

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **037918**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2021.06.07**

(51) Int. Cl. **C07C 233/64 (2006.01)**  
**A61K 31/167 (2006.01)**  
**A61P 31/12 (2006.01)**

(21) Номер заявки  
**201691837**

(22) Дата подачи заявки  
**2012.12.21**

---

(54) **ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В**

---

(31) **61/578,716; 61/709,331**

(56) **WO-A1-2011088561**  
**WO-A2-2009018219**  
**WO-A2-2007070556**

(32) **2011.12.21; 2012.10.03**

(33) **US**

(43) **2017.12.29**

(62) **201491223; 2012.12.21**

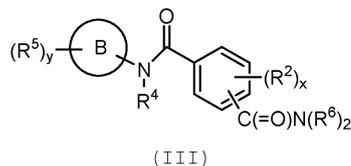
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**НОВИРА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.**  
**(US)**

(72) Изобретатель:  
**Хартман Джордж Д., Флорес**  
**Освальдо А. (US)**

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

---

(57) Изобретение относится к соединению формулы (III), фармацевтической композиции для лечения вируса гепатита В (HBV), содержащей указанное соединение, и способу лечения инфекции вируса гепатита В (HBV) у индивидуума, нуждающегося в этом, путём введения указанному индивидууму терапевтически эффективного количества указанного соединения, необязательно в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом.



**037918**  
**B1**

**037918**  
**B1**

### Родственная заявка

В заявке на настоящий патент заявляется приоритет по предварительным заявкам на патент США № 61/578716, поданной 21 декабря 2011 г., и 61/709331, поданной 3 октября 2012 г. Полное содержание этих заявок включено в настоящий документ посредством ссылки.

### Уровень техники

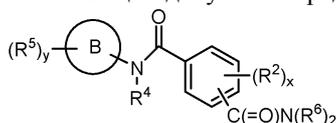
Хроническая инфекция вируса гепатита В (HBV) представляет собой серьезную проблему глобального здравоохранения, от которой страдает более 5% мирового населения (более 350 млн людей в мире и 1,25 млн человек в США).

Несмотря на возможность профилактической вакцинации против HBV, бремя хронической HBV инфекции продолжает оставаться значительной неудовлетворенной медицинской проблемой во всем мире из-за не оптимальных способов лечения и неизменного темпа возникновения новых случаев инфицирования в большинстве развивающихся стран мира. Существующие способы лечения не обеспечивают исцеление и ограничены лишь двумя классами агентов (интерферон и нуклеозидные аналоги/ингибиторы вирусной полимеразы); устойчивость к действию лекарств, низкая эффективность и проблемы переносимости ограничивают их действие. Низкая степень излечения HBV, по меньшей мере, частично обусловлена наличием и сохраняемостью ковалентно непрерывной кольцевой ДНК (кнкДНК) в ядре инфицированных гепатоцитов. Однако постоянное подавление ДНК HBV замедляет прогрессирование печеночного заболевания и способствует предупреждению гепатоцеллюлярной карциномы. Цели существующей терапии HBV-инфицированных пациентов ориентированы на уменьшение содержания ДНК HBV в сыворотке до более низких или не обнаруживаемых уровней, а также на значительное уменьшение или предупреждение развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

В данной области техники существует необходимость в новых терапевтических агентах для лечения, улучшения или предупреждения инфекции HBV. Введение этих терапевтических агентов HBV-инфицированному пациенту, как в форме монотерапии, так и в комбинации с другими средствами лечения HBV или вспомогательными способами лечения, приведет к существенному улучшению прогноза, уменьшению прогрессирования заболевания и увеличению индекса сероконверсии.

### Краткое описание изобретения

В настоящем документе представлены соединения, пригодные для лечения инфекции HBV у людей. Соответственно, в одном аспекте в настоящем документе представлено соединение формулы (III)



(III)

или его фармацевтически приемлемые соли;

где кольцо В представляет собой фенил;

R<sup>2</sup> представляет собой OH;

R<sup>5</sup> представляет собой галоген;

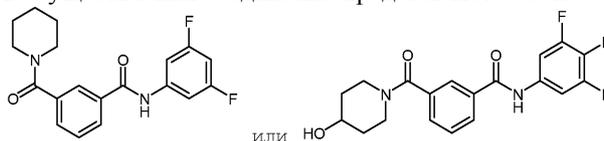
R<sup>4</sup> представляет собой H;

группы R<sup>6</sup>, присоединенные к одному и тому же атому N, взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C<sub>5</sub> гетероциклоалкильного кольца, при этом указанное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено 0-5 заместителями, выбранными из R<sup>2</sup>;

x равно 0; и

y равно 2 или 3.

В одном из вариантов осуществления соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция для лечения вируса гепатита В (HBV), содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте в настоящем документе представлен способ лечения инфекции вируса гепатита В (HBV) у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (III).

В одном из вариантов осуществления способ дополнительно включающий введение указанному индивидууму по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из ингибитора полимеразы вируса гепатита В (HBV), интерферона, ингибитора проникновения вируса в клетку, ингибитора созревания вируса, NAR-1, BAY 41-4109, ингибитора обратной

транскриптазы, TLR-агониста, (E)-N-(1-хлор-3-оксо-1-фенил-3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)бензамида и (E)-N-(1-бром-1-(2-метоксифенил)-3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)-4-нитробензамида и их комбинации.

В одном из вариантов осуществления ингибитор обратной транскриптазы представляет собой по меньшей мере один из зидовудина, диданозина, залцитабина, ddA, ставудина, ламивудина, абакавира, эмтрицитабина, энтекавира, априцитабина, атевирапина, рибавирина, ацикловира, фамцикловира, валацикловира, ганцикловира, валганцикловира, тенофовира, адефовира, цидофовира, эфавиренца, невирапина, делавирдина или этравирина.

В одном из вариантов осуществления агонист TLR-7 выбран из группы, состоящей из 9-бензил-8-гидрокси-2-(2-метоксиэтокси)аденина и метил[3-({[3-(6-амино-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)пропил][3-(4-морфолинил)пропил]амино}метил)фенил]ацетата.

В одном из вариантов осуществления указанное соединение и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент составляют в одну композицию.

В одном из вариантов осуществления указанное соединение и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент вводят совместно.

В одном из вариантов осуществления введение указанного соединения обеспечивает возможность введения более низкой дозы или более редкого введения по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, по сравнению с введением по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента отдельно, необходимым для достижения таких же результатов при профилактическом лечении инфекции HBV у индивидуума, нуждающегося в этом.

В одном из вариантов осуществления перед введением терапевтически эффективного количества соединения формулы (III) известно, что индивидуум не восприимчив к соединению, выбранному из группы, состоящей из ингибитора полимеразы HBV, интерферона, ингибитора проникновения вируса в клетку, ингибитора созревания вируса, НАР-1, ВАУ 41-4109, (E)-N-(1-хлор-3-оксо-1-фенил-3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)бензамида и (E)-N-(1-бром-1-(2-метоксифенил)-3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)-4-нитробензамида и их комбинации.

В одном из вариантов осуществления введение указанного соединения снижает вирусную нагрузку у индивидуума в более высокой степени, по сравнению с введением ингибитора соединения, выбранного из группы, состоящей из ингибитора полимеразы HBV, интерферона, ингибитора проникновения вируса в клетку, ингибитора созревания вируса, НАР-1, ВАУ 41-4109, (E)-N-(1-хлор-3-оксо-1-фенил-3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)бензамида и (E)-N-(1-бром-1-(2-метоксифенил)-3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)-4-нитробензамида и их комбинации.

В одном из вариантов осуществления введение указанного соединения обуславливает более низкую инцидентность вирусной мутации и/или вирусной резистентности, чем при введении соединения, выбранного из группы, состоящей из ингибитора полимеразы HBV, интерферона, ингибитора проникновения вируса в клетку, ингибитора созревания вируса, НАР-1, ВАУ 41-4109, (E)-N-(1-хлор-3-оксо-1-фенил-3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)бензамида и (E)-N-(1-бром-1-(2-метоксифенил)-3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)-4-нитробензамида и их комбинации.

#### **Краткое описание графических материалов**

Для иллюстрации настоящего изобретения некоторые варианты реализации настоящего изобретения изображены на иллюстрациях. Однако настоящее изобретение не ограничено точной последовательностью и способами вариантов реализации, изображенных на иллюстрациях.

Фигура представляет собой схему, иллюстрирующую *in vitro* анализ флуоресцентного тушения сборки HBV. В этом анализе используют мутантный капсидный белок С150 HBV, в котором все цистеины дикого типа мутированы в аланин, однако сохранен С-концевой остаток цистеина, меченный флуоресцентным красителем BoDIPY-FL. Флуоресцентный сигнал белка HBV С150Bo уменьшается по ходу процесса сборки капсиды, и поэтому контролирование флуоресценции указанной реакции обеспечивает хорошие данные о степени капсидной сборки.

#### **Подробное описание изобретения**

В настоящем документе представлены соединения, которые пригодны для лечения и предупреждения HBV у людей. В не ограничивающем аспекте эти соединения модулируют и/или нарушают сборку HBV за счет взаимодействия с капсидой HBV с образованием дефектных вирусных частиц с существенно сниженной вирулентностью. Соединения настоящего изобретения обладают мощной противовирусной активностью, демонстрируют благоприятные метаболические и фармацевтические профили, а также профили безопасности и распределения в тканях, и они пригодны для применения для человека.

Капсидный белок HBV выполняет жизненно важные функции в течение вирусного жизненного цикла. Белки капсиды/ядра HBV образуют метастабильные вирусные частицы или белковые оболочки, которые защищают вирусный геном при межклеточном перемещении, а также играют центральную роль в процессах вирусной репликации, включая инкапсуляцию генома, репликацию генома и морфогенез и выход вириона. Капсидные структуры также отвечают за внешние стимулы для обеспечения раскрытия после проникновения вируса в клетку. В соответствии с этим было установлено, что правильная сборка капсиды является критичной для вирусной инфективности.

Решающая функция капсидных белков HBV накладывает жесткие эволюционные ограничения на последовательность вирусного капсидного белка, что приводит к наблюдаемой низкой вариативности последовательности и высокой консервативности. Соответственно, мутации в капсиде HBV, которые нарушают ее сборку, являются губительными, а мутации, которые нарушают стабильность капсиды, существенно подавляют вирусную репликацию. Чем более консервативной является мишень лекарства, тем меньшее количество устойчивых мутаций, компетентных к репликации, получают пациенты. Действительно, естественные мутации в капсиде HBV для хронически инфицированных пациентов насчитывают лишь четыре из 183 остатков непротессированного белка. Следовательно, ингибиторы сборки HBV могут обеспечивать более низкую скорость возникновения устойчивости к лекарству, по сравнению с существующими противовирусными средствами против HBV. Более того, лекарственная терапия, направленная на капсиду HBV, может быть менее предрасположенной к мутациям, устойчивым к лекарствам, по сравнению с лекарствами, направленными на традиционные активные сайты фермента NA. В отчетах, описывающих соединения, которые связывают вирусные капсиды и ингибируют репликацию ВИЧ, риновируса и HBV, представлено веское фармакологическое подтверждение концепции использования белков вирусных капсид в качестве мишеней для противовирусных лекарств.

