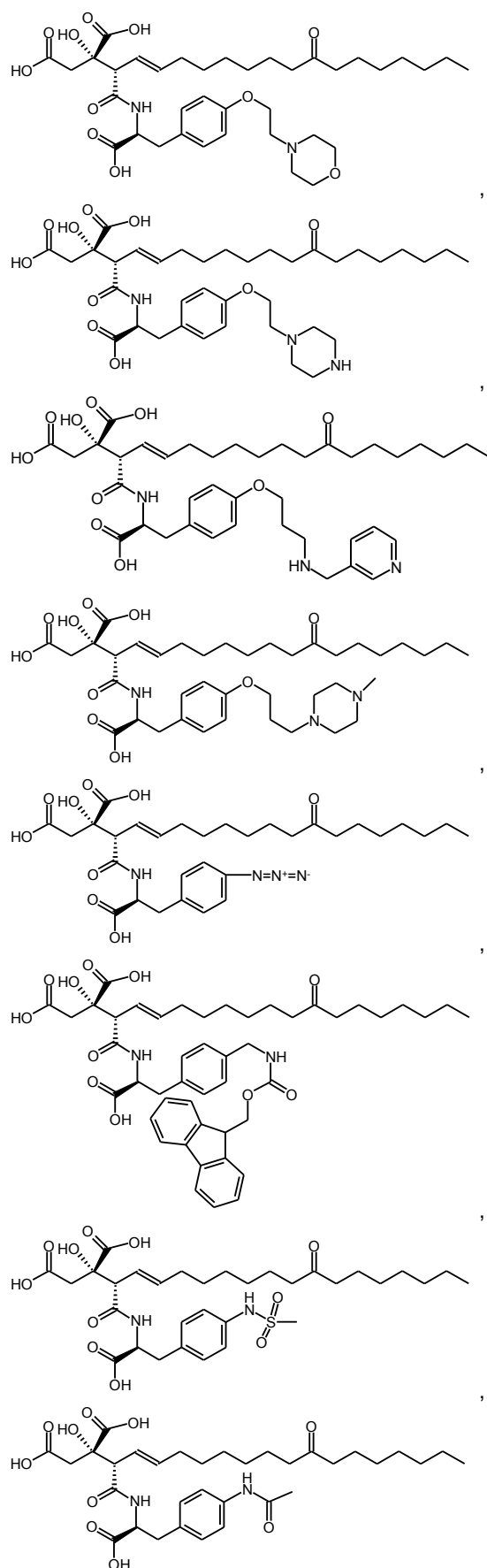


9



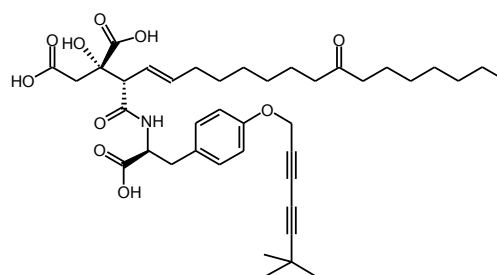
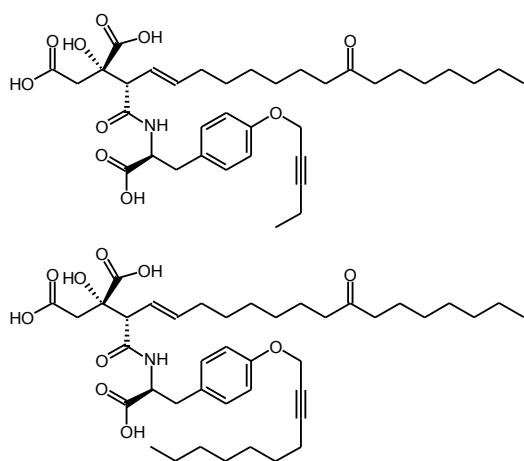
92134

10



Chemical structures of 11 analogs of compound 1, labeled 1a through 1k. Each structure features a central chiral carbon atom bonded to a carboxylic acid group, a hydroxyl group, a long alkyl chain, and a substituted pyrimidine ring. The substituents on the pyrimidine ring vary between the analogs.

- 1a:** 4-(aminomethyl)phenyl substituent.
- 1b:** 4-(hydrazonomethyl)phenyl substituent.
- 1c:** 4-(1-ethoxy-1H-1,2,4-triazol-4-ylmethyl)phenyl substituent.
- 1d:** 3-pyridylmethyl substituent.
- 1e:** 4-(3-fluoropropoxy)phenyl substituent.
- 1f:** 4-(3-methoxypropoxy)phenyl substituent.
- 1g:** 4-phenylphenyl substituent.
- 1h:** 4-(4-phenoxyphenyl)methyl substituent.
- 1i:** 4-(4-phenoxyphenyl)methyl substituent.
- 1j:** 4-(4-phenoxyphenyl)methyl substituent.
- 1k:** 4-(4-phenoxyphenyl)methyl substituent.



або її пролікарська форма, або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п.1 або її пролікарську форму, або її фармацевтично прийнятну сіль.

3. Фармацевтична композиція за п.2 для профілактики або лікування вірусного інфекційного захворювання.

4. Фармацевтична композиція за п.3, в якій вірусним інфекційним захворюванням є інфекційна хвороба, викликана ВГС (вірус гепатиту С).

5. Фармацевтична композиція за п.4, в якій інфекційною хворобою, викликаною ВГС, є гепатит С, цироз, фіброз печінки або рак печінки.

Представлений винахід стосується сполуки корисної для профілактики і лікування інфекційних вірусних захворювань, особливо захворювань печінки викликаних вірусом гепатиту С, завдяки тому, що вони мають високий ступінь інгібування реплікації ВГС, способу їх одержання, проміжної сполуки корисної при їх одержанні і фармацевтичної композиції, що містить ці сполуки.

У світі 100-200 мільйонів осіб інфіковано вірусом гепатиту С (ВГС) і як припускають більше ніж 2 мільйони інфікованих проживає в Японії. У приблизно 50% з цих пацієнтів розвивається хронічний гепатит, у приблизно 20% з цих пацієнтів розвивається цироз і рак печінки протягом тридцяти років або більше після інфікування. У приблизно 90% випадків рак печінки викликається згаданим гепатитом С. В Японії, більше ніж 20000 пацієнтів кожен рік помирають від раку печінки, що є наслідком інфікування ВГС.

ВГС був відкритий у 1989 як первинний каузальний вірус не-А, не-В гепатиту після переливання. ВГС є РНК вірусом, що має оболонку, і його геном складається з одно-ниткової (+) РНК. Він класифікується як гепацівірус, що належить до родини Flavivirus.

Оскільки ВГС ігнорується імунною системою хазяїна по причині, які досі ще не зрозумілі, відомо багато випадків, в яких інфікування відбувалось навіть коли інфікування вірусом відбувалось у дорослих з розвинутою імунною системою. Він потім розвивається у хронічний гепатит, цироз і рак печінки, і відома велика кількість пацієнтів, у яких рак печінки рецидивував внаслідок запалення, що мало місце в не-ракових місцях навіть, якщо рак видалявся хірургічно.

Відповідно, бажаним є розвиток ефективних методів лікування гепатиту С і окремо від носотропічних методів, які пригнічують запалення шляхом використання протизапальних лікарських засобів, і особливо сильним суспільним бажанням є розробка лікарського засобу, що здатен зменшувати або викорінювати ВГС в уражених місцях печінки.

На сьогоднішній день, тільки лікування інтерфероном є відомим способом лікування, що є ефективним при викорінненні ВГС. Однак, інтерферон є ефективним тільки у третью частину всіх пацієнтів. Ефективність інтерферону, зокрема, проти ВГС генотипу 1b є надзвичайно низькою. Таким чином, дуже бажаною є розробка проти-ВГС лікарського засобу, що може бути використаний замість або в комбінації з інтерфероном.

В останні роки, хоча рібавірин (1-β-D-рібофуранозил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамід) є комерційно доступним як терапевтичний лікарський засіб для лікування гепатиту С з супутнім використанням з інтерфероном, його ефективність залишається низькою, і ведеться пошук нових терапевтичних лікарських засобів для лікування гепатиту С. Крім того, хоча робляться спроби знищити вірус шляхом підвищення імунітету пацієнта через використання агоністів інтерферону, агоністів інтерлейкіну-12 і т.і., ефективних засобів не знайдено досі.

З моменту клонування гену ВГС, хоча молекулярно-біологічні методи аналізу розвиваються дуже швидко, механізми і функціонування генів вірусів і функціонування різних вірусних протеїнів, механізми, що включають реплікацію вірусу з клітині хазяїні, тривале інфікування, патогенність і т.і., ще не повністю висвітлені. На даний час, не розроблені надійні системи тестування інфікован-

ня ВГС, що використовують культивовані клітини. Таким чином, все ще існує необхідність використання методів дослідження з заміною вірусу, що використовують інші подібні віруси, при оцінці анти-ВГС лікарських засобів.

Однак, в останні роки стало можливим спостерігати реплікацію ВГС *in vitro* використовуючи неструктурні частини домену ВГС. Як наслідок, анти-ВГС лікарські засоби зараз можна легше оцінити за допомогою методу реплікаційного дослідження (Непатентний документ 1). Механізм реплікації РНК ВГС в цій системі є таким же самим як реплікація повнодовжинного геному РНК ВГС, що викликає інфікування гепатоцитів. Таким чином, ця система може бути згадана як система дослідження, що базується на клітинах корисних для ідентифікування сполук, що інгібують реплікацію ВГС.

Винахідниками представленого винаходу знайдено, що ряд сполук, які описуються у викладеній міжнародній заявці на патент з номером публікації WO 98/56755 (Патентний документ 1), одержаними з мікроорганізму, такого як *Aureobasidium* genus мають високий ступінь інгібування активності реплікації ВГС, що визначено згідно із вищезгаданим методом дослідження реплікону (Японська патентна заявка №2003-34056). Ці інгібітори мають високий потенціал для використання як терапевтичного лікарського засобу при ВГС. Однак, оскільки ці сполуки виділяють з мікроорганізмів, існують складності їх синтезу або можливий синтез тільки обмеженого переліку похідних сполук, що зустрічаються у природі.

Патентний документ 1: викладена міжнародна заявка на патент з номером публікації WO 98/56755 брошура

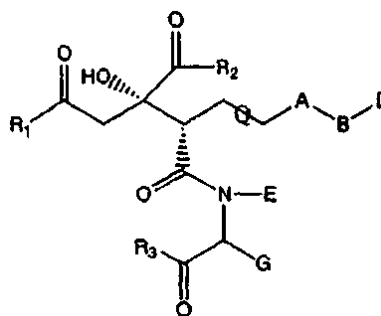
Непатентний документ 1:

V. Roman, et al., ed., Science, 1999, Vol.285, p.110-113

Результатом інтенсивних пошуків по вирішенню згаданої вище проблеми, стало те що винахідники знайшли, що сполуки представленого винаходу мають надзвичайну активність, яка полягає в інгібування реплікації ВГС, інгібують ріст ВГС, проявляють помірну цитотоксичність *in vitro*, і є надзвичайно корисними як анти-ВГС пофілактивні/терапевтичні агенти, і в той же час знайшли спосіб одержання, що робить можливим легкий синтез цих сполук, що таким чином є об'єктом представленого винаходу.

Ціллю представленого винаходу є забезпечення сполуки корисної для профілактики і лікування вірусних інфекцій, і зокрема захворювань печінки викликаних вірусом гепатиту С (ВГС) завдяки тому, що вони мають високий ступінь інгібування реплікації ВГС, способу їх одержання, проміжної сполуки корисної при їх одержанні і фармацевтичної композиції, що містить ці сполуки.

Представлений винахід стосується способу одержання сполуки представлені формулою (I):



(в якій A представляє $-(CH_2)_n-$, де n представляє ціле число від 0 до 10;

B представляє $-CH_2-$, $-(C=O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(NH_2)-$ або $-C(=NOR)-$, де R представляє атом водню, лінійну або розгалужену алкільну групу, що має від 1 до 8 атомів вуглецю (яка може бути заміщеною аміногрупою, що може бути моно- або ди-заміщеною лінійною або розгалуженою алкільною групою, що має від 1 до 4 атомів вуглецю);

D представляє $-(CH_2)_m-R'$, де m представляє ціле число від 0 до 10, і R' представляє атом водню, лінійну або розгалужену алкільну групу, лінійну або розгалужену алкінільну групу, лінійну або розгалужену алкенільну групу, циклоалкільну групу, циклоалкенільну групу, гетероциклільну групу, яка може бути заміщеною, арильну групу, яка може бути заміщеною, гетероарильну групу, яка може бути заміщеною, $-OX$ групу (де X представляє атом водню, лінійну або розгалужену алкільну групу, лінійну або розгалужену алкінільну групу, лінійну або розгалужену алкенільну групу, циклоалкільну групу або арильну групу, яка може бути заміщеною) або атом галогену;

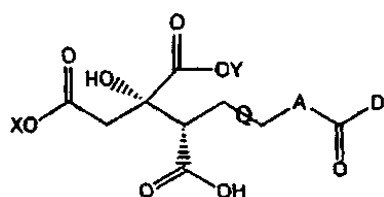
E представляє атом водню або лінійну або розгалужену алкільну групу;

G представляє $-(CH_2)_p-J$, де p представляє ціле число від 0 до 4, і J представляє атом водню, OH групу, SH групу, метиліогрупу, карбоксильну групу, карбамоїльну групу, аміногрупу, гуанідиногрупу, лінійну або розгалужену алкільну групу, циклоалкільну групу, лінійну або розгалужену алкінільну групу, лінійну або розгалужену алкенільну групу, арильну групу, яка може бути заміщеною, гетероциклільну групу, яка може бути заміщеною, або гетероарильну групу, яка може бути заміщеною;

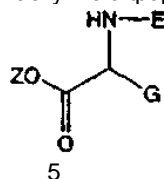
зв'язок Q представляє простий зв'язок або подвійний зв'язок; і

R_1 , R_2 і R_3 можуть бути однаковими або різними, і кожен представляє гідроксигрупу, аміногрупу (яка може бути моно- або ди-заміщеною лінійною або розгалуженою алкільною групою, що має від 1 до 4 атомів вуглецю), $-OL$, лінійну або розгалужену алкільну групу, лінійну або розгалужену алкенільну групу або лінійну або розгалужену алкінільну групу, де L представляє лінійну або розгалужену алкільну групу, лінійну або розгалужену алкенільну групу або лінійну або розгалужену алкінільну групу), її пролікарської форми або її фармацевтично прийнятної солі;

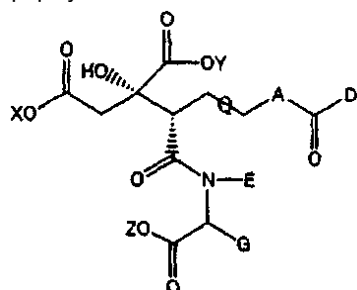
що включає реакцію сполуки, як вихідної сполуки, представлені наступною формулою:



(в якій A, D і зв'язок Q мають значення визначені вище, і X і Y можуть бути однаковими або різними і кожен представляє лінійну або розгалужену алкільну групу або захисну групу карбоксильної групи) з естером α -амінокислоти представленим наступною формулою:

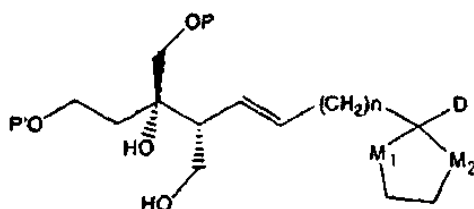


(в якій E і G мають значення визначені вище, і Z представляє лінійну або розгалужену алкільну групу або захисну групу карбоксильної групи) в присутності основи і конденсувального агенту, з утворенням сполуки представленої наступною формулою:



(в якій A, D, E, G, зв'язок Q, X, Y і Z мають значення визначені вище), і потім піддають цю сполуку, при бажанні, гідролізу, відновленню, амінуванню або амідуюванню, гідроксиімінуванню і/або перетворенню естеру, з утворенням бажаної сполуки формули (I).

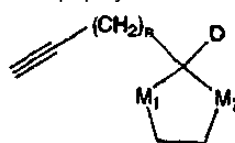
Крім того, представлений винахід стосується способу одержання сполуки представленої наступною формулою:



(в якій D і n мають ті ж самі значення, як визначено вище для формули (I), M₁ і M₂ можуть бути однаковими або різними і кожен представляє атом кисню або атом сірки, і P і P' можуть бути однаковими або різними і кожен представляє гідрокси-захисну групу), що включає реакцію сполуки представленої наступною формулою:

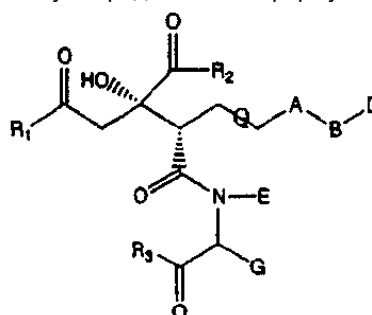


(в якій P і P' мають ті ж самі значення, як визначено вище) з сполукою представленою наступною формулою:



(в якій D, n, M₁ і M₂ мають значення визначені вище).

Крім того, представлений винахід стосується сполуки представленої формулою (I):

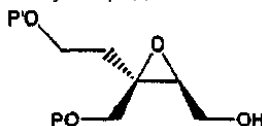


(в якій A, B, D, E, G, зв'язок Q, R₁, R₂ і R₃ мають ті ж самі значення, як визначено вище для формули (I)), її пролікарської форми або її фармацевтично прийнятної солі.

Крім того, представлений винахід стосується сполуки згаданої вище формули (I), її пролікарської форми або її фармацевтично прийнятної солі, в якій у випадку, коли n представляє 6, D представляє n-гептильну групу і p представляє 1, тоді J представляє групу, яка не є ні фенільною групою (фенільна група є заміщеною -OW групою в положенні, де W представляє атом водню, лінійну або розгалужену алкільну групу, або лінійну або розгалужену алкенільну групу), ні 3-індолільною групою.

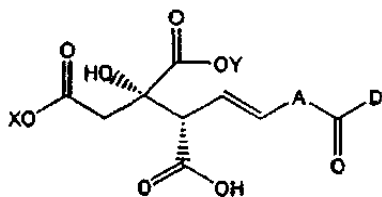
Крім того, представлений винахід стосується сполуки згаданої вище формули (I), її пролікарської форми або її фармацевтично прийнятної солі, в якій у випадку, коли n представляє 6, D представляє n-гептильну групу і p представляє 1, тоді J представляє групу, яка не є ні фенільною групою (фенільна група є заміщеною -OW групою в положенні, де W представляє атом водню, лінійну або розгалужену алкільну групу, або лінійну або розгалужену алкенільну групу, або лінійну або розгалужену алкінільну групу), ні 3-індолільною групою.

Крім того, представлений винахід стосується сполуки представленої наступною формулою:



(в якій P і P' можуть бути однаковими або різними і кожен представляє гідрокси-захисну групу).

Крім того, представлений винахід стосується сполуки представленої наступною формулою:



(в якій A, D, X і Y мають ті ж самі значення, як визначено раніше вище).

Крім того, представлений винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку згаданої вище формули (I), її пролікарську форму або її фармацевтично прийнятну сіль.

Крім того, представлений винахід стосується згаданої вище фармацевтичної композиції для профілактики або лікування вірусного інфекційного захворювання.

Крім того, представлений винахід стосується згаданої вище фармацевтичної композиції, в якій вірусним інфекційним захворюванням є інфекційне захворювання викликане ВГС.

Крім того, представлений винахід стосується згаданої вище фармацевтичної композиції, в якій інфекційним захворюванням викликаним ВГС є гепатит С, цироз, фіброз печінки або рак печінки.

Оскільки сполуки представленого винаходу мають надзвичайно значну анти-ВГС активність і інгібують ріст ВГС, і проявляють помірну цитотоксичність *in vitro*, фармацевтична композиція, що містить сполуку представленого винаходу є надзвичайно корисною як анти-ВГС пофілактичний/терапевтичний агент.

Найбільш переважні втілення винаходу

В представленому описі, лінійні або розгалужені алкільні групи стосується лінійних або розгалужених вуглеводневих груп, що мають від 1 до 12 атомів вуглецю, і переважно лінійних або розгалужених вуглеводневих груп, що мають від 1 до 7 атомів вуглецю, якщо не вказано інше в представленому описі. Прикладами лінійних або розгалужених алкільних груп є метильна група, етильна група, пропільна група, ізопропільна група, н-бутильна група, ізобутильна група, т-бутильна група, пентильна група і гептильна група. Крім того, вираз циклоалкільна група стосується циклічних вуглеводневих груп, що мають від 3 до 8 атомів вуглецю, прикладами яких є циклопентильна група, циклогексильна група, і циклогептильна група. Вираз циклоалкенільна група стосується циклічних вуглеводневих груп, що мають від 3 до 8 атомів вуглецю і які містять, принаймні, один подвійний зв'язок, прикладами яких є циклогексенільна група. Крім того, вираз лінійна або розгалужена алкенільна група стосується лінійних або розгалужених вуглеводневих груп, що мають від 2 до 8 атомів вуглецю і містять, принаймні, один подвійний зв'язок, прикладами яких є вінільна група, 1-пропенільна група, алільна група, 2-бутенільна група, і 2-етенільна-2-бутенільна група. Вираз лінійні або розгалужені алкінільні групи стосується лінійних або розгалужених вуглеводневих груп, що мають від 2 до 8 атомів вуглецю і містять, принаймні, один потрійний зв'язок, прикладами яких є етинільна група, 1-пропінільна група, 2-пропінільна група, 1-бутинільна група, 3-бутинільна група, 2-

пентинільна група, 3-пентинільна група, 4-пентинільна група, 2-гексинільна група, 4-гексинільна група, 2-децинільна група, 6,6-диметилгепта-2,4-діін-1-ільна група.

Крім того, вираз гетероциклічні групи, описані в представленому описі, стосується 4-6 членних моно-циклічних або 7-10 членних ди-циклічних груп (переважно моноциклічних груп), що містять як кільцеві члени 1-4 (і переважно 1 або 2) гетероатоми, що незалежно вибирають з атому азоту, атому сірки і атому кисню і які можуть мати, принаймні, один подвійний зв'язок, специфічними прикладами яких є групи, що є похідними пірану, морфоліну, тетрагідрофурану, дигідрофурану, тетрагідропірану, дигідропірану, 1,3-діоксану, піперазину, піперидину і тіоморфоліну.

Вираз арильні групи, описані в представленому описі, стосується ароматичної моноциклічної або поліциклічної вуглеводневої групи, специфічними прикладами яких є групи, що є похідними бензолу, нафталіну, антрацену і флуорену.

Вираз гетероарильні групи, описані в представленому описі, стосується 4-6 членної моноциклічної або 7-10 членної ди-циклічної ароматичної групи (переважно моноциклічної групи), що містять як кільцеві члени 1-4 (і переважно 1 або 2) гетероатоми, що незалежно вибирають з атому азоту, атому сірки і атому кисню, специфічними прикладами яких є групи, що є похідними фурану, тіофену, піролу, піразолу, піридину, тіазолу, імідазолу, піримідину, індолу, хіноліну, оксазолу, ізоксазолу, піразину, триазолу, тіадіазолу, тетразолу і піразолу.

Вираз аралкільні групи, описані в представленому описі, стосується згаданих вище лінійних або розгалужених алкільних груп заміщених згаданими вище арильними групами, специфічними прикладами яких є бензильна група і фенетильна група.

Вираз гетероарилалкільна група, описана в представленому описі, стосується згаданих вище лінійних або розгалужених алкільних груп заміщених згаданими вище гетероарильними групами.

Вираз ацильна група, описана в представленому описі, стосується згаданих вище лінійних або розгалужених алкільних, арильних, гетероарильних або гетероциклічних груп, які є приєднаними через карбонільну групу.

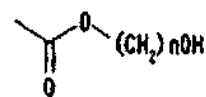
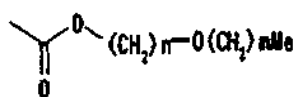
Термін "може бути заміщена" описаний в представленому описі стосується групи описаної в цьому зв'язку, що є заміщеною групою, такою як лінійна або розгалужена алкільна група, лінійна або розгалужена алкоксигрупа, лінійна або розгалужена алкенільна група, лінійна або розгалужена алкенілоксигрупа, лінійна або розгалужена алкінільна група, лінійна або розгалужена алкінілоксигрупа, циклоалкільна група, циклоалкілоксигрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, трифторметильна група,

трифторметоксигрупа, атом галогену, арильна група, арилоксигрупа, гетероарильна група, гетероарилоксигрупа, аралкільна група, аралкілоксигрупа, аміногрупа (яка може бути моно- або ди-заміщеною лінійною або розгалуженою алкільною групою), ацильна група, лінійна або розгалужена алкілсульфонільна група, карбамоїльна група, лінійна або розгалужена алкілтіогрупа, карбокси-

льна група, лінійна або розгалужена алкілкарбонільна група, формільна група або аміносальфонільна група, якщо спеціально не вказано інше в представленому описі. Арильні і гетероарильні замісники в цих заміщених групах можуть додатково бути моно-, ди- або три-заміщеними атомом галогену, лінійною або розгалуженою алкільною групою, лінійною або розгалуженою алкоксигрупою, лінійною або розгалуженою алкенільною групою, лінійною або розгалуженою алкенилосигрупою, лінійною або розгалуженою алкінілоксигрупою, циклоалкільною групою, циклоалкілоксигрупою, ціаногрупою, нітрогрупою, трифторметильною групою, трифторметоксигрупою, арильною групою, арилоксигрупою, гетероарильною групою, аралкільною групою, аралкілоксигрупою, аміногрупою, яка може бути моно- або ди-заміщеною лінійною або розгалуженою алкільною групою; ацильною групою, лінійною або розгалуженою алкілсульфонільною групою, лінійною або розгалуженою алкоксигрупою, карбамоїльною групою, лінійною або розгалуженою алкілтіогрупою, карбоксильною групою, лінійною або розгалуженою алкілкарбонільною групою, формільною групою або аміносальфонільною групою.

Захисна група описана в представленому описі стосується групи для захисту реактивної функціональної групи від небажаної хімічної реакції, що може бути легко видалена після завершення реакції. Захисна група відрізняється в залежності від типу захищуваної функціональної групи, і у випадку захисту гідроксигрупи, наприклад, переважно, можуть бути використані групи, такі як т-бутилдифенілсилільна група, тетрагідропіранільна група, метоксиметильна група, бензильна група, триметилсилільна група, п-метоксibenзильна група або т-бутилдиметилсилільна група. У випадку захисту карбоксильної групи, можуть бути використані різні захисні групи, наприклад, як описано в "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^е видання (John Wiley & Sons, Inc., 1999) або "Organic Synthesis Experimental Method Handbook" (Maruzen, 1990). Як захисна група карбоксильної групи може бути використана, наприклад, метильна група, етильна група, т-бутильна група, алільна група, фенільна група, бензильна група і різні заміщені силільні групи (такі як триметилсилільна і триетилсилільна).

Пролікарська форма описана в представленому описі стосується похідного сполуки формули (I), що є хімічно модифікованою так що здатна перетворюватись у сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль під дією фізіологічних умов або сольволізу після введення як фармацевтичного агента. Хоча пролікарська форма може бути інертною, коли вводиться пацієнтові, вона присутня в тілі після перетворення у активну сполуку формули (I). Прикладами проліків є сполуки, що мають модифіковану C₁₋₆алкіл естерифікацією, C₁₋₆алкенил естерифікацією, C₆₋₁₀арил естерифікацією, C₁₋₆алкілокси C₁₋₆алкіл естерифікацією (формула приведена нижче) або C₁₋₆гідроксиалкіл естерифікацією (формула приведена нижче) карбоксильну групу цієї сполуки.



Крім того, термін "лікування" описаний в представленому описі включає виключення або полегшення ВГС, інгібування наступного розповсюдження ВГС, і полегшення симптомів викликаних ВГС шляхом введення фармацевтичної композиції представленого винаходу суб'єктові. Прикладами симптомів викликаних ВГС є гепатит С, цироз, фіброз печінки і рак печінки.

Далі приводиться детальний опис сполук представленого винаходу.

Хоча сполука представленого винаходу є сполукою представленою згаданою вище формулою (I), її пролікарською формою або її фармацевтично прийнятною сіллю, переважно сполука представлена згаданою вище формулою (I) в якій, у випадку $n \in 6$, D представляє n-гептильну групу, і $p \in 1$, тоді J представляє групу, яка не є ні фенільною групою (фенільна група є заміщеною -OW групою в п-положенні, де W представляє атом водню, лінійну або розгалужену алкільну групу, лінійну або розгалужену алкенільну групу або лінійну або розгалужену алкінільну групу), ні 3-індолільною групою.

D сполуці представлений формулою (I) представленою винаходу, A представляє $-(CH_2)_n-$, в якій $n \in$ ціле число від 0 до 10, переважно ціле число від 2 до 8 і більш переважно ціле число від 4 до 8.

Крім того, в сполуці представлений формулою (I), хоча B представляє $-(C=O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(NH_2)-$ або $-C(=NOR)-$, він переважно представляє $-(C=O)-$ або $-CH(OH)-$.

Крім того, в сполуці представлений формулою (I), D представляє $-(CH_2)_m-R'$, де m представляє ціле число від 0 до 10 і переважно ціле число від 3 до 8. Крім того, хоча R' представляє атом водню, лінійну або розгалужену алкільну групу, циклоалкільну групу, циклоалкенільну групу, лінійну або розгалужену алкінільну групу, гетероциклільну групу, яка може бути заміщеною, арильну групу, яка може бути заміщеною, гетероарильну групу, яка може бути заміщеною, -OX групу (де X представляє атом водню, лінійну або розгалужену алкільну групу, або захисну групу карбоксильної групи) або атом галогену, R' переважно представляє атом водню, лінійну або розгалужену алкільну групу, лінійну або розгалужену алкенільну групу, циклоалкільну групу або арильну групу, яка може бути заміщеною (і особливо переважно фенільну групу).

D особливо переважно представляє n-пентильну групу, n-гексильну групу, n-гептильну групу, n-октильну групу, n-пентенільну групу або 2-метилгексильну групу.

Крім того, в сполуці формули (I), хоча E представляє атом водню або лінійну або розгалужену алкільну групу, він переважно представляє атом водню.

Крім того, в сполуці формули (I), хоча G представляє $-(CH_2)_p-J$, де p представляє ціле число від

0 до 4, переважно ціле число від 0 до 2 і особливо переважно 1. Крім того, J представляє атом водню, OH групу, SH групу, метиліогрупу, карбоксильну групу, карбамоїльну групу, аміногрупу, гуанідиногрупу, лінійну або розгалужену алкільну групу, циклоалкільну групу, лінійну або розгалужену алкінільну групу, лінійну або розгалужену алкенільну групу, арильну групу, яка може бути заміщеною, гетероциклільну групу, яка може бути заміщеною, або гетероарильну групу, яка може бути заміщеною, він переважно представляє арильну групу, яка може бути заміщеною, і більш переважно фенільну групу (і особливо переважно фенільну групу, що є заміщеною в положенні p). Крім того, арильна група, яка може бути заміщеною, може бути моно-, ди- або три-заміщеною групою, що вибирають з арильної групи, арилоксигрупи, арилтіогрупи, ариламіногрупи, аралкілоксигрупи, гетероарильної групи, аралкільної групи, гетероциклільної групи, гетероциклілоксигрупи (арильний, гетероарильний або гетероциклільний замісники цих арильних, арилокси, арилтіо, ариламіно, аралкілокси, гетероарильних, аралкільних, гетероциклільних і гетероциклілоксигруп можуть бути додатково моно-, ди- або три-заміщеними групою, що вибирають з лінійної або розгалуженої алкільної групи, лінійної або розгалуженої алкенільної групи, лінійної або розгалуженої алкінільної групи, лінійної або розгалуженої алкоксигрупи, лінійної або розгалуженої алкінілоксигрупи, лінійної або розгалуженої алкілоксикарбонільної групи, циклоалкілоксигрупа, трифторметильної групи, ціаногрупи, атому галогену, нітрогрупи, аміногрупи, яка може бути моно- або ди-заміщеною лінійною або розгалуженою алкільною групою, ацильної групи, лінійної або розгалуженої алкілсульфонільної групи, карбамоїльної групи, лінійної або розгалуженої алкілтіогрупи, карбоксильної групи, лінійної або розгалуженої алкілкарбонільної групи, формільної групи, аміносульфонільної групи, яка може бути моно- або ди-заміщеною лінійною або розгалуженою алкільною групою, і т.і.), лінійної або розгалуженої алкільної

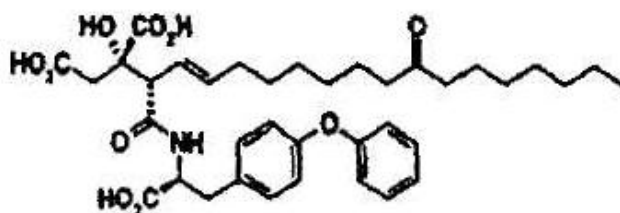
групи, лінійної або розгалуженої алкенільної групи, лінійної або розгалуженої алкінільної групи, лінійної або розгалуженої алкоксигрупи (яка може бути заміщеною аміногрупою, яка може бути моно- або ди-заміщеною лінійною або розгалуженою алкільною групою; гетероаралкіламіногрупою або гетероциклільною групою), лінійної або розгалуженої алкенілоксигрупи, лінійної або розгалуженої алкінілоксигрупи (яка може бути заміщеною діалкіламіногрупою), циклоалкілоксигрупи, трифторметильної групи, трифторметоксигрупи, ціаногрупи, атому галогену, нітрогрупи, аміногрупи, яка може бути моно- або ди-заміщеною лінійною або розгалуженою алкільною групою, аміноалкільної групи (яка може бути заміщеною аралкілоксикарбонільною групою), гуанідиногрупи, ариламіногрупи, азидогрупи, ацильної групи, лінійної або розгалуженої алкілсульфонільної групи, лінійної або розгалуженої алкілсульфоніламіногрупи, карбамоїльної групи, лінійної або розгалуженої алкілтіогрупи, карбоксильної групи, лінійної або розгалуженої алкілкарбоніламіногрупи, лінійної або розгалуженої алкілкарбонільної групи, формільної групи, і т.і.

Переважними прикладами G є аралкільна група, яка може бути заміщеною, і особливо бензильна група, яка може бути заміщеною, і особливо бензильна група, що є заміщеною в p-положенні.

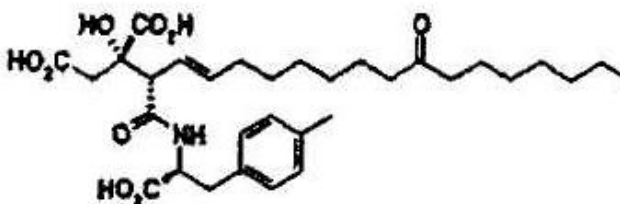
Крім того, в сполуці представлений формулою (I), R_1 , R_2 і R_3 можуть бути однаковими або різними, і кожен представляє гідроксигрупу, аміногрупу (яка може бути моно- або ди-заміщеною лінійною або розгалуженою алкільною групою, що має від 1 до 4 атомів вуглецю), -OL, лінійну або розгалужену алкільну групу, лінійну або розгалужену алкенільну групу або лінійну або розгалужену алкінільну групу.

Особливо переважним прикладом R_1 , R_2 і R_3 є гідроксигрупа.

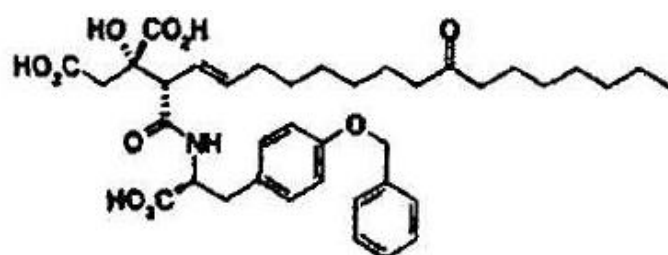
Далі приводиться перелік переважних прикладів сполук представлених формулою (I) представленого винаходу.



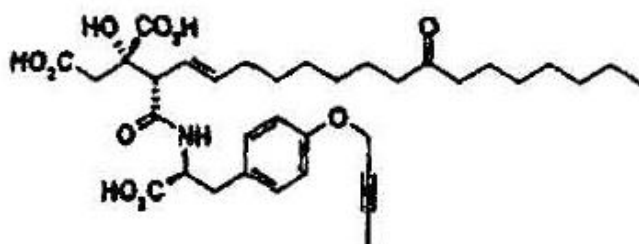
(15)



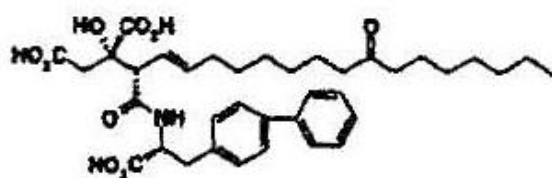
(16)



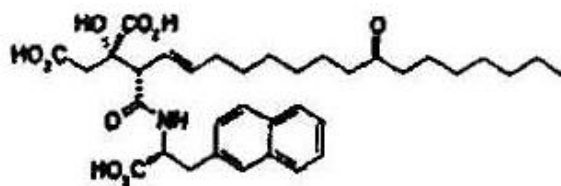
(17)



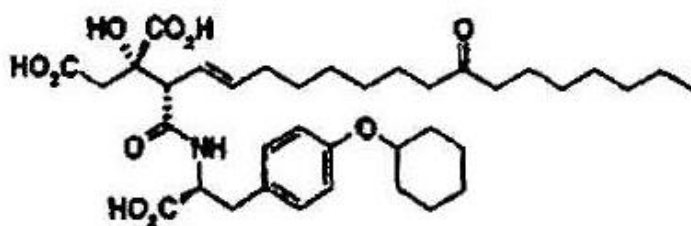
(18)



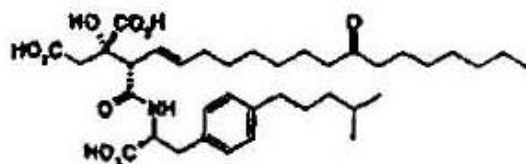
(19)



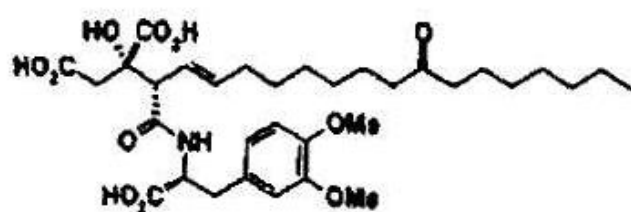
(20)



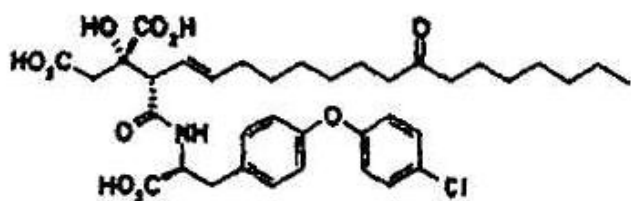
(21)



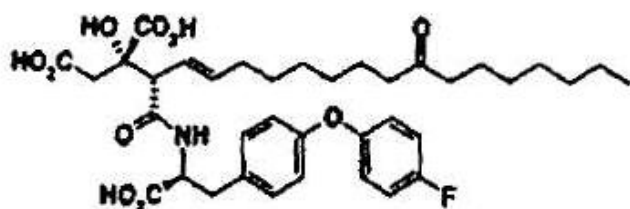
(22)



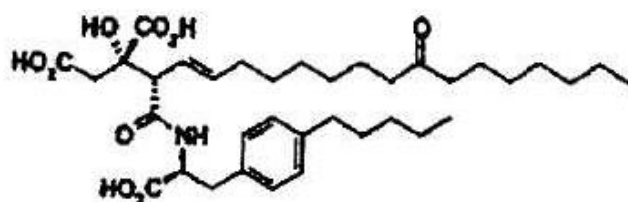
(23)



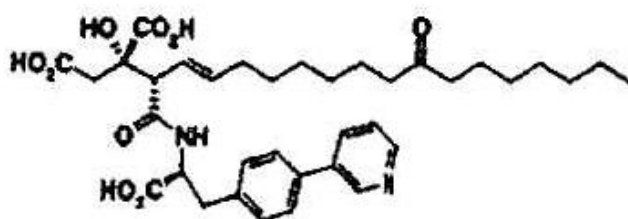
(24)



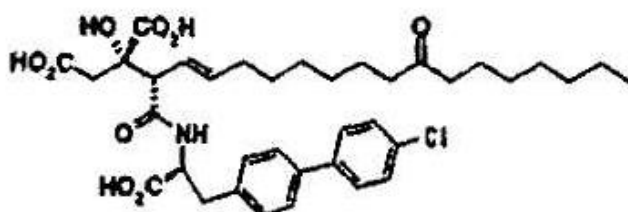
(25)



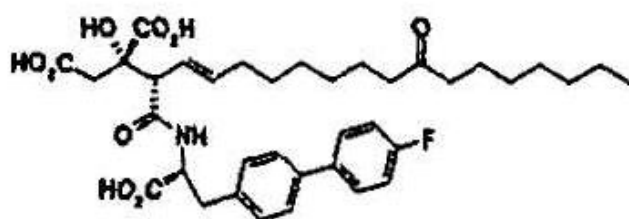
(26)



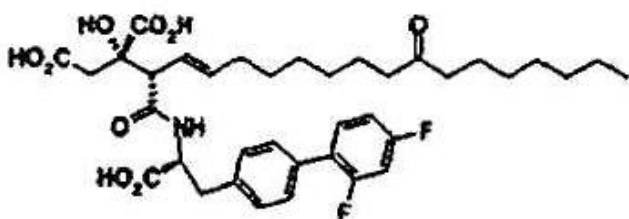
(27)



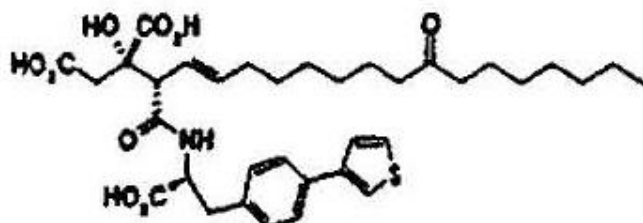
(28)



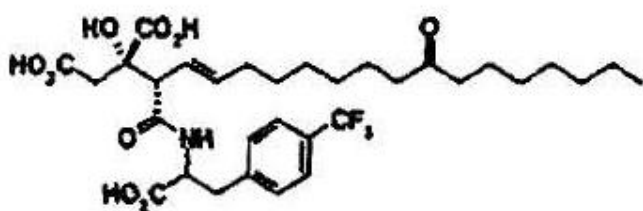
(29)



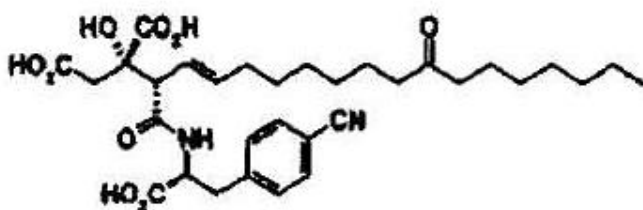
(30)



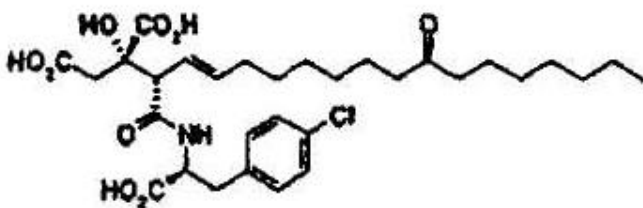
(31)



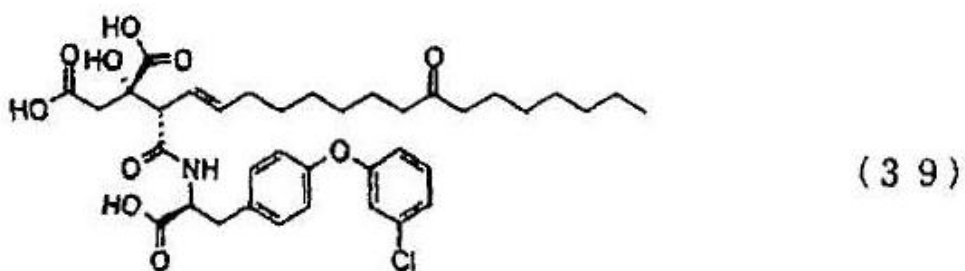
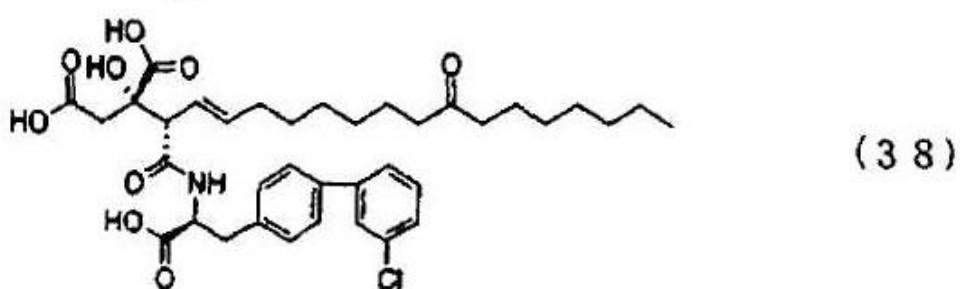
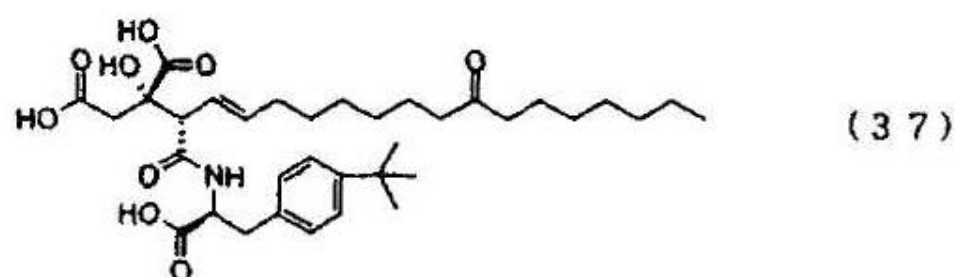
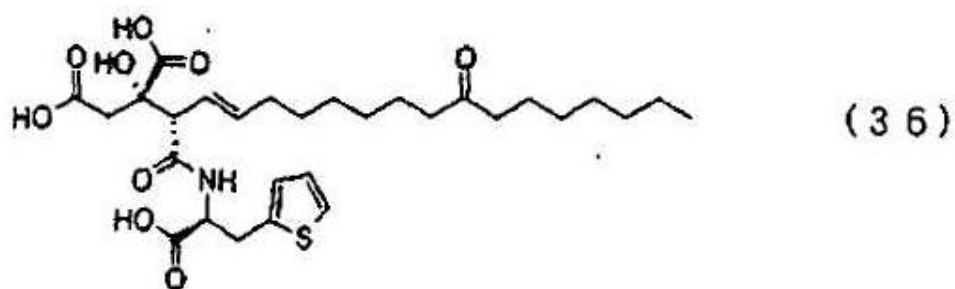
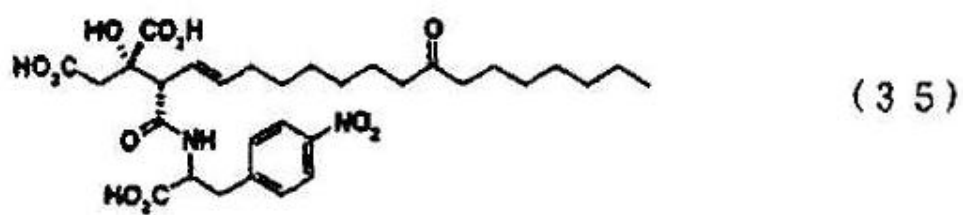
(32)

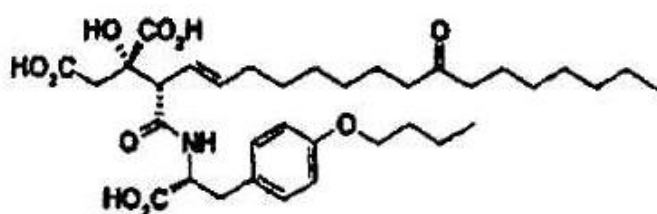


(33)

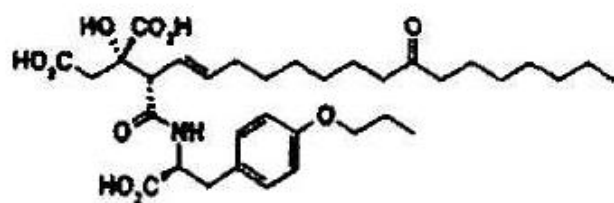


(34)

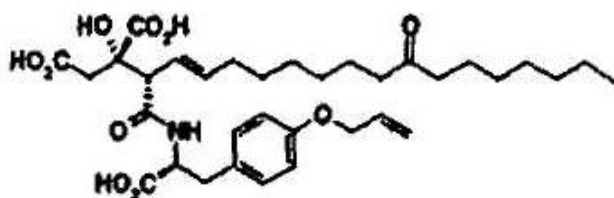




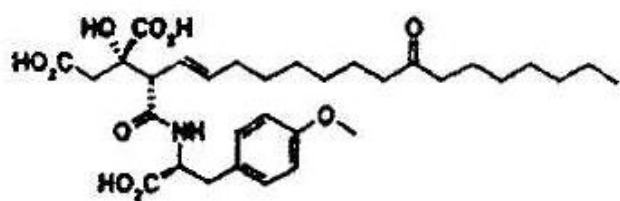
(40)



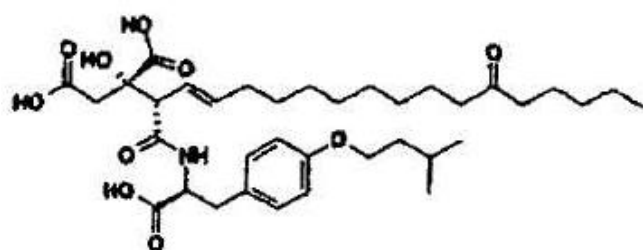
(41)



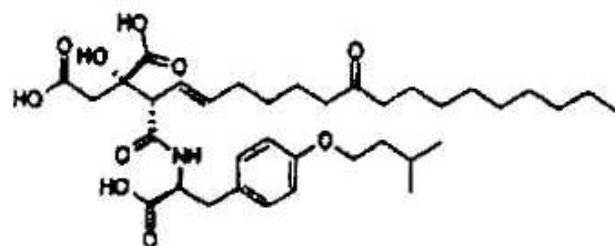
(42)



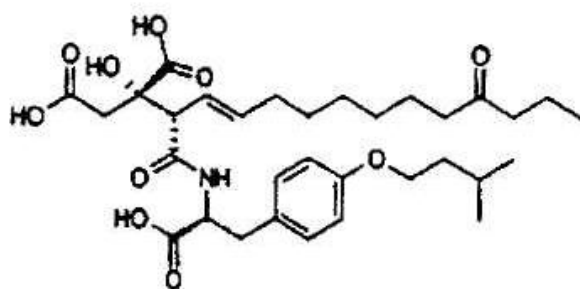
(43)



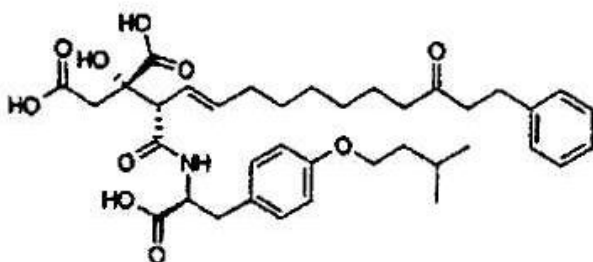
(44)



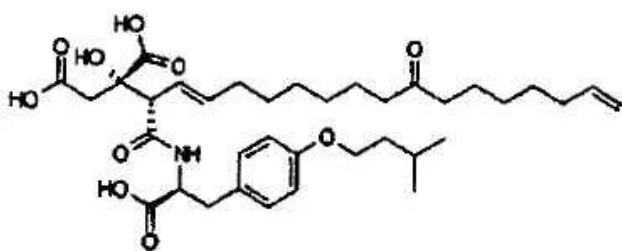
(45)



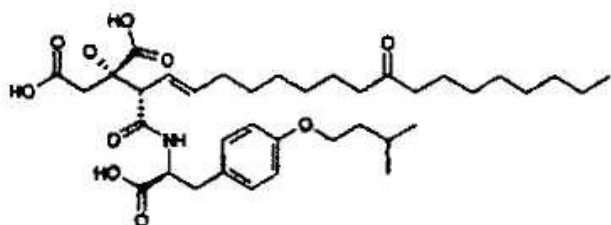
(46)



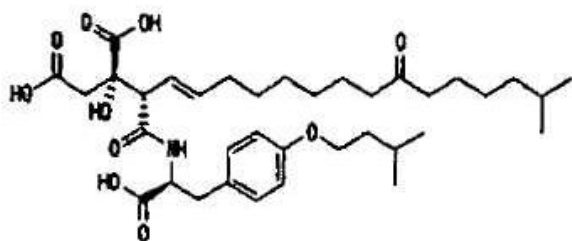
(47)



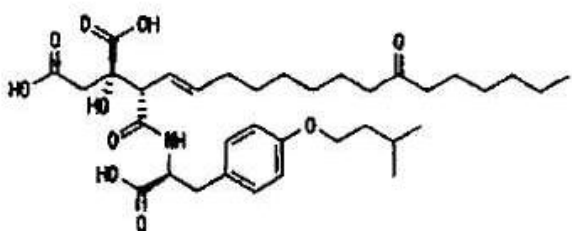
(48)



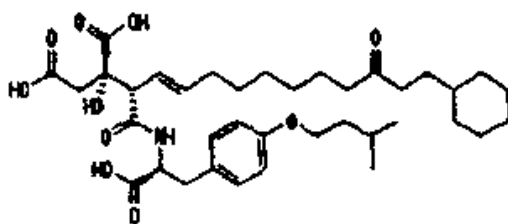
(49)



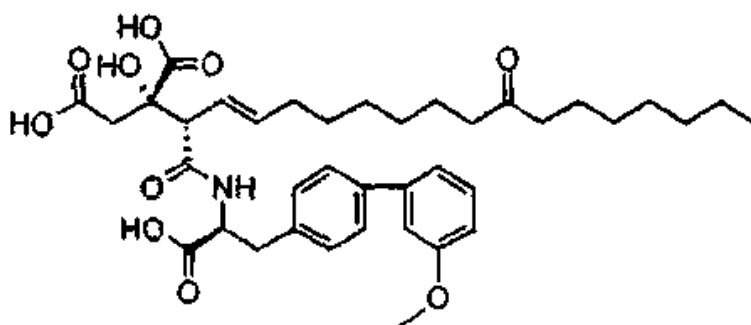
(50)



(51)



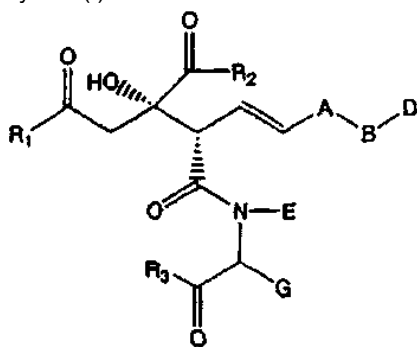
(52)



(62)

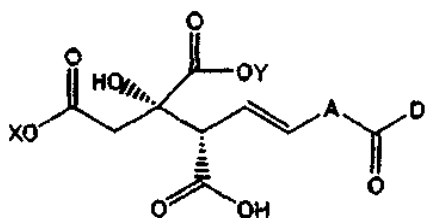
Серед сполук представлених формулою (I) особливо переважними є сполуки (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21), (22), (23), (24), (25), (26), (27), (28), (29), (30), (31), (33), (38), (39), (40), (41), (42), (43), (44), (45), (48), (49), (50), (51), (52) і (62).

Крім того, представлений винахід стосується способу одержання сполуки представленої формулою (I):



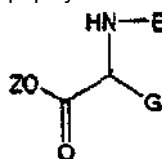
(в якій, A, B, D, E, G, R₁, R₂ і R₃ мають значення визначені вище), її пролікарської форми або її фармацевтично прийнятної солі;

що включає реакцію, як вихідної сполуки, сполуки представленої формулою:

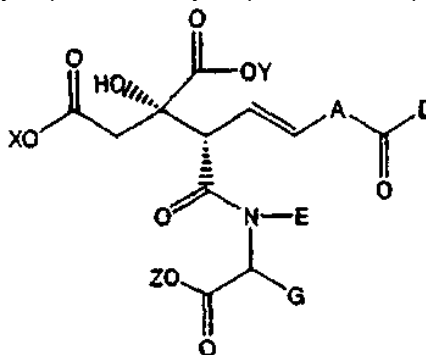


(в якій A і D мають значення визначені вище, і X і Y можуть бути однаковими або різними і кожен представляє лінійну або розгалужену алкільну

групу) з естером α-амінокислоти представленим формулою:



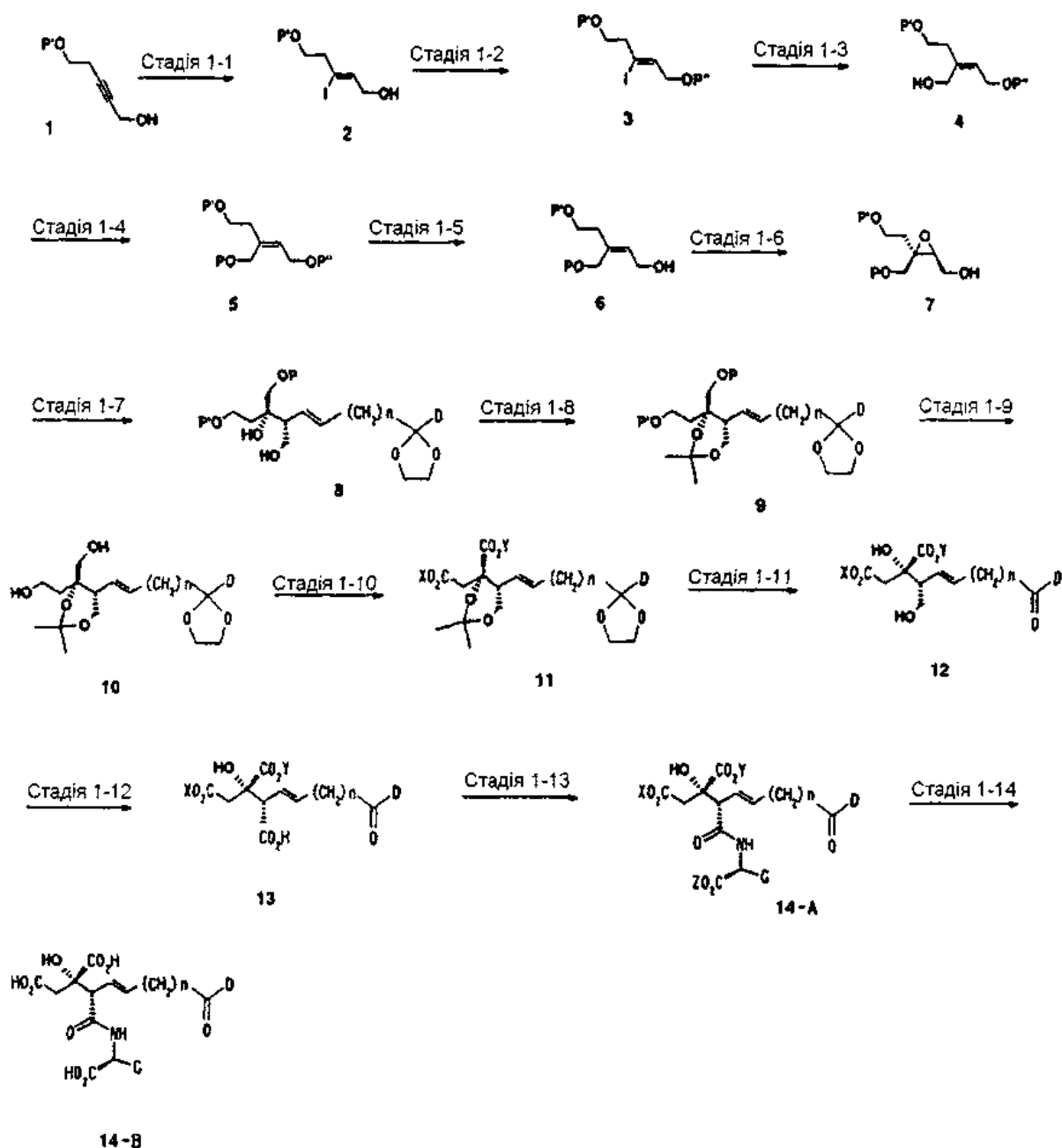
(в якій E і G мають значення визначені вище, і Z представляє лінійну або розгалужену алкільну групу або захисну групу карбоксильної групи) в присутності основи і конденсувального агенту з утворенням сполуки представленої формулою:



(в якій A, D, E, G, X, Y і Z мають значення визначені вище), і потім піддають цю сполуку, при бажанні, гідролізу, відновленню, амінуванню або амідуванню, гідроксиімінуванню і/або перетворенню естеру, з утворенням бажаної сполуки формули (I).

Далі приводиться пояснювальний приклад способу синтезу сполуки представленою формулою (I) представленою винаходу використовуючи наступну схему реакції.

Загальний спосіб одержання 1



В згаданих вище формулах, кожен символ має ті ж самі значення як визначено в згаданій вище формулі (I), і P, P' і P'' кожен представляє гідрокси-захисну групу. Вихідну сполуку у формі Сполуки 1 можна синтезувати згідно з методом описаним в літературі (J. Org. Chem. 1989, 45, 5522, B.E. Marron, et al.).

Стадія 1-1

Після реакції Сполуки 1 з відновлюючим агентом, таким як біс(2-метоксиетокси)алюмогідриднатрію або алюмогідридлітію в розчиннику, такому як різні етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран або діоксан, або бензол, толуол або циклогексан або суміш розчинників при кімнатній температурі або при охолодженні і переважно нижче температури льо-

ду, Сполуку 2 можна одержати шляхом обробки йодом при охолодженні і переважно при температурі -78°C .

Стадія 1-2

Сполука 2 потім реагує з дигідропіраном в розчиннику, такому як діетиловий етер, толуол, циклогексан, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлоретан або етилацетат або суміш розчинників і в присутності каталітичної кількості кислоти, такої як піридинію пара-толуолсульфонат, толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, або розведена хлорводнева кислота або при кімнатній температурі або при охолодженні і переважно нижче температури льоду з утворенням Сполуки 3.

Стадія 1-3

Сполука 3 реагує з сильною основою, такою як трет-бутил літію, н-бутил літію або втор-бутил літію в розчиннику, такому як різні етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран або діоксан, або бензол, толуол або циклогексан або суміш розчинників при кімнатній температурі або при охолодженні, і переважно при температурі -78°C , з наступним додаванням формальдегіду і витримання реакції при охолодженні і переважно нижче температури льоду з утворенням Сполуки 4.

Стадія 1-4

Сполука 4 реагує з трет-бутилдифеніл хлорсиланом в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран, метиленхлорид або хлороформ або суміш розчинників і в присутності основи, такої як імідазол, триметиламін або піридин або при кімнатній температурі або при охолодженні і переважно нижче температури льоду з утворенням Сполуки 5.

Стадія 1-5

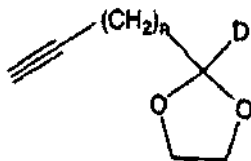
Сполука 5 реагує з різними спиртовими розчинниками, таким як етанол, метанол або пропанол і в присутності каталітичної кількості кислоти, такої як піридинію пара-толуолсульфонат, толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота або розведена хлорводнева кислота при кімнатній температурі або при нагріванні і переважно при температурі кипіння з утворенням Сполуки 6.

Стадія 1-6

Сполука 6 реагує з пероксидом, таким як трет-бутилу гідрпероксид або кумену гідрпероксид в розчиннику, такому як метиленхлорид або хлороформ або суміш розчинників і в присутності кислоти Льюїса, такої як тетраізопропоксид титану або тетрабутилоксид титану і L-(+)-діетил тартрат, L-(+)-дипропіл тартрат, D-(-)-діетил тартрат або D-(-)-дипропіл тартрат при кімнатній температурі або при охолодженні і переважно при охолодженні з утворенням Сполуки 7.