В одном аспекте соединения настоящего изобретения применимы при лечении HBV за счет нарушения, ускорения, снижения, отсрочки и/или подавления нормальной сборки вирусной капсиды и/или разборки незрелых или зрелых частиц, вызывая посредством этого aberrantную морфологию капсиды и приводя к противовирусному действию, такому как нарушение сборки и/или разборки вириона, созревания вириона и/или выхода вируса. В одном варианте реализации дисраптор капсидной сборки взаимодействует со зрелой или незрелой вирусной капсидой, нарушая стабильность указанной капсиды, повреждая посредством этого сборку и/или разборку. В другом варианте реализации дисраптор капсидной сборки нарушает укладку белка и/или солевые мостики, необходимые для стабильности, функционирования и/или нормальной морфологии вирусной капсиды, разрушая и/или ускоряя посредством этого капсидную сборку и/или разборку. В другом варианте реализации соединения настоящего изобретения связывают капсиду и изменяют метаболизм клеточных полипротеинов и предшественников, приводя к патологическому накоплению белковых мономеров и/или олигомеров, и/или патологических частиц, что обуславливает клеточную токсичность и гибель инфицированных клеток. В другом варианте реализации соединения настоящего изобретения вызывают сбой образования капсиды с оптимальной стабильностью, нарушая эффективное раскрытие и/или разборку вирусов (например, во время заражения).

В одном из вариантов реализации соединения настоящего изобретения разрушают и/или ускоряют капсидную сборку и/или разборку, когда капсидный белок является незрелым. В другом варианте реализации соединения настоящего изобретения разрушают и/или ускоряют капсидную сборку и/или разборку, когда капсидный белок является зрелым. В другом варианте реализации соединения настоящего изобретения разрушают и/или ускоряют капсидную сборку и/или разборку во время вирусного заражения. В другом варианте реализации разрушение и/или ускорение капсидной сборки и/или разборки ослабляет HBV вирусную инфективность и/или снижает вирусную нагрузку. В другом варианте реализации разрушение, ускорение, подавление, отсрочка и/или уменьшение капсидной сборки и/или разборки ликвидирует вирус из организма хозяина. В другом варианте реализации ликвидация HBV из организма хозяина благоприятным образом предупреждает необходимость в постоянной долговременной терапии и/или уменьшает продолжительность долговременной терапии.

В одном из вариантов реализации соединения, описанные в настоящем документе, применимы для монотерапии и являются эффективными против природных или естественных штаммов HBV и против штаммов HBV, устойчивых к известным в настоящее время лекарствам. В другом варианте реализации соединения, описанные в настоящем документе пригодны для применения в комплексной терапии.

В другом варианте реализации соединения настоящего изобретения могут быть использованы в способах модулирования (например, ингибирования, нарушения или ускорения) активности кнкДНК HBV. В другом варианте реализации соединения настоящего изобретения могут быть использованы в способах уменьшения или предотвращения образования кнкДНК HBV.

Определения.

При использовании в настоящем документе, каждый из следующих терминов имеет значение, указанное для него в данном разделе.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в области, к которой относится настоящее изобретение. Как правило, номенклатура, используемая в настоящем документе, а также лабораторные приемы в клеточной культуре, молекулярной генетике, органической химии и химии пептидов, являются хорошо известными и общепризнанными в данной области.

При использовании в настоящем документе, использование единственного числа относится к одному или более чем одному (т.е. по меньшей мере к одному) из грамматических объектов данной статьи. Например, "элемент" означает один элемент или более чем один элемент. Кроме того, использование термина "включая", а также других форм, таких как "включают", "включает" и "включен", не является ограничивающим.

При использовании в настоящем документе термин "около" понятен специалистам в данной области и варьируется до некоторой степени в зависимости от контекста, в котором он использован. При использовании в настоящем документе, при упоминании измеримой величины, такой как количество, продолжительность во времени и т.п., термин "около" подразумевает включение отклонение  $\pm 20\%$ , более предпочтительно  $\pm 5\%$ , еще более предпочтительно  $\pm 1\%$  и еще более предпочтительно  $\pm 0,1\%$  от указанного значения, поскольку такие отклонения допустимы для осуществления описанных способов.

При использовании в настоящем документе термин "модулятор капсидной сборки" относится к соединению, которое нарушает и/или ускоряет, и/или подавляет, и/или нивелирует, и/или вызывает отсрочку, и/или уменьшает, и/или модифицирует нормальную капсидную сборку (например, при созревании) и/или нормальную капсидную разборку (например, при заражении), и/или нарушает стабильность капсиды, вызывая посредством этого аберрантную морфологию и функцию капсиды. В одном варианте реализации модулятор капсидной сборки ускоряет капсидную сборку и/или разборку, вызывая посредством этого абберантную капсидную морфологию. В другом варианте реализации модулятор капсидной сборки взаимодействует (например, связывается с активным сайтом, связывается с аллостерическим сайтом, модифицирует и/или нивелирует укладку и т.п.) с основным белком капсидной сборки (СА), нарушая посредством этого капсидную сборку и/или разборку. В другом варианте реализации модулятор капсидной сборки вызывает нарушение структуры и/или функции СА (например, способность СА собираться, разбираться, связываться с подложкой, укладываться в соответствующую конформацию или т.п.), что ослабляет вирусную инфективность и/или является губительным для вируса.

При использовании в настоящем документе термин "описанный в литературе модулятор капсидной сборки" относится к модулятору капсидной сборки, который не является соединением настоящего изобретения.

При использовании в настоящем документе термин "лечить" или "лечение" определен как применение или введение пациенту терапевтического агента, т.е. соединения настоящего изобретения (отдельно или в комбинации с другим фармацевтическим агентом), или применение или введение терапевтического агента в выделенную ткань или клеточную линию, полученную от пациента (например, для диагностики или *ex vivo* применений), имеющего инфекцию HBV, симптом инфекции HBV или предрасположенного к развитию инфекции HBV, с целью лечения, исцеления, смягчения, облегчения, изменения, восстановления, улучшения или воздействия на инфекцию HBV, симптомы инфекции HBV или возможность развития инфекции HBV. Такие средства лечения могут быть специально разработаны или модифицированы, на основании знаний в области фармакогеномики.

При использовании в настоящем документе термин "предупреждать" или "предупреждение" означает отсутствие развития расстройства или заболевания при его отсутствии, или отсутствие дальнейшего развития расстройства или заболевания, если уже присутствует развитие расстройства или заболевания. Также подразумевается способность предупреждать некоторые или все симптомы, связанные с расстройством или заболеванием.

При использовании в настоящем документе термин "пациент", "индивидуум" или "субъект" относится к человеку или млекопитающему, не являющемуся человеком. Млекопитающие, не являющиеся человеком, включают, например, сельскохозяйственных и домашних животных, таких как овцы, коровы, свиньи, собаки, кошки и мышинные млекопитающие. Предпочтительно пациент, субъект или индивидуум представляет собой человека.

При использовании в настоящем документе термины "эффективное количество", "фармацевтически эффективное количество" и "терапевтически эффективное количество" относятся к нетоксичному, но достаточному количеству агента для обеспечения заданного биологического результата. Указанный результат может представлять собой снижение и/или смягчение признаков, симптомов или причин заболевания, или любые другие желаемые изменения биологической системы. Соответствующее терапевтическое количество в любом отдельном случае может быть определено специалистом в данной области с помощью стандартного экспериментирования.

При использовании в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый" относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не ухудшает биологическую активность или свойства указанного соединения, и является относительно нетоксичным, т.е., к материалу, который может быть введен индивидууму, не вызывая нежелательных биологических эффектов или не взаимодействуя пагубным образом с какими-либо компонентами композиции, в которой он содержится.

При использовании в настоящем документе, выражение "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли введенного соединения, полученной из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические кислоты, органические кислоты, их сольваты, гидраты или клатраты. Примеры таких неорганических кислот представляют собой хлороводородная, бромоводородная, йодоводородная, азотная, серная, фосфорная, уксусная, гексафторфосфорная, лимонная, глюконовая, бензойная, пропионовая, масляная, сульфосалициловая, малеиновая, лауриновая, яблочная, фумаровая, янтарная, винная, амсоновая, памоевая, *p*-толуолсульфоновая и метансульфоновая. Соответствующие органические кислоты могут быть выбраны, например, из алифатических, ароматических, карбоновых и сульфоновых клас-

сов органических кислот, примеры которых представляют собой муравьиная, уксусная, пропионовая, янтарная, камфорсульфоновая, лимонная, фумаровая, глюконовая, изетионовая, молочная, яблочная, муциновая, винная, пара-толуолсульфоновая, гликолевая, глюкуроновая, малеиновая, фуранкарбоновая, глутаминовая, бензойная, антралиловая, салициловая, фенилуксусная, миндальная, эмбелевая (памоевая), метансульфоновая, этансульфоновая, пантотеновая, бензолсульфоновая (безилат), стеариновая, сульфаниловая, альгиновая, галактуроновая и т.п. Кроме того, фармацевтически приемлемые соли включают, в качестве не ограничивающего примера, соли щелочноземельных металлов (например, кальция или магния), соли щелочных металлов (например, натрия или калия) и аммониевые соли.

При использовании в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергирующий агент, суспендирующий агент, разбавитель, вспомогательное вещество, загуститель, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке соединения, пригодного в рамках настоящего изобретения, внутри организма или внутрь организма пациента, так чтобы оно могло выполнять свою предназначенную функцию. Как правило, такие конструкции переносятся или транспортируются из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в том смысле, что он должен быть совместим с другими компонентами композиции, включая соединение, пригодное в рамках настоящего изобретения, и не должен быть вредным для пациента. Некоторые примеры материалов, который могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрия карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; многоатомные спирты, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-активные агенты; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые субстанции, используемые в фармацевтических композициях. При использовании в настоящем документе, "фармацевтически приемлемый носитель" включает также любые и все покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, а также агенты для замедления абсорбции и т.п., которые совместимы с активностью соединения, пригодного в рамках настоящего изобретения, и являются физиологически приемлемыми для пациента. Дополнительные активные соединения также могут быть введены в состав композиций. "Фармацевтически приемлемый носитель" может дополнительно содержать фармацевтически приемлемую соль соединения, пригодного в рамках настоящего изобретения. Другие дополнительные ингредиенты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции, применяемые при практическом осуществлении настоящего изобретения, известны в данной области и описаны, например, в публикации Remington Pharmaceutical Sciences (Genaro, ред., Mack Publishing Co., 1985 г., Истон, штат Пенсильвания), которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

При использовании в настоящем документе термин "композиция" или "фармацевтическая композиция" относится к смеси по меньшей мере одного соединения, пригодного в рамках настоящего изобретения, с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм пациента или субъекта. В данной области существует множество способов введения соединения, включая, но не ограничиваясь этим, внутривенное, пероральное, аэрозольное, парентеральное, офтальмическое, пульмональное и локальное введение.

При использовании в настоящем документе термин "алкил", самостоятельно или как часть другого заместителя, обозначает, если не указано иное, углеводород прямого или разветвленного строения, имеющий указанное количество углеродных атомов (т.е. C<sub>1-6</sub> означает от одного до шести углеродных атомов), и включает прямые, разветвленные или циклические группы заместителя. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, неопентил, гексил и циклопропилметил. Наиболее предпочтителен (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, в частности этил, метил, изопропил, изобутил, н-пентил, н-гексил и циклопропилметил.