Стадія 1-7

Після гідрометалювання (такого як гідрозилкування або гідроборування) потрібного зв'язку сполука представлена формулою:



що має бажаний ланцюг A $(-\text{CH}_2)_n$ і групу д, що були синтезовані в Загальному способі одержання 2 описаному пізніше, шляхом трансметалювання одержують вінілметал-похідне (використовуючи, наприклад, реагент Грін'яра і діалкілцинк) реагує з Сполукою 7 в розчиннику, такому як різні етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран або діоксан, або бензол, толуол або циклогексан або суміш розчинників при кімнатній температурі або при охолодженні і переважно при температурі -78°C з утворенням Сполуки 8.

Стадія 1-8

Сполука 8 реагує з 2,2-диметоксипропаном або ацетоном і т.і. в розчиннику, такому як діети-

ловий етер, толуол, гексан, метиленхлорид, хлороформ або 1,2-дихлоретан або суміш розчинників і в присутності каталітичної кількості кислоти, такої як піридинію пара-толуолсульфонат, толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, хлорводнева кислота або сірчана кислота при кімнатній температурі або при охолодженні і переважно при кімнатній температурі з утворенням Сполуки 9.

Стадія 1-9

Сполука 9 реагує в розчиннику, такому як діетиловий етер, тетрагідрофуран, гексан, метиленхлорид або хлороформ або їх суміш і в присутності фториду тетрабутиламонію, фторводневої кислоти, оцтової кислоти або розведеної хлорводневої кислоти і т.і. при кімнатній температурі або при охолодженні з утворенням Сполуки 10.

Стадія 1-10

Сполуку 10 піддають реакції окислення використовуючи пероксид марганцю, азотну кислоту або окислення Джонса і т.і. з утворенням відповідної дикарбонової кислоти. Альтернативно, Сполуку 10 піддають реакції окислення використовуючи перманганат калію, окислення Сверна, окислення Колінса або окислення TEMPO і т.і. з утворенням відповідного діальдегіду. Переважно, після того як Сполука 10 реагує в розчиннику, такому як метиленхлорид або хлороформ і з оксазилхлоридом і диметилсульфоксидом при охолодженні і переважно при -78°C , її обробляють основою, такою як триетиламін, одержуючи діальдегід. Одержаний продукт потім можна перетворити у дикарбонову кислоту шляхом обробки окислюючим агентом, таким як перманганат калію, хлорит натрію або хромової кислота. Переважно, дикарбонову кислоту одержують за допомогою реакції з водним розчином хлориту натрію і дигідрофосфату натрію в 2-метил-2-пропанолі і 2-метил-2-бутені при кімнатній температурі або при охолодженні і переважно при охолодженні. Одержаний продукт потім реагує з ди-трет-бутилацеталем N,N-диметилформаміду або з трет-бутил 2,2,2-трихлорацетоїмідатом в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід, діетиловий етер, тетрагідрофуран, гексан, метиленхлорид або хлороформ, суміш розчинників або у відсутності розчинника при кімнатній температурі або при нагріванні з утворенням Сполуки 11.

Стадія 1-11

Сполука 11 реагує в розчиннику, такому як тетрагідрофуран або діоксан або суміш розчинників з водою і кислотою, такої як піридинію пара-толуолсульфонат, метансульфонова кислота або оцтова кислота при кімнатній температурі або при охолодженні і переважно при кімнатній температурі з утворенням Сполуки 12.

Стадія 1-12

Сполуку 12 можна перетворити у відповідну монокарбонову кислоту за допомогою реакції окислення використовуючи пероксид марганцю, азотну кислоту або окислення Джонса і т.і.. Переважно, Сполука 12 реагує з реагентом Джонса в ацетоні при кімнатній температурі або при охолодженні і переважно при охолодженні з утворенням Сполуки 13.

Стадія 1-13

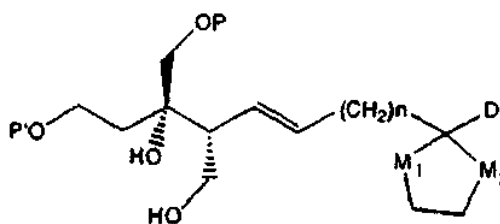
Конденсувальний агент, такий як O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат, водорозчинний гідрохлорид карбодііміду (WSC-HCl) або 1-гідроксибензотриазол (HOBt) вводили у взаємодію з Сполукою 13 і гідрохлоридом трет-бутилового естеру α -амінокислоти в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран, діетиловий етер, метиленхлорид або хлороформ або суміш розчинників і в присутності основи, такої як N,N-діізопропілетиламін, триетиламін, піридин або 4-N,N-диметиламінопіридин при кімнатній температурі або при охолодженні і переважно при кімнатній температурі з утворенням Сполуки 14-A, яка є однією з форм сполуки формули (I).

Стадія 1-14

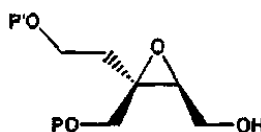
Сполука 14-A реагує в розчиннику, такому як етиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, гексан, метиленхлорид, хлороформ, етилацетат або вода або суміш розчинників і в присутності або відсутності анізolu і в присутності кислоти, такої як метансульфонова кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота або розведена хлорводнева кислота при кімнатній температурі або при охолодженні і переважно при кімнатній температурі з утворенням Сполуки 14-B, яка є однією з форм сполуки формули (I).

Для того щоб одержати сполуки формули (I) представленого винаходу інші ніж Сполука 14-A і Сполука 14-B, вище, можна одержати бажану сполуку формули (I) використовуючи Сполуку 14-A або Сполуку 14-B як вихідний матеріал і піддавши їх, при бажанні, гідролізу, відновленню, амінуванню або амідуванню, гідроксиімінуванню і/або перетворенню естеру. Крім того, сполука формули (I), в якій зв'язок Q є простим зв'язком, можна одержати шляхом гідрування Сполуки 14-A або Сполуки 14-B в розчиннику, такому як метанол, етанол, етилацетат або тетрагідрофуран і в присутності каталізатору такого як паладій на вугіллі, гідроксид паладію, нікель Ренея або оксид платини при кімнатній температурі або при нагріванні.

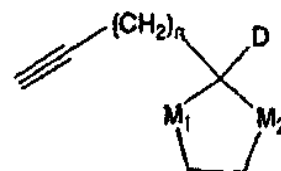
Представлений винахід також стосується способу одержання сполуки представленої формулою:



(в якій D і n мають значення визначені вище, M₁ і M₂ можуть бути однаковими або різними і кожен представляє атом кисню або атом сірки, і P і P' можуть бути однаковими або різними і кожен представляє гідрокси-захисну групу), яка є корисною проміжною сполукою для синтезу сполуки формули (I), що включає реакцію сполуки представленої формулою:

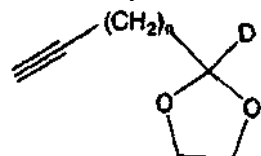


(в якій P і P' мають значення визначені вище) з сполукою представленою формулою:



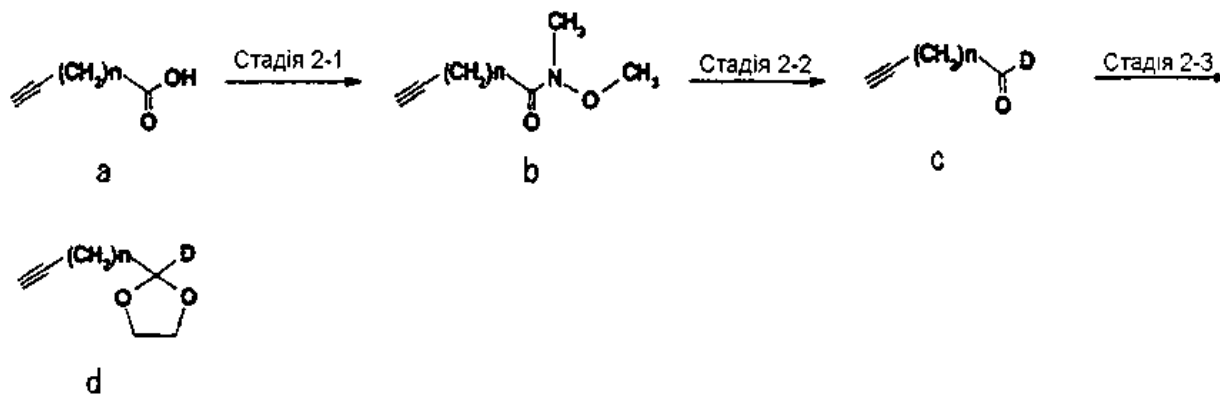
(в якій d, n, M₁ і M₂ мають значення визначені вище). Цей спосіб є способом стадії 1-7 в згаданому вище Загальному способі одержання 1.

Далі приводиться пояснення способу одержання сполуки:



що є однією з проміжних сполук для синтезу згаданої вище сполуки формули (I), використовуючи наступну схему реакції.

Загальний спосіб одержання 2



Стадія 2-1

Конденсувальний агент, такий як O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію

гексафторфосфат, водорозчинний гідрохлорид карбодііміду (WSC-HCl) або 1-гідроксибензотриазол (HOBt) вводили у взаємодію

з Сполукою, що має термінальний потрійний зв'язок і бажаний ланцюг А $(-\text{CH}_2)_n-$ і N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлорид в розчиннику, такому як діетиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, гексан, метиленхлорид, хлороформ або етилацетат або суміш розчинників і в присутності основи, такої як N,N-діізопропілетиламін, триетиламін, піридин або 4-N,N-диметиламінопіридин при кімнатній температурі з утворенням Сполуки b.

Стадія 2-2

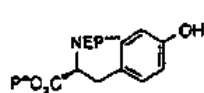
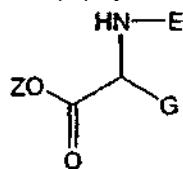
Сполука b, одержана на згаданій вище стадії, реагує з реагентом Грін'єра або алкіллітійовим реагентом, що має бажану групу D в розчиннику, такому як діетиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан або гексан або суміш розчинників при кімнатній температурі або при охолодженні і переважно при охолодженні з утворенням Сполуки c, в якій група D була введена.

Стадія 2-3

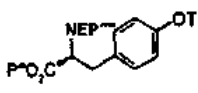
Сполука c, одержана на згаданій вище стадії, і етиленгліколь реагували з азеотропним видаленням води, що утворювалась при нагріванні в розчиннику, такому як бензол, толуол або 1,2-дихлоретан і в присутності кислоти, такої як піридинію пара-толуолсульфонат, пара-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота або оцтова кислота з утворенням Сполуки d.

Сполуку d, одержану тут, можна використати на Стадії 1-7 Загального способу одержання 1, на якій показано спосіб одержання згаданої вище Сполуки (I). Слід зазначити, сполука еквівалентна Сполуці d, в якій M_1 і/або M_2 є атомами сірки, можна одержати за методом відомим середньому спеціалісту в цій галузі.

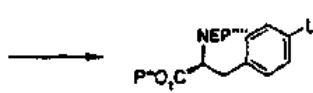
Сполуку, яка є вихідною сполукою для синтезу сполук згаданої вище формули (I), і є представленою формулою:



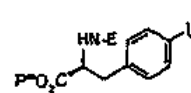
Сполука № BB



Сполука № EE



Сполука № FF



Сполука № GG

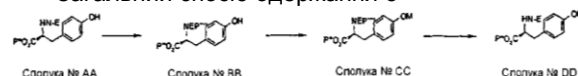
В приведеній вище формулі, Р представляє захисну групу карбоксильної групи; Р''' представляє захисну групу аміногрупи; Т представляє групу, що відходить, таку як сульфонат естер; і U представляє арил, який може бути заміщеним або гетероарильну групу, яка може бути заміщеною.

Стадія 4-1

Сполуку EE можна одержати шляхом реакції Сполуки BB з хлоридом метансульфонової кислоти, хлоридом толуолсульфонової кислоти або ангідридом трифторметансульфонової кислоти при кімнатній температурі або при охолодженні, пере-

можна синтезувати за методом відомим кваліфікованому спеціалісту або за допомогою реакції схем Загального способу одержання 3-5, нижче.

Загальний спосіб одержання 3



В приведеній вище формулі, Р''' представляє захисну групу карбоксильної групи; Р''' представляє захисну групу аміногрупи; і М представляє лінійну або розгалужену алکیلну групу, лінійну або розгалужену алкінільну групу, лінійну або розгалужену алкенільну групу або циклоалکیلну групу.

Стадія 3-1

Сполуку BB можна одержати шляхом захисту Сполуки AA захисною групою аміногрупи, такою як ацетил, трифторацетил, т-бутоксикарбоніл, бензильоксикарбоніл і 9-флуоренілметилкарбоніл. Умови проведення реакції в той же час є прийнято вибраними в залежності від виду захисної групи Р'''.

Стадія 3-2

Сполуку CC можна одержати шляхом реакції Сполуки BB з М заміщеним галогеном або групою, що відходить, такою як метансульфонат естер і толуолсульфонат естер при кімнатній температурі або при нагріванні, переважно при кімнатній температурі в присутності основи, такої як карбонат калію, гідроксид натрію і гідрид натрію в розчиннику, такому як діетиловий етер, толуол, циклогексан, ацетон, диметилформамід, діоксан, етилацетат і диметилсульфоксид або суміш розчинників. Альтернативно, Сполуки CC можна одержати шляхом реакції Сполуки BB з М заміщеним гідроксигрупою за умов реакції Міцунобу.

Стадія 3-3

Сполуку DD можна одержати шляхом видалення захисної групи Р''' з аміногрупи Сполуки CC. Умови проведення реакції в той же час є прийнято вибраними в залежності від виду захисної групи Р'''.

Загальний спосіб одержання 4

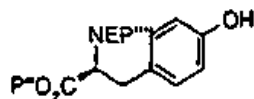
важно при охолодженні в присутності основи, такої як N,N-діізопропілетиламін, триетиламін, піридин і 4-N,N-диметиламінопіридин в розчиннику, такому як діетиловий етер, толуол, циклогексан, ацетон, диметилформамід, діоксан, етилацетат і диметилсульфоксид або суміш розчинників.

Стадія 4-2

Сполуку FF можна одержати шляхом реакції Сполуки EE з похідним арил- або гетероарилборної кислоти або похідним естеру арил- або гетероарилборної кислоти при кімнатній температурі або при нагріванні, переважно при нагріванні в присут-

ності а паладієвого каталізатора, такого як діацетат паладію і тетрааксифенілфосфін паладію в розчиннику, такому як діетиловий етер, толуол, бензол, диметилформамід, діоксан, етилацетат, ацетонітрил і вода або суміш розчинників.

Стадія 4-3



Сполука № BB

В приведеній вище формулі, P''' представляє захисну групу карбоксильної групи; P'''' представляє захисну групу аміногрупи; і U представляє арил, який може бути заміщеним або гетероарильну групу, яка може бути заміщеною.

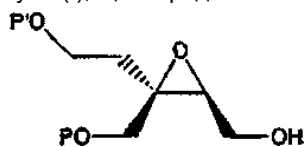
Стадія 5-1

Сполуку HH можна одержати шляхом реакції Сполуки BB з похідним арил- або гетероарилборної кислоти, похідним естеру арил- або гетероарилборної кислоти або похідним галогенованого арилу або галогенованого гетероарила при кімнатній температурі або при нагріванні, переважно при нагріванні в присутності основи, такої як гідрид натрію і карбонат калію або основи, такої як N,N-діізопропілетиламін, триетиламін, піридин і 4-N,N-диметиламінопіридин і, каталізатору, такого як, діацетат міді (II) і йодид міді (I) в розчиннику, такому як діетиловий етер, толуол, циклогексан, ацетон, диметилформамід, діоксан, метиленхлорид, хлороформ і диметилсульфоксид або суміш розчинників.

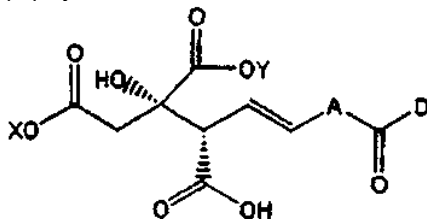
Стадія 5-2

Сполуку II можна одержати шляхом видалення захисної групи P''' з аміногрупи Сполуки HH. Умови проведення реакції в той же час є прийнятними вибраними в залежності від виду захисної групи P'''.

Крім того, представлений винахід також стосується проміжних сполук для синтезу сполуки формули (I), що є представленою формулою:



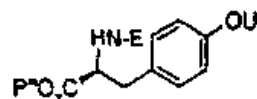
(в якій P і P' можуть бути однаковими або різними і кожен представляє гідроксизахисну групу) і формули:



(в якій A, D, X і Y мають ті ж самі значення як визначено вище).

Сполуку GG можна одержати шляхом видалення захисної групи P''' з аміногрупи Сполуки FF. Умови проведення реакції в той же час є прийнятними вибраними в залежності від виду захисної групи P'''.

Загальний спосіб одержання 5



Сполука № II

Ці сполуки можна одержати згідно з Загальним способом одержання 1, що описує спосіб одержання сполуки згаданої вище формули (I).

Сполука представленого винаходу може бути використана як лікарський засіб або як така, або у формі її фармакологічно прийнятної солі. Відсутні особливі обмеження на фармакологічно прийнятну сіль і прикладами є солі мінеральних кислот, таких як хлорводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і бромводнева кислота, солі органічних кислот, таких як оцтова кислота, винна кислота, молочна кислота, лимонна кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, толуолсульфонова кислота, нафталінсульфонова кислота і камфорсульфонова кислота, і солі лужних металів або лужноземельних металів, таких як натрій, калій і кальцій.

Недивлячись на те, що кількість активного інгредієнту, що міститься у вищезгаданій фармацевтичній композиції, не піддається будь-якому особливому обмеженню і придатна для вибору в широкому інтервалі, вона становить від 0,1 до 99,5ваг.%, і переважно від 0,5 до 90ваг.%.

Сполука представленого винаходу може бути сформована використовуючи відомі допоміжні агенти, такі як розріджувач, зв'язувальний агент, дезінтегруючий агент, змашувальний агент, ароматизатор, агент, що сприяє розчиненню, суспендувальний агент і агент покриття, які можуть звичайно використовуватись в технології формування лікарського засобу, згідно з звичайними методами. Коли формується у формі таблеток, може бути використаний широкий перелік відомих носіїв, прикладами яких є розріджувачи, такі як лактоза, цукроза, хлорид натрію, глюкоза, сечовина, крохмаль, карбонат кальцію, каолін, кристалічна целюлоза і кремнієва кислота, зв'язувальні агенти, такі як вода, етанол, пропанол, простий сироп, рідка глюкоза, рідкий крохмаль, рідкий желатин, карбоксиметилцелюлоза, шелак, метилцелюлоза фосфат калію і полівінілпіролідон, дезінтегратори, такі як сухий крохмаль, алгінат натрію, порошкоподібний агар, порошкоподібний ламінаран, гідрокарбонат натрію, карбонат кальцію поліоксиетиленсорбітовий естер жирної кислоти, лаурилсульфат натрію, моногліцеридстеарат, крохмаль і лактоза, інгібітори дезінтеграції, такі як цукроза, стеарин, масло какао і глікогеновані олії, промотори абсорбції, такі

як четвертинні амонієві солі і лаурилсульфат натрію, агенти, що утримують вологу, такі як гліцерин і крохмаль, абсорбенти, такі як крохмаль, лактоза, каолін, бентоніт і колоїдна кремнієва кислота, і змащувальні агенти, такі як очищений тальк, солі стеаринової кислоти, порошок борної кислоти і поліетиленгліколь.

Однак, таблетки можуть бут у формі таблеток покритих звичайним покриттям, як необхідно, прикладом яких є таблетки покриті цукром, желатин-капсульовані таблетки, таблетки з кишковим покриттям, таблетки покриті плівкою або таблетки з подвійним покриттям і багатошарові таблетки. Коли формуються у формі пігулок, як носій може бути використаний широкий перелік матеріалів, що є загальновідомими в цій галузі, прикладами яких є розріджувачи, такі як глюкоза, лактоза, масло какао, отверджена рослинна олія, каолін і тальк, зв'язувальні агенти, такі як порошок арабської камеді, порошок трагаканту, желатин і етанол, і дезінтегратори, такі як ламінарієвий агар. Коли формуються у формі супозиторію, як носій може бути використаний широкий перелік матеріалів, що є загальновідомими в цій галузі, прикладами яких є поліетиленгліколь, масло какао, вищі спирти, естери вищих спиртів, желатин і напівсинтетичні гліцериди. У випадку одержання у формі рецептури для ін'єкції, рідину і суспендований агент переважно стерилізують і роблять ізотонічним з кров'ю, і коли формують у формі рідин, емульсій або суспензій, можуть бути використані всі матеріали, що зазвичай використовуються, як розріджувачи в цій галузі, прикладами яких є вода, етанол, пропіленгліколь, етоксізіостеариловий спирт, поліоксізіостеариловий спирт і естери поліоксіетиленсорбіту і жирної кислоти. Крім того в цьому випадку, в фармацевтичній рецептурі можуть міститись адекватні кількості солі, глюкози або гліцерину для забезпечення ізотонічного розчину, і також можуть бути додані звичайні агенти, що сприяють розчиненню, буфери, анальгетики і т.і.. Крім того, як необхідно, також до складу рецептур можуть входити барвники, консерванти, ароматизатори, смакові агенти, підсолоджувачи і інші фармацевтичні речовини.

Вищезгадана фармацевтична композиція переважно вводиться у одиничній дозованій формі і може бути введена перорально, через тканину (підшкірне введення, внутрішньом'язове введення, внутрішньовенне введення і т.і..), місцево (підшкірно і т.і..) або ректально. Вищезгадана фармацевтична композиція зазвичай вводиться в дозованій формі, що є придатною для цих способів введення.

У випадку введення сполуки представленого винаходу або її фармацевтично прийнятної солі у формі медикаменту, хоча переважно він пристосований беручи до уваги фактори, що залежать від статусу пацієнта, такого як вік і вага тіла, шлях введення, природа і складність захворювання і т.і., дозування для дорослої людини, коли використовується як протівірусний лікарський засіб, зазвичай

знаходиться в межах від 1 до 2000мг на день, як кількість активного інгредієнту представленого винаходу. Хоча адекватними можуть бути випадки, в яких доза менша ніж згадана вище, і навпаки також можливі випадки, в яких доза вища за вищезгаданий інтервал. Коли вводиться в більших дозах, переважно для введення розділити дозу на ряд введень протягом дня.

Вищезгадане пероральне введення можна здійснити за допомогою твердих, порошкоподібних або рідких дозованих одиниць і можна здійснити у формі порошку, гранул, таблеток, рецептур покритих цукром, капсул, крапель, сублінгвальних рецептур і інших дозованих форм.

Вищезгадане введення через тканину можна здійснити використовуючи рідку одиничну дозовану форму для підшкірного, внутрішньом'язового або внутрішньовенного ін'єктування розчину або суспензії і т.і.. Їх одержують шляхом суспендування або розчинення попередньо визначеної кількості сполуки представленого винаходу або її фармацевтично прийнятної солі в нетоксичному рідкому носії сумісного з ціллю ін'єктування, такому як водне або масляне середовище, з наступною стерилізацією вищезгаданої суспензії або розчину.

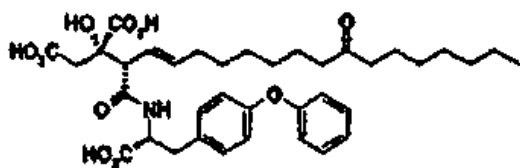
Вищезгадана місцева введення (підшкірне введення і т.і..) можна здійснити використовуючи форму зовнішньої рецептури, такої як рідина, крем, порошок, паста, гель або мазь. Це можна здійснити шляхом комбінування попередньо визначеної кількості сполуки представленого винаходу або її фармацевтично прийнятної солі з одним або декількома типами ароматизаторів, барвників, наповнювачів, поверхнево-активних речовин, агентів, що утримують вологу, пом'якшувачами шкіри, желатинізуючими засобами, носіями, консервантами або стабілізаторами і т.і., що придатні для цілей зовнішньої рецептури.

Вищезгадане ректальне введення можна здійснити використовуючи супозиторій і т.і.. що містить попередньо визначену кількість сполуки представленого винаходу або її фармацевтично прийнятної солі в низькоплавкій твердій речовині, що складається з, наприклад, вищого естеру, такого як пальмітиновомуристиловий естер, поліетиленгліколь, масло какао або їх суміш.

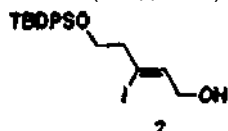
Вищезгадане введення можна здійснити використовуючи рідку дозовану одиничну форму для підшкірної, внутрішньом'язової або внутрішньовенної ін'єкції розчину або суспензії і т.і.. Їх одержують шляхом суспендування або розчинення попередньо визначеної кількості сполуки представленого винаходу або її фармацевтично прийнятної солі в нетоксичному рідкому носії сумісного з ціллю ін'єктування, такому як водне або масляне середовище, з наступною стерилізацією вищезгаданої суспензії або розчину.

Приклад

В наступних Прикладах приводяться способи одержання сполуки формули (I) представленого винаходу і дані фармакологічної активності сполуки формули (I).



Приклад 1
1-1 (Стадія 1-1)



Сполука 1 (70,1г), яка описана введеному вище загальному способі одержання 1, була синтезована згідно з способом описаним в літературі (J. Org. Chem. 1989, 45, 5522, B.E. Marron, et al), розчин цієї Сполуки 1 в безводному діетиловому етері (700мл) охолоджували до 0°C і повільно додавали натрію біс(2-метоксиетокси)алюмогідрид (414ммоль, 121мл, 70% толуольний розчин). Баню з льодом прибирали на 5 хвилин після завершення додавання реагенту і перемішували вміст при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційний розчин охолоджували до 0°C і повільно додавали безводний етилацетат (19,8мл, 203ммоль). Після перемішування при цій температурі протягом 10 хвилин, її охолоджували до -78°C і додавали йод (76,1г, 300ммоль). Температуру суміші поступово піднімали до кімнатної температури протягом 2 годин до завершення реакції. До реакційного розчину додавали водний розчин гідросульфату натрію і етилацетат. Потім реакційний розчин фільтрували шляхом пропускання крізь целіт, органічний шар відокремлювали і водний шар знову екстрагували етилацетатом. Потім об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищену вказану в заголовку сполуку (100г) як світло-коричневе масло.

Одержаний таким чином неочищений продукт використовували як такий для наступної реакції.

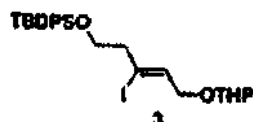
Фізико-хімічні властивості Сполуки 2

Молекулярна вага: 466

БША-МС (позитивний метод, матрикс m-NBA) 467 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ: 1,04 (9H, c), 1,44 (1H, т, J=5Гц), 2,73 (2H, т, J=6Гц), 3,80 (2H, т, J=6Гц), 4,18 (2H, т, J=5Гц), 5,91 (1H, т, J=5Гц), 7,35-7,46 (6H, м), 7,65-7,69 (4H, м)

1-2 (Стадія 1-2)



Розчин Сполуки 2, одержаної в приведений вище реакції, в дихлорметані (300мл) охолоджували до 0°C і додавали дигідропіран (22,7мл, 248ммоль). До розчину додавали піридинію п-толуолсульфонат (260мг, 1ммоль). Через 1 годину, Додавали водний розчин бікарбонату натрію для зупинки реакції. Відокремлений органічний шар промивали насиченим розсолон і потім його

висушували над безводним сульфатом натрію, його концентрували при пониженому тиску. Одержану таким чином неочищену сполуку 3 (108г) використовували як таку для наступної реакції.

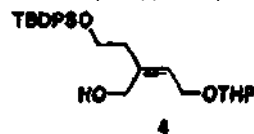
Фізико-хімічні властивості Сполуки 3

Молекулярна вага: 550

БША-МС (позитивний метод, матрикс m-NBA) 551 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ: 1,04 (9H, c), 1,49-1,91 (6H, м), 2,74 (2H, т, J=6Гц), 3,46-3,58 (2H, м), 3,76 (2H, т, J=6Гц), 3,82-3,93 (1H, м), 4,06 (1H, дд, J=13, 6Гц), 4,27 (1H, дд, J=13, 6Гц), 4,65 (1H, т, J=3Гц), 5,91 (1H, т, J=5Гц), 7,35-7,43 (6H, м), 7,65-7,69 (4H, м)

1-3 (Стадія 1-3)



Неочищену Сполуку 3 (4,73г) розчиняли в безводному діетиловому етері (30мл) і розчин охолоджували до -78°C. Повільно додавали трет-бутиллітій (17,2ммоль, 10,7мл, 1,6N пентановий розчин). Потім суміш перемішували при цій температурі протягом 1 години, додавали параформальдегід (18,9ммоль, 570мг). Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин і температуру суміші піднімали до 0°C, після чого перемішували суміш протягом 1 години. Додавали водний розчин хлориду амонію для зупинення реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Водний шар екстрагували малою кількістю етилацетату і об'єднаний органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Неочищений продукт одержаний шляхом концентрування при пониженому тиску очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, гексан-етилацетат 9:1-4:1) з утворенням Сполуки 4 (1,635г) як безбарвного масла.

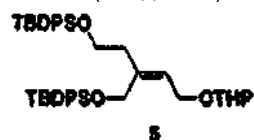
Фізико-хімічні властивості Сполуки 4

Молекулярна вага: 454

БША-МС (позитивний метод, матрикс m-NBA) 455 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ: 1,04 (9H, c), 1,49-1,89 (6H, м), 2,41 (2H, т, J=6Гц), 3,03 (1H, т, J=6Гц), 3,47-3,58 (2H, м), 3,75-3,92 (3H, м), 4,08-4,26 (4H, м), 4,68 (1H, т, J=3Гц), 5,53 (1H, т, J=7Гц), 7,35-7,47 (6H, м), 7,64-7,68 (4H, м)

1-4 (Стадія 1-4)



Розчин Сполуки 4 (344мг, 0,76ммоль) і імідазолу (77мг, 1,14ммоль) в безводному N,N-диметилформаміді (2мл) охолоджували до 0°C і додавали трет-бутилдифенілхлорсилан (0,2мл, 0,76ммоль), після чого перемішували суміш протягом 2 годин. Додавали водний розчин хлориду амонію для зупинення реакції і реакційну суміш екстрагували гексаном. Органічний шар двічі промивали водою, потім насиченим розсолон і сушили

ли над безводний сульфатом натрію, після чого концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищену Сполуку 5 (554мг) як безбарвного масла.

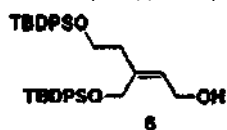
Фізико-хімічні властивості Сполуки 5

Молекулярна вага: 692

БША-МС (позитивний метод, матрикс m-NBA) 715 (M+Na⁺)

¹H-ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ: 1,00 (9H, c), 1,04 (9H, c), 1,38-1,82 (6H, м), 2,49 (2H, т, J=7Гц), 3,29-3,42 (1H, м), 3,63-3,85 (4H, м), 4,00-4,09 (1H, м), 4,14 (2H, c), 4,46 (1H, т, J=3Гц), 5,43 (1H, т, J=7Гц), 7,29-7,48 (12H, м), 7,57-7,78 (8H, м)

1-5 (Стадія 1-5)



Піридинію p-толуолсульфонат (90мг, 0,36ммоль) додавали до розчину Сполуки 5 (1,16г, 1,67ммоль) в етанолі (6мл) і суміш перемішували при 60°C протягом 3,5 годин. Після охолодження розчину до кімнатної температури, додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою і насиченим розсолон і сушили над безводний сульфатом натрію, після чого концентрували при пониженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, гексан-етилацетат 20:1) з утворенням Сполуки 6 (825мг, 81%) як безбарвного масла.