При использовании в настоящем документе термин "замещенный алкил" означает алкил, описанный выше, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -ОН, алкокси, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)ОН, трифторметила, -C=N, -C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub> и -NO<sub>2</sub>, предпочтительно содержащий один или два заместителя, выбранный из галогена, -Н/ОН, алкокси, -NH<sub>2</sub>, трифторметила, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и -C(=O)ОН, более предпочтительно выбранный из галогена, алкокси и -ОН. Примеры замещенных алкилов включают, но не ограничиваясь этим, 2,2-дифторпропил, 2-карбоксициклопентил и 3-хлорпропил.

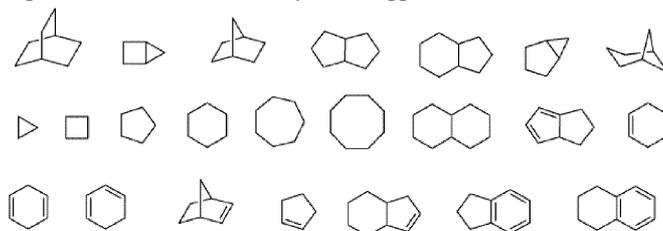
При использовании в настоящем документе термин "гетероалкил", самостоятельно или в комбинации с другим термином, означает, если не указано иное, устойчивую алкильную группу прямого или разветвленного строения, состоящую из указанного количества углеродных атомов и одного или двух гете-

роатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, и при этом атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а гетероатом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероатом(ы) может находиться в любом положении гетероалкильной группы, включая положение между остальной частью гетероалкильной группы и фрагментом, к которому она присоединена, а также может быть присоединен к самому дальнему углеродному атому в гетероалкильной группе. Примеры включают  $O-CH_2-CH_2-CH_3$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ ,  $-CH_2-S-CH_2-CH_3$  и  $-CH_2CH_2-S(=O)-CH_3$ . Последовательными могут быть до двух гетероатомов, как, например,  $-CH_2-NH-OCH_3$  или  $-CH_2-CH_2-S-S-CH_3$ . Предпочтительные гетероалкильные группы имеют 1-10 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе термин "алкокси", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает, если не указано иное, алкильную группу, имеющую указанное количество углеродных атомов, как описано выше, связанную с остальной частью молекулы через атом кислорода, как, например, метокси, этокси, 1-пропокси, 2-пропокси (изопропокси) и высшие гомологи и изомеры. Предпочтительны ( $C_1-C_3$ )алкокси, в частности этокси и метокси.

При использовании в настоящем документе термин "гало" или "галоген", самостоятельно или как часть другого заместителя, обозначает, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно, фтор, хлор или бром, более предпочтительно, фтор или хлор.

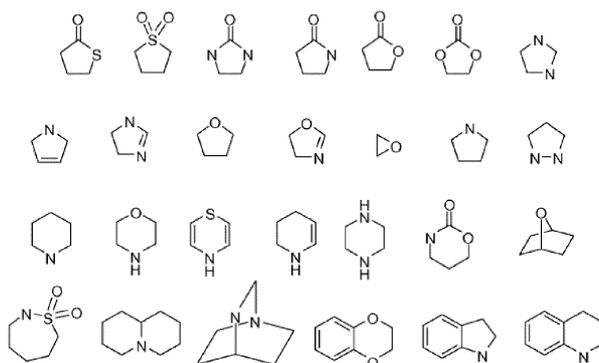
При использовании в настоящем документе термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому неароматическому радикалу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо (т.е. скелетные атомы), представляет собой атом углерода. В одном из вариантов реализации циклоалкильная группа является насыщенной или частично ненасыщенной. В другом варианте реализации циклоалкильная группа является конденсированной с ароматическим кольцом. Циклоалкильные группы включают группы, имеющие от 3 до 10 кольцевых атомов. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваясь этим, следующие фрагменты:



Моноциклические циклоалкилы включают, но не ограничиваясь этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Дициклические циклоалкилы включают, но не ограничиваясь этим, тетрагидронафтил, инданил и тетрагидропентален. Полициклические циклоалкилы включают адамантин и норборнан. Термин "циклоалкил" включает "ненасыщенные неароматические карбоциклические" или "неароматические ненасыщенные карбоциклические" группы, которые относятся к неароматическому карбоциклу, описанному в настоящем документе, который содержит по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь или одну тройную углерод-углеродную связь.

При использовании в настоящем документе термин "гетероциклоалкил" или "гетероциклил" относится к гетероалициклической группе, содержащей от одного до четырех кольцевых гетероатомов, каждый из которых выбран из O, S и N. В одном из вариантов реализации каждая гетероциклоалкильная группа имеет от 4 до 10 атомов в своей кольцевой системе, при условии, что указанное кольцо указанной группы не содержит два соседних атома O или S. В другом варианте реализации гетероциклоалкильная группа конденсирована с ароматическим кольцом. В одном из вариантов реализации гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а атом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероциклическая система может быть присоединена, если не указано иное, у любого гетероатома или углеродного атома, образуя при этом стабильную структуру. Гетероцикл может быть ароматическим или неароматическим по своей природе. В одном из вариантов реализации гетероцикл представляет собой гетероарил.

Пример 3-членной гетероциклоалкильной группы включает, и не ограничивается этим, азиридин. Примеры 4-членных гетероциклоалкильных групп включают, и не ограничиваясь этим, азетидин и бета-лактам. Примеры 5-членных гетероциклоалкильных групп включают, и не ограничиваясь этим, пирролидин, оксазолидин и тиазолидиндион. Примеры 6-членных гетероциклоалкильных групп включают, и не ограничиваясь этим, пиперидин, морфолин и пиперазин. Другие не ограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп представляют собой:



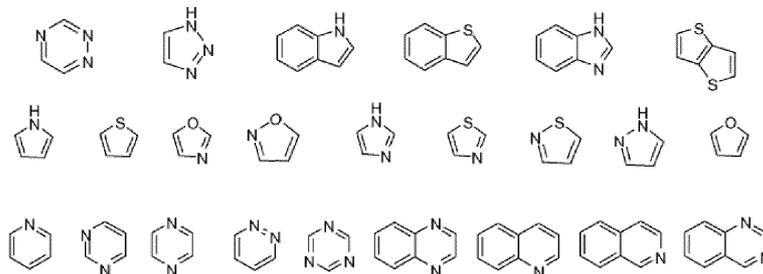
Примеры неароматических гетероциклов включают моноциклические группы, такие как азиридин, оксиран, тиран, азетидин, оксетан, тьетан, пирролидин, пирролин, пиразолидин, имидазолин, диоксолан, сульфолан, 2,3-дигидрофуран, 2,5-дигидрофуран, тетрагидрофуран, тиофан, пиперидин, 1,2,3,6-тетрагидропиридин, 1,4-дигидропиридин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пиран, 2,3-дигидропиран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан, 1,3-диоксан, гомопиперазин, гомопиперидин, 1,3-диоксепан, 4,7-дигидро-1,4-диоксепин и гексаметиленоксид.

При использовании в настоящем документе термин "ароматический" относится к карбоциклу или гетероциклу с одним или более полиненасыщенными кольцами и имеющему ароматический характер, т.е. имеющему  $(4n+2)$  делокализованных  $n$  (пи) электронов, где  $n$  представляет собой целое число.

При использовании в настоящем документе термин "арил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает, если не указано иное, карбоциклическую ароматическую систему, содержащую одно или более колец (обычно одно, два или три кольца), в которой такие кольца могут быть присоединены друг к другу подвешенным образом, как, например, бифенил, или могут быть конденсированными, как, например, нафталин. Примеры арильных групп включают фенил, антрацил и нафтил. Предпочтительные примеры представляют собой фенил и нафтил, наиболее предпочтителен фенил.

При использовании в настоящем документе термин "арил-( $C_1-C_3$ )алкил" обозначает функциональную группу, в которой от алкиленовая цепь из одного-трех углеродных атомов присоединена к арильной группе, например,  $-CH_2CH_2$ -фенил. Предпочтительным является арил- $CH_2$ - и арил- $CH(CH_3)$ -. Термин "замещенный арил-( $C_1-C_3$ )алкил" обозначает арил-( $C_1-C_3$ )алкильную функциональную группу, в которой арильная группа является замещенной. Предпочтительным является замещенный арил( $CH_2$ )-. Точно так же, термин "гетероарил-( $C_1-C_3$ )алкил" обозначает функциональную группу, в которой алкиленовая цепь из одно-трех углеродных атомов присоединена к гетероарильной группе, например,  $-CH_2CH_2$ -пиридил. Предпочтительным является гетероарил-( $CH_2$ )-. Термин "замещенный гетероарил-( $C_1-C_3$ )алкил" обозначает гетероарил-( $C_1-C_3$ )алкильную функциональную группу, в которой гетероарильная группа является замещенной. предпочтительным является гетероарил-( $CH_2$ )-.

При использовании в настоящем документе термин "гетероарил" или "гетероароматический" относится к гетероциклу, имеющему ароматический характер. Полициклический гетероарил может содержать одно или более колец, которые являются частично насыщенными. Примеры включают следующие фрагменты:



Примеры гетероарильных групп включают также пиридил, пиразинил, пиримидинил (в частности, 2- и 4-пиримидинил), пиридазинил, тиенил, фурил, пирролил (в частности, 2-пирролил), имидазолил, триазолил, оксазолил, пиразолил (в частности, 3- и 5-пиразолил), изотиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,4-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил.

Примеры полициклических гетероциклов и гетероариллов включают индолил (в частности, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-индолил), индолинил, хинолил, тетрагидрохинолил, изохинолил (в частности, 1- и 5-изохинолил), 1,2,3,4-тетрагидроизохинолил, циннолинил, хиноксалинил (в частности, 2- и 5-хиноксалинил), хиназолинил, фталазинил, 1,8-нафтиридинил, 1,4-бензодиоксанил, кумарин, дигидрокумарин, 1,5-нафтиридинил, бензофурил (в частности, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-бензофурил), 2,3-дигидробензофурил, 1,2-бензизоксазолил, бензотиенил (в частности, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-бензотиенил), бензоксазолил, бензотиазолил (в частности, 2-

бензотиазолил и 5-бензотиазолил), пуринил, бензимидазолил (в частности, 2-бензимидазолил), бензотриазолил, тиоксантинил, карбазолил, карболинил, акридинил, пирролизидинил и хинолизидинил.

При использовании в настоящем документе термин "замещенный" обозначает, что атом или группа атомов заменила водород в качестве заместителя, присоединенного к другой группе. Термин "замещенный" дополнительно относится к любой степени замещения, а именно моно-, ди-, три-, тетра- или пента-замещению, если такое замещение допустимо. Заместители выбраны независимо, и замещение может находиться в любом химически допустимом положении. В одном из вариантов реализации заместители варьируются по количеству от одного до четырех. В другом варианте реализации заместители варьируются по количеству от одного до трех. В другом варианте реализации заместители варьируются по количеству от одного до двух.

При использовании в настоящем документе термин "необязательно замещенный" обозначает, что указанная группа может быть замещенной или незамещенной. В одном из вариантов реализации указанная группа необязательно замещена нулевым количеством заместителей, т.е. указанная группа является незамещенной. В другом варианте реализации указанная группа необязательно замещена одной или более дополнительной группой(ами), отдельно и независимо выбранной из групп, описанных в настоящем документе.

В одном из вариантов реализации заместители независимо выбраны из группы, состоящей из оксо, галогена, -CN, -NH<sub>2</sub>, -OH, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, алкила (включая алкил прямого, разветвленного строения и/или ненасыщенный алкил), замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, фторалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкокси, фторалкокси, -S-алкила, S(=O)<sub>2</sub>алкила, -C(=O)NH[замещенный или незамещенный алкил, или замещенный или незамещенный фенил], C(=O)N[Н или алкил]<sub>2</sub>, -OC(=O)N[замещенный или незамещенный алкил]<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH[замещенный или незамещенный алкил, или замещенный или незамещенный фенил], -NHC(=O)алкила, N[замещенный или незамещенный алкил]C(=O)[замещенный или незамещенный алкил], -NHC(=O)[замещенный или незамещенный алкил], -C(OH)[замещенный или незамещенный алкил]<sub>2</sub> и C(NH<sub>2</sub>) [замещенный или незамещенный алкил]<sub>2</sub>. В другом варианте реализации, в качестве примера, необязательный заместитель выбран из оксо, фтора, хлора, брома, йода, -CN, -NH<sub>2</sub>, -OH, NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NHCH<sub>3</sub>, -NHC(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub> и -C(=O)OH. В другом варианте реализации заместители независимо выбраны из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>алкила, -OH, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогена, амина, ацетамида, оксо и нитро. В другом варианте реализации заместители независимо выбраны из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогена, ацетамида и нитро. При использовании в настоящем документе, если заместитель представляет собой алкильную или алкокси-группу, то углеродная цепь может быть разветвленной, прямой или циклической, при этом прямая цепь является предпочтительной.

Соединения изобретения.

Настоящее изобретение относится к открытию соединений, которые применимы при лечении и предупреждении HBV у людей. В одном аспекте соединения настоящего изобретения применимы при лечении HBV за счет нарушения, ускорения, уменьшения, отсрочки возникновения и/или подавления нормальной сборки и/или разборки вирусной капсиды незрелых или зрелых частиц, вызывая посредством этого aberrantную морфологию капсиды и приводя к противовирусному эффекту, такому как нарушение сборки и/или разборки вириона и/или созревания вириона, и/или проникновения вируса в клетку.

Дисрапторы капсидной сборки, описанные в настоящем документе, могут быть использованы в качестве монотерапии и/или в новых межклассовых комплексных режимах для лечения инфекции HBV у людей. Комплексная терапия с лекарствами, демонстрирующими различные механизмы действия (МОА), которые действуют на различных стадиях жизненного цикла вируса, могут обеспечивать более высокую эффективность за счет аддитивного или синергетического противовирусного действия. Режимы лечения ВИЧ, прошедшие клиническую оценку, показали, что комплексная терапия улучшает эффективность снижения вирусной нагрузки и существенно уменьшает возникновение противовирусной устойчивости. Комплексная терапия для лечения вирусной инфекции гепатита С (HCV) также обеспечивает существенное улучшение устойчивого противовирусного ответа и уровня эрадикации. Следовательно, использование ингибиторов капсидной сборки HBV настоящего изобретения в комбинации, например, с NA лекарствами, вероятно, обеспечит более выраженный противовирусный эффект и более высокий уровень эрадикации заболевания, чем существующие стандарты лечения.

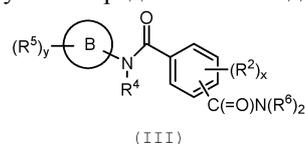
Капсидная сборка играет центральную роль в репликации генома HBV. Полимераза HBV связывает прегеномную РНК (пгРНК)HBV, а инкапсулирование пгРНК должно происходить до синтеза ДНК HBV. Более того, хорошо известно, что для накопления в ядре промежуточного продукта репликации кнкДНК, который отвечает за поддержание постоянной репликации HBV в присутствии нуклеозидной подавляющей терапии, необходимо перемещение ДНК HBV в ядро с помощью капсиды. Следовательно, дисрапторы капсидной сборки HBV настоящего изобретения могут увеличивать уровни эрадикации HBV за счет синергетического или аддитивного подавления репликации вирусного генома и дополнительно уменьшать накопление кнкДНК при использовании отдельно или в комбинации с существующими нук-

леозидными лекарствами. Дисрапторы капсидной сборки настоящего изобретения также могут изменять нормальное разрушение ядерного белка, потенциально приводя к изменению презентации антигена МНС-1, что, в свою очередь, может увеличивать скорости сероконверсии/эрадикации посредством иммуностимулирующей активности, более эффективно очищая инфицированные клетки.

В одном аспекте устойчивость к действию лекарств представляет собой основную проблему для существующих терапий хронической инфекции HBV, а межклассовая комплексная терапия представляет собой подтвержденную стратегию для отсрочки возникновения штаммов, устойчивых к лекарствам. Дисрапторы капсидной сборки настоящего изобретения, при введении отдельно или в комбинации с другой HBV терапией, обеспечивают улучшенные профили лекарственной устойчивости и улучшенное лечение хронического HBV.

Соединение, применимое в рамках настоящего изобретения, может быть синтезировано с помощью методик, хорошо известных в области органического синтеза. Исходные материалы и промежуточные соединения, необходимые для синтеза, могут быть приобретены из коммерческих источников или синтезированы по способам, известным специалистам в данной области.

В одном аспекте в настоящем документе представлено соединение формулы (III)



или его фармацевтически приемлемые соли;

где кольцо В представляет собой фенил;

$R^2$  представляет собой OH;

$R^5$  представляет собой галоген;

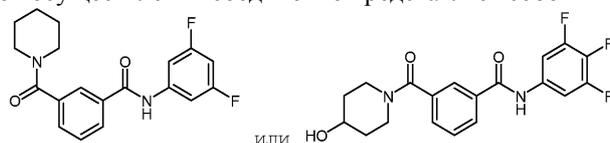
$R^4$  представляет собой H;

группы  $R^6$ , присоединенные к одному и тому же атому N, взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного  $C_5$  гетероциклоалкильного кольца, при этом указанное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено 0-5 заместителями, выбранными из  $R^2$ ;

x равно 0; и

y равно 2 или 3.

В одном из вариантов осуществления соединения представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

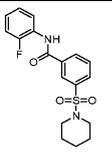
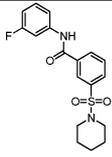
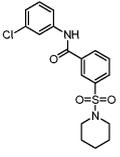
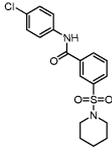
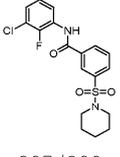
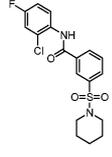
Следует понимать, что описание настоящего изобретения, представленное в настоящем документе, следует толковать в соответствии с правилами и принципами образования химических связей. В некоторых случаях может потребоваться удаление атома водорода для обеспечения возможности расположения заместителя в любом данном положении.

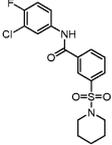
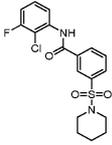
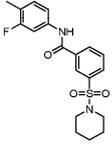
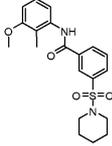
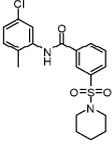
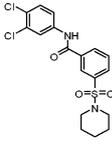
Следует отметить, что общие структуры, описанные в настоящем документе, кольца которых замещены двумя или более переменными (группы R, группы G и т.д.), могут указывать, например, как вицинальные (например, соединения 960D1 и 960D2), так и геминальные (например, соединение 916) способы замещения.

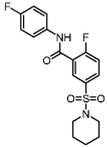
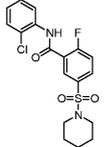
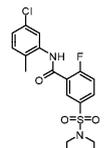
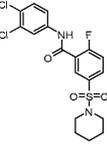
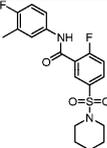
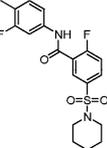
Предпочтительные варианты реализации формул I-VII, включая их фармацевтически приемлемые соли, а также энантиомеры, стереоизомеры, ротамеры, таутомеры, диастереомеры, атропизомеры или рацематы, представлены ниже в табл. 1 и также считаются "соединениями настоящего изобретения". (Некоторые соединения табл. 1 не содержат атомы водорода у гидроксильных групп; следует понимать, что "-O" указывает гидроксил, замещенный в этих положениях).

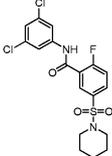
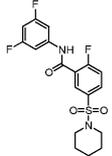
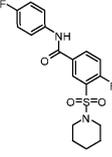
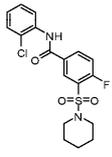
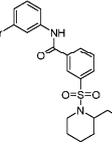
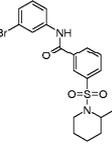
Коды синтетических способов относятся к методикам синтеза, представленным в экспериментальном разделе. Например, "A19B03C15" относится к применению промежуточного соединения A19 для участка A, промежуточного соединения B03 для участка B и промежуточного соединения C15 для участка C, а "GA" относится к общим способам синтеза G и A.

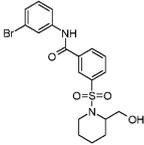
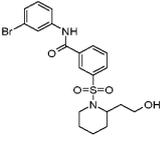
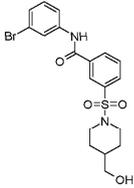
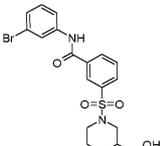
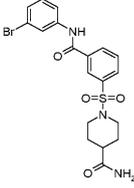
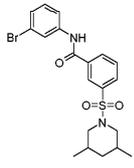
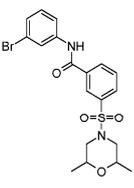
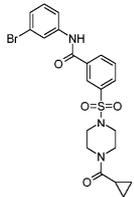
Таблица 1

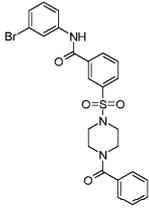
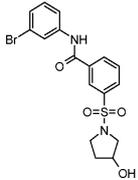
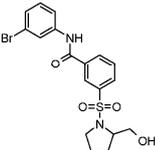
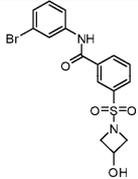
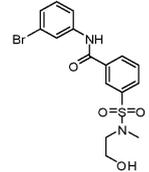
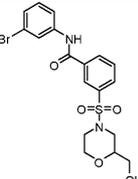
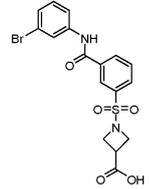
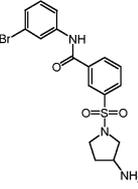
Структура MS (M+H) <sup>+</sup> Способ синтеза	ID Соединения	Структура MS (M+H) <sup>+</sup> Способ синтеза	ID Соединения
 <p>363 GB A01B01C01</p>	001	 <p>363 GB A01B01C02</p>	002
 <p>379/381 GB A01B01C05</p>	005	 <p>379/381 GB A01B01C06</p>	006
 <p>397/399 GB A01B01C13</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,60 (шир., 1H), 8,29 (м, 2H), 7,94 (м, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 2,92 (м, 4H), 1,53 (м, 4H), 1,35 (м, 2H).</p>	013	 <p>397/399 GB A01B01C14</p>	014