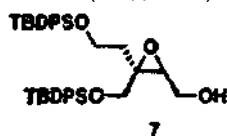
Фізико-хімічні властивості Сполуки 6

Молекулярна вага: 608

БША-МС (позитивний метод, матрикс m-NBA) 631 (M+Na⁺)

¹H-ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ: 1,01 (9H, c), 1,01 (9H, c), 1,23 (1H, т, J=6Гц), 2,41 (2H, т, J=7Гц), 3,75 (2H, т, J=7Гц), 3,90 (2H, т, J=6Гц), 4,14 (2H, c), 5,47 (1H, т, J=7Гц), 7,29-7,47 (12H, м), 7,57-7,75 (8H, м)

1-6 (стадія 1-6)



Після нагрівання і висушування при пониженому тиску круглодонної колби з ротором, її промивали азотом і додавали безводний дихлорметан (60мл), після чого охолоджували до -20°C. Послідовно додавали тетра-ізопропоксид титану (2,33мл, 7,88ммоль) і L-(+)-діетилтарtrat (1,62мл, 9,46ммоль) і потім суміш перемішували протягом 15 хвилин, додавали розчин Сполуки 6 (4,80г, 7,88ммоль) в дихлорметані (30мл), після чого перемішували суміш протягом 15 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до -25°C і повільно по краплям додавали трет-бутилгідропероксид (5,25мл, 15,8ммоль, 3N дихлорметановий розчин). Після завершення додавання по краплям, суміш перемішували при -20°C протягом 2 годин і додавали диметилсульфід (1,1мл), після чого перемішували

суміш при цій температурі протягом ще 1 години. Потім до реакційної суміші додавали 10% водний розчин винної кислоти і суміш перемішували протягом 30 хвилин, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Органічний шар відокремлювали, водний шар екстрагували малою кількістю дихлорметану і об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію. Неочищений продукт одержували шляхом концентрування при пониженому тиску очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, гексан-етилацетат 9:1). Сполуку 7 (4,78г, 97%) одержували як безбарвне масло. Асиметричний вихід (>95%ee) визначали за допомогою ЯМР аналізу відповідного МТРА естеру.

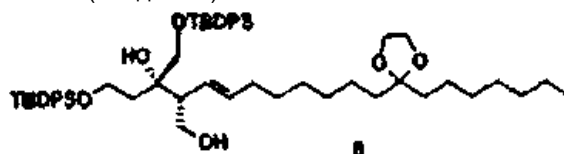
Фізико-хімічні властивості Сполуки 7

Молекулярна вага: 624

БША-МС (позитивний метод, матрикс m-NBA) 647 (M+Na⁺)

¹H-ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ: 1,02 (9H, c), 1,03 (9H, c), 1,72 (1H, т, J=6Гц), 1,82 (1H, дт, J=14, 7Гц), 2,23 (1H, дт, J=14, 6Гц), 3,17 (1H, дд, J=6, 5Гц), 3,55-3,79 (6H, м), 7,32-7,45 (12H, м), 7,60-7,65 (8H, м)

1-7 (Стадія 1-7)



Гідрохлорид біс-циклопентадієнілцирконію (10,11г, 37,2ммоль) додавали до розчину Сполуки 114 (10,45г, 37,2ммоль) одержаної на Стадії 2-3 Підготовчого прикладу 1, описаного нижче, в безводному тетрагідрофурані (100мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Одержаний таким чином розчин охолоджували до -78°C і додавали метилмагнійхлорид (24,7мл 74ммоль 3N тетрагідрофурановий розчин), після чого перемішували суміш протягом 5 хвилин. Додавали йодид міді (I) (500мг, 7,2ммоль) до цього розчину і температуру суміші поступово піднімали до -30°C. Протягом 20 хвилин додавали розчин Сполуки 7 (4,49г) в безводному тетрагідрофурані (70мл) і після завершення додавання по краплям, суміш перемішували при -25°C протягом ночі. Повільно додавали насичений водний розчин хлориду амонію для зупинення реакції і температуру суміші поступово піднімали до кімнатної температури. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин і одержану білу тверду речовину видаляли фільтруванням крізь целіт. Целіт добре промивали етилацетатом і органічний шар відокремлювали. Водний шар екстрагували малою кількістю етилацетату і об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду амонію, після чого сушили над безводним сульфатом натрію. Неочищений продукт одержаний шляхом концентрування при пониженому тиску очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель гексан-етилацетат 20 1-9 1) з утворенням Сполуки 8 (5,96г, 91%) як блідожовтого масла.

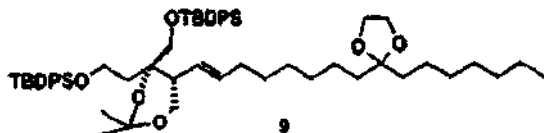
Фізико-хімічні властивості Сполуки 8

Молекулярна вага 907

БША-МС (негативний метод, матрикс *m*-NBA)
906 ($M+H^+$)

1H -ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ : 0,88 (3H, т, $J=7$ Гц), 0,99 (9H, с), 1,04 (9H, с), 1,18-1,63 (22H, м), 1,78-2,01 (4H, м), 2,44-2,57 (1H, м), 3,00 (1H, т, $J=6$ Гц), 3,59-3,92 (10H, м), 4,28 (1H, с), 5,37-5,55 (2H, м), 7,29-7,65 (20H, м)

1-8 (Стадія 1-8)



Сполуки 8 (5,30г, 5,84ммоль) розчиняли в дихлорметані (200мл) і додавали 2,2-диметоксипропан (150мл) і *p*-толуолсульфонат піридинію (15мг, 0,058ммоль), після чого перемішували суміш при кімнатній температурі протягом ночі додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію для зупинення реакції і реакційну суміш двічі екстрагували дихлорметаном. Екстракти сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, гексан-етилацетат 20/1) Сполуку 9 (4,69г, 86%) одержували як блідо-жовте масло.

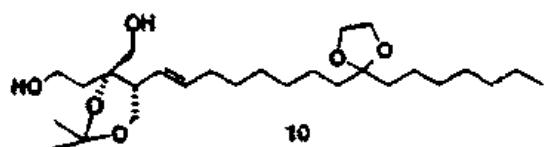
Фізико-хімічні властивості Сполуки 9

Молекулярна вага: 947

БША-МС (негативний метод, матрикс *m*-NBA)
946 ($M+H^+$)

1H -ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ : 0,88 (3H, т, $J=6$ Гц), 1,02 (9H, с), 1,05 (9H, с), 1,14-1,63 (28H, м), 1,78-2,16 (4H, м), 2,41-2,51 (1H, м), 3,47 (1H, д, $J=10$ Гц), 3,64-3,86 (6H, м), 3,92 (с, 4H), 5,36-5,42 (2H, м), 7,28-7,47 (12H, м), 7,61-7,69 (8H, м)

1-9 (Стадія 1-9)



Розчин Сполуки 9 (4,39г, 4,64ммоль) в тетрагідрофурані (50мл) охолоджували до 0°C і додавали фторид тетрабутиламонію (10,2мл, 10,2ммоль, 1M тетрагідрофурановий розчин) і оцтову кислоту (0,53мл, 9,27ммоль). Температуру суміші поступово піднімали до кімнатної температури і суміш перемішували протягом 2 днів. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш двічі екстрагували дихлорметаном. Об'єднаний органічний шар промивали водним розчином бікарбонату натрію і сушили над безводним сульфатом натрію, після чого концентрували при пониженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, гексан-етилацетат 9:1-3:2) з утворенням Сполуки 10 (1,73г, 81%) як блідо-жовтого масла.

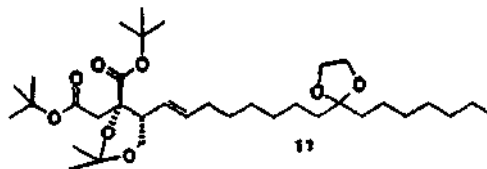
Фізико-хімічні властивості Сполуки 10

Молекулярна вага: 470

БША-МС (позитивний метод, матрикс *m*-NBA)
493 ($M+Na^+$)

1H -ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ : 0,88 (3H, т, $J=6$ Гц), 1,17-1,73 (26H, м), 1,91-2,16 (4H, м), 2,44 (1H, ш с), 2,73 (1H, дт, $J=6$, 10Гц), 2,95 (1H, ш с), 3,48 (1H, д, $J=11$ Гц), 3,63-4,01 (м, 10H), 5,15 (1H, дд, $J=15$, 9Гц), 5,55 (1H, дт, $J=15$, 7Гц)

1-10 (Стадія 1-10)



Розчин оксалілхлориду (0,575мл, 6,6ммоль) в безводному дихлорметані (17мл) охолоджували до -78°C в атмосфері азоту і по краплям додавали розчин диметилсульфоксиду (0,936мл, 13,2ммоль) в дихлорметані (1мл), після чого перемішували суміш протягом 15 хвилин. По краплям повільно додавали розчин Сполуки 10 (388мг, 0,824ммоль) в дихлорметані (5мл). Потім суміш перемішували при цій температурі протягом 1 години, додавали триетиламін (3мл, 21,4ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Охолоджувальну баню прибирали і розчин промивали потоком азоту для видалення низько-киплячих речовин, після чого сушили при пониженому тиску. До залишку додавали діетиловий етер (15мл) і нерозчинні речовини видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували. Згадану процедуру повторювали двічі, одержаний таким чином залишок негайно використовували на наступній реакції.

Згаданий вище діальдегід розчиняли в 2-метил-2-пропанолі (24мл) і 2-метил-2-бутені (6мл) і суміш охолоджували до приблизно 5-7°C. До цього розчину повільно по краплям додавали розчин хлориту натрію (745мг, 8,24ммоль) і дигідрофосфату натрію (745мг, 6,21ммоль) у воді (7,45мл). Через 2 години, суміш охолоджували до 0°C і додавали водний розчин дигідрофосфату натрію доводячи рН до приблизно 5. Суміш три рази екстрагували дихлорметаном і потім об'єднані органічні шари промивали насиченим розсолон, його сушили над безводним сульфатом натрію. Після фільтрування, одержаний шляхом концентрування при пониженому тиску блідо-жовтий залишок негайно використовували на наступній реакції без додаткового очищення.

Неочищену дикарбонову кислоту розчиняли в *N,N*-диметилформаміді ди-трет-бутилацетаті (4,5мл) і суміш перемішували при 70°C протягом 1 години. Сполуки з низькою температурою кипіння відганяли при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, гексан-етилацетат 20:1) з утворенням Сполуки 11 (340мг, 60%) як блідо-жовте масло.

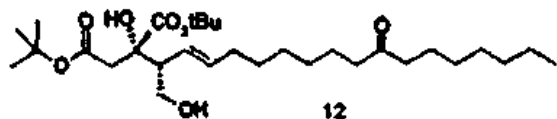
Фізико-хімічні властивості Сполуки 11

Молекулярна вага: 610

БША-МС (позитивний метод, матрикс *m*-NBA)
($M+H^+$) 611, ($M+Na^+$) 633

1H -ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ : 0,88 (3H, т, $J=6$ Гц), 1,18-1,64 (46H, м), 1,99 (2H, к, $J=7$ Гц), 2,69 (2H, АВq, $J=15$, 18Гц),

2,93 (1H, к, J=7Гц), 3,82-3,88 (2H, м), 3,92 (4H, с), 5,51-5,69 (2H, м)
1-11 (Стадія 1-11)



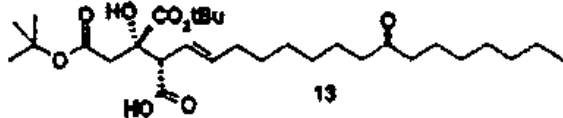
Сполуку 11 (340мг, 0,556ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (1мл) і додавали 80% водний розчин оцтової кислоти (10мл), після чого перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 3,5 годин. Потім суміш повільно додавали до насиченого водного розчину бікарбонату натрію для нейтралізації оцтової кислоти, суміш двічі екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію, потім фільтрували і концентрували при пониженому тиску з утворенням Сполуки 12 (290мг, 99%) як блідо-жовтого масла.

Фізико-хімічні властивості Сполуки 12

Молекулярна вага: 526

БША-МС (позитивний метод, матрикс m-NBA) (M+H⁺) 527, (M+Na⁺) 549

¹H-ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ: 0,88 (3H, т, J=7Гц), 1,18-1,68 (36H, м), 2,01 (2H, к, J=7Гц), 2,25-2,41 (5H, м), 1,99 (1H, д, J=7Гц), 2,04 (1H, д, J=7Гц), 3,62-3,82 (2H, м), 3,99 (1H, с), 5,42 (1H, дд, J=9, 15Гц), 5,58 (1H, дт, J=16, 6Гц) 1-12 (Стадія 1-12)



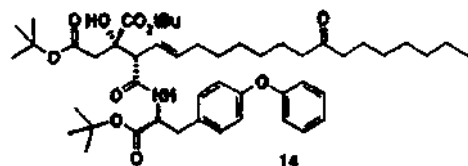
Ацетон (45мл) охолоджували до 0°C і додавали реагент Джоунса (0,48мл, 0,9ммоль, 1,89N). До цієї суміші по краплям додавали розчин Сполуки 12 (216мг, 0,41ммоль) в ацетоні (3мл). Потім суміш перемішували при цій температурі протягом 1 години, для зупинення реакції додавали водний розчин гідросульфиту натрію до зникнення жовтого забарвлення реакційного розчину і утворення темно-зеленого осаду. Додавали насичений розсіл (20мл) і суміш двічі екстрагували дихлорметаном. Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан-метанол 50 1-20 1) з утворенням Сполуки 13 (198мг, 89%) як блідо-жовтого масла.

Фізико-хімічні властивості Сполуки 13

Молекулярна вага 541

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) (M+H⁺) 542

¹H-ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ: 0,88 (3H, т, J=6Гц), 1,16-1,67 (36H, м), 1,99 (2H, к, J=6Гц), 2,35 (4H, т, J=8Гц), 2,70 (1H, д, J=16Гц), 2,90 (1H, д, J=16Гц), 3,28 (1H, д, J=9Гц), 5,52 (1H, дд, J=9, 15Гц), 5,68 (1H, дт, J=15, 5Гц) 1-13 (Стадія 1-13)



Розчин Сполуки 13 (6,0мг, 0,011ммоль) і гідрохлориду т-бутилового естеру (S)-4-фенілоксифеніланіну (5мг, 0,013ммоль) в N,N-диметилформаміді (1мл) охолоджували до -10°C і послідовно додавали N,N-дмзпропілетиламін (0,005мл, 0,024ммоль) і гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (6,3мг, 0,0166ммоль). Температуру суміші повільно піднімали до кімнатної температури і суміш перемішували протягом ночі. Додавали водний розчин хлориду амонію для зупинення реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно двічі промивали водою і потім насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Після фільтрування і концентрування при пониженому тиску, залишок очищали за допомогою тонкошарової хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 7:3) з утворенням Сполуки 14 (7,6мг, 82%) як безбарвної твердої речовини.

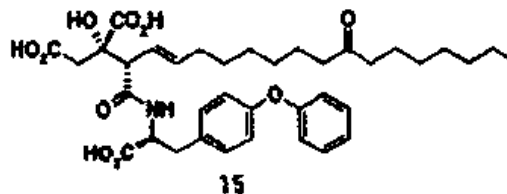
Фізико-хімічні властивості Сполуки 14

Молекулярна вага 835

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 858 (M+Na⁺)

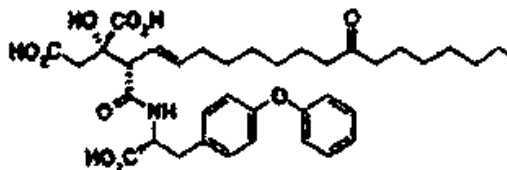
¹H-ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ: 0,88 (3H, т, J=6Гц), 1,17-1,67 (45H, м), 1,97 (2H, к, J=7Гц), 2,33-2,42 (4H, м), 2,58 (1H, д, J=17Гц), 2,76 (1H, д, J=17Гц), 3,00-3,15 (3H, м), 4,23 (1H, с), 4,70 (1H, к, J=8Гц), 5,47 (1H, дд, J=9 15Гц), 5,65 (1H, дт, J=15, 7Гц), 6,88-6,98 (2H, м), 7,01-7,12 (2H, м), 7,15-7,22 (2H, м), 7,27-7,36 (2H, м)

1-14 (Стадія 1-14)



Розчин Сполуки 14 (7,6мг) в дихлорметані (3мл) охолоджували до 0°C і послідовно додавали анізол (0,01мл) і трифтороцтову кислоту (1мл). Температуру суміші повільно піднімали до кімнатної температури і суміш перемішували протягом ночі. Після концентрування реакційного розчину при пониженому тиску, двічі проводили азеотропну обробку з бензолом і залишок очищали за допомогою Megabond елюювального діолу (500мг, Varian Inc.) (дихлорметан-метанол=20:1) з утворенням Сполуки 15 (5,4мг, 90%) як безбарвної твердої речовини.

Фізико-хімічні властивості Сполуки 15



Молекулярна вага 667

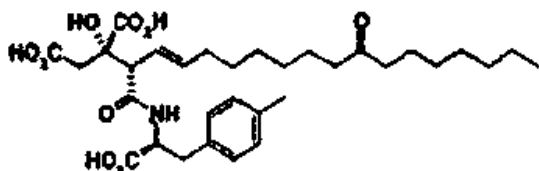
ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 668 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7Гц), 1,14-1,38 (14H, м), 1,42-1,58 (4H, м), 1,89-2,01 (2H, м), 2,37-2,44 (4H, м), 2,62 (1H, д, J=16Гц), 2,88-3,04 (2H, м), 3,20-3,30

(2H, м), 4,67 (1H, дд, J=9,5Гц), 5,30-5,65 (2H, м), 6,87 (2H, д J=9Гц), 6,94 (2H, д, J=8Гц), 7,08 (1H, т, J=8Гц), 7,20 (2H, д, J=9Гц), 7,33 (2H, т, J=8Гц)

Сполуки Прикладів 2-97, описаних нижче, можна синтезувати з відповідних сполук за допомогою методики подібної приведеній в Прикладі 1, вище Відповідні сполуки може синтезувати фахівець в цій галузі з відомих сполук і сполук, які може легко синтезувати з відомих сполук фахівець в цій галузі.

Приклад 2



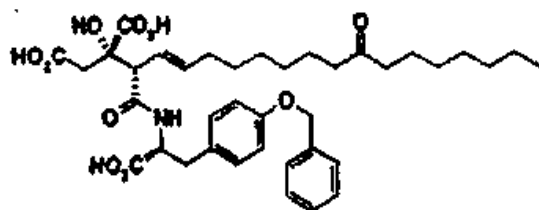
Фізико-хімічні властивості Сполуки 16

Молекулярна вага: 589

ESI (PX/МС позитивний метод) 590 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,90 (3H, т, J=7Гц), 1,20-1,35 (14H, м), 1,46-1,58 (4H, м), 1,96 (2H, к, J=5,4Гц), 2,27 (3H, с), 2,40-2,52 (5H, м), 2,84 (1H, д, J=16Гц), 2,89 (1H, д, J=16Гц), 2,92 (1H, дд, J=14, 9Гц), 3,04-3,25 (2H, м), 4,65 (1H, дд, J=9, 5Гц), 5,45-5,64 (2H, м), 7,03-7,12 (4H, м)

Приклад 3



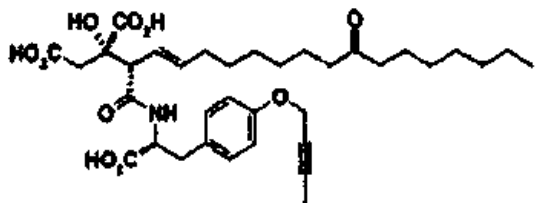
Фізико-хімічні властивості Сполуки 17

Молекулярна вага: 681

ESI (PX/МС позитивний метод) 682 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7Гц), 1,20-1,35 (14H, м), 1,41-1,59 (4H, м), 1,86-2,20 (2H, м), 2,30-2,48 (4H, м), 2,58 (1H, д, J=16Гц), 2,78-2,90 (2H, м), 3,11-3,25 (2H, м), 4,64 (1H, дд, J=9, 4Гц), 5,43-5,60 (2H, м), 6,85-7,44 (9H, м)

Приклад 4



Фізико-хімічні властивості Сполуки 18

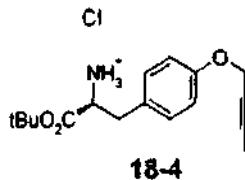
Молекулярна вага: 643

ESI (PX/МС позитивний метод) 644 (M+H⁺)

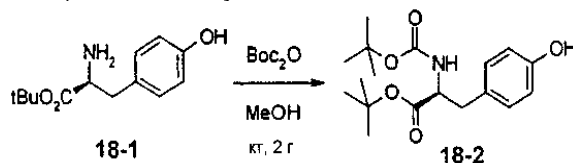
¹R-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,90 (3H, т, J=7Гц), 1,19-1,38 (14H, м), 1,42-1,60 (4H, м), 1,82 (3H, т, J=2Гц), 1,89-2,02 (2H, м), 2,44 (4H, т, J=7Гц), 2,58 (1H, д, J=16Гц), 2,78-2,98 (2H, м), 3,09-3,23 (2H, м), 4,53-4,67 (3H, м), 5,39-5,61 (2H, м), 6,83 (2H, д, J=9Гц), 7,13 (2H, д, J=9Гц)

Згадана вище Сполука 18 була синтезована використовуючи Сполуку 18-4 на Стадії 1-13 Загального способу одержання 1. Сполука 18-4 була синтезована за допомогою наступних стадій виходячи з Сполуки 18-1.

Синтез сполуки 18-4



а) Синтез Сполуки 18-2



Після додавання ди-т-бутил дикарбонату (6,55г, 30ммоль) до суспензії (44мл) т-бутилового естеру L-тірозины (7,12г, 30ммоль) в абсолютному метанолі, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім реакційний розчин концентрували, одержане таким чином масло очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі. Сполуку 18-2 (9,62г, 95%) одержували як безбарвний порошок шляхом обробки маслом одержаного з елюювальної частини н-гексан/етилацетат (2:1→1:1) н-гексан/етилацетатом (10:1).

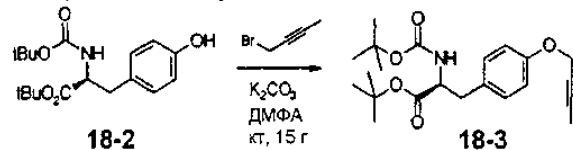
Фізико-хімічні властивості Сполуки 18-2

Молекулярна вага 337

ESI (PX/МС позитивний метод) 338 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ: 1,41 (9H, с), 1,42 (9H, с), 2,90-3,01 (2H, м), 4,36-4,45 (1H, м), 5,01 (1H, д, J=7,5Гц), 5,67 (1H, с), 6,73 (2H, д, J=8,5Гц), 7,01 (2H, д, J=8,5Гц)

б) Синтез сполуки 18-3



Карбонат калію (173мг, 1,25ммоль) і 1-бром-2-бутин (147мг, 1,1ммоль) додавали до розчину (2,0мл) згаданої вище Сполуки 18-2 (338мг, 1,0ммоль) в безводному N,N-диметилформаміді, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. До реакційного розчину додавали етилацетат (30мл) і розчин потім промивали три рази водою (20мл) і потім насиченим розсолон (20мл). Етилацетатний шар дегідрували і сушили безводним сульфатом натрію і потім розчинник відганяли при пониженому тиску, одержане таким чином масло очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі. Сполуку 18-3 (370мг, 95%) одержували як безбарвне масло з елюювальної частини н-гексан/етилацетат (5:1).

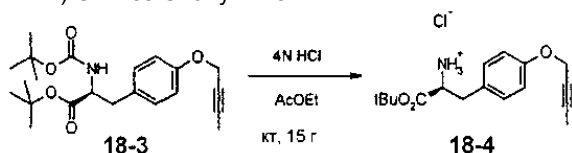
Фізико-хімічні властивості Сполуки 18-3

Молекулярна вага 389

БША-МС (позитивний метод, матрикс m-NBA)
390 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ: 1,41 (9H, с), 1,42 (9H, с), 1,86 (3H, т, J=2,5Гц), 3,00 (2H, д, J=6,0Гц), 4,41 (1H, дд, J=7,5, 6,0Гц), 4,62 (2H, к, J=2,5Гц), 4,97 (1H, д, J=7,5Гц), 6,88 (2H, д, J=8,5Гц), 7,08 (2H, д, J=8,5Гц)

в) Синтез Сполуки 18-4



Одержане таким чином масло (390мг, 1,0ммоль) розчиняли в етилацетаті (5,0мл), і додавали 4N гідрохлорид в етилацетаті (2,0мл, 8,0мМ), після чого перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 15 годин. Осад, що випав у осад, збирали фільтруванням на воронці Кіріяма і промивали етилацетатом (2,0мл), після чого сушили при пониженому тиску на вакуумному насосі з утворенням Сполуки 18-4 (278мг, 85%) як безбарвного порошку.

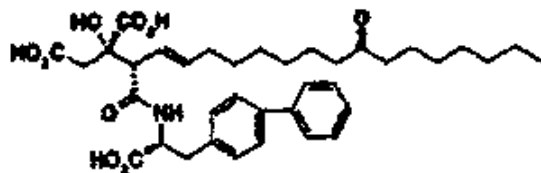
Фізико-хімічні властивості Сполуки 18-4

Молекулярна вага 289

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 290 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 1,44 (9H, с), 1,80 (3H, т, J=2,5Гц), 3,11 (2H, д, J=7,0Гц), 4,12 (1H, т, J=7,0Гц), 4,66 (2H, к, J=2,5Гц), 6,96 (2H, д, J=8,5Гц), 7,20 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 5



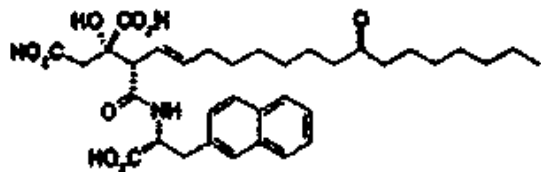
Фізико-хімічні властивості Сполуки 19

Молекулярна вага: 651

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 652 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7Гц), 1,10-1,57 (18H, м), 1,82-1,98 (2H, м), 2,32-2,43 (4H, м), 2,63 (1H, д, J=16Гц), 2,90 (1H, д, J=16Гц), 3,04 (1H, дд, J=5, 9Гц), 3,20-3,25 (2H, м), 4,73 (1H, дд, J=9, 5Гц), 5,40-5,62 (2H, м), 7,28-7,60 (9H, м)

Приклад 6



Фізико-хімічні властивості Сполуки 20

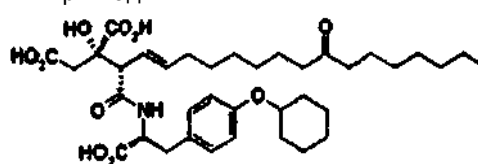
Молекулярна вага: 625

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 626 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7Гц), 1,01-1,37 (14H, м), 1,40-1,57 (4H, м), 1,67-1,80 (2H, м), 2,33-2,46 (4H, м), 2,60 (1H, д, J=16Гц), 2,87 (1H, д, J=16Гц), 3,06-3,22 (2H, м), 3,41 (1H, дд, J=5, 14Гц), 4,80 (1H, дд,

J=9, 4Гц), 5,30-5,48 (2H, м), 7,35-7,45 (3H, м), 7,68 (1H, с), 7,75-7,80 (3H, с)

Приклад 7



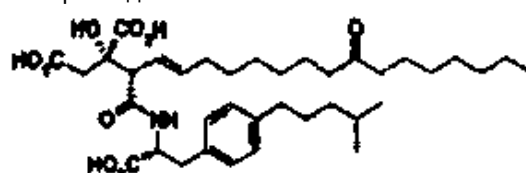
Фізико-хімічні властивості Сполуки 21

Молекулярна вага: 673

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 674 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,90 (3H, т, J=7Гц), 1,19-1,62 (24H, м), 1,71-1,82 (2H, м), 1,89-2,01 (4H, м), 2,43 (4H, т, J=7Гц), 2,61 (1H, д, J=16Гц), 2,82-2,96 (2H, м), 3,09-3,27 (2H, м), 4,16-4,28 (1H, м), 4,62 (1H, дд, J=9, 4Гц), 5,42-5,60 (2H, м), 6,78 (2H, д, J=9Гц), 7,10 (2H, д, J=9Гц)

Приклад 8



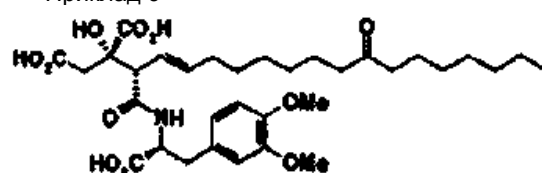
Фізико-хімічні властивості Сполуки 22

Молекулярна вага: 659

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 660 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,81-0,92 (9H, м), 1,15-1,63 (23H, м), 1,88-2,01 (2H, м), 2,43 (4H, т, J=7Гц), 2,48-2,62 (3H, м), 2,79-2,98 (2H, м), 3,12-3,27 (2H, м), 4,65 (1H, дд, J=9,4Гц), 5,44-5,59 (2H, м), 7,06 (2H, д, J=8Гц), 7,12 (2H, д, J=8Гц)

Приклад 9



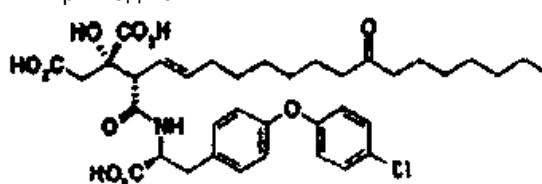
Фізико-хімічні властивості Сполуки 23

Молекулярна вага: 635

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 636 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7,0Гц), 1,17-1,36 (14H, м), 1,45-1,60 (4H, м), 1,90-2,02 (2H, м), 2,41-2,45 (4H, м), 2,53 (1H, д, J=16,0Гц), 2,87 (1H, д, J=16,0Гц), 2,92 (1H, дд, J=8,8, 14,0Гц), 3,16-3,20 (2H, м), 3,78 (3H, с), 3,80 (3H, с), 4,67 (1H, дд, J=4,8, 9,2Гц), 5,47-5,58 (2H, м), 6,75 (1H, м), 6,82-6,84 (2H, м)

Приклад 10



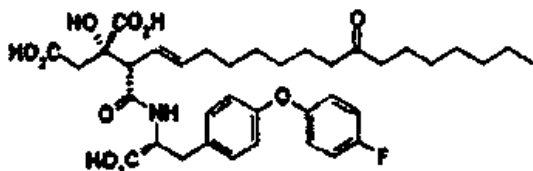
Фізико-хімічні властивості Сполуки 24

Молекулярна вага: 701

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 702 (M+H⁺)

^1H -ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ : 0,89 (3H, т, $J=7,0\text{Гц}$), 1,23-1,31 (14H, м), 1,48-1,54 (4H, м), 1,95 (2H, к, $J=6,9\text{Гц}$), 2,38-2,43 (4H, м), 2,60 (1H, д, $J=16,0\text{Гц}$), 2,90 (1H, д, $J=16,0\text{Гц}$), 2,96 (1H, дд, $J=9,2, 14,4\text{Гц}$), 3,20 (1H, д, $J=5,6\text{Гц}$), 3,21 (1H, дд, $J=9,2, 14,4\text{Гц}$), 4,67 (1H, дд, $J=4,8, 9,2\text{Гц}$), 5,47-5,60 (2H, м), 6,89 (2H, д, $J=6,4\text{Гц}$), 6,91 (2H, д, $J=8,8\text{Гц}$), 7,22 (2H, д, $J=8,8\text{Гц}$), 7,32 (2H, д, $J=6,4\text{Гц}$)

Приклад 11



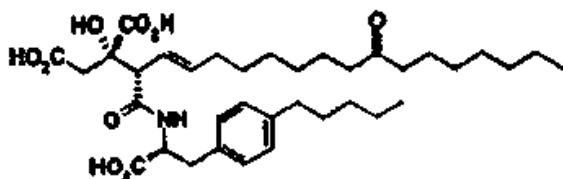
Фізико-хімічні властивості Сполуки 25

Молекулярна вага: 685

ESI (PX/МС позитивний метод) 686 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H -ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ : 0,89 (3H, т, $J=7,0\text{Гц}$), 1,19-1,37 (14H, м), 1,46-1,58 (4H, м), 1,88-2,00 (2H, м), 2,39-2,44 (4H, м), 2,59 (1H, д, $J=16,0\text{Гц}$), 2,90 (1H, д, $J=16,0\text{Гц}$), 2,95-2,98 (1H, м), 3,19-3,24 (2H, м), 4,66 (1H, дд, $J=4,4, 9,2\text{Гц}$), 5,51-5,58 (2H, м), 6,84-6,87 (2H, м), 6,95-6,99 (2H, м), 7,05-7,10 (2H, м), 7,18-7,21 (2H, м)

Приклад 12



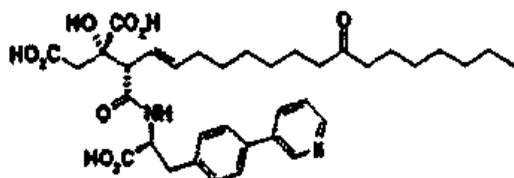
Фізико-хімічні властивості Сполуки 26

Молекулярна вага: 645

ESI (PX/МС позитивний метод) 646 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H -ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ : 0,89 (6H, т, $J=6,8\text{Гц}$), 1,20-1,39 (18H, м), 1,49-1,62 (6H, м), 1,95-1,98 (2H, м), 2,41-2,45 (4H, м), 2,55 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 2,56 (1H, д, $J=16\text{Гц}$), 2,87 (1H, д, $J=16\text{Гц}$), 2,95 (1H, дд, $J=8,8, 14,0\text{Гц}$), 3,17-3,24 (2H, м), 4,66 (1H, дд, $J=4,4, 8,8\text{Гц}$), 5,47-5,61 (2H, м), 7,06 (2H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 7,11 (2H, д, $J=8,4\text{Гц}$)

Приклад 13



Фізико-хімічні властивості Сполуки 27

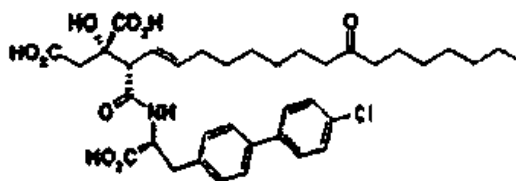
Молекулярна вага: 652

ESI (PX/МС позитивний метод) 653 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H -ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ : 0,89 (3H, т, $J=6,8\text{Гц}$), 1,17-1,20 (4H, м), 1,23-1,35 (10H, м), 1,45-1,54 (4H, м), 1,93 (2H, к, $J=6,4\text{Гц}$), 2,38-2,44 (4H, м), 2,47 (1H, д, $J=16,0\text{Гц}$), 2,85 (1H, д, $J=16,0\text{Гц}$), 3,07 (1H, дд, $J=9,4, 14,0\text{Гц}$), 3,17 (1H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 3,35 (1H, м), 4,78 (1H, дд, $J=4,8, 9,2\text{Гц}$), 5,52-5,58 (2H, м), 7,45 (2H, д, $J=8,2\text{Гц}$), 7,68 (2H, д, $J=8,2\text{Гц}$), 7,89-7,93 (1H, м),

8,58-8,61 (1H, м), 8,70 (1H, д, $J=4,4\text{Гц}$), 9,01 (1H, д, $J=1,6\text{Гц}$)

Приклад 14



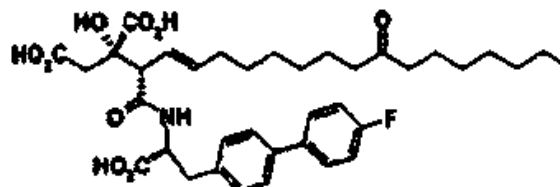
Фізико-хімічні властивості Сполуки 28

Молекулярна вага: 685

ESI (PX/МС позитивний метод) 686 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H -ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ : 0,89 (3H, т, $J=7\text{Гц}$), 1,17-1,18 (4H, м), 1,20-1,36 (10H, м), 1,46-1,56 (4H, м), 1,92 (2H, к, $J=6,4\text{Гц}$), 2,36-2,44 (4H, м), 2,61 (1H, д, $J=17\text{Гц}$), 2,91 (1H, д, $J=17\text{Гц}$), 3,04 (1H, дд, $J=8,8, 14,0\text{Гц}$), 3,19 (1H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 3,29 (1H, дд, $J=8,8, 14\text{Гц}$), 4,75 (1H, дд, $J=9,2\text{Гц}$), 5,49-5,60 (2H, м), 7,30 (2H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 7,40 (2H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 7,50 (2H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 7,55 (2H, д, $J=8,0\text{Гц}$)

Приклад 15



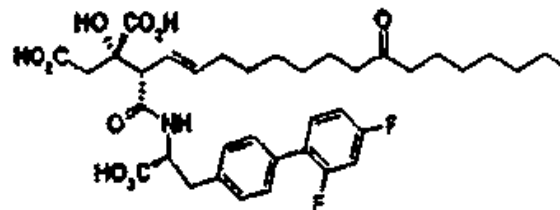
Фізико-хімічні властивості Сполуки 29

Молекулярна вага: 669

ESI (PX/МС позитивний метод) 670 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H -ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ : 0,89 (3H, т, $J=6,8\text{Гц}$), 1,10-1,19 (4H, м), 1,19-1,35 (10H, м), 1,38-1,54 (4H, м), 1,91 (2H, к, $J=6,5\text{Гц}$), 2,35-2,43 (4H, м), 2,60 (1H, д, $J=16,8\text{Гц}$), 2,90 (1H, д, $J=16,0\text{Гц}$), 3,02 (1H, дд, $J=9,6, 14,0\text{Гц}$), 3,27 (1H, д, $J=5,2\text{Гц}$), 3,30-3,33 (1H, м), 4,73 (1H, дд, $J=4,8, 9,2\text{Гц}$), 5,49-5,54 (2H, м), 7,12-7,17 (2H, м), 7,30 (2H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 7,49 (2H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 7,58-7,61 (2H, м)

Приклад 16



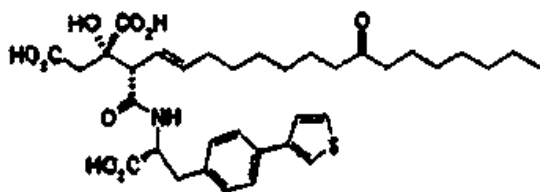
Фізико-хімічні властивості Сполуки 30

Молекулярна вага: 687

ESI (PX/МС позитивний метод) 688 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H -ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ : 0,89 (3H, т, $J=7,2\text{Гц}$), 1,11-1,25 (4H, м), 1,25-1,35 (10H, м), 1,40-1,60 (4H, м), 1,93 (2H, к, $J=6,7\text{Гц}$), 2,36-2,43 (4H, м), 2,61 (1H, д, $J=16,0\text{Гц}$), 2,90 (1H, д, $J=16,0\text{Гц}$), 3,04 (1H, дд, $J=9,6, 14,0\text{Гц}$), 3,21 (1H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 3,27-3,30 (1H, м), 4,74 (1H, дд, $J=4,4, 9,2\text{Гц}$), 5,47-5,58 (2H, м), 7,00-7,05 (2H, м), 7,31 (2H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 7,41 (2H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 7,43-7,51 (1H, м)

Приклад 17



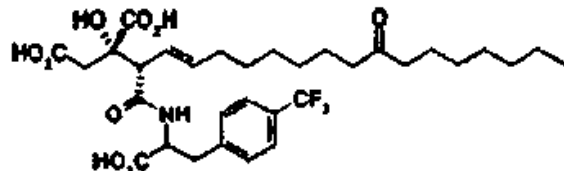
Фізико-хімічні властивості Сполуки 31

Молекулярна вага: 657

ESI (PX/МС позитивний метод) 658 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,8Гц), 1,17-1,19 (4H, м), 1,20-1,34 (10H, м), 1,45-1,55 (4H, м), 1,91 (2H, к, J=6,4Гц), 2,36-2,44 (4H, м), 2,63 (1H, д, J=16,8Гц), 2,91 (1H, д, J=16,0Гц), 3,00 (1H, дд, J=9,2, 14,4Гц), 3,20 (1H, д, J=8,0Гц), 3,26 (1H, дд, J=9,2, 14,4Гц), 4,73 (1H, дд, J=4,8, 9,2Гц), 5,46-5,53 (2H, м), 7,25 (2H, д, J=8,4Гц), 7,39-7,45 (2H, м), 7,53-7,55 (3H, м)

Приклад 18



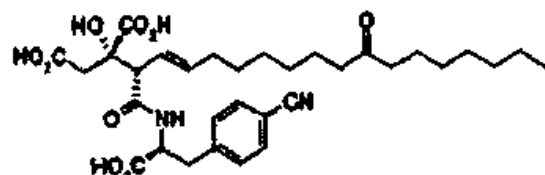
Фізико-хімічні властивості Сполуки 32 (діастереомерна суміш)

Молекулярна вага: 643

ESI (PX/МС позитивний метод) 644 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,8Гц), 1,19-1,38 (14H, м), 1,46-1,59 (4H, м), 1,90-2,00 (2H, м), 2,38-2,47 (4H, м), 2,54-2,59 (1H, м), 2,75-2,91 (1H, м), 3,04-3,19 (2H, м), 3,31-3,37 (1H, м), 4,72-4,76 (1H, м), 5,43-5,60 (2H, м), 7,41-7,44 (2H, м), 7,54-7,59 (2H, м)

Приклад 19



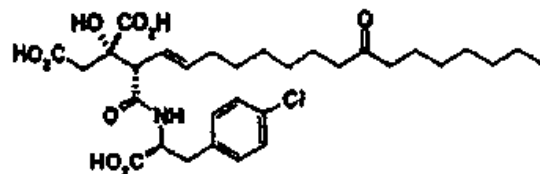
Фізико-хімічні властивості Сполуки 33

Молекулярна вага: 600

ESI (PX/МС позитивний метод) 601 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7Гц), 1,19-1,35 (14H, м), 1,48-1,58 (4H, м), 1,90-2,00 (2H, м), 2,42-2,45 (4H, м), 2,51 (1H, д, J=16Гц), 2,87 (1H, д, J=16Гц), 3,06 (1H, дд, J=9,6, 14Гц), 3,14 (1H, д, J=4,4Гц), 3,33-3,37 (1H, м), 4,75 (1H, дд, J=4,8, 9,6Гц), 5,44-5,57 (2H, м), 7,42 (2H, д, J=8,0Гц), 7,63 (2H, д, J=8,0Гц)

Приклад 20



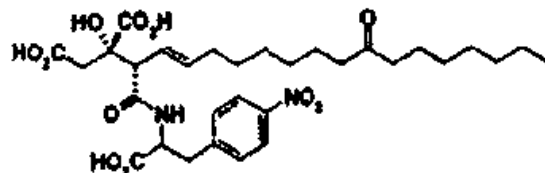
Фізико-хімічні властивості Сполуки 34

Молекулярна вага: 609

ESI (PX/МС позитивний метод) 610 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,91-0,98 (3H, м), 1,17-1,40 (14H, м), 1,41-1,62 (4H, м), 1,85-2,03 (2H, м), 2,36-2,48 (4H, м), 2,51-2,62 (1H, м), 2,82-3,02 (2H, м), 3,12-3,28 (2H, м), 4,61-4,71 (1H, м), 5,40-5,62 (2H, м), 7,12-7,30 (4H, м)

Приклад 21



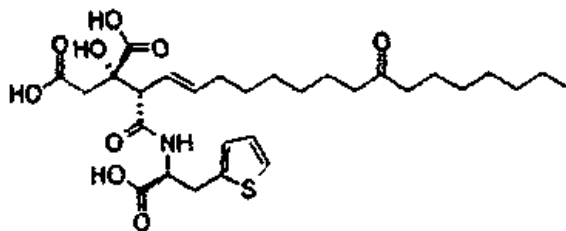
Фізико-хімічні властивості Сполуки 35 (діастереомерна суміш)

Молекулярна вага: 620

ESI (PX/МС позитивний метод) 621 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7,0Гц), 1,17-1,35 (14H, м), 1,44-1,58 (4H, м), 1,89-1,99 (2H, м), 2,36-2,49 (5H, м), 2,68-2,88 (1H, м), 3,08-3,16 (2H, м), 3,38-3,44 (1H, м), 4,77-4,83 (1H, м), 5,46-5,58 (2H, м), 7,46-7,51 (2H, м), 8,12-8,18 (2H, м)

Приклад 22



Фізико-хімічні властивості Сполуки 36

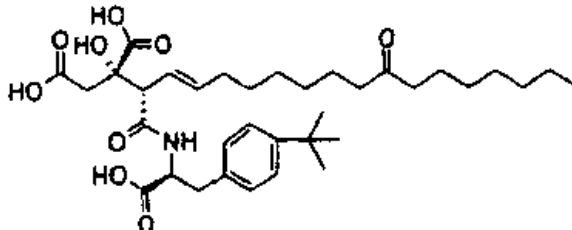
Фізико-хімічні властивості

Молекулярна вага: 581

ESI (PX/МС позитивний метод) 582 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,8Гц), 1,25-1,43 (14H, м), 1,50-1,54 (4H, м), 2,00 (2H, к, J=6,4Гц), 2,41-2,45 (4H, м), 2,65 (1H, д, J=16,0Гц), 2,86 (1H, д, J=16,0Гц), 3,21 (1H, д, J=17,2Гц), 3,27 (1H, дд, J=5,2, 14,8Гц), 3,42 (1H, дд, J=5,2, 14,8Гц), 4,67 (1H, дд, J=5,2, 8,0Гц), 5,53-5,66 (2H, м), 6,88-6,90 (2H, м), 7,19-7,21 (1H, м)

Приклад 23



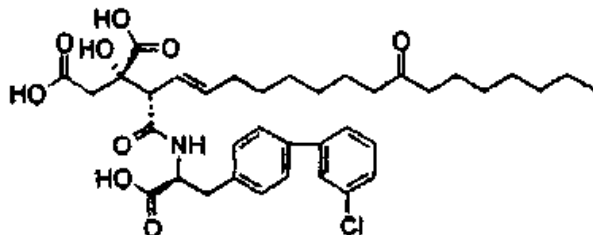
Фізико-хімічні властивості Сполуки 37

Молекулярна вага: 631

ESI (PX/МС позитивний метод) 632 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7,0Гц), 1,21-1,39 (23H, м), 1,48-1,58 (4H, м), 1,97 (2H, к, J=6,4Гц), 2,41-2,45 (4H, м), 2,59 (1H, д, J=16,4Гц), 2,88 (1H, д, J=16,4Гц), 2,96 (1H, дд, J=8,8, 14,4Гц), 3,16-3,21 (2H, м), 4,65 (1H, дд, J=4,4, 8,8Гц), 5,49-5,64 (2H, м), 7,14 (2H, д, J=8,4Гц), 7,29 (2H, д, J=8,4Гц)

Приклад 24



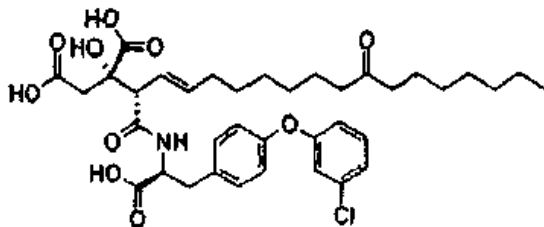
Фізико-хімічні властивості Сполуки 38

Молекулярна вага: 685

ESI (PX/МС позитивний метод) 686 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7,2Гц), 1,07-1,19 (4H, м), 1,19-1,34 (10H, м), 1,45-1,55 (4H, м), 1,90 (2H, к, J=6,4Гц), 2,33-2,43 (4H, м), 2,61 (1H, д, J=16,0Гц), 2,91 (1H, д, J=16,0Гц), 3,02 (1H, дд, J=10,0, 14,0Гц), 3,19 (1H, д, J=8,0Гц), 3,27-3,31 (1H, м), 4,72-4,77 (1H, м), 5,44-5,55 (2H, м), 7,32 (3H, м), 7,40 (1H, м), 7,52 (3H, м), 7,58 (1H, с)

Приклад 25



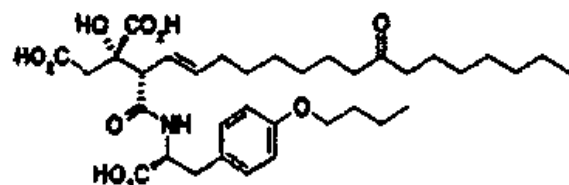
Фізико-хімічні властивості Сполуки 39

Молекулярна вага: 701

ESI (PX/МС позитивний метод) 702 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7,2Гц), 1,15-1,37 (14H, м), 1,41-1,58 (4H, м), 1,90-2,00 (2H, м), 2,41 (4H, к, J=7,2Гц), 2,61 (1H, д, J=16,0Гц), 2,92 (1H, д, J=16,4Гц), 2,98 (1H, дд, J=9,6, 14,0Гц), 3,21 (1H, д, J=8,8Гц), 3,27 (1H, дд, J=9,6, 14,0Гц), 4,69 (1H, дд, J=5,2, 9,6Гц), 5,46-5,63 (2H, м), 6,85-6,88 (1H, м), 6,91-6,93 (3H, м), 7,06-7,09 (1H, м), 7,25 (2H, д, J=8,8Гц), 7,30 (1H, м)

Приклад 26



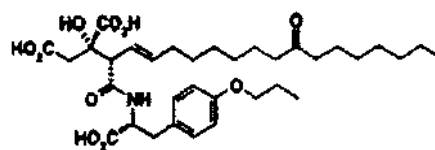
Фізико-хімічні властивості Сполуки 40

Молекулярна вага: 647

ESI (PX/МС позитивний метод) 648 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,80 (3H, т, J=7Гц), 0,98 (3H, т, J=7Гц), 1,19-1,62 (20H, м), 1,91-2,03 (2H, м), 2,38-2,46 (4H, м), 2,57 (1H, д, J=8Гц), 2,84-2,96 (2H, м), 3,11-3,23 (2H, м), 3,92 (2H, т, J=7Гц), 4,63 (1H, дд, J=9, 5Гц), 5,42-5,61 (2H, м), 6,80 (2H, д, J=9Гц), 7,11 (2H, д, J=9Гц)

Приклад 27



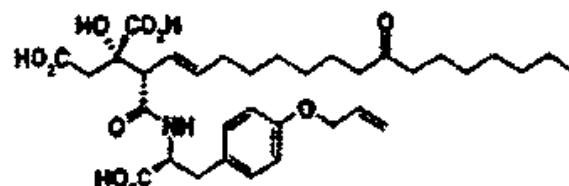
Фізико-хімічні властивості Сполуки 41

Молекулярна вага: 633

ESI (PX/МС позитивний метод) 634 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,90 (3H, т, J=7Гц), 1,03 (3H, т, J=7Гц), 1,17-1,40 (14H, м), 1,43-1,60 (4H, м), 1,77 (2H, к, J=7Гц), 1,91-2,01 (2H, м), 2,39-2,49 (4H, м), 2,56 (1H, д, J=17Гц), 2,80-2,97 (2H, м), 3,10-3,20 (2H, м), 3,88 (2H, т, J=7Гц), 4,64 (1H, дд, J=9, 5Гц), 5,42-5,61 (2H, м), 6,80 (2H, д, J=9Гц), 7,12 (2H, д, J=9Гц)

Приклад 28



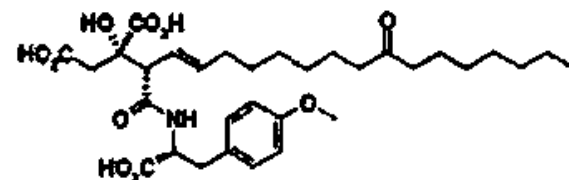
Фізико-хімічні властивості Сполуки 42

Молекулярна вага: 631

ESI (PX/МС позитивний метод) 632 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7Гц), 1,14-1,38 (14H, м), 1,42-1,58 (4H, м), 1,89-2,01 (2H, м), 2,37-2,46 (4H, м), 2,57 (1H, д, J=16Гц), 2,82-2,96 (2H, м), 3,11-3,22 (2H, м), 4,45-4,52 (2H, м), 4,63 (1H, дд, J=9, 4Гц), 5,22 (1H, дд, J=10,1Гц), 5,37 (1H, дд, J=17,1Гц), 5,45-5,59 (2H, м), 5,97-6,10 (1H, м), 6,82 (2H, д, J=9Гц), 7,14 (2H, д, J=9Гц)

Приклад 29



Фізико-хімічні властивості Сполуки 43

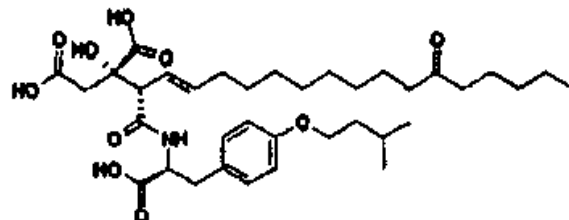
Молекулярна вага: 605

ESI (PX/МС позитивний метод) 606 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,90 (3H, т, J=7Гц), 1,18-1,40 (14H, м), 1,42-1,58 (4H, м), 1,91-2,01 (2H, м), 2,38-2,47 (4H, м), 2,53 (1H, д, J=15Гц), 2,80-2,97 (2H, м), 3,11-3,21 (2H, м), 3,75 (3H, с), 4,64 (1H, дд, J=9, 5Гц), 5,44-5,62 (2H, м), 6,81 (2H, д, J=9Гц), 7,13 (2H, д, J=9Гц)

Сполуки 44-52 можна синтезувати з Сполуки 8 за методом одержання подібним описаному для Сполуки 15.

Приклад 30



Фізико-хімічні властивості Сполуки 44

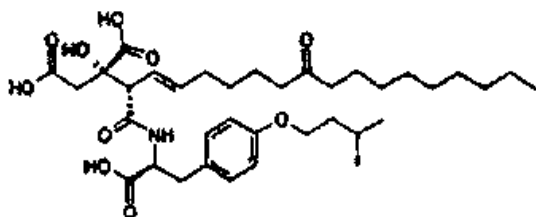
Молекулярна вага: 661

БША-МС (позитивний метод, матрикс m-NBA)

662 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,90 (3H, т, J=7Гц), 0,96 (6H, д, J=6,5Гц), 1,19-1,37 (14H, м), 1,46-1,58 (4H, м), 1,64 (2H, к, J=6,5Гц), 1,74-1,89 (1H, м), 1,92-2,00 (2H, м), 2,43 (4H, т, J=7,5Гц), 2,59 (1H, д, J=16Гц), 2,89 (1H, д, J=16Гц), 2,92 (1H, дд, J=14, 9Гц), 3,16 (1H, дд, J=14, 4,5Гц), 3,21 (1H, д, J=8Гц), 3,95 (2H, т, J=6,5Гц), 4,63 (1H, дд, J=9, 4,5Гц), 5,44-5,61 (2H, м), 6,79 (2H, д, J=8,5Гц), 7,11 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 31



Фізико-хімічні властивості Сполуки 45

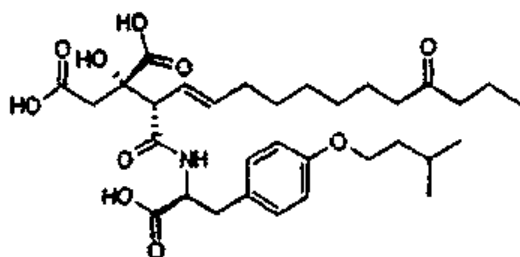
Молекулярна вага: 661

БША-МС (позитивний метод, матрикс m-NBA)

662 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,5Гц), 0,96 (6H, д, J=6,5Гц), 1,20-1,35 (14H, м), 1,45-1,57 (4H, м), 1,64 (2H, к, J=6,5Гц), 1,74-1,89 (1H, м), 1,94-2,01 (2H, м), 2,39-2,45 (4H, м), 2,59 (1H, д, J=16Гц), 2,89 (1H, д, J=16Гц), 2,90 (1H, дд, J=14, 9Гц), 3,16 (1H, дд, J=14, 4,5Гц), 3,20 (1H, д, J=8,5Гц), 3,96 (2H, т, J=6,5Гц), 4,64 (1H, дд, J=9, 4,5Гц), 5,46-5,60 (2H, м), 6,79 (2H, д, J=8,5Гц), 7,11 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 32



Фізико-хімічні властивості Сполуки 46

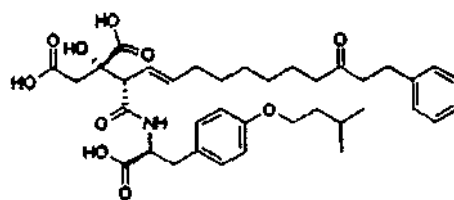
Молекулярна вага: 605

БША-МС (позитивний метод, матрикс m-NBA)

606 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,90 (3H, т, J=7,5Гц), 0,96 (6H, д, J=6,5Гц), 1,20-1,35 (6H, м), 1,47-1,58 (4H, м), 1,65 (2H, к, J=6,5Гц), 1,74-1,89 (1H, м), 1,93-2,00 (2H, м), 2,42 (4H, т, J=7,5Гц), 2,59 (1H, д, J=16Гц), 2,89 (1H, д, J=16Гц), 2,90 (1H, дд, J=14, 9Гц), 3,16 (1H, дд, J=14, 4,5Гц), 3,20 (1H, д, J=8,5Гц), 3,95 (2H, т, J=6,5Гц), 4,64 (1H, дд, J=9, 4,5Гц), 5,45-5,61 (2H, м), 6,79 (2H, д, J=8,5Гц), 7,11 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 33



Фізико-хімічні властивості Сполуки 47

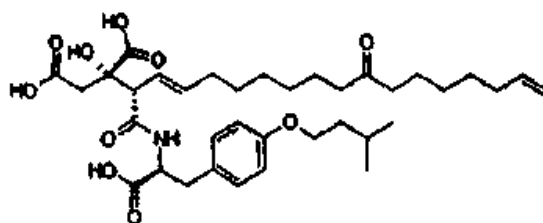
Молекулярна вага: 667

БША-МС (позитивний метод, матрикс m-NBA)

668 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,96 (6H, д, J=6,5Гц), 1,18-1,36 (6H, м), 1,44-1,54 (2H, м), 1,63 (2H, к, J=6,5Гц), 1,73-1,88 (1H, м), 1,90-1,98 (2H, м), 2,39 (2H, т, J=7,5Гц), 2,59 (1H, д, J=16Гц), 2,72-2,95 (6H, м), 3,15 (1H, дд, J=14, 4,5Гц), 3,20 (1H, д, J=7,5Гц), 3,94 (2H, т, J=6,5Гц), 4,63 (1H, дд, J=9, 4,5Гц), 5,44-5,60 (2H, м), 6,79 (2H, д, J=8,5Гц), 7,10 (2H, д, J=8,5Гц), 7,14-7,27 (5H, м)

Приклад 34



Фізико-хімічні властивості Сполуки 48

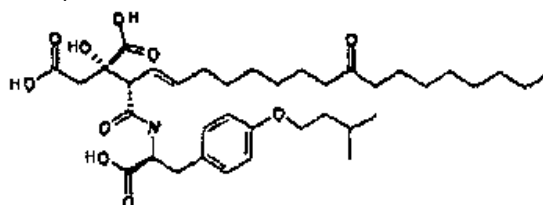
Молекулярна вага: 659

БША-МС (позитивний метод, матрикс m-NBA)

660 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,96 (6H, д, J=6,5Гц), 1,21-1,42 (10H, м), 1,48-1,57 (4H, м), 1,64 (2H, к, J=6,5Гц), 1,76-1,91 (1H, м), 1,93-2,08 (4H, м), 2,40-2,46 (4H, м), 2,59 (1H, д, J=16Гц), 2,88 (1H, д, J=16Гц), 2,90 (1H, дд, J=14, 9Гц), 3,16 (1H, дд, J=14, 5Гц), 3,21 (1H, д, J=7,5Гц), 3,95 (2H, т, J=6,5Гц), 4,63 (1H, дд, J=9, 5Гц), 4,78-5,02 (2H, м), 5,45-5,60 (2H, м), 5,80 (1H, ддт, J=17, 10, 7Гц), 6,79 (2H, д, J=8,5Гц), 7,11 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 35



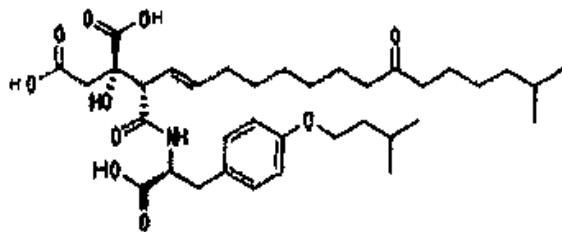
Фізико-хімічні властивості Сполуки 49

Молекулярна вага: 675

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 676 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7Гц), 0,96 (6H, д, J=6,5Гц), 1,17-1,40 (16H, м), 1,42-1,58 (4H, м), 1,64 (2H, к, J=6,5Гц), 1,73-1,88 (1H, м), 1,89-2,03 (2H, м), 2,43 (4H, т, J=7,5Гц), 2,58 (1H, д, J=16Гц), 2,89 (1H, д, J=16Гц), 2,92 (1H, д, J=14Гц), 3,08-3,24 (2H, м), 3,95 (2H, т, J=6,5Гц), 4,64 (1H, дд, J=8, 5,5Гц), 5,47-5,58 (2H, м), 6,79 (2H, д, J=8,5Гц), 7,11 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 36



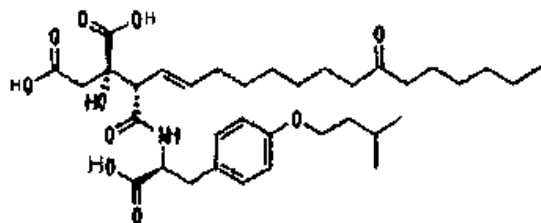
Фізико-хімічні властивості Сполуки 50

Молекулярна вага: 661

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 662 ($M+H^+$)

1H -ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ : 0,87 (6H, д, $J=6,5$ Гц), 0,96 (6H, д, $J=6,5$ Гц), 1,08-1,42 (ЮН, м), 1,42-1,58 (5H, м), 1,64 (2H, к, $J=6,5$ Гц), 1,72-1,87 (1H, м), 1,89-2,04 (2H, м), 2,43 (4H, м), 2,58 (1H, д, $J=16$ Гц), 2,89 (1H, д, $J=16$ Гц), 2,92 (1H, д, $J=14$ Гц), 3,08-3,23 (2H, м), 3,95 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 4,64 (1H, дд, $J=9, 5$ Гц), 5,46-5,58 (2H, м), 6,79 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,11 (2H, д, $J=8,5$ Гц)

Приклад 37



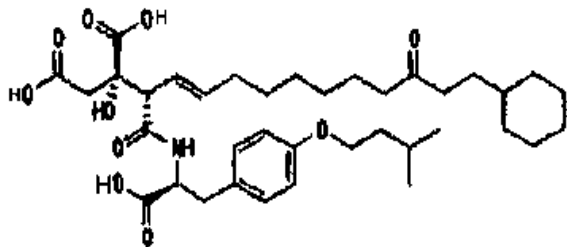
Фізико-хімічні властивості Сполуки 51

Молекулярна вага: 647

БША-МС (позитивний метод, матрикс m-NBA) 648 ($M+H^+$)

1H -ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ : 0,90 (3H, т, $J=6,5$ Гц), 0,96 (6H, д, $J=6,5$ Гц), 1,20-1,37 (12H, м), 1,45-1,57 (4H, м), 1,64 (2H, к, $J=6,5$ Гц), 1,74-1,89 (1H, м), 1,93-2,00 (2H, м), 2,43 (4H, т, $J=7$ Гц), 2,59 (1H, д, $J=16$ Гц), 2,89 (1H, д, $J=16$ Гц), 2,91 (1H, дд, $J=14, 9$ Гц), 3,16 (1H, дд, $J=14, 4,5$ Гц), 3,20 (1H, д, $J=6,5$ Гц), 3,95 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 4,63 (1H, дд, $J=9, 4,5$ Гц), 5,45-5,60 (2H, м), 6,79 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,11 (2H, д, $J=8,5$ Гц)

Приклад 38



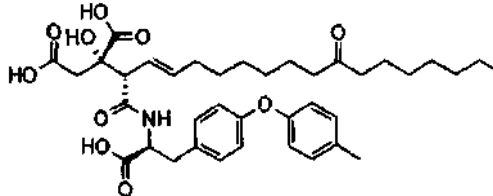
Фізико-хімічні властивості Сполуки 52

Молекулярна вага: 673

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 674 ($M+H^+$)

1H -ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ : 0,96 (6H, д, $J=6,5$ Гц), 1,09-1,37 (11H, м), 1,37-1,58 (4H, м), 1,60-1,75 (8H, м), 1,75-1,90 (1H, м), 1,91-2,03 (2H, м), 2,43 (4H, м), 2,57 (1H, д, $J=16$ Гц), 2,88 (1H, д, $J=16$ Гц), 2,85-2,95 (1H, м), 3,10-3,24 (2H, м), 3,94 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 4,63 (1H, дд, $J=5, 9$ Гц), 5,44-5,60 (2H, м), 6,78 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,10 (2H, д, $J=8,5$ Гц)

Приклад 39



Фізико-хімічні властивості Сполуки 53

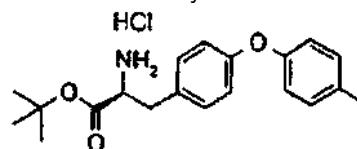
Молекулярна вага: 681

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 682 ($M+H^+$)

1H -ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ : 0,89 (3H, т, $J=7$ Гц), 1,18-1,36 (14H, м), 1,45-1,58 (4H, м), 1,93-1,98 (2H, м), 2,31 (3H, с), 2,38-2,42 (4H, м), 2,61 (1H, д, $J=16,0$ Гц), 2,91 (1H, д, $J=16,0$ Гц), 2,95 (1H, дд, $J=9,2, 14,0$ Гц), 3,18-3,23 (2H, м), 4,66 (1H, дд, $J=9,2, 4,4$ Гц), 5,47-5,59 (2H, м), 6,81-6,86 (4H, м), 7,13-7,18 (4H, м)

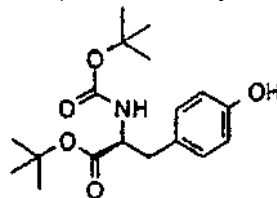
Згадана вище Сполука 53 була синтезована використовуючи Сполуку 53-3 Стадії 1-13 Загального способу одержання-1 і Сполуки 53-3 була синтезована використовуючи наступні стадії.