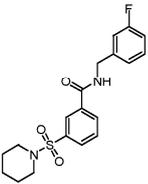
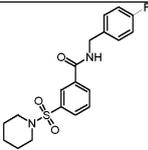
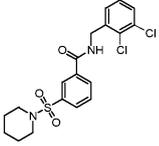
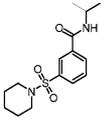
 <p>397/399 GB A01B01C15</p>	015	 <p>397/399 GB A01B01C16</p>	016
 <p>377 GB A01B01C21</p>	021	 <p>389 GB A01B01C22</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d<sub>6</sub>) δ 10,22 (шир., 1H), 8,29 (м, 2H), 7,91 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 6,89 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,92 (м, 4H), 2,02 (с, 3H), 1,53 (м, 4H), 1,35 (м, 2H).</p>	022
 <p>393/395 GB A01B01C25</p>	025	 <p>413/415 GB A01B01C26</p>	026

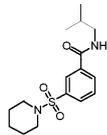
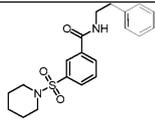
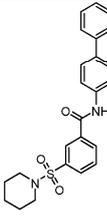
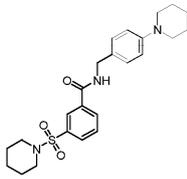
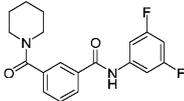
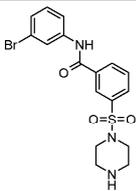
 <p>381 GB A01B02C03</p>	033	 <p>397/399 GB A01B02C04</p>	034
 <p>411/413 GB A01B02C25</p>	037	 <p>431/433 GB A01B02C26</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,11 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 1,67 (m, 4H), 1,48 (m, 2H).</p>	038
 <p>395 GB A01B02C20</p>	041	 <p>395 GB A01B02C21</p>	042

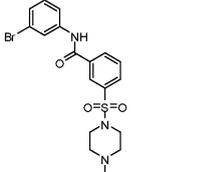
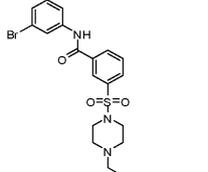
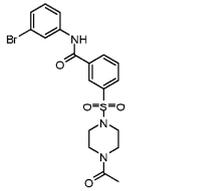
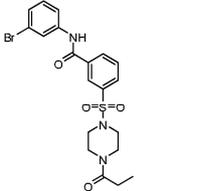
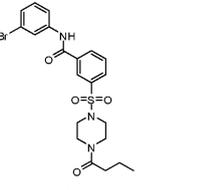
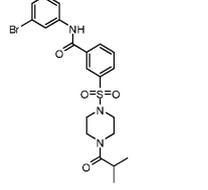
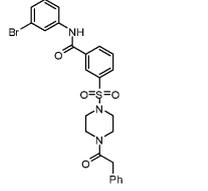
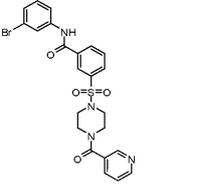
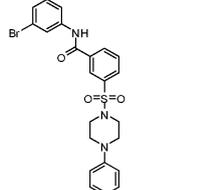
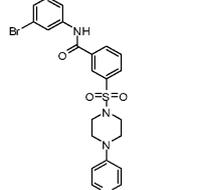
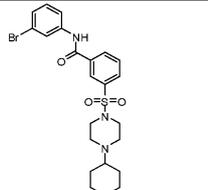
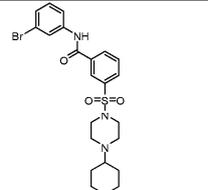
 <p>431/433 GB A01B02C89</p>	049	 <p>399 GB A01B02C24</p>	050
 <p>381 GB A01B03C03</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 8,27 (т, 1H), 8,18 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,61 (кв., 2H), 7,34 (т, 1H), 7,09 (м, 2H), 3,21 (т, 4H), 1,65 (м, 4H), 1,53 (кв., 2H).</p>	053	 <p>397/399 GB A01B03C04</p>	054
 <p>451/453 GA A02B01C31</p>	061	 <p>437/439 GA A03B01C31</p>	062

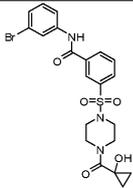
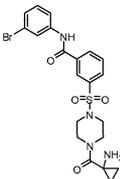
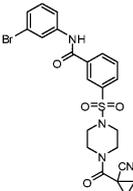
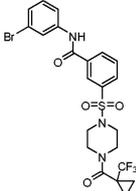
 <p>453/455 GA A04B01C31</p>	063	 <p>467/469 GA A05B01C31</p>	064
 <p>453/455 GA A06B01C31</p>	065	 <p>453/455 GA A07B01C31</p>	066
 <p>466/468 GA A12B01C31</p>	071	 <p>451/453 GA A13B01C31</p>	072
 <p>453/455 GA A14B01C31</p>	073	 <p>492/494 GA A15B01C31</p>	074

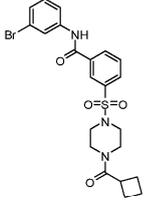
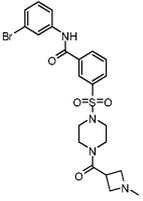
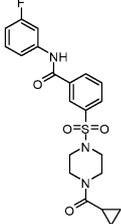
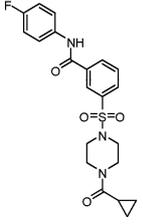
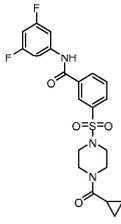
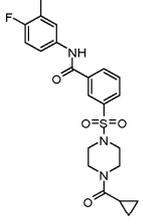
 <p>528/530 GA A16B01C31</p>	075	 <p>425/427 GA A17B01C31</p>	076
 <p>439/441 GA A18B01C31</p>	077	 <p>411/413 GA A19B01C31</p>	078
 <p>413/415 GA A20B01C31</p>	079	 <p>455/457 GA A21B01C31</p>	080
 <p>439/441 GA A22B01C31</p>	081	 <p>424/426 GA A23B01C31</p>	082

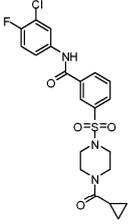
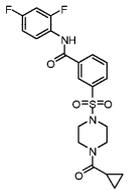
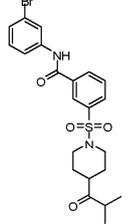
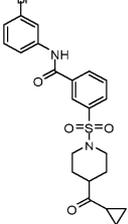
 <p>377 GB A01B01C66</p>	083	 <p>377 GB A01B01C66</p> $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDC13): $\delta$ ppm: 8,19 (м, 2H), 7,87 (м, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,08 (м, 3H), 6,87 (с, 1H), 4,65 (д, 2H), 2,98 (т, 4H), 1,62 (м, 4H), 1,42 (м, 2H).	084
 <p>427/429 GB A01B01C77</p>	097	 <p>311 GB A01B01C32</p>	098

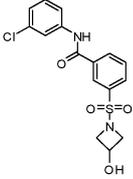
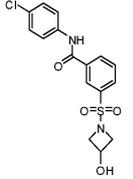
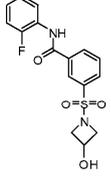
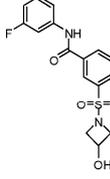
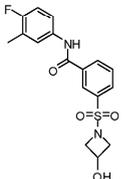
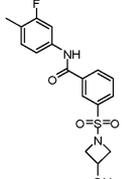
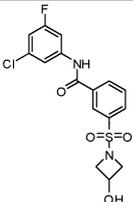
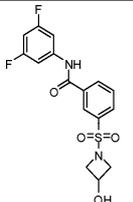
 <p>325 GB A01B01C33</p>	099	 <p>373 GB A01B01C34</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, CDC13):</p> <p><math>\delta</math> ppm: 7,98 (м, 2H), 7,84 (м, 1H), 7,59 (т, 1H), 7,31 (м, 2H), 7,24 (м, 3H), 6,42 (д, 1H), 3,72 (м, 2H), 2,95 (м, 6H), 1,62 (м, 4H), 1,40 (м, 2H).</p>	100
 <p>421 GB A01B01C36</p>	103	 <p>442 GB A01B01C37</p>	104
 <p>345 GB A01B13C24</p>	115	 <p>424/426 GA A24B01C31</p>	116

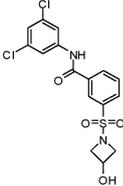
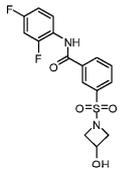
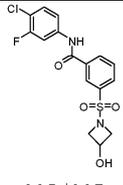
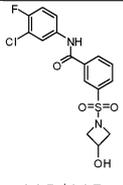
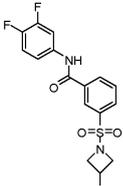
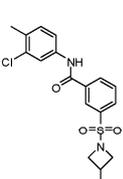
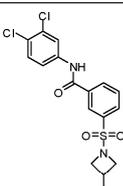
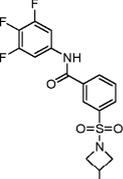
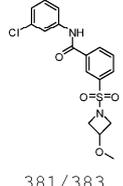
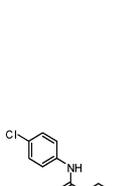
 <p>438/440 GA A25B01C31</p>	117	 <p>452/454 GA A26B01C31</p>	118
 <p>466/468 GA A27B01C31</p>	119	 <p>480/482 GA A28B01C31</p>	120
 <p>494/496 GA A29B01C31</p>	121	 <p>494/496 GA A30B01C31</p>	122
 <p>542/544 GA A31B01C31</p>	123	 <p>529/531 GA A32B01C31</p>	124
 <p>500/502 GA A33B01C31</p>	125	 <p>501/503 GA A34B01C31</p>	126
 <p>507/509 GA A35B01C31</p>	127	 <p>521/523 GA A36B01C31</p>	128

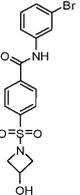
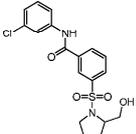
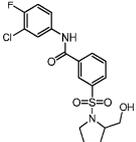
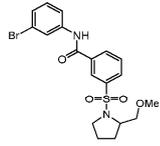
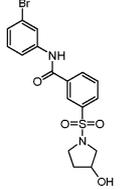
 <p>508/510 GA A37B01C31</p> $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,18 (м, 2H), 8,06 (шир., 1H), 7,94 (д, 2H), 7,72 (т, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 3,80 (м, 4H), 3,08 (м, 4H), 2,87 (м, 1H), 1,25 (м, 2H), 1,06 (м, 1H), 0,94 (м, 1H).	129	 <p>507/509 GA A38B01C31</p>	130
 <p>517/519 GA A39B01C31</p>	131	 <p>560/562 GA A40B01C31</p> $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,33 (с, 1H), 8,16 (м, 2H), 7,88 (м, 2H), 7,69 (т, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,32 (м, 1H), 3,71 (м, 4H), 3,04 (м, 4H), 1,29 (м, 2H), 1,07 (м, 2H).	132

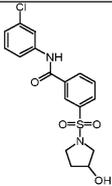
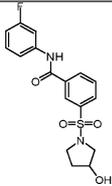
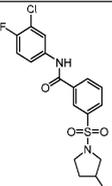
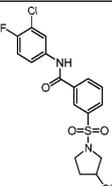
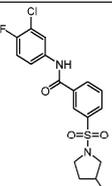
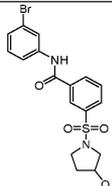
 <p>506/508 GA A45B01C31</p>	135	 <p>521/523 GA A43B01C31</p>	136
 <p>432 GB A15B01C02</p>	141	 <p>432 GB A15B01C03</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 8,19 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,93 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,10 (т, 2H), 3,76 (шир., 4H), 3,07 (шир., 4H), 1,62 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 0,93 (м, 2H), 0,75 (м, 2H).</p>	142
 <p>450 GB A15B01C24</p>	147	 <p>446 GB A15B01C20</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 8,18 (с, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,70 (т, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,02 (т, 1H), 3,75 (шир., 4H), 3,05 (шир., 4H) 1,62 (м, 1H), 0,93 (м, 2H), 0,75 (м, 2H).</p>	148