Синтез Сполуки 53-3



53-3

а) Синтез Сполуки 53-1



53-1

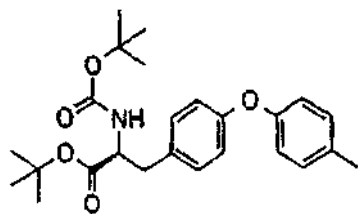
Ди-трет-бутилдикarbonат (24,4мл, 106ммоль) повільно по краплям додавали до суспензії трет-бутилового естеру L-тирозину (25г, 105ммоль) доступному на ринку в метанолі (150мл). Він повільно розчинявся при додаванні по краплям і одержаний таким чином розчин перемішували протягом 1 години. Реакційний розчин концентрували, до одержану таким чином залишку додавали розчин гексану (90мл) і етилацетату (10мл) і одержаний порошкоподібний осад піддавали ультразвуковому опроміненню. Одержаний таким чином порошок фільтрували використовуючи воронку Кіріама одержуючи 31,0г (87,6%) Сполуки 53-1 як білого порошку.

Фізико-хімічні властивості Сполуки 53-1

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 338 ($M+H^+$)

1H -ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ : 1,41 (9H, с), 1,43 (9H, с), 2,96-3,01 (2H, м), 4,37-4,42 (1H, м), 4,98-5,10 (1H, м), 5,78 (1H, с) 6,70-6,75 (2H, м), 6,96-7,05 (2H, м)

б) Синтез Сполуки 53-2



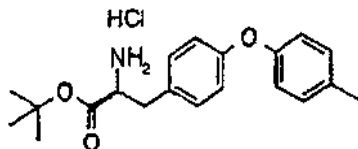
53-2

До Сполуки 53-1 (169мг, 0,5ммоль) одержаної у згаданий вище реакції в дихлорметані (5,0мл), що містить діацетат міді (II) (114мг, 0,625ммоль), 4-метилфенілборну кислоту (175мг, 1,25ммоль) і 4А-молекулярні сита (500мг) по краплям додавали піридин (0,2мл, 2,5ммоль), згідно з методикою описаною в літературі (Tetrahedron Lett, 1998, 39, 2937) Через 13 годин, реакційний розчин концентрували, додавали етилацетат до одержаного таким чином залишку і нерозчинні речовини фільтрували крізь Целіт. Целіт промивали три рази етилацетатом і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Одержаний таким чином неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, гексан-етилацетат 5:1) з утворенням Сполуки 53-2 (210мг, 98%) як безбарвного масла.

Фізико-хімічні властивості Сполуки 53-2

¹H-ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ: 1,41 (9H, с) 1,43 (9H, с), 2,33 (3H, с), 2,92-3,09 (2H, м), 4,36-4,48 (2H, м) 4,94-5,06 (2H, м), 6,83-6,94 (4H, м), 7,18-7,28 (4H, м)

в) Синтез Сполуки 53-3



53-3

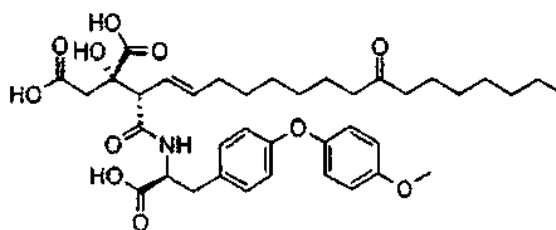
Сполуку 53-2 (204мг, 0,48ммоль), одержану к згадано вище, розчиняли в безводному етилацетаті (2,5мл) і повільно по краплям при кімнатній температурі додавали 4N гідрохлорид в етилацетаті (0,96мл, 3,84ммоль). Потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин, білий осад, що випав у осад збирали фільтруванням на воронці Кіріяма і промивали етилацетатом. Одержаний таким чином продукт сушили при пониженому тиску з утворенням Сполуки 53-3 (127мг, 73%) як білого порошку.

Фізико-хімічні властивості Сполуки 53-3

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 328 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ: 1,43 (9H, с) 2,32 (3H, с), 3,12-3,18 (2H, м), 4,15 (1H, т, J=7,1Гц), 6,84-6,89 (2H, м) 6,90-6,98 (2H, м) 7,14-7,19 (2H, м), 7,22-7,27 (2H, м)

Приклад 40



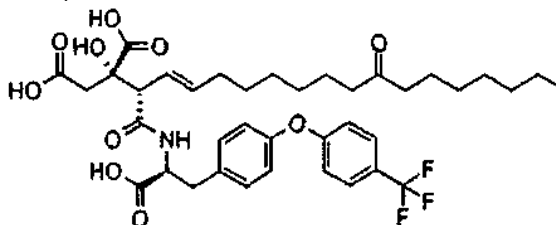
Фізико-хімічні властивості Сполуки 54

Молекулярна вага: 697

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 698 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7,0Гц), 1,17-1,36 (14H, м), 1,44-1,56 (4H, м), 1,88-1,99 (2H, м), 2,39-2,43 (4H, м), 2,60 (1H, д, J=16,0Гц), 2,90 (1H, д, J=16,0Гц), 2,91-2,96 (1H, м), 3,17-3,22 (2H, м), 3,78 (3H, с), 4,65 (1H, дд, J=9,0, 4,6Гц), 5,47-5,61 (2H, м), 6,78-6,81 (2H, м), 6,89-6,93 (4H, м), 7,13-7,16 (2H, м)

Приклад 41



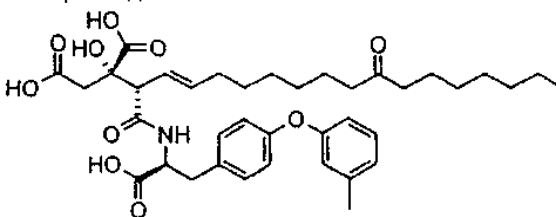
Фізико-хімічні властивості Сполуки 55

Молекулярна вага: 735

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 736 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7,0Гц), 1,18-1,36 (14H, м), 1,43-1,58 (4H, м), 1,90-2,00 (2H, м), 2,38-2,43 (4H, м), 2,61 (1H, д, J=16,0Гц), 2,91 (1H, д, J=16,0Гц), 2,99 (1H, дд, J=14,0, 9,6Гц), 3,21 (1H, д, J=8,8Гц), 3,26 (1H, дд, J=14,0, 4,6Гц), 4,70 (1H, дд, J=9,6, 4,6Гц), 5,48-5,62 (2H, м), 6,95-6,99 (2H, м), 7,06 (2H, д, J=8,2Гц), 7,27-7,29 (2H, м), 7,62 (2H, д, J=8,2Гц)

Приклад 42



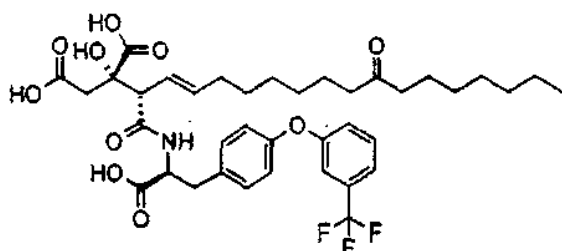
Фізико-хімічні властивості Сполуки 56

Молекулярна вага: 681

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 682 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7,2Гц), 1,18-1,34 (14H, м), 1,42-1,58 (4H, м), 1,90-1,99 (2H, м), 2,30 (3H, с), 2,35-2,43 (4H, м), 2,62 (1H, д, J=14,0Гц), 2,91 (1H, д, J=14,0Гц), 2,96 (1H, дд, J=12,8, 8,5Гц), 3,19-3,24 (2H, м), 4,66 (1H, дд, J=4,8, 8,5Гц), 5,48-5,60 (2H, м), 6,72-6,78 (1H, м), 6,74-6,78 (1H, м), 6,84-6,86 (2H, м), 6,90-6,92 (1H, м), 7,18-7,21 (3H, м)

Приклад 43



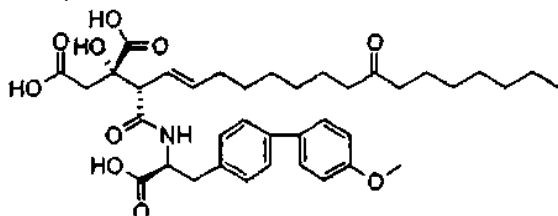
Фізико-хімічні властивості Сполуки 57

Молекулярна вага: 735

ESI (PX/МС позитивний метод) 736 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,8Гц), 1,16-1,34 (14H, м), 1,42-1,58 (4H, м), 1,89-1,99 (2H, м), 2,34-2,43 (4H, м), 2,60 (1H, д, J=16,0Гц), 2,91 (1H, д, J=16,0Гц), 2,99 (1H, дд, J=14,0, 9,2Гц), 3,21 (1H, д, J=8,4Гц), 3,26 (1H, дд, J=4,8, 14,0Гц), 4,69 (1H, дд, J=9,2, 4,8Гц), 5,49-5,60 (2H, м), 6,93-6,96 (2H, м), 7,16-7,20 (2H, м), 7,26-7,28 (2H, м), 7,36-7,38 (1H, м), 7,50-7,54 (1H, м)

Приклад 44



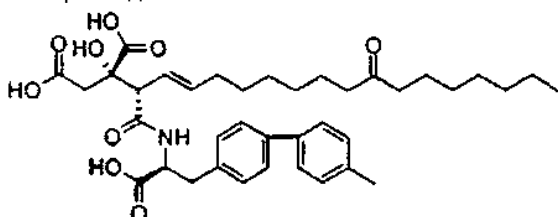
Фізико-хімічні властивості Сполуки 58

Молекулярна вага: 681

ESI (PX/МС позитивний метод) 682 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,8Гц), 1,09-1,34 (14H, м), 1,38-1,55 (4H, м), 1,84-1,92 (2H, м), 2,27-2,42 (4H, м), 2,63 (1H, д, J=16,0Гц), 2,91 (1H, д, J=16,0Гц), 3,00 (1H, дд, J=9,6, 14,0Гц), 3,20 (1H, д, J=8,0Гц), 3,27 (1H, дд, J=4,4, 14,0Гц), 3,81 (3H, с), 4,72 (1H, дд, J=9,6, 4,4Гц), 5,48-5,52 (2H, м), 6,96-6,98 (2H, м), 7,26 (2H, д, J=8,2Гц), 7,47 (2H, д, J=8,2Гц), 7,50-7,52 (2H, м)

Приклад 45



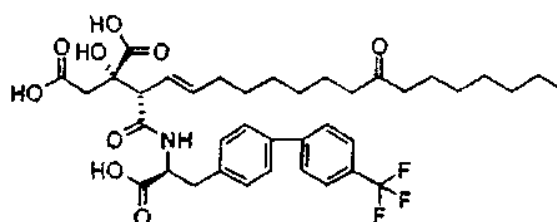
Фізико-хімічні властивості Сполуки 59

Молекулярна вага: 665

ESI (PX/МС позитивний метод) 666 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,8Гц), 1,09-1,19 (4H, м), 1,21-1,35 (10H, м), 1,38-1,58 (4H, м), 1,86-1,94 (2H, м), 2,30-2,42 (7H, м), 2,63 (1H, д, J=16,0Гц), 2,91 (1H, д, J=16,0Гц), 3,00 (1H, дд, J=9,6, 14,0Гц), 3,20 (1H, д, J=8,4Гц), 3,25-3,28 (1H, м), 4,72 (1H, дд, J=9,6, 4,8Гц), 5,45-5,53 (2H, м), 7,22 (2H, д, J=8,0Гц), 7,27 (2H, д, J=8,0Гц), 7,46-7,50 (4H, м)

Приклад 46



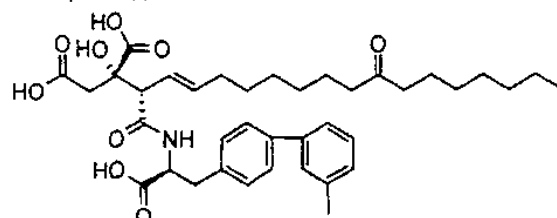
Фізико-хімічні властивості Сполуки 60

Молекулярна вага: 719

ESI (PX/МС позитивний метод) 720 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,8Гц), 1,09-1,19 (4H, м), 1,19-1,33 (10H, м), 1,38-1,57 (4H, м), 1,85-1,94 (2H, м), 2,30-2,42 (4H, м), 2,58 (1H, д, J=16,0Гц), 2,89 (1H, д, J=16,0Гц), 3,04 (1H, дд, J=14,2, 9,6Гц), 3,19 (1H, д, J=8,4Гц), 3,30-3,34 (1H, м), 4,75 (1H, дд, J=9,6, 4,6Гц), 5,46-5,57 (2H, м), 7,36 (2H, д, J=8,4Гц), 7,60 (2H, д, J=8,4Гц), 7,72 (2H, д, J=8,4Гц), 7,79 (2H, д, J=8,4Гц)

Приклад 47



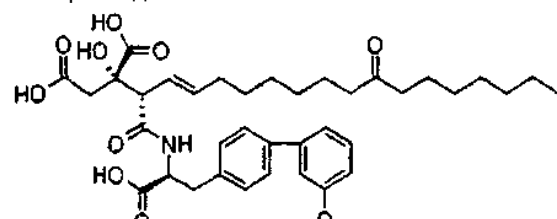
Фізико-хімічні властивості Сполуки 61

Молекулярна вага: 665

ESI (PX/МС позитивний метод) 666 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,8Гц), 1,09-1,20 (4H, м), 1,20-1,34 (10H, м), 1,38-1,56 (4H, м), 1,85-1,93 (2H, м), 2,32-2,42 (7H, м), 2,64 (1H, д, J=16,0Гц), 2,92 (1H, д, J=16,0Гц), 3,01 (1H, дд, J=9,6, 14,0Гц), 3,21 (1H, д, J=8,0Гц), 3,26-3,30 (1H, м), 4,73 (1H, дд, J=9,6, 4,6Гц), 5,45-5,53 (2H, м), 7,12-7,14 (1H, м), 7,26-7,30 (3H, м), 7,35-7,40 (2H, м), 7,49-7,51 (2H, м)

Приклад 48



Фізико-хімічні властивості Сполуки 62

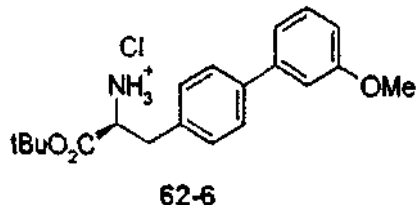
Молекулярна вага: 681

ESI (PX/МС позитивний метод) 682 (M+H⁺)

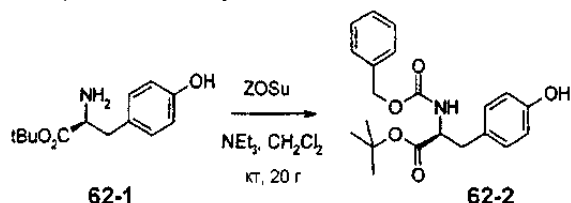
¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,8Гц), 1,08-1,20 (4H, м), 1,20-1,34 (10H, м), 1,38-1,58 (4H, м), 1,84-1,93 (2H, м), 2,39-2,42 (4H, м), 2,63 (1H, д, J=16,4Гц), 2,91 (1H, д, J=16,4Гц), 3,01 (1H, дд, J=9,4, 13,8Гц), 3,20 (1H, д, J=8,0Гц), 3,27-3,31 (1H, м), 3,83 (3H, с), 4,73 (1H, дд, J=4,8, 9,4Гц), 5,48-5,53 (2H, м), 6,87-6,89 (1H, м), 7,10-7,13 (2H, м), 7,14-7,34 (3H, м), 7,50-7,52 (2H, м)

Згадану вище Сполуку 62 була синтезована використовуючи Сполуку 62-6 на Стадії 1-13 Загального способу одержання-1. Сполука 62-6 була синтезована використовуючи наступні стадії виходячи з Сполуки 62-1.

Синтез Сполуки 62-6



а) Синтез Сполуки 62-2

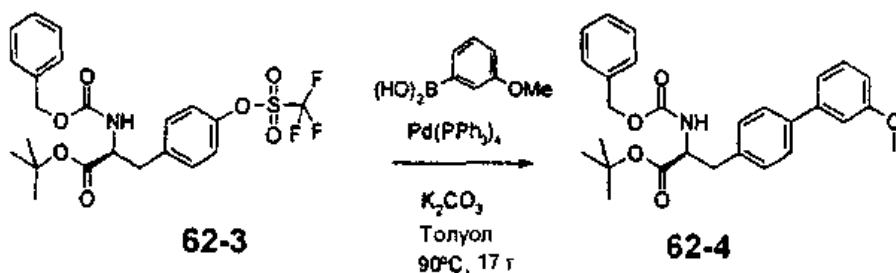


Триетиламін (32,3мл, 232ммоль) і N-(бензилоксикарбонілокси)сукцинімід (57,8г, 232ммоль) додавали до суспензії (2,5 л) т-бутилового естеру L-тирози́ну (50,0г, 211ммоль) в безводному дихлорметані і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційний розчин потім промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (1,5л), насичений водний розчин бікарбонату натрію (1,5л) і насиченим розсолон (2,0л). Після дегідратування органічного шару і висушування безводним сульфатом натрію, розчинник відганяли при пониженому тиску одержуючи Сполуку 62-2 (82,5г) як безбарвне масло.

Фізико-хімічні властивості Сполуки 62-2

Молекулярна вага 371

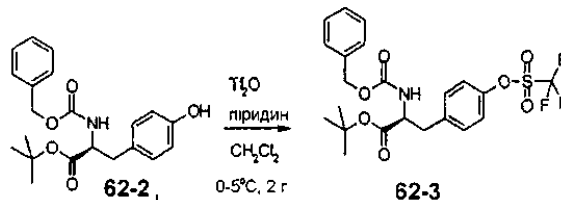
ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 372 (M+H⁺)



Сполуку 62-3 (5,0г, 16,9ммоль) і карбонат калію (2,33г, 16,9ммоль) суспендували в безводному толуолі (100мл) і в атмосфері азоту додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладію (276мг, 0,239ммоль). Потім суміш перемішували при 90°C протягом 17 годин в атмосфері азоту, реакційну суміш фільтрували крізь Целіт і залишок промивали етилацетатом (150мл). Фільтрат потім промивали 0,5N водним розчином гідроксиду натрію (150мл), водою (150мл), 1N хлорводневою кислотою (150мл), водою (150мл) і насиченим розсолон (150мл). Ор-

¹H-ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ: 1,41 (9H, с), 2,86-3,10 (2H, м), 4,36-4,56 (1H, м), 5,06 (1H, д, J=12,5Гц), 5,11 (1H, д, J=12,5Гц), 5,26-5,31 (1H, м), 6,00 (1H, ш с), 6,69 (2H, д, J=8,5Гц), 6,98 (2H, д, J=8,5Гц), 7,25-7,43 (5H, м)

б) Синтез Сполуки 62-3



Безводний піридин (88,5мл, 1,09ммоль) додавали до розчину (400мл) Сполуки 62-2 (81,3г) в безводному дихлорметані і суміш охолоджували до 0-5°C. Потім, по краплям додавали трифторметансульфоновий ангідрид (43,0мл, 262ммоль) і суміш перемішували при цій температурі протягом 2 годин. До реакційного розчину додавали воду (800мл) і дихлорметан (1л) і органічний шар потім промивали 0,5N водним розчином гідроксиду натрію (650мл), водою (800мл), 1N хлорводневою кислотою (2×1л) і водою (1л). Органічний шар сушили безводним сульфатом натрію і концентрували з утворенням Сполуки 62-3 (105,9г) як молочно-білої твердої речовини.

Фізико-хімічні властивості Сполуки 62-3

Молекулярна вага 503

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 504 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ: 1,37 (9H, с), 3,10 (2H, д, J=6,5Гц), 4,52 (1H, дт, J=7,5, 6,5Гц), 5,07 (1H, д, J=12,5Гц), 5,12 (1H, д, J=12,5Гц), 5,30 (1H, д, J=7,5Гц), 7,16 (2H, д, J=9,0Гц), 7,23 (2H, д, J=9,0Гц), 7,30-7,43 (5H, м)

в) Синтез Сполуки 62-4

ганічний шар сушили безводним сульфатом натрію і концентрували одержуючи неочищену Сполуку 62-4 (5,62г) як блідо-коричневе масло.

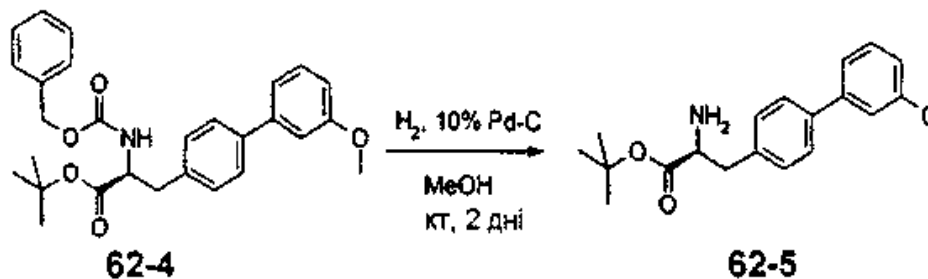
Фізико-хімічні властивості Сполуки 62-4

Молекулярна вага 461

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 462 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ: 1,41 (9H, с), 3,12 (2H, д, J=6,0Гц), 3,85 (3H, с), 4,57 (1H, дт, J=8,0, 6,0Гц), 5,08 (1H, д, J=12,5Гц), 5,13 (1H, д, J=12,5Гц), 5,31 (1H, д, J=8,0Гц), 6,86-6,91 (1H, м), 7,09-7,51 (12H, м)

г) Синтез Сполуки 62-5



10% паладій на вугіллі (700мг) додавали до розчину (100мл) Сполуки 62-4 (5,52г) в метанолі і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів в атмосфері водню (балон). Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт і залишок промивали метанолом (30мл). Масло одержане концентруванням фільтрату розчиняли в етилацетаті (100мл) і потім екстрагували 1N хлорводневою кислотою (100мл), водою (100мл) і 0,1N хлорводневою кислотою (100мл). Водний шар і шар 0,1N хлорводневої кислоти об'єднували і рН доводили до 8,0 насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Розчин екстрагували етилацетатом (100мл) і потім органічний шар промивали водою

(50мл), його сушили безводним сульфатом натрію і концентрували одержуючи Сполуку 62-5 (2,43г) як безбарвне масло.

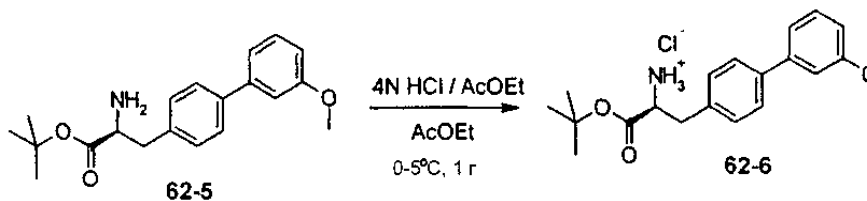
Фізико-хімічні властивості Сполуки 62-5

Молекулярна вага 327

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 328 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ: 1,44 (9H, с), 2,88 (1H, дд, J=13,5, 8,0Гц), 3,08 (1H, дд, J=13,5, 5,5Гц), 3,64 (1H, дд, J=8,0, 5,5Гц), 3,86 (3H, с), 6,89 (1H, ддд, J=8,0, 2,5, 1,0Гц), 7,11 (1H, дд, J=2,5, 1,5Гц), 7,17 (1H, ддд, J=8,0, 1,5, 1,0Гц), 7,29 (2H, д, J=8,5Гц), 7,35 (1H, т, J=8,0Гц), 7,35 (2H, д, J=8,5Гц)

д) Синтез Сполуки 62-6



Розчин (100мл) Сполуки 62-5 (2,43г) в етилацетаті охолоджували до 0-5°C і додавали 4N хлорводень в етилацетаті (2,80мл, 11,2ммоль), після чого перемішували суміш при цій температурі протягом 1 години. Осад збирали фільтруванням крізь фільтр Міліпор (FR-20) і потім його промивали етилацетатом (20мл), його сушили при пониженому тиску вакуумного насоса з утворенням Сполуки 62-6 (2,6г) як безбарвного порошку.

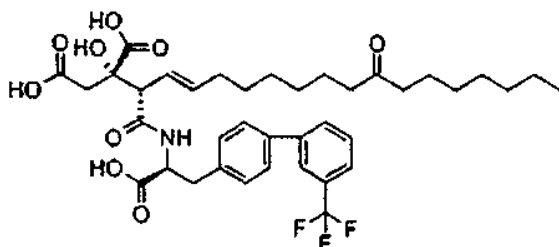
Фізико-хімічні властивості Сполуки 62-6

Молекулярна вага 327

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 328 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 1,45 (9H, с), 3,22 (2H, д, J=7,0Гц), 3,84 (3H, с), 4,21 (1H, т, J=7,0Гц), 6,92 (1H, ддд, J=8,0, 2,5, 1,0Гц), 7,14 (1H, дд, J=2,5, 1,5Гц), 7,19 (1H, ддд, J=8,0, 1,5, 1,0Гц), 7,35 (1H, т, J=8,0Гц), 7,37 (2H, д, J=8,5Гц), 7,63 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 49



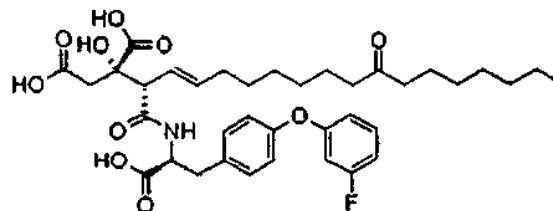
Фізико-хімічні властивості Сполуки 63

Молекулярна вага 719

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 720 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,8Гц), 1,08-1,20 (4H, м), 1,20-1,34 (10H, м), 1,38-1,58 (4H, м), 1,86-1,92 (2H, м), 2,32-2,42 (4H, м), 2,61 (1H, д, J=16,0Гц), 2,90 (1H, д, J=16,0Гц), 3,04 (1H, дд, J=9,4, 14,2Гц), 3,20 (1H, д, J=8,0Гц), 3,30-3,31 (1H, м), 4,75 (1H, дд, J=4,6, 9,4Гц), 5,45-5,53 (2H, м), 7,36 (2H, д, J=8,4Гц), 7,57 (2H, д, J=8,4Гц), 7,62-7,63 (2H, м), 7,85-7,87 (2H, м)

Приклад 50



Фізико-хімічні властивості Сполуки 64

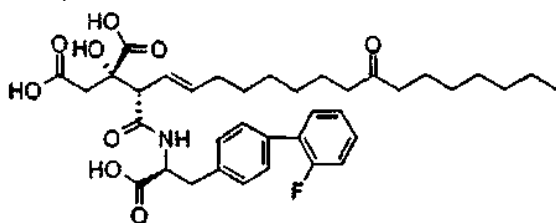
Молекулярна вага 685

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 686 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,6Гц), 1,15-1,37 (14H, м), 1,42-1,57 (4H, м), 1,89-1,99 (2H, м), 2,33-2,43 (4H, м), 2,61 (1H, д, J=16,0Гц), 2,92 (1H, д, J=16,0Гц), 2,98 (1H, дд, J=9,2, 14,0Гц), 3,20-3,27 (2H, м), 4,68 (1H, дд, J=4,4, 9,2Гц), 5,52-5,58 (2H, м), 6,65-6,68

(1H, м), 6,73-6,76 (1H, м), 6,78-6,83 (1H, м), 6,93 (2H, д, J=8,6Гц), 7,25 (2H, д, J=8,6Гц), 7,29-7,34 (1H, м)

Приклад 51



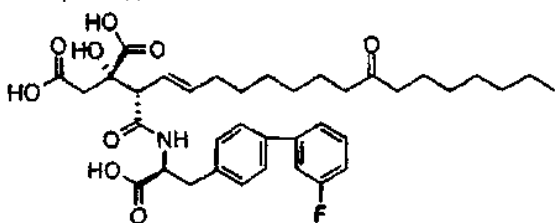
Фізико-хімічні властивості Сполуки 65

Молекулярна вага 669

ESI (РХ/МС позитивний метод) 670 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7,0Гц), 1,10-1,22 (4H, м), 1,22-1,32 (10H, м), 1,38-1,58 (4H, м), 1,87-1,96 (2H, м), 2,32-2,42 (4H, м), 2,64 (1H, д, J=16,0Гц), 2,92 (1H, д, J=16,0Гц), 3,04 (1H, дд, J=9,4, 13,6Гц), 3,22 (1H, д, J=8,0Гц), 3,27-3,30 (1H, м), 4,73 (1H, дд, J=4,6, 9,4Гц), 5,51-5,56 (2H, м), 7,13-7,25 (2H, м), 7,30-7,34 (3H, м), 7,43-7,47 (3H, м)

Приклад 52



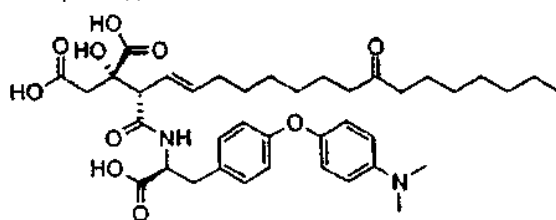
Фізико-хімічні властивості Сполуки 66

Молекулярна вага 669

ESI (РХ/МС позитивний метод) 670 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7,2Гц), 1,08-1,20 (4H, м), 1,20-1,34 (10H, м), 1,40-1,58 (4H, м), 1,85-1,93 (2H, м), 2,32-2,42 (4H, м), 2,61 (1H, д, J=16,4Гц), 2,90 (1H, д, J=16,4Гц), 3,02 (1H, дд, J=9,4, 13,8Гц), 3,20 (1H, д, J=8,0Гц), 3,27-3,30 (1H, м), 4,74 (1H, дд, J=4,8, 9,4Гц), 5,45-5,55 (2H, м), 7,02-7,07 (1H, м), 7,31-7,33 (3H, м), 7,41-7,44 (2H, м), 7,53-7,55 (2H, м)

Приклад 53



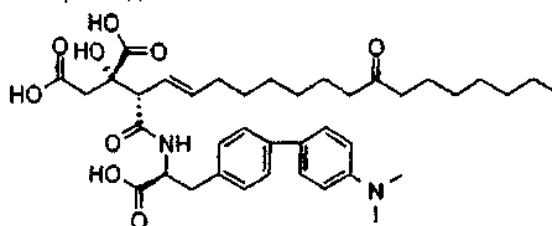
Фізико-хімічні властивості Сполуки 67

Молекулярна вага 710

ESI (РХ/МС позитивний метод) 711 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,8Гц), 1,18-1,37 (14H, м), 1,43-1,58 (4H, м), 1,90-1,99 (2H, м), 2,32-2,42 (4H, м), 2,60 (1H, д, J=16,0Гц), 2,91 (1H, д, J=16,0Гц), 2,95-3,15 (1H, м), 3,20 (6H, с), 3,22-3,30 (2H, м), 4,68 (1H, дд, J=4,4, 9,2Гц), 5,47-5,61 (2H, м), 6,88-6,90 (2H, м), 7,01-7,05 (2H, м), 7,23 (2H, д, J=8,6Гц), 7,33 (2H, д, J=8,6Гц)