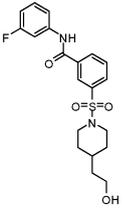
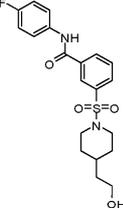
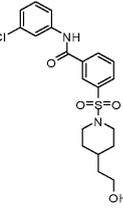
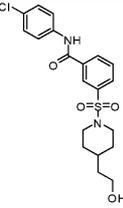
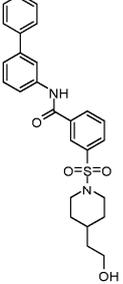
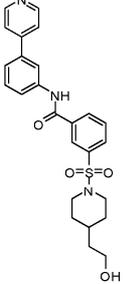
 <p>466/468 GB A15B01C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 8,18 (с, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,16 (т, 1H), 3,75 (шир., 4H), 3,04 (шир., 4H) 1,62 (м, 1H), 0,93 (м, 2H), 0,75 (м, 2H).</p>	151	 <p>450 GB A15B01C82</p>	152
 <p>493/495 GA A48B01C31</p>	159	 <p>491/493 GA A15B01C31</p>	160

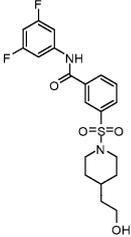
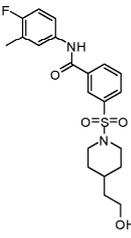
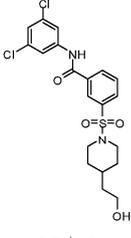
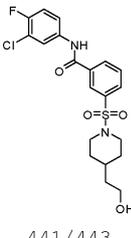
 <p>367/369 GB A19B01C05</p>	168	 <p>367/369 GB A19B01C06</p>	169
 <p>351 GB A19B01C01</p>	170	 <p>351 GB A19B01C02</p>	171
 <p>365 GB A19B01C20</p>	174	 <p>365 GB A19B01C21</p>	175
 <p>385/387 GB A19B01C17</p>	176	 <p>369 GB A19B01C24</p>	177

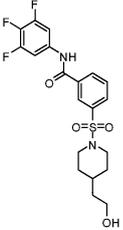
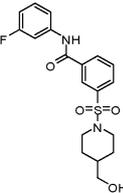
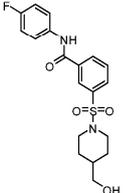
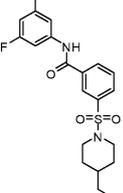
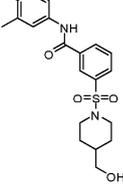
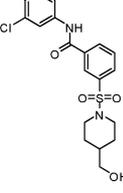
 <p>401/403 GB A19B01C79</p>	178	 <p>369 GB A19B01C24</p>	179
 <p>385/387 GB A149B01C15</p>	180	 <p>385/387 GB A19B01C15</p>	181
 <p>369 GB A19B01C63</p>	182	 <p>381/383 A19B01C27</p>	183
 <p>401/403 GB A19B01C26</p>	184	 <p>387 GB A19B01C40</p>	186
 <p>381/383 GB A108B01C05</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,34 (м, 2H), 8,024 (д, 1H), 7,98 (д, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,55 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 4,02 (м, 3H), 3,60 (м, 2H), 3,16 (с, 3H).</p>	191	 <p>381/383 GB A108B01C06</p>	192

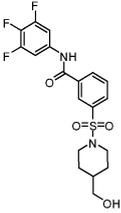
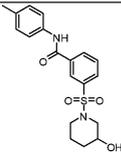
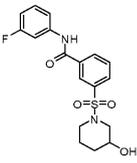
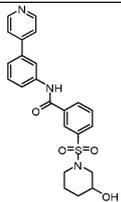
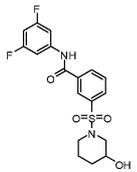
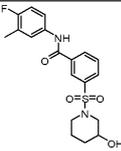
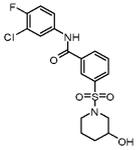
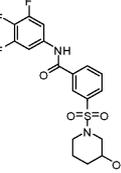
 <p>411/413 GA A108B16C31</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,16 (д, 2H), 8,04 (шир., 1H), 7,97 (д, 2H), 7,67 (кв., 1H), 7,30 (м, 2H), 4,34 (м, 1H), 4,00 (м, 2H), 3,50 (м, 2H).</p>	201	 <p>395/397 GB A18B01C05</p>	206
		 <p>413/415 GB A18B01C15</p>	208
 <p>453/455 GB A109B01C31</p>	210	 <p>425/427 GA A17B01C31</p>	212

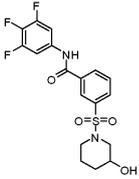
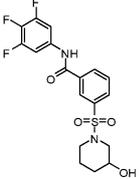
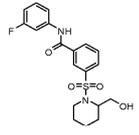
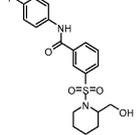
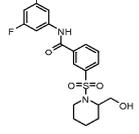
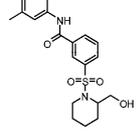
 <p>381/383 GB A17B01C05</p>	215	 <p>365 GB A17B01C02</p>	216
 <p>399/411 GB A17B01C15</p>	217	 <p>399/411 GB A17B01C15</p>	217_R
 <p>399/411 GB A17B01C15</p>	217_S	 <p>439/441 GB A130B01C31</p>	219

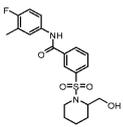
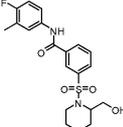
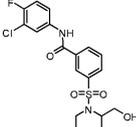
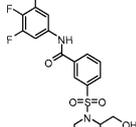
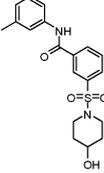
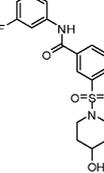
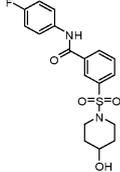
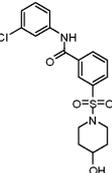
 <p>407 GB A09B01C02</p>	224	 <p>407 GB A09B01C03</p>	225
 <p>423/425 GB A09B01C05</p>	226	 <p>423/425 GB A09B01C06</p>	227
 <p>465 GB A09B01C36</p>	228	 <p>466 GB A09B01C45</p>	229

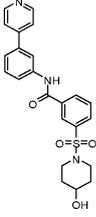
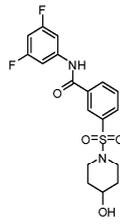
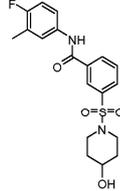
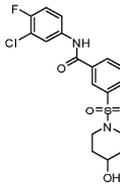
 <p>425 GB A09B01C24</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,39 (с, 1H), 8,16 (м, 2H), 7,90 (д, 1H), 7,68 (т, 1H), 7,36 (м, 2H), 6,64 (м, 1H), 3,78 (м, 2H), 3,64 (м, 2H), 2,28 (м, 2H), 1,73 (м, 2H), 1,47 (м, 2H), 1,37 (м, 1H), 1,28 (м, 3H).</p>	230	 <p>421 GB A09B01C20</p>	231
 <p>457/459 GB A09B01C79</p>	233	 <p>441/443 GB A09B01C15</p>	234

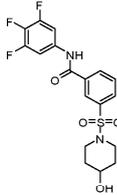
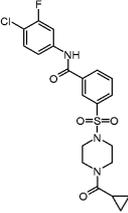
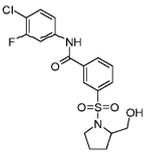
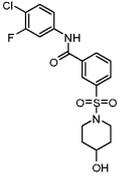
 <p>443 GB A09B01C40</p>	238	 <p>393 GB A06B01C02</p>	244
 <p>393 GB A06B01C03</p>	245	 <p>411 GB A06B01C24</p>	250
 <p>407 GB A06B01C20</p>	251	 <p>427/429 GB A06B01C15</p>	254

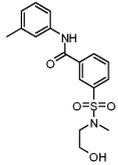
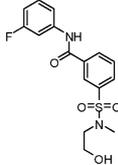
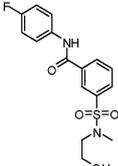
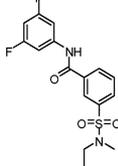
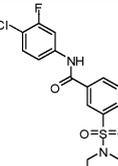
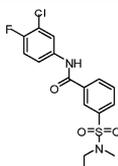
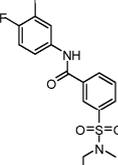
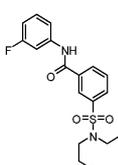
 <p>429 GB A06B01C40</p>	258	 <p>375 GB A08B01C09</p> $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,33 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,98 (т, 1H), 7,78 (т, 1H), 7,59 (д, 2H), 7,21 (д, 2H), 3,72 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,42 (м, 1H), 2,61 (т, 1H), 2,47 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,85 (т, 2H), 1,61 (м, 1H), 1,27 (м, 1H).	263
 <p>379 GB A08B01C02</p>	264	 <p>438 GB A08B01C45</p>	269
 <p>397 GB A08B01C24</p>	270	 <p>393 GB A08B01C20</p> $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,33 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,79 (т, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,06 (т, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,43 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 3,31 (д, 3H), 1,84 (м, 2H), 1,60 (м, 1H), 1,26 (м, 1H).	271
 <p>413/415 GB A08B01C15</p>	274	 <p>415 GB A08B01C40</p>	278

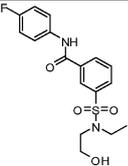
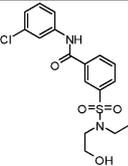
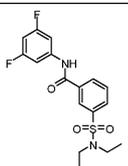
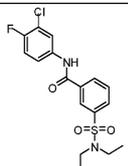
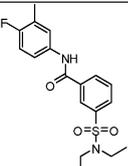
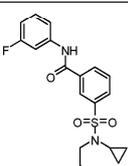
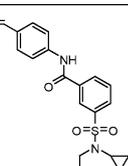
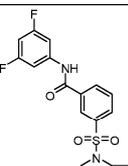
 <p>415 GB A08B01C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> 8,33 (с, 1H), 8,23 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,80 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (м, 2H), 3,73 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 3,42 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 1,85 (м, 2H), 1,61 (м, 1H), 1,28 (м, 1H).</p>	278_E 1	 <p>415 GB A08B01C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> 8,33 (с, 1H), 8,23 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,80 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (м, 2H), 3,73 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,42 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 1,85 (м, 2H), 1,61 (м, 1H), 1,28 (м, 1H).</p>	278_E 2
 <p>393 GB A04B01C02</p>	284	 <p>393 GB A04B01C03</p>	285
 <p>411 GB A04B01C24</p>	290	 <p>407 GB A04B01C20</p>	291

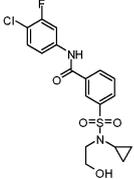
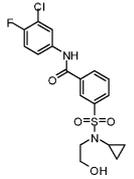
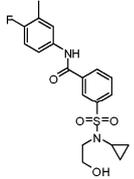
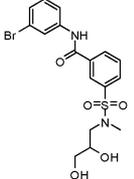
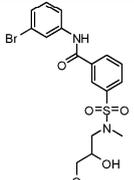
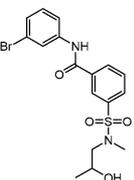
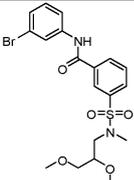
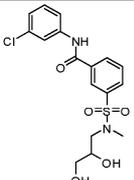
 <p>407 GB A04B01C20</p>	291_E 1	 <p>407 GB A04B01C20</p>	291_E 2
 <p>427/429 GB A04B01C15</p>	294	 <p>429 GB A04B01C40</p>	298
 <p>375 GB A10B01C08</p>	302	 <p>379 GB A10B01C02</p>	304
 <p>379 GB A10B01C03</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 10,57 (с, 1H), 8,26 (м, 2H), 7,94 (м, 1H), 7,81 (м, 3H), 7,23 (м, 2H), 4,70 (с, 1H), 3,47 (д, 1H), 3,20 (м, 2H), 2,78 (м, 2H), 1,76 (м, 2H), 1,45 (м, 2H).</p>	305	 <p>395/397 GB A10B01C05</p>	306

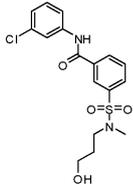
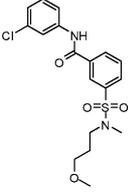
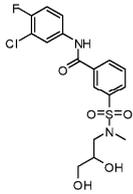
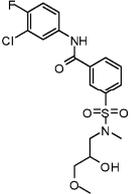
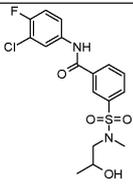
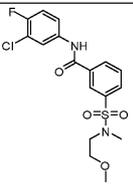
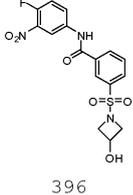
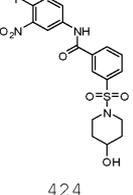
 <p>438 GB A10B01C45</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 10,69 (с, 1H), 8,67 (м, 1H), 8,33 (м, 2H), 8,21 (м, 1H), 7,96 (м, 1H), 7,87 (м, 2H), 7,68 (м, 2H), 7,57 (м, 2H), 3,53 (м, 2H), 3,18 (м, 3H), 2,68 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,45 (м, 2H).</p>	309	 <p>397 GB A10B01C24</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 10,83 (с, 1H), 8,25 (м, 2H), 7,96 (м, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,01 (м, 1H), 4,68 (д, 1H), 4,54 (м, 1H), 3,17 (м, 2H), 1,76 (м, 2H), 1,44 (м, 2H).</p>	310
 <p>393 GB A10B01C20</p>	311	 <p>413/415 GB A10B01C15</p>	314

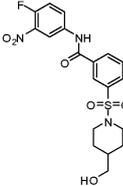
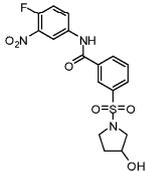
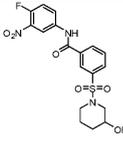
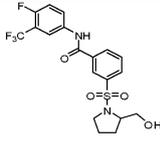
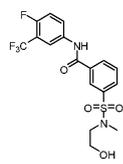
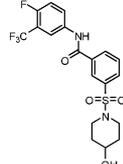
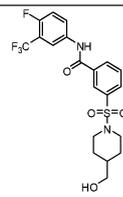
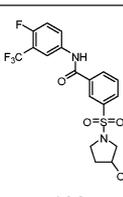
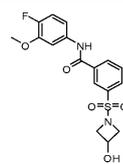
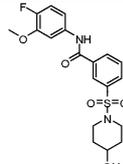
 <p>415 GB A10B01C40</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 10,81 (с, 1H), 8,28 (м, 2H), 7,98 (д, 1H), 7,85 (т, 1H), 7,74 (м, 2H), 4,68 (д, 1H), 3,54 (м, 2H), 3,15 (м, 2H), 2,81 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,42 (м, 2H).</p>	318	 <p>466/468 GA A15B01C83</p>	321
 <p>413/415 GA A04B01C83</p>	322	 <p>413/415 GA A10B01C83</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 10,79 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,95 (м, 2H), 7,83 (м, 1H), 7,59 (д, 2H), 3,16 (д, 2H), 2,77 (м, 2H), 1,73 (м, 2H), 1,43 (м, 2H), 1,17 (м, 1H).</p>	328

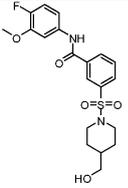
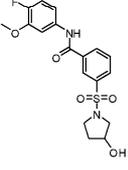
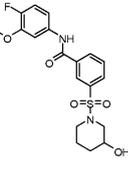
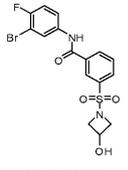
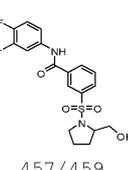
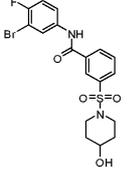
 <p>349 GB A20B01C08</p>	329	 <p>353 GB A20B01C02</p>	331
 <p>353 GB A20B01C03</p>	332	 <p>371 GB A20B01C24</p>	335
 <p>387/389 GB A20B01C83</p>	336	 <p>387/389 GB A20B01C15</p>	337
 <p>367 GB A20B01C20</p>	338	 <p>367 GB A50B01C02</p>	341

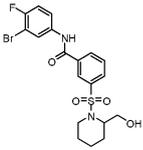
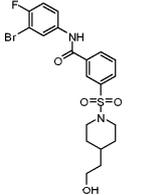
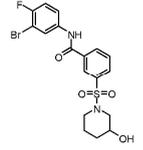
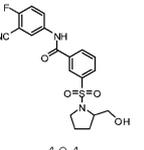
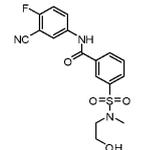
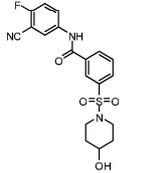
 <p>367 GB A50B01C03</p>	342	 <p>383/385 GB A50B01C05</p>	343
 <p>385 GB A50B01C24</p>	345	 <p>401/403 GB A50B01C15</p>	347
 <p>381 GB A50B01C20</p>	348	 <p>379 GB A51B01C02</p>	351
 <p>379 GB A51B01C02</p>	352	 <p>397 GB A51B01C24</p>	355

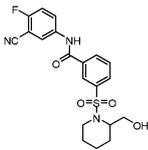
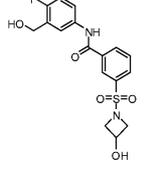
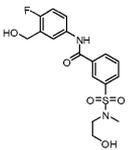
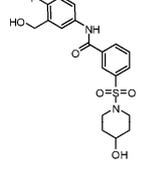
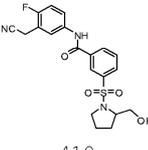
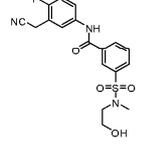
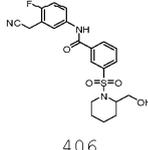
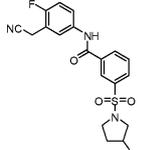
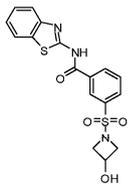
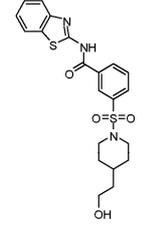
 <p>413/415 GB A51B01C83</p>	356	 <p>413/415 GB A51B01C15</p>	357
 <p>393 GB A51B01C20</p>	358	 <p>444/446 GA A52B01C31</p>	359
 <p>457/459 GA A58B01C31</p>	360	 <p>427/429 GA A53B01C31</p>	361
 <p>471/473 GA A55B01C31</p>	363	 <p>399/411 GA A52B01C05</p>	366

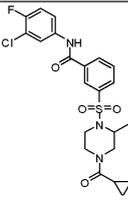
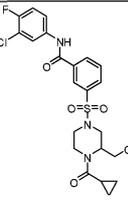
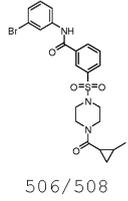
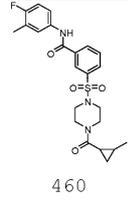
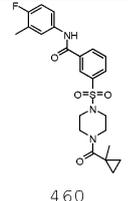
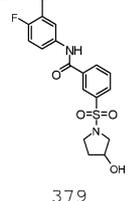
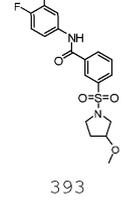
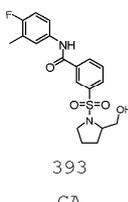
 <p>383/385 GA A56B01C05</p>	371	 <p>397/399 GA A57B01C05</p>	372
 <p>417/419 GA A52B01C15</p>	373	 <p>431/433 GA A58B01C15</p>	374
 <p>401/403 GA A53B01C15</p>	375	 <p>401/403 GA A54B01C15</p>	376
 <p>396 GA A19B01C46</p>	380	 <p>424 GA A10B01C46</p>	383

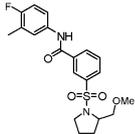
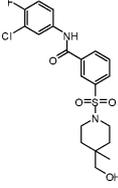
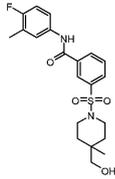
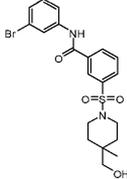
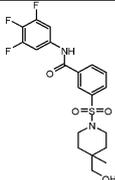
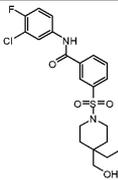
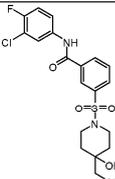
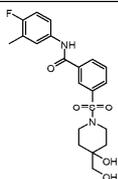
 <p>392 GA A06B01C46</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 10,91 (с, 1H), 8,68 (д, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,26 (м, 1H), 7,98 (м, 2H), 7,75 (т, 1H), 7,64 (м, 1H), 4,48 (с, 1H) 3,62 (м, 2H), 3,28 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 1,72 (м, 2H), 1,32 (м, 1H), 1,16 (м, 2H).</p>	386	 <p>364 GA A17B01C46</p>	387
 <p>378 GA A08B01C46</p>	388	 <p>378 GA A18B01C47</p>	390
 <p>352 GA A20B01C47</p>	391	 <p>447 GA A10B01C47</p>	392
 <p>461 GA A06B01C47</p>	395	 <p>433 GA A17B01C47</p>	396
 <p>381 GA A19B01C48</p>	398	 <p>409 GA A10B01C48</p>	401

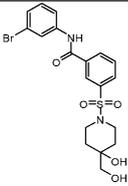
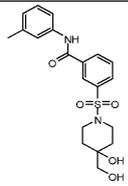
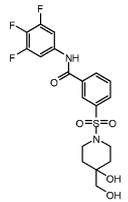
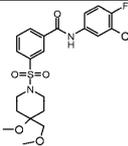
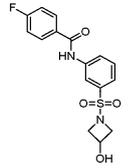
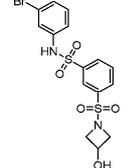
 <p>423 GA A06B01C48</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 10,91 (с, 1H), 8,68 (д, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,26 (м, 1H), 7,98 (м, 2H), 7,75 (т, 1H), 7,64 (м, 1H), 4,48 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,62 (м, 2H), 3,28 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 1,72 (м, 2H), 1,32 (м, 1H), 1,16 (м, 2H).</p>	404	 <p>395 GA A17B01C48</p>	405
 <p>409 GA A08B01C48</p>	406	 <p>429/431 GA A19B01C49</p>	407
 <p>457/459 GA A18B01C49</p>	408	 <p>457/459 GA A10B01C49</p>	410