Приклад 54



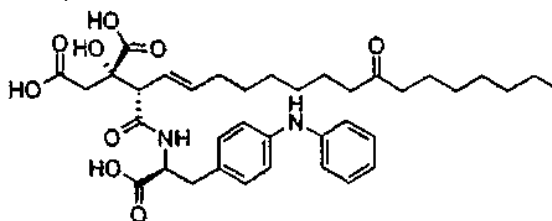
Фізико-хімічні властивості Сполуки 68

Молекулярна вага 694

ESI (РХ/МС позитивний метод) 695 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,8Гц), 1,11-1,20 (4H, м), 1,20-1,35 (10H, м), 1,38-1,58 (4H, м), 1,85-1,94 (2H, м), 2,30-2,42 (4H, м), 2,62 (1H, д, J=16,0Гц), 2,91 (1H, д, J=16,0Гц), 3,00 (1H, дд, J=9,6, 14,0Гц), 3,13 (6H, с), 3,21 (1H, д, J=8,4Гц), 3,26-3,30 (1H, м), 4,73 (1H, дд, J=4,4, 9,6Гц), 5,45-5,56 (2H, м), 7,21 (2H, д, J=8,8H4), 7,28 (2H, д, J=8,2Гц), 7,51 (2H, д, J=8,2Гц), 7,62 (2H, д, J=8,8Гц)

Приклад 55



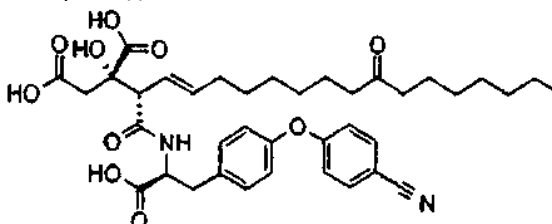
Фізико-хімічні властивості Сполуки 69

Молекулярна вага 666

ESI (РХ/МС позитивний метод) 667 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7,0Гц), 1,12-1,22 (4H, м), 1,22-1,35 (10H, м), 1,40-1,58 (4H, м), 1,90-2,00 (2H, м), 2,31-2,42 (4H, м), 2,65 (1H, д, J=16,4Гц), 2,90-2,95 (2H, м), 3,13-3,16 (1H, м), 3,23 (1H, д, J=8,0Гц), 4,64 (1H, дд, J=4,6, 9,0Гц), 5,52-5,56 (2H, м), 6,78-6,82 (1H, м), 6,97-7,00 (2H, м), 7,02-7,08 (4H, м), 7,16-7,20 (2H, м)

Приклад 56



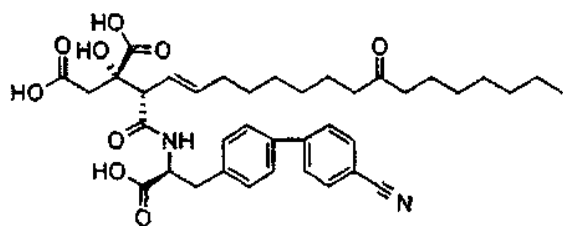
Фізико-хімічні властивості Сполуки 70

Молекулярна вага 692

ESI (РХ/МС позитивний метод) 693 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7,2Гц), 1,16-1,35 (14H, м), 1,44-1,58 (4H, м), 1,87-1,99 (2H, м), 2,34-2,45 (4H, м), 2,60 (1H, д, J=16,0Гц), 2,91 (1H, д, J=16,0Гц), 3,00 (1H, дд, J=9,4, 13,8Гц), 3,21 (1H, д, J=8,8H4), 3,25-3,31 (1H, м), 4,70 (1H, дд, J=4,4, 9,4Гц), 5,51-5,59 (2H, м), 6,99 (2H, д, J=8,8Гц), 7,03 (2H, д, J=8,8H4), 7,30 (2H, д, J=8,8Гц), 7,69 (2H, д, J=8,8Гц)

Приклад 57



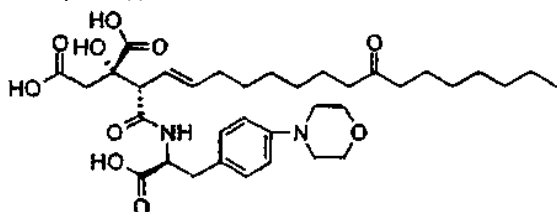
Фізико-хімічні властивості Сполуки 71

Молекулярна вага 676

ESI (РХ/МС позитивний метод) 677 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7,2Гц), 1,08-1,20 (4H, м), 1,20-1,35 (10H, м), 1,40-1,58 (4H, м), 1,84-1,92 (2H, м), 2,32-2,44 (4H, м), 2,56 (1H, д, J=16,0Гц), 2,88 (1H, д, J=16,0Гц), 3,04 (1H, дд, J=9,4, 13,8Гц), 3,18 (1H, д, J=8,4Гц), 3,31-3,34 (1H, м), 4,75 (1H, дд, J=4,8, 9,4Гц), 5,45-5,53 (2H, м), 7,36 (2H, д, J=8,4Гц), 7,60 (2H, д, J=8,4Гц), 7,79-7,81 (4H, м)

Приклад 58



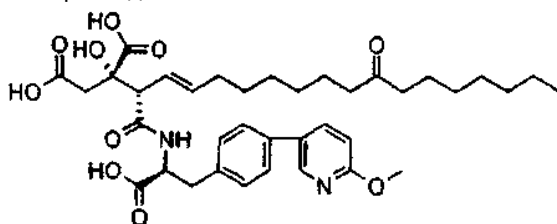
Фізико-хімічні властивості Сполуки 72

Молекулярна вага 660

ESI (РХ/МС позитивний метод) 661 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,8Гц), 1,18-1,39 (14H, м), 1,45-1,51 (4H, м), 1,92-2,06 (2H, м), 2,38-2,49 (4H, м), 2,53 (1H, д, J=16,0Гц), 2,86 (1H, д, J=16,0Гц), 2,94 (1H, дд, J=8,8, 14,0Гц), 3,17-3,23 (6H, м), 3,85-3,87 (4H, м), 4,65 (1H, дд, J=4,6, 8,8Гц), 5,49-5,62 (2H, м), 7,02 (2H, д, J=8,8Гц), 7,20 (2H, д, J=8,8Гц)

Приклад 59



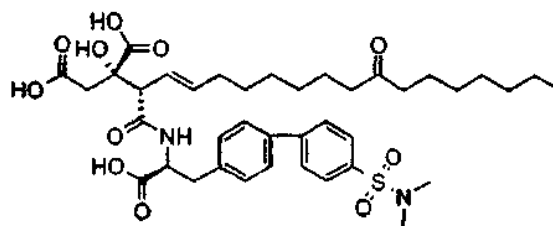
Фізико-хімічні властивості Сполуки 73

Молекулярна вага 682

ESI (РХ/МС позитивний метод) 683 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,8Гц), 1,12-1,20 (4H, м), 1,20-1,38 (10H, м), 1,42-1,58 (4H, м), 1,86-1,95 (2H, м), 2,32-2,43 (4H, м), 2,58 (1H, д, J=16,0Гц), 2,89 (1H, д, J=16,0Гц), 3,02 (1H, дд, J=9,2, 14,4Гц), 3,19 (1H, д, J=8,0Гц), 3,27-3,31 (1H, м), 3,94 (3H, с), 4,74 (1H, дд, J=4,8, 9,2Гц), 5,46-5,56 (2H, м), 6,87 (1H, д, J=8,6Гц), 7,32 (2H, д, J=8,2Гц), 7,49 (2H, д, J=8,2Гц), 7,92 (1H, дд, J=2,4, 8,6Гц), 8,34 (1H, д, J=2,4Гц)

Приклад 60



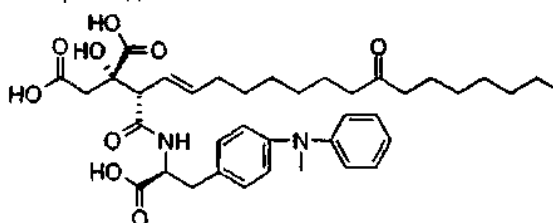
Фізико-хімічні властивості Сполуки 74

Молекулярна вага 758

ESI (РХ/МС позитивний метод) 759 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,8Гц), 1,10-1,20 (4H, м), 1,20-1,35 (10H, м), 1,38-1,58 (4H, м), 1,83-1,92 (2H, м), 2,32-2,42 (4H, м), 2,59 (1H, д, J=16,0Гц), 2,71 (6H, с), 2,89 (1H, д, J=16,0Гц), 3,04 (1H, дд, J=9,2, 13,8Гц), 3,19 (1H, д, J=8,0Гц), 3,30-3,35 (1H, м), 4,76 (1H, дд, J=4,4, 9,2Гц), 5,49-5,53 (2H, м), 7,37 (2H, д, J=7,6Гц), 7,62 (2H, д, J=7,6Гц), 7,82-7,87 (4H, м)

Приклад 61



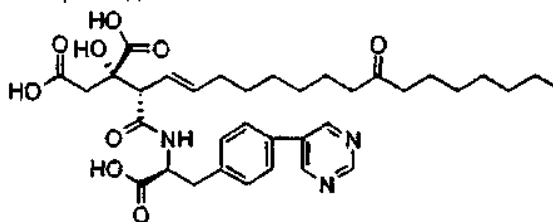
Фізико-хімічні властивості Сполуки 75

Молекулярна вага 680

ESI (РХ/МС позитивний метод) 681 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,88 (3H, т, J=5,6Гц), 1,14-1,37 (14H, м), 1,42-1,58 (4H, м), 1,88-1,99 (2H, м), 2,31-2,42 (4H, м), 2,62 (1H, д, J=16,0Гц), 2,89-2,96 (2H, м), 3,14-3,23 (2H, м), 3,25 (3H, с), 4,65 (1H, дд, J=4,6, 9,0Гц), 5,48-5,67 (2H, м), 6,89-6,97 (3H, м), 6,92-6,97 (2H, м), 6,97-7,10 (2H, м), 7,11-7,25 (2H, м)

Приклад 62



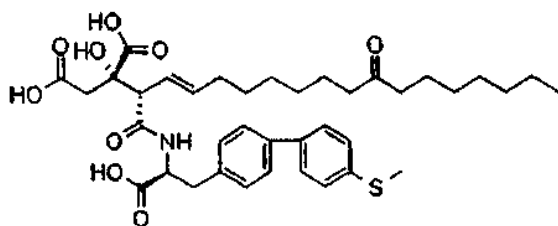
Фізико-хімічні властивості Сполуки 76

Молекулярна вага 653

ESI (РХ/МС позитивний метод) 654 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7,0Гц), 1,12-1,22 (4H, м), 1,22-1,38 (10H, м), 1,42-1,56 (4H, м), 1,88-1,97 (2H, м), 2,32-2,43 (4H, м), 2,50 (1H, д, J=16,0Гц), 2,85 (1H, д, J=16,0Гц), 3,06 (1H, дд, J=9,6, 14,2Гц), 3,18 (1H, д, J=8,4Гц), 3,31-3,37 (1H, м), 4,77 (1H, дд, J=4,6, 9,6Гц), 5,47-5,59 (2H, м), 7,43 (2H, д, J=8,4Гц), 7,64 (2H, д, J=8,4Гц), 9,04 (2H, с), 9,11 (1H, с)

Приклад 63



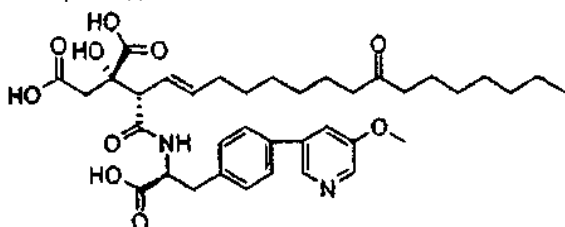
Фізико-хімічні властивості Сполуки 77

Молекулярна вага 697

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 698 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,88 (3H, т, J=7,0Гц), 1,07-1,18 (4H, м), 1,18-1,34 (10H, м), 1,34-1,58 (4H, м), 1,82-1,92 (2H, м), 2,29-2,42 (4H, м), 2,50 (3H, с), 2,62 (1H, д, J=16,0Гц), 2,91 (1H, д, J=16,0Гц), 3,00 (1H, дд, J=9,6, 14,2Гц), 3,21 (1H, д, J=7,6Гц), 3,26-3,31 (1H, м), 4,73 (1H, дд, J=4,8, 9,6Гц), 5,44-5,53 (2H, м), 7,27-7,32 (4H, м), 7,50-7,54 (4H, м)

Приклад 64



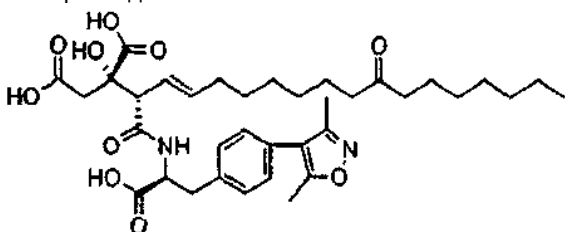
Фізико-хімічні властивості Сполуки 78

Молекулярна вага 682

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 683 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,8Гц), 1,12-1,21 (4H, м), 1,21-1,37 (10H, м), 1,41-1,58 (4H, м), 1,86-1,96 (2H, м), 2,32-2,43 (4H, м), 2,52 (1H, д, J=16,4Гц), 2,86 (1H, д, J=16,4Гц), 3,05 (1H, дд, J=9,3, 13,9Гц), 3,17 (1H, д, J=8,3Гц), 3,32-3,36 (1H, м), 3,99 (3H, с), 4,76 (1H, дд, J=4,9, 9,3Гц), 5,46-5,57 (2H, м), 7,40 (2H, д, J=8,3Гц), 7,62 (2H, д, J=8,3Гц), 7,81-7,82 (1H, м), 8,28-8,29 (1H, м), 8,46 (1H, с)

Приклад 65



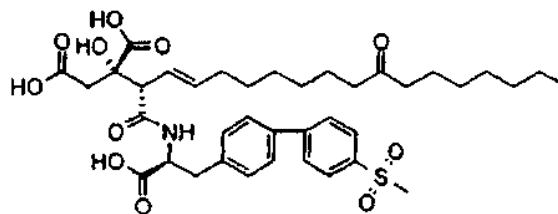
Фізико-хімічні властивості Сполуки 79

Молекулярна вага 670

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 671 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,8Гц), 1,15-1,36 (14H, м), 1,41-1,58 (4H, м), 1,87-1,98 (2H, м), 2,23 (3H, с), 2,33-2,45 (7H, м), 2,58 (1H, д, J=16,0Гц), 2,88 (1H, д, J=16,0Гц), 3,03 (1H, дд, J=9,2, 14,0Гц), 3,21 (1H, д, J=8,4Гц), 3,30-3,34 (1H, м), 4,73 (1H, дд, J=4,4, 9,2Гц), 5,49-5,60 (2H, м), 7,24 (1H, д, J=8,4Гц), 7,34 (2H, д, J=8,4Гц)

Приклад 66



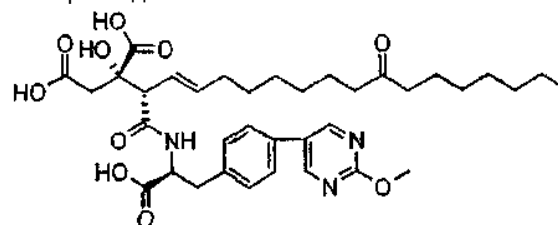
Фізико-хімічні властивості Сполуки 80

Молекулярна вага 729

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 730 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,8Гц), 1,10-1,19 (4H, м), 1,19-1,33 (10H, м), 1,34-1,58 (4H, м), 1,85-1,93 (2H, м), 2,31-2,42 (4H, м), 2,59 (1H, д, J=16,6Гц), 2,88 (1H, д, J=16,6Гц), 3,04 (1H, дд, J=9,6, 14,0Гц), 3,14 (3H, с), 3,20 (1H, д, J=7,6Гц), 3,31-3,35 (1H, м), 4,76 (1H, дд, J=4,4, 9,6Гц), 5,45-5,56 (2H, м), 7,37 (2H, д, J=8,2Гц), 7,62 (2H, д, J=8,2Гц), 7,86 (2H, д, J=8,6Гц), 8,00 (2H, д, J=8,6Гц)

Приклад 67



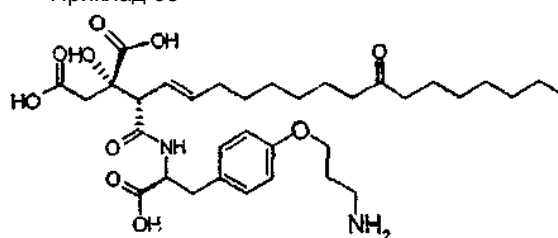
Фізико-хімічні властивості Сполуки 81

Молекулярна вага 683

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 684 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7,2Гц), 1,08-1,20 (4H, м), 1,20-1,36 (10H, м), 1,39-1,58 (4H, м), 1,87-1,95 (2H, м), 2,32-2,45 (4H, м), 2,53 (1H, д, J=16,4Гц), 2,86 (1H, д, J=16,4Гц), 3,03 (1H, дд, J=9,6, 14,2Гц), 3,19 (1H, д, J=8,0Гц), 3,31-3,34 (1H, м), 4,04 (3H, с), 4,75 (1H, дд, J=4,6, 9,6Гц), 5,46-5,56 (2H, м), 7,37 (2H, д, J=8,4Гц), 7,55 (2H, д, J=8,4Гц), 8,79 (2H, с)

Приклад 68



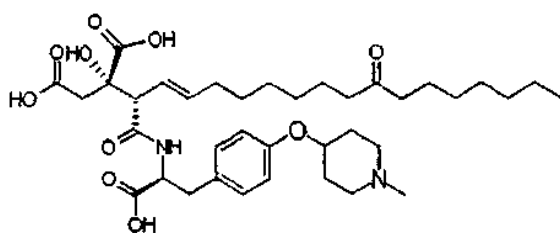
Фізико-хімічні властивості Сполуки 82

Молекулярна вага 648

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 649 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,5Гц), 1,20-1,40 (14H, м), 1,48-1,58 (4H, м), 1,93-2,02 (2H, м), 2,05-2,16 (2H, м), 2,25 (1H, д, J=16,0Гц), 2,43 (4H, т, J=7,5Гц), 2,71 (1H, д, J=16,0Гц), 2,90 (1H, дд, J=14,0, 9,5Гц), 3,10-3,25 (4H, м), 4,08 (2H, т, J=5,5Гц), 4,62 (1H, дд, J=9,5, 4,5Гц), 5,47-5,64 (2H, м), 6,84 (2H, д, J=8,5Гц), 7,16 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 69



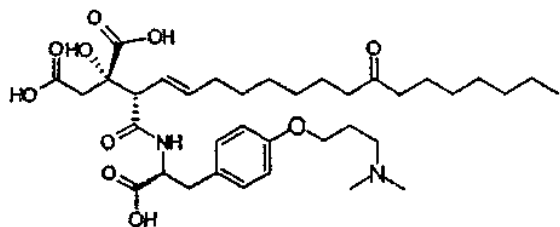
Фізико-хімічні властивості Сполуки 83

Молекулярна вага 688

ESI (РХ/МС позитивний метод) 689 (M+H⁺)

¹Н-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,5Гц), 1,21-1,40 (14H, м), 1,47-1,58 (4H, м), 1,94-2,03 (2H, м), 2,00-2,30 (4H, м), 2,43 (4H, т, J=7,5Гц), 2,49 (1H, д, J=16,0Гц), 2,81 (1H, д, J=16,0Гц), 2,89 (3H, с), 2,93 (1H, дд, J=14,0, 9,0Гц), 3,17 (1H, д, J=8,0Гц), 3,19 (1H, дд, J=14,0, 5,0Гц), 3,27-3,44 (4H, м), 4,60-4,67 (1H, м), 4,63 (1H, дд, J=9,0, 5,0Гц), 5,47-5,65 (2H, м), 6,90 (2H, д, J=8,5Гц), 7,18 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 70



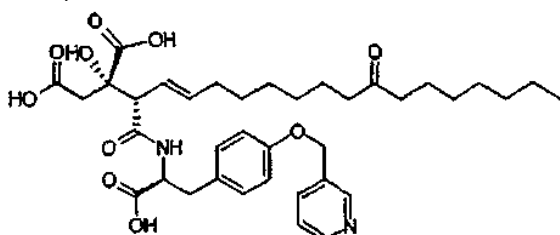
Фізико-хімічні властивості Сполуки 84

Молекулярна вага 676

ESI (РХ/МС позитивний метод) 677 (M+H⁺)

¹Н-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,5Гц), 1,21-1,38 (16H, м), 1,47-1,58 (4H, м), 1,94-2,03 (2H, м), 2,15-2,25 (2H, м), 2,22 (1H, д, J=16,0Гц), 2,43 (4H, т, J=7,5Гц), 2,71 (1H, д, J=16,0Гц), 2,89 (1H, дд, J=14,0, 9,5Гц), 2,90 (6H, с), 3,10 (1H, д, J=8,0Гц), 3,22 (1H, дд, J=14,0, 4,5Гц), 4,08 (2H, т, J=5,5Гц), 4,63 (1H, дд, J=9,5, 4,5Гц), 5,47-5,64 (2H, м), 6,83 (2H, д, J=8,5Гц), 7,16 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 71



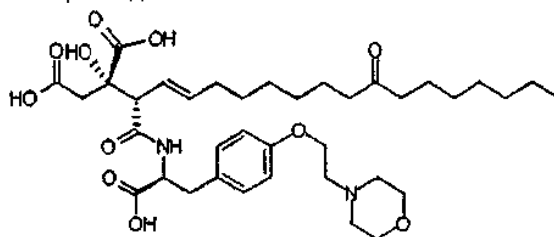
Фізико-хімічні властивості Сполуки 85

Молекулярна вага 682

ESI (РХ/МС позитивний метод) 683 (M+H⁺)

¹Н-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,5Гц), 1,19-1,36 (14H, м), 1,43-1,57 (4H, м), 1,93-2,02 (2H, м), 2,37-2,44 (4H, м), 2,53 (1H, д, J=16,0Гц), 2,87 (1H, д, J=16,0Гц), 2,92 (1H, дд, J=14,0, 9,0Гц), 3,18 (1H, д, J=8,0Гц), 3,19 (1H, дд, J=14,0, 4,5Гц), 4,66 (1H, дд, J=9,0, 4,5Гц), 5,17 (2H, с), 5,45-5,62 (2H, м), 6,93 (2H, д, J=8,5Гц), 7,17 (2H, д, J=8,5Гц), 7,63 (1H, шт, J=8,0Гц), 8,13 (1H, ш д, J=8,0Гц), 8,58 (1H, ш с), 8,70 (1H, ш с)

Приклад 72



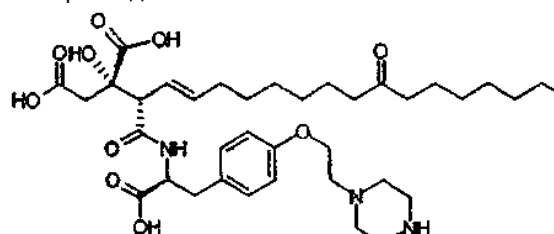
Фізико-хімічні властивості Сполуки 86

Молекулярна вага 704

ESI (РХ/МС позитивний метод) 705 (M+H⁺)

¹Н-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7,0Гц), 1,21-1,39 (14H, м), 1,47-1,58 (4H, м), 1,95-2,03 (2H, м), 2,40-2,46 (4H, м), 2,58 (1H, д, J=15,5Гц), 2,89 (1H, дд, J=14,0, 10,0Гц), 3,03 (1H, д, J=7,0Гц), 3,10-3,48 (8H, м), 3,86-3,92 (4H, м), 4,29-4,39 (2H, м), 4,63 (1H, дд, J=10,0, 4,0Гц), 5,49-5,66 (2H, м), 6,87 (2H, д, J=8,5Гц), 7,19 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 73



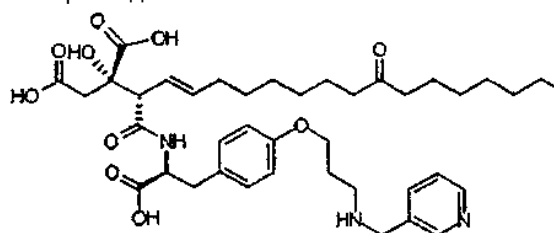
Фізико-хімічні властивості Сполуки 87

Молекулярна вага 703

ESI (РХ/МС позитивний метод) 704 (M+H⁺)

¹Н-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,5Гц), 1,22-1,39 (14H, м), 1,47-1,59 (4H, м), 1,95-2,02 (2H, м), 2,34 (1H, д, J=16,0Гц), 2,43 (4H, т, J=7,5Гц), 2,73 (1H, д, J=16,0Гц), 2,86-2,96 (7H, м), 3,12 (1H, д, J=8,0Гц), 3,16-3,22 (5H, м), 4,13 (2H, т, J=5,0Гц), 4,61 (1H, дд, J=9,0, 5,0Гц), 5,47-5,65 (2H, м), 6,83 (2H, д, J=8,5Гц), 7,16 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 74



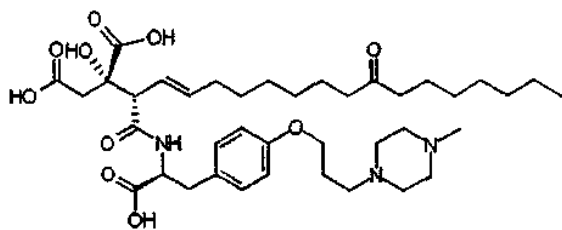
Фізико-хімічні властивості Сполуки 88

Молекулярна вага 739

ESI (РХ/МС позитивний метод) 740 (M+H⁺)

¹Н-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,5Гц), 1,18-1,38 (16H, м), 1,46-1,58 (4H, м), 1,92-2,02 (2H, м), 2,10-2,24 (2H, м), 2,43 (4H, т, J=7,5Гц), 2,67 (1H, д, J=16,0Гц), 2,89 (1H, дд, J=14,0, 9,5Гц), 3,06-3,11 (1H, м), 3,21-3,30 (2H, м), 4,09 (2H, ш т, J=5,0Гц), 4,30 (2H, с), 4,62 (1H, дд, J=9,5, 4,5Гц), 5,47-5,62 (2H, м), 6,82 (2H, д, J=8,5Гц), 7,15 (2H, д, J=8,5Гц), 7,48-7,56 (1H, м), 7,99 (1H, ш д, J=7,5Гц), 8,61 (1H, ш с), 8,66 (1H, ш с)

Приклад 75



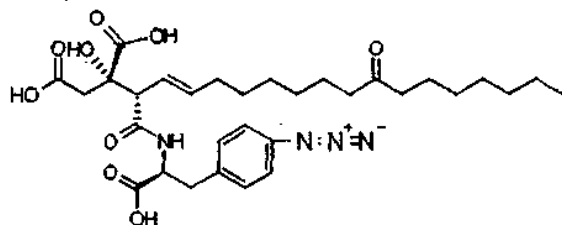
Фізико-хімічні властивості Сполуки 89

Молекулярна вага 731

ESI (PX/МС позитивний метод) 732 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,5Гц), 1,20-1,40 (14H, м), 1,48-1,60 (4H, м), 1,92-2,09 (4H, м), 2,43 (4H, т, J=7,5Гц), 2,77 (3H, с), 2,83-2,98 (8H, м), 3,11-3,26 (7H, м), 4,04 (2H, ш т, J=5,5Гц), 4,63 (1H, дд, J=9,0, 4,5Гц), 5,43-5,63 (2H, м), 6,81 (2H, д, J=8,5Гц), 7,13 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 76



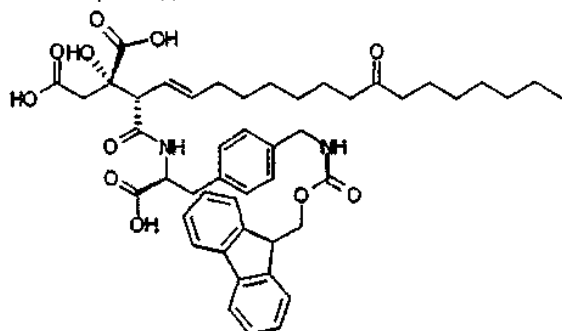
Фізико-хімічні властивості Сполуки 90

Молекулярна вага 616

ESI (PX/МС позитивний метод) 617 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,5Гц), 1,20-1,40 (14H, м), 1,48-1,59 (4H, м), 1,90-2,00 (2H, м), 2,43 (4H, т, J=7,5Гц), 2,50 (1H, д, J=16,0Гц), 2,87 (1H, д, J=16,0Гц), 2,95 (1H, дд, J=14,0, 9,5Гц), 3,17 (1H, д, J=8,0Гц), 3,24 (1H, дд, J=14,0, 4,5Гц), 4,68 (1H, дд, J=9,5, 4,5Гц), 5,44-5,60 (2H, м), 6,95 (2H, д, J=8,5Гц), 7,25 (2H, д, J=8,5Гц)

73 Приклад 77



Фізико-хімічні властивості Сполуки 91

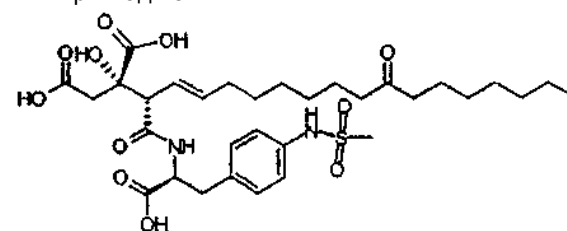
Молекулярна вага 826

ESI (PX/МС позитивний метод) 827 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,88 (3H, т, J=6,5Гц), 1,15-1,35 (14H, м), 1,40-1,55 (4H, м), 1,85-2,00 (2H, м), 2,34-2,40 (4H, м), 2,53 (1H, д, J=16,0Гц), 2,87 (1H, д, J=16,0Гц), 2,98 (1H, дд, J=14,0, 9,0Гц), 3,20 (1H, д, J=8,0Гц), 3,21 (1H, дд, J=14,0, 4,5Гц), 4,18-4,26 (3H, м), 4,36 (2H, д, J=6,5Гц), 4,67 (1H, дд, J=9,0, 4,5Гц), 5,45-5,63 (2H, м), 7,17 (4H, с), 7,30 (2H, т, J=7,5Гц), 7,39

(2H, т, J=7,5Гц), 7,65 (2H, д, J=7,5Гц), 7,79 (2H, д, J=7,5Гц)

Приклад 78



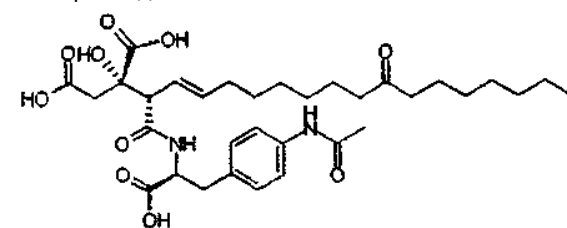
Фізико-хімічні властивості Сполуки 92

Молекулярна вага 668

ESI (PX/МС позитивний метод) 669 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,5Гц), 1,19-1,39 (14H, м), 1,48-1,58 (4H, м), 1,93-2,04 (2H, м), 2,44 (4H, т, J=7,5Гц), 2,61 (1H, д, J=16,0Гц), 2,90 (1H, д, J=16,0Гц), 2,91 (3H, с), 2,96 (1H, дд, J=14,5, 9,0Гц), 3,17-3,24 (2H, м), 4,66 (1H, дд, J=9,0, 4,5Гц), 5,46-5,64 (2H, м), 7,15 (2H, д, J=8,5Гц), 7,20 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 79



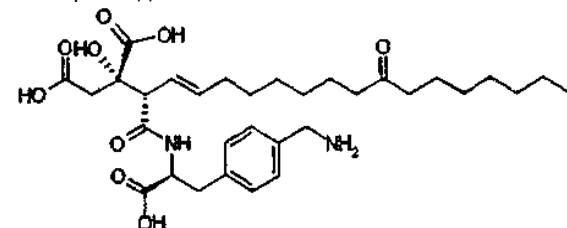
Фізико-хімічні властивості Сполуки 93

Молекулярна вага 632

ESI (PX/МС позитивний метод) 633 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,5Гц), 1,20-1,40 (14H, м), 1,45-1,58 (4H, м), 1,90-2,00 (2H, м), 2,10 (3H, с), 2,43 (4H, т, J=7,5Гц), 2,59 (1H, д, J=16,0Гц), 2,90 (1H, д, J=16,0Гц), 2,95 (1H, дд, J=14,0, 9,0Гц), 3,15-3,22 (2H, м), 4,66 (1H, дд, J=9,0, 4,5Гц), 5,45-5,60 (2H, м), 7,15 (2H, д, J=8,5Гц), 7,46 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 80



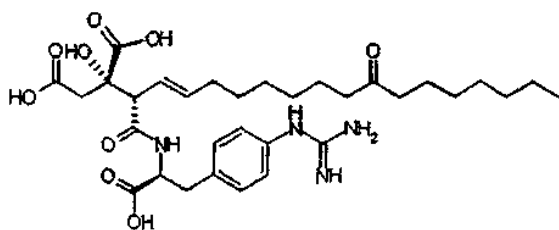
Фізико-хімічні властивості Сполуки 94

Молекулярна вага 604

ESI (PX/МС позитивний метод) 605 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7,0Гц), 1,20-1,40 (14H, м), 1,48-1,59 (4H, м), 1,93-2,02 (2H, м), 2,40-2,46 (4H, м), 2,55 (1H, д, J=16,5Гц), 2,94-3,05 (2H, м), 3,10-3,16 (2H, м), 4,04 (2H, с), 4,70 (1H, дд, J=9,5, 4,5Гц), 5,50-5,65 (2H, м), 7,33 (4H, с)

Приклад 81



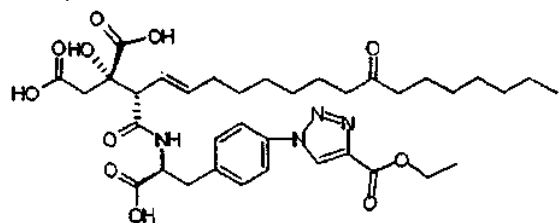
Фізико-хімічні властивості Сполуки 95

Молекулярна вага 632

ESI (PX/МС позитивний метод) 633 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,90 (3H, т, J=6,5Гц), 1,20-1,40 (14H, м), 1,48-1,59 (4H, м), 1,96-2,04 (2H, м), 2,44 (4H, т, J=7,5Гц), 2,55 (1H, д, J=16,0Гц), 2,87 (1H, д, J=16,0Гц), 3,00 (1H, дд, J=13,5, 9,0Гц), 3,16-3,30 (2H, м), 4,68 (1H, дд, J=9,0, 4,5Гц), 5,48-5,68 (2H, м), 7,18 (2H, д, J=8,0Гц), 7,34 (2H, д, J=8,0Гц)

Приклад 82



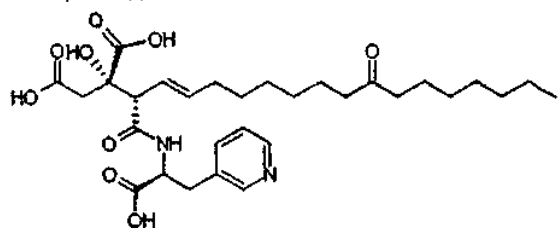
Фізико-хімічні властивості Сполуки 96

Молекулярна вага 714

ESI (PX/МС позитивний метод) 715 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,5Гц), 1,15-1,33 (14H, м), 1,41 (3H, т, J=7,0Гц), 1,46-1,56 (4H, м), 1,85-1,95 (2H, м), 2,37-2,46 (4H, м), 2,52 (1H, д, J=16,0Гц), 2,88 (1H, д, J=16,0Гц), 3,08 (1H, дд, J=14,0, 9,5Гц), 3,17 (1H, д, J=8,0Гц), 3,38 (1H, дд, J=14,0, 4,5Гц), 4,42 (2H, к, J=7,0Гц), 4,79 (1H, дд, J=9,5, 4,5Гц), 5,42-5,60 (2H, м), 7,47 (2H, д, J=8,5Гц), 7,82 (2H, д, J=8,5Гц), 9,09 (1H, с)

Приклад 83



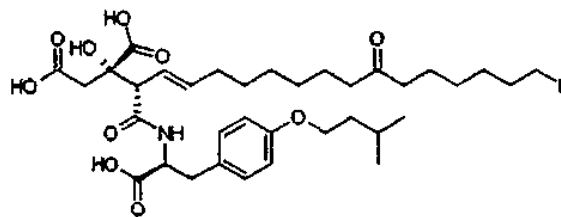
Фізико-хімічні властивості Сполуки 97

Молекулярна вага 576

ESI (PX/МС позитивний метод) 577 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7,0Гц), 1,20-1,40 (14H, м), 1,45-1,58 (4H, м), 1,93-2,03 (2H, м), 2,41-2,46 (4H, м), 2,51 (1H, д, J=16,0Гц), 2,89 (1H, д, J=16,0Гц), 3,13 (1H, дд, J=14,0, 9,5Гц), 3,18 (1H, д, J=8,0Гц), 3,39 (1H, дд, J=14,0, 5,0Гц), 4,78 (1H, дд, J=9,5, 5,0Гц), 5,46-5,64 (2H, м), 7,61 (1H, дд, J=8,0, 5,5Гц), 8,06 (1H, д, J=8,0Гц), 8,52 (1H, д, J=5,5Гц), 8,57 (1H, с)

Приклад 84



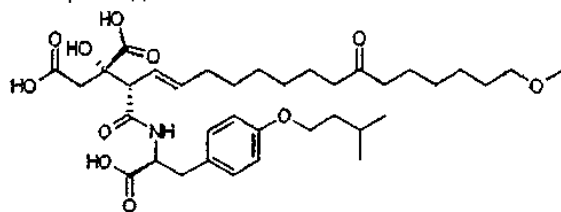
Фізико-хімічні властивості Сполуки 98

Молекулярна вага 665

PX-МС (ESI, позитивний метод) 666 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,96 (6H, д, J=7,0Гц), 1,22-1,46 (10H, м), 1,48-1,75 (8H, м), 1,75-1,90 (1H, м), 1,93-2,00 (2H, м), 2,40-2,48 (4H, м), 2,58 (1H, д, J=16,0Гц), 2,89 (1H, д, J=16,0Гц), 2,90 (1H, дд, J=14,0, 9,0Гц), 3,15 (1H, дд, J=14,0, 5,0Гц), 3,19 (1H, д, J=8,0Гц), 3,95 (2H, т, J=6,5Гц), 4,40 (2H, дт, J=47,5, 6,0Гц), 4,63 (1H, дд, J=9,0, 5,0Гц), 5,45-5,61 (2H, м), 6,79 (2H, д, J=8,5Гц), 7,11 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 85



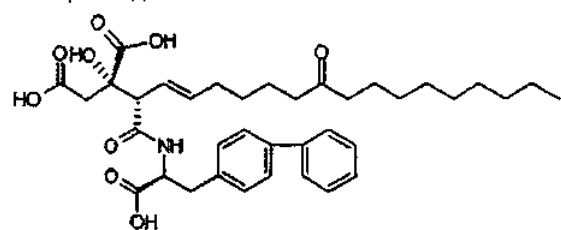
Фізико-хімічні властивості Сполуки 99

Молекулярна вага 677

PX-МС (ESI, позитивний метод) 678 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,96 (6H, д, J=6,3Гц), 1,26-1,38 (10H, м), 1,45-1,59 (6H, м), 1,64 (2H, к, J=6,8Гц), 1,78-1,88 (1H, м), 1,94-1,98 (2H, м), 2,41-2,46 (4H, м), 2,58 (1H, д, J=16,0Гц), 2,89 (1H, д, J=16,0Гц), 2,88-2,93 (1H, м), 3,16 (1H, дд, J=14,0, 4,9Гц), 3,19 (1H, д, J=8,3Гц), 3,31 (3H, с), 3,34 (2H, т, J=6,3Гц), 3,95 (2H, т, J=6,3Гц), 4,62-4,67 (1H, м), 5,47-5,59 (2H, м), 6,79 (2H, д, J=8,8Гц), 7,10 (2H, д, J=8,8Гц)

Приклад 86



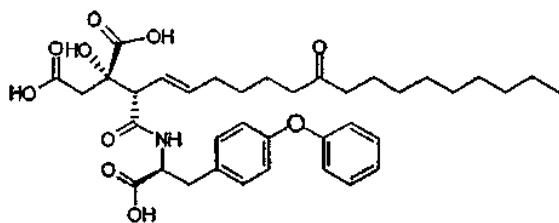
Фізико-хімічні властивості Сполуки 100

Молекулярна вага 651

ESI (PX/МС позитивний метод) 652 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=7,0Гц), 1,19-1,41 (14H, м), 1,43-1,54 (4H, м), 1,85-1,96 (2H, м), 2,30-2,39 (4H, м), 2,64 (1H, д, J=16,0Гц), 2,90 (1H, д, J=16,0Гц), 2,97-3,04 (1H, м), 3,19-3,26 (2H, м), 4,70-4,78 (1H, м), 5,44-5,59 (2H, м), 7,28-7,32 (3H, м), 7,42 (2H, т, J=7,5Гц), 7,52-7,61 (4H, м)

Приклад 87



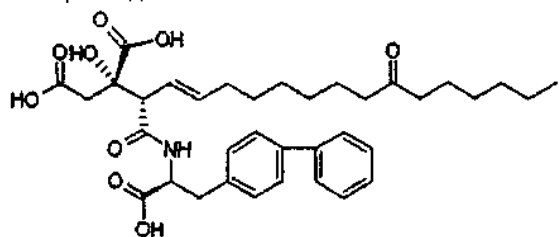
Фізико-хімічні властивості Сполуки 101

Молекулярна вага 667

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 668 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,5Гц), 1,19-1,37 (14H, м), 1,44-1,56 (4H, м), 1,91-1,98 (2H, м), 2,36-2,43 (4H, м), 2,62 (1H, д, J=16,0Гц), 2,92 (1H, д, J=16,0Гц), 2,96 (1H, дд, J=14,0, 9,5Гц), 3,19-3,26 (2H, м), 4,74 (1H, дд, J=9,5, 5,0Гц), 5,45-5,61 (2H, м), 6,87 (2H, д, J=8,5Гц), 6,95 (2H, д, J=7,5Гц), 7,08 (1H, т, J=7,5Гц), 7,20 (2H, д, J=8,5Гц), 7,33 (2H, т, J=7,5Гц)

Приклад 88



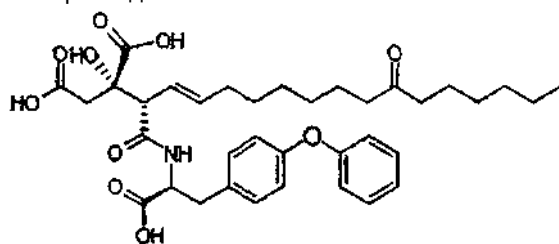
Фізико-хімічні властивості Сполуки 102

Молекулярна вага 637

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 638 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,90 (3H, т, J=6,5Гц), 1,15-1,35 (12H, м), 1,43-1,57 (4H, м), 1,87-1,95 (2H, м), 2,27-2,47 (4H, м), 2,62 (1H, д, J=16,0Гц), 2,91 (1H, д, J=16,0Гц), 3,02 (1H, дд, J=14,0, 9,0Гц), 3,21 (1H, д, J=8,0Гц), 3,28 (1H, дд, J=14,0, 4,5Гц), 4,73 (1H, дд, J=9,0, 4,5Гц), 5,44-5,60 (2H, м), 7,27-7,33 (3H, м), 7,41 (2H, т, J=7,5Гц), 7,51-7,60 (4H, м)

Приклад 89



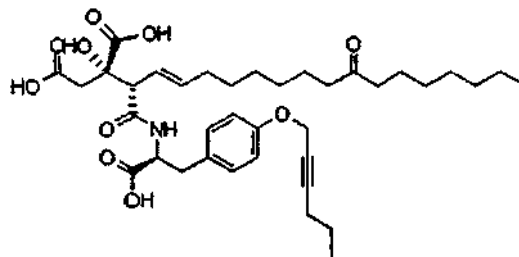
Фізико-хімічні властивості Сполуки 103

Молекулярна вага 653

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 654 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,89 (3H, т, J=6,5Гц), 1,14-1,37 (12H, м), 1,44-1,57 (4H, м), 1,91-2,00 (2H, м), 2,37-2,44 (4H, м), 2,62 (1H, д, J=16,0Гц), 2,92 (1H, д, J=16,0Гц), 2,96 (1H, дд, J=14,0, 9,0Гц), 3,22 (1H, д, J=8,5Гц), 3,22 (1H, дд, J=14,0, 4,5Гц), 4,67 (1H, дд, J=9,0, 4,5Гц), 5,46-5,64 (2H, м), 6,87 (2H, д, J=8,5Гц), 6,94 (2H, д, J=7,5Гц), 7,08 (1H, т, J=7,5Гц), 7,20 (2H, д, J=8,5Гц), 7,33 (2H, т, J=7,5Гц)

Приклад 90



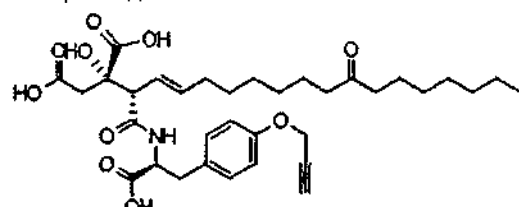
Фізико-хімічні властивості Сполуки 104

Молекулярна вага 671

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 672 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,90 (3H, т, J=6,5Гц), 0,96 (3H, т, J=7,5Гц), 1,22-1,37 (14H, м), 1,44-1,59 (6H, м), 1,93-2,03 (2H, м), 2,15-2,22 (2H, м), 2,44 (4H, т, J=7,5Гц), 2,57 (1H, д, J=16,0Гц), 2,89 (1H, д, J=16,0Гц), 2,93 (1H, дд, J=14,0, 9,0Гц), 3,17-3,20 (1H, м), 3,20 (1H, д, J=7,5Гц), 4,61-4,66 (3H, м), 5,46-5,62 (2H, м), 6,86 (2H, д, J=8,5Гц), 7,13 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 91



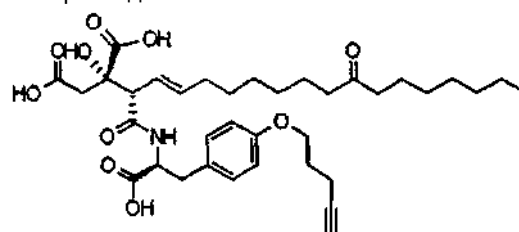
Фізико-хімічні властивості Сполуки 105

Молекулярна вага 629

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 630 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,90 (3H, т, J=6,5Гц), 1,20-1,40 (14H, м), 1,48-1,59 (4H, м), 1,93-2,03 (2H, м), 2,44 (4H, т, J=7,5Гц), 2,56 (1H, д, J=16,0Гц), 2,89 (1H, д, J=16,0Гц), 2,90-2,97 (2H, м), 3,18 (1H, дд, J=14,0, 4,5Гц), 3,19 (1H, д, J=8,0Гц), 4,64 (1H, дд, J=9,0, 4,5Гц), 4,67 (2H, д, J=2,5Гц), 5,46-5,62 (2H, м), 6,87 (2H, д, J=8,5Гц), 7,14 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 92



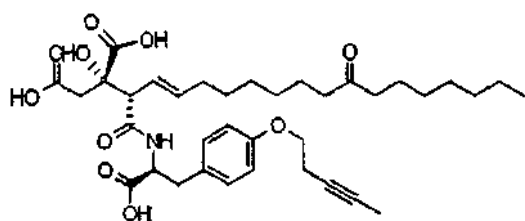
Фізико-хімічні властивості Сполуки 106

Молекулярна вага 657

ЕСІ (РХ/МС позитивний метод) 658 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,90 (3H, т, J=6,5Гц), 1,20-1,40 (14H, м), 1,46-1,59 (4H, м), 1,89-1,99 (4H, м), 2,24 (1H, т, J=2,5Гц), 2,33-2,46 (6H, м), 2,58 (1H, д, J=16,0Гц), 2,89 (1H, д, J=16,0Гц), 2,93 (1H, дд, J=14,0, 9,0Гц), 3,13-3,22 (2H, м), 4,02 (2H, т, J=6,0Гц), 4,64 (1H, дд, J=9,0, 4,5Гц), 5,45-5,61 (2H, м), 6,81 (2H, д, J=8,5Гц), 7,12 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 93



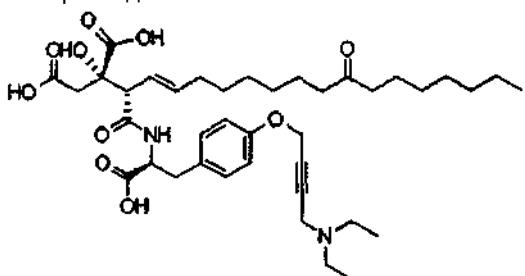
Фізико-хімічні властивості Сполуки 107

Молекулярна вага 657

ESI (PX/МС позитивний метод) 658 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,90 (3H, т, J=6,5Гц), 1,20-1,39 (14H, м), 1,46-1,59 (4H, м), 1,75 (3H, т, J=2,5Гц), 1,90-2,00 (2H, м), 2,39-2,48 (4H, м), 2,50-2,60 (3H, м), 2,85-2,95 (2H, м), 3,16 (1H, дд, J=14,0, 4,5Гц), 3,18-3,22 (1H, м), 3,97 (2H, т, J=7,0Гц), 4,63 (1H, дд, J=9,0, 4,5Гц), 5,45-5,61 (2H, м), 6,80 (2H, д, J=8,5Гц), 7,12 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 94



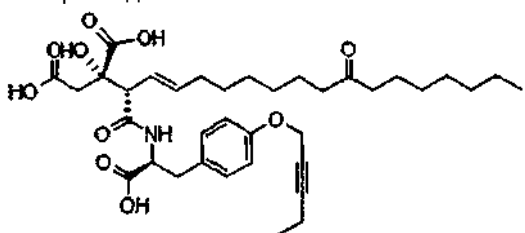
Фізико-хімічні властивості Сполуки 108

Молекулярна вага 714

ESI (PX/МС позитивний метод) 715 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,90 (3H, т, J=7,0Гц), 1,26-1,38 (20H, м), 1,50-1,57 (4H, м), 1,94-2,03 (2H, м), 2,44 (4H, т, J=7,5Гц), 2,55 (1H, д, J=16,0Гц), 2,87 (1H, д, J=16,0Гц), 2,92 (1H, дд, J=14,0, 9,0Гц), 3,17-3,20 (2H, м), 3,21 (4H, к, J=7,5Гц), 4,15 (2H, т, J=2,0Гц), 4,65 (1H, дд, J=9,0, 4,5Гц), 4,84 (2H, т, J=2,0Гц), 5,48 (1H, дд, J=15,0, 9,0Гц), 5,59 (1H, дт, J=15,0, 6,5Гц), 6,90 (2H, д, J=8,5Гц), 7,18 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 95



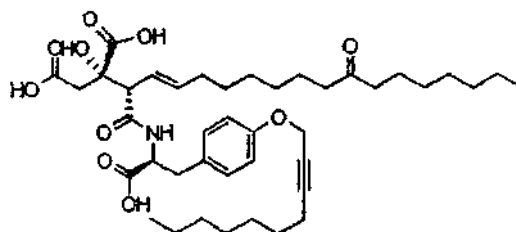
Фізико-хімічні властивості Сполуки 109

Молекулярна вага 657

ESI (PX/МС позитивний метод) 658 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,90 (3H, т, J=6,5Гц), 1,11 (3H, т, J=7,5Гц), 1,20-1,38 (14H, м), 1,48-1,59 (4H, м), 1,93-2,01 (2H, м), 2,16-2,26 (2H, м), 2,44 (4H, т, J=7,0Гц), 2,58 (1H, д, J=16,0Гц), 2,89 (1H, д, J=16,0Гц), 2,92 (1H, дд, J=14,0, 9,0Гц), 3,17 (1H, дд, J=14,0, 4,5Гц), 3,20 (1H, д, J=8,0Гц), 4,62 (2H, т, J=2,0Гц), 4,63-4,66 (1H, м), 5,45-5,62 (2H, м), 6,85 (2H, д, J=8,5Гц), 7,13 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 96



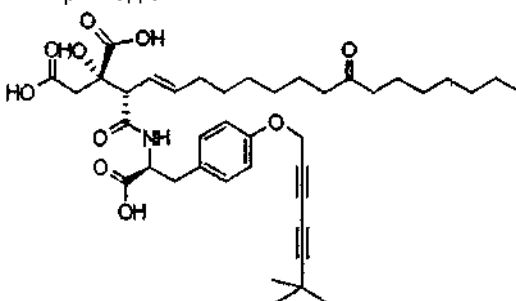
Фізико-хімічні властивості Сполуки 110

Молекулярна вага 727

ESI (PX/МС позитивний метод) 728 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,90 (6H, т, J=6,5Гц), 1,20-1,59 (28H, м), 1,93-2,01 (2H, м), 2,17-2,23 (2H, м), 2,44 (4H, т, J=7,0Гц), 2,64 (1H, д, J=16,5Гц), 2,89 (1H, д, J=16,5Гц), 2,92 (1H, дд, J=14,0, 9,0Гц), 3,17 (1H, дд, J=14,0, 4,5Гц), 3,20 (1H, д, J=7,5Гц), 4,63 (2H, т, J=2,0Гц), 4,63-4,66 (1H, м), 5,45-5,61 (2H, м), 6,85 (2H, д, J=8,5Гц), 7,13 (2H, д, J=8,5Гц)

Приклад 97



Фізико-хімічні властивості Сполуки 111

Молекулярна вага 709

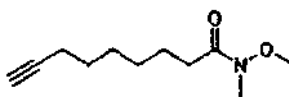
ESI (PX/МС позитивний метод) 710 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в метанолі d-4) значення хімічного зсуву δ: 0,90 (3H, т, J=6,5Гц), 1,23 (9H, с), 1,24-1,40 (14H, м), 1,46-1,59 (4H, м), 1,93-2,02 (2H, м), 2,44 (4H, т, J=7,0Гц), 2,58 (1H, д, J=16,0Гц), 2,90 (1H, д, J=16,0Гц), 2,93 (1H, дд, J=14,0, 9,0Гц), 3,19 (1H, дд, J=14,0, 4,5Гц), 3,20 (1H, д, J=8,0Гц), 4,65 (1H, дд, J=9,0, 4,5Гц), 4,74 (2H, с), 5,51-5,61 (2H, м), 6,86 (2H, д, J=8,5Гц), 7,15 (2H, д, J=8,5Гц)

Підготовчий приклад 1

В Підготовчому прикладі 1, приведений метод синтезу сполуки, що використовується на Стадії 1-7 при одержанні сполуки формули (I).

Стадія 2-1



112

8-Нонінову кислоту (50г, 0,32моль) по краплям додавали до розчину гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну (63,3г, 0,65моль), водорозчинного гідрохлориду карбодііміду (WSC HCl) (124г, 0,65м), 1-гідроксибензотриазолу (HOBt) (99,3г, 0,65моль) і N,N-діізопропілетиламіну (DIPEA) (220мл, 1,3моль) в дихлорметані (500мл) при 0°C і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційний розчин промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (400мл), насиченим водним розчином гід-

рокарбонату натрію (400мл) і насиченим розсолем (300мл). Після дегадратування органічного шару і висушування безводним сульфатом натрію, розчинник відганяли при пониженому тиску. Одержаний таким чином залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (Wako gel C-300, 500г, Wako Pure Chemical). Сполуку 112 (60г, 94%) одержували з елюювальної частини гексан/етилацетат (20:1) як безбарвне масло.

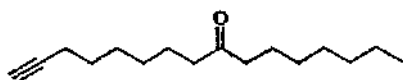
Фізико-хімічні властивості Сполуки 112

Молекулярна вага: 197

ESI (PX/МС позитивний метод) 198 (M+H⁺)

¹H-ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ: 1,30-1,70 (8H, м), 1,94 (1H, т, J=2,5Гц), 2,19 (2H, дт, J=2,5, 7Гц), 2,42 (2H, т, J=7,5Гц), 3,18 (3H, с), 3,68 (3H, с)

Стадія 2-2



113

1М розчин н-гептилмагнійброміду в діетиловому етері (100мл, 0,1моль) по краплям додавали до розчину згаданої вище Сполуки 112 (7г, 0,035моль) в тетрагідрофурані (100мл) при -10°C і суміш перемішували при цій температурі протягом 2 годин і 30 хвилин. До реакційного розчину додавали насичений водний розчин хлориду амонію (30мл) і потім воду (100мл), після чого перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Суміш розводили водою (300мл) і двічі екстрагували етилацетатом (400мл). Органічний шар об'єднували, промивали насиченим розсолем (30мл) і дегідратували і сушили безводним сульфатом натрію, після чого відганяли розчинник при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (Wako gel C-300, 250г, Wako Pure Chemical). Сполуку 113 (7,8г, 93%) одержували з елюювальної частини гексан/етилацетат (100:1) як безбарвне масло.

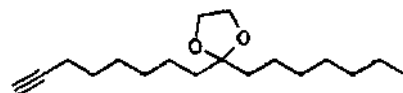
Фізико-хімічні властивості Сполуки 113

Молекулярна вага: 236

EI-MS 236 (M⁺)

¹H-ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ: 0,88 (3H, т, J=6,5Гц), 1,23-1,63 (18H, м), 1,94 (1H, дт, J=0,5, 2,5Гц), 2,18 (2H, дт, J=2,5, 7Гц), 2,36-2,42 (4H, м)

Стадія 2-3



114

Згадану вище Сполуку 113 (7,8г, 0,033моль), етиленгліколь (18мл, 0,33моль) і моногідрат толуолсульфоновної кислоти (125мг, 0,66ммоль) додавали до бензолу (150мл) і приєднували зворотний холодильник споряджений насадкою Діна-Старка, після чого нагрівали при температурі кипіння 20 годин. Потім реакційний розчин залишали охолоджуватись, реакційний розчин промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (30мл), водою (50мл) і потім насиченим розсолем (50мл). Органічний шар дегідратували і сушили безводним сульфатом натрію і розчинник відганя-

ли при пониженому тиску. Одержаний таким чином залишок очищали використовуючи Mega Bond Elut SI (10г, Barian Inc.). Сполуку 114 (8,9г, 97%) одержували з елюювальної частини гексан/етилацетат (20:1) як безбарвне масло.

Фізико-хімічні властивості Сполуки 114

Молекулярна вага: 280

EI-MS 280 (M⁺)

¹H-ЯМР (в дейтерохлороформі) значення хімічного зсуву δ: 0,88 (3H, т, J=6,5Гц), 1,23-1,63 (22H, м), 1,93 (1H, т, J=2,5Гц), 2,18 (2H, дт, J=2,5, 7Гц), 3,92 (4H, с)

Приклад тестування 1

Дослідження реплікону

Одержували конструкт, в якому ген люциферази світлячку був вставлений в репортерний ген в ВГС-РНК для дослідження кількості копій ВГС-РНК. Ген люциферази вставляли у формі, що зливається з геном стійкості до неоміцину безпосередньо за IRES (сайт внутрішньої вставки рибосоми) гену ВГС у відповідності з методикою Krieger, et al. (J. Virol. 75: 4614). Після синтезування РНК in vitro, її вводили в клітини Huh7 за допомогою електропорації з наступним виділенням як G418 стійкого клону. Клітини реплікону ВГС люциферази світлячка (3-1) суспендували в MEM Дульбекко (Gibco Cat. №10569-010), що містить 5% сироватки ембріону теляти (Hyclone cat. №SH30071.03) і інюкулювали в 96-луночний планшет в кількості 5000 клітин/лунку після чого культивували протягом ночі в 5% CO₂ і 37°C. Через приблизно 20 годин, до кожної лунки додавали 10 мкл розведеної сполуки після чого культивували протягом 3 днів. Проводили дві серії досліджень на планшеті і одну з серій дослідження проводили використовуючи білі планшети, в той час як в іншій серії використовували прозорі планшети. Після завершення культивування, білі планшети використовували з системою дослідження люциферази Steady-Glo (Promega cat. №E2520). Більш особливо, 100 мкл реагенту поміщали в кожну лунку і потім перемішували 3-4 рази за допомогою піпетки і залишали стояти протягом 5 хвилин, вимірювали люмінесценцію використовуючи 1450 MicroBeta TRILUX (Wallac). Значення у відсутності клітин використовували для визначення фонового рівня і це значення віднімали від всіх значень для розрахунку значення IC₅₀ (концентрація, що дає 50% інгібування) лікарського засобу виходячи з 0% інгібування, що спостерігається у відсутності лікарського засобу.

Приклад тестування 2

Цитотоксичність

Клітинний лічильник Kit-8 (Dojindo cat. №CK04) використовували для вимірювання цитотоксичності. Більш особливо, 10 мкл клітинного лічильника Kit-8 додавали до прозорих планшетів після чого інкубували при 37°C протягом 30-60 хвилин Абсорбцію вимірювали при довжині хвилі 450nm і контрольній довжині хвилі 630nm використовуючи зчитувач 96-луночних планшетів. Значення у відсутності клітин використовували для визначення фонового рівня і це значення віднімали від всіх значень для розрахунку значення CC₅₀ (концентрація, що дає 50% інгібування) лікарського засобу

виходячи з 0% інгібування, що спостерігається у відсутності лікарського засобу.

Результати Прикладів тестування 1 і 2 показані нижче.

Біологічна активність

Сполука №	Реплікон IC ₅₀ [мкМ]	Цитотоксичність CC ₅₀ [мкМ]
15	0,002	>5
16	0,010	>5
17	< 0,001	>5
18	0,001	>5
19	0,002	>5
20	0,007	>5
21	0,004	>1
22	0,014	>1
23	0,017	>1
24	0,011	>1
25	0,009	>1
26	0,017	>1
27	0,010	>1
28	0,009	>1
29	0,006	>1
30	0,008	>1
31	0,012	>1
32	0,068	>1
33	0,012	>1
34	0,055	>1
35	0,080	>1
36	0,500	>1
37	0,210	>1
38	0,024	>1
39	0,020	>1
40	0,001	>1
41	0,002	>1
42	0,001	>1
43	0,003	>1
44	0,001	>1
45	0,005	>1
46	0,800	>5
47	0,250	>1
48	0,003	>1
49	0,004	>1
50	0,004	>1
51	0,017	>1
52	0,024	>1
53	0,002	>1
54	0,002	>1
55	0,019	>1
56	0,006	>1
57	0,011	>1
58	0,004	>1
59	0,003	>1
60	0,008	>1
61	0,006	>1
62	0,002	>1
63	0,010	>1
64	0,007	>1
65	0,002	>1

66	0,006	>1
67	0,004	>1
68	0,002	>1
69	0,002	>1
70	0,011	>1
71	0,004	>1
72	0,006	>1
73	0,002	>1
74	0,135	>1
75	0,006	>1
76	0,013	>1
77	0,007	>1
78	0,003	>1
79	0,104	>1
80	0,071	>1
81	0,008	>1
82	0,039	>1
83	0,108	>1
84	0,043	>1
85	0,001	>1
86	0,007	>1
87	0,038	>1
88	0,018	>1
89	0,029	>1
90	0,006	>1
91	0,008	>1
92	0,002	>1
93	0,012	>1
94	0,280	>1
95	0,395	>1
96	0,009	>1
97	0,302	>1
98	0,021	>1
99	0,056	>1
100	0,092	>1
101	0,046	>1
102	0,005	>1
103	0,011	>1
104	0,001	>1
105	0,003	>1
106	0,001	>1
107	0,001	>1
108	0,003	>1
109	0,002	>1
110	0,005	>1
111	0,006	>1

Промислова придатність

Сполуки представленого винаходу мають надзвичайну анти-ВГС активність і діють як інгібітори розвитку ВГС і в той же час вони також проявляють незначну цитотоксичність *in vitro*, фармацевтична композиція, що містить сполуку представленого винаходу надзвичайно корисна як анти-ВГС профілактичний/терапевтичний агент.