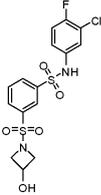
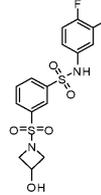
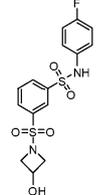
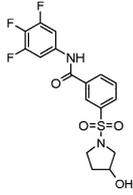
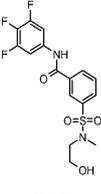
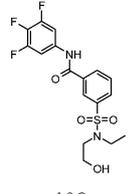
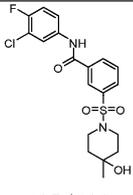
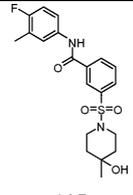
 <p>471/473 GA A04B01C49</p>	411	 <p>48/487 GA A09B01C49</p>	412
 <p>457/459 GA A08B01C49</p>	415	 <p>404 GA A18B01C52</p>	417
 <p>378 GA A20B01C52</p>	418	 <p>404 GA A10B01C52</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 10,84 (с, 1H), 8,68 (д, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,26 (м, 1H), 7,98 (м, 2H), 7,75 (т, 1H), 7,64 (м, 1H), 4,68 (с, 1H), 3,52 (м, 2H), 3,14 (м, 2H), 2,79 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,42 (м, 2H).</p>	419

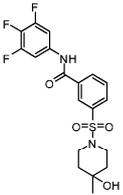
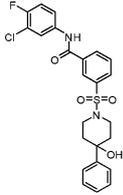
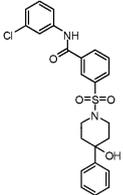
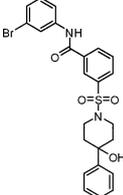
 418 GA A04B01C52	420	 381 GA A19B01C51	425
 383 GA A20B01C51	427	 409 GA A10B01C51	428
 418 GA A18B01C52	435	 392 GA A20B01C52	436
 406 GA A04B01C52	438	 378 GA A17B01A52 $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,37 (с, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,18 (т, 1H), 4,28 (м, 1H), 3,92 (с, 2H) 3,40 (м, 3H), 3,24 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 1,76 (м, 1H).	441
 390 GA A19B01C55	447	 446 GA A09B01C55	448

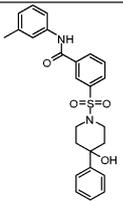
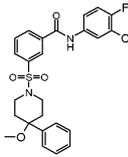
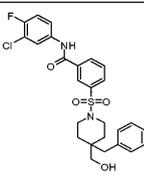
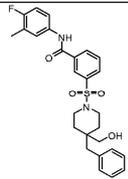
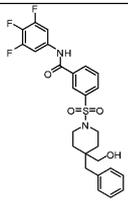
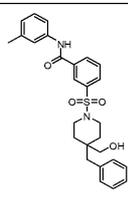
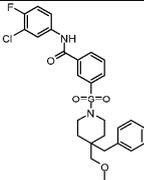
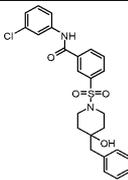
 <p>480/482 GA A61B01C15</p>	455	 <p>496/498 GA A64B01C15</p>	458
 <p>506/508 GA A65B01C31</p>	463	 <p>460 GA A65B01C20</p>	467
 <p>460 GA A66B01C20</p>	468	 <p>379 GA A17B01C20</p>	471
 <p>393 GA A49B01C20</p>	472	 <p>393 GA A18B01C20</p>	473

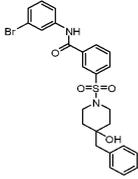
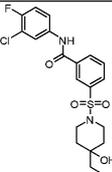
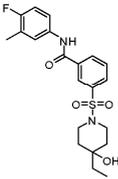
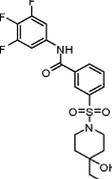
 <p>376 GA A109B01C20</p>	474	 <p>441/443 GA A67B01C15</p>	477
 <p>421 GA A67B01C20</p>	478	 <p>467/469 GA A67B01C31</p>	479
 <p>443 GA A67B01C40</p>	482	 <p>455/457 GA A68B01C15</p>	489
 <p>443/445 GA A81B01C15</p>	501	 <p>423 GA A81B01C20</p>	502

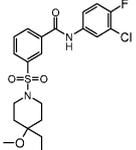
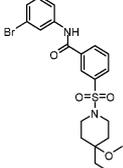
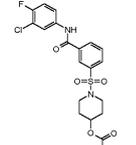
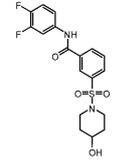
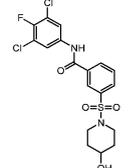
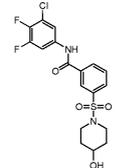
 <p>469/471 GA A81B01C31</p>	503	 <p>405 GA A81B01C08</p>	505
 <p>445 GA A81B01C40</p>	506	 <p>471 GA A82B011C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 8,21 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,72 (т, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,19 (т, 1H), 3,62 (д, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,28 (с, 2H), 3,18 (с, 3H), 2,62 (т, 2H), 1,87 (д, 2H), 1,65 (д, 2H).</p>	507
 <p>351 GB A19B05C93</p>	520	 <p>448/450 GE A19B10C31</p>	521

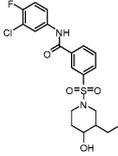
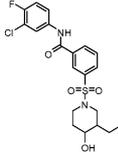
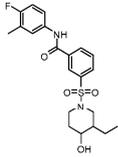
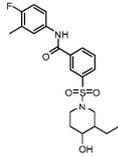
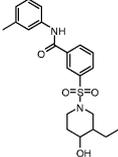
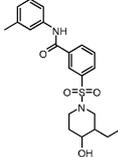
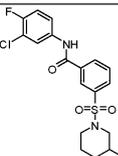
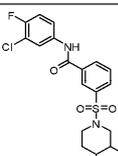
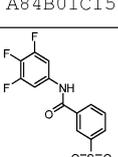
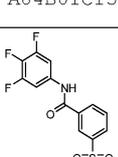
 <p>421/423 GE A19B10C15</p>	522	 <p>401 GE A19B10C20</p>	523
 <p>387 GE A19B10C03</p>	524	 <p>401 GA A17B01C40</p>	526
 <p>389 GA A20B01C40</p>	527	 <p>403 GA A50B01C40</p>	528
 <p>427/429 GA A73B01C15</p>	529	 <p>407 GA A73B01C20</p>	530

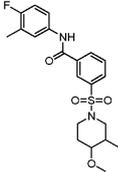
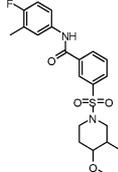
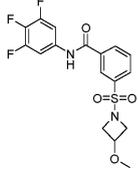
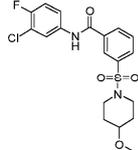
 <p>429 GA A73B01C40</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,30 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,76 (т, 1H), 7,58 (м, 2H), 3,48 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 1,61 (м, 4H), 1,16 (с, 3H).</p>	531	 <p>489/491 GA A75B01C15</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 10,73 (с, 1H), 8,33 (м, 2 H), 8,04 (д, 2H), 7,38 (т, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,46 (м, 3H), 7,33 (м, 2H), 7,19 (м, 1H), 4,85 (с, 1H), 3,63 (м, 2H), 2,63 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,63 (м, 2H).</p>	541
 <p>471/473 GA A75B01C05</p>	544	 <p>515/517 GA A75B01C31</p>	545

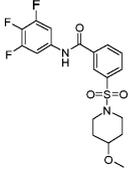
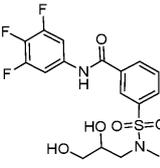
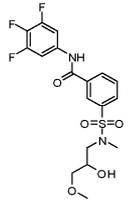
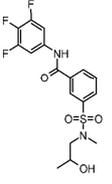
 451 GA A75B01C05	546	 503/505 GA A79B01C15	547
 517/519 GA A69B01C15	553	 497 GA A69B01C20	554
 519 GA A69B01C40	555	 479 GA A69B01C08	558
 531/532 GA A72B01C15	559	 485/487 GA A76B01C05	568

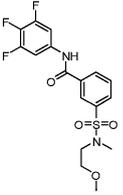
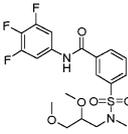
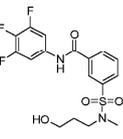
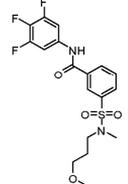
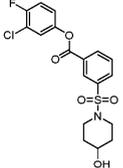
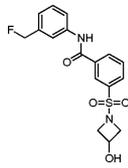
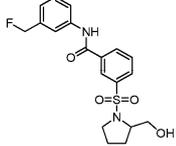
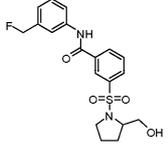
 <p>529/531 GA A76B01C31</p>	569	 <p>441/443 GA A74B01C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,32 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,98 (м, 2H), 7,76 (т, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,23 (т, 1H), 3,55 (м, 2H), 2,68 (м, 2H), 1,58 (м, 4H), 1,42 (кв., 2H), 0,84 (т, 3H).</p>	577
 <p>421 GA A74B01C20</p>	578	 <p>443 GA A74B01C40</p>	579

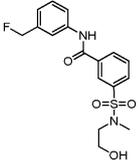
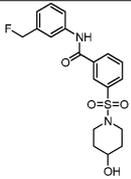
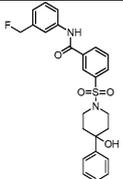
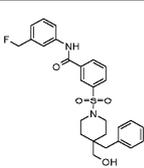
 <p>455/457 GA A78B01C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,33 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,00 (д, 2H), 7,80 (т, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,30 (т, 1H), 3,58 (д, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,62 (т, 2H), 1,85 (д, 2H), 1,55 (м, 4H), 0,84 (т, 3H).</p>	583	 <p>481/483 GA A78B01C31</p>	587
 <p>455/457 GA A83B01C15</p>	589	 <p>397 GB A10B01C63</p>	593
 <p>447/449 GB A10B01C57</p>	594	 <p>431/432 GB A10B01C58</p>	595

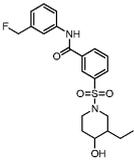
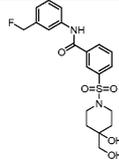
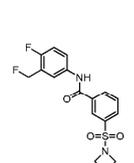
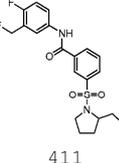
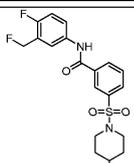
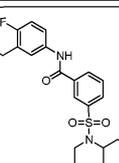
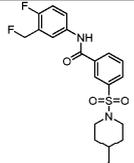
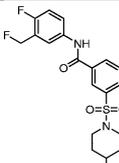
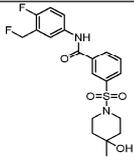
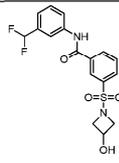
 <p>441/443 GA A85B01C15</p>	596-D1	 <p>441/443 GA A85B01C15</p>	596-D2
 <p>421 GA A85B01C20</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,29 (с, 1H), 8,20 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,01 (т, 1H), 3,57 (м, 2H), 3,23 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 2,39 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,92 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,53 (м, 1H), 1,42 (м, 1H), 1,19 (м, 1H), 0,91 (т, 3H).</p>	597_D1	 <p>421 GA A85B01C20</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,29 (с, 1H), 8,20 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,01 (т, 1H), 3,82 (м, 1H), 3,37 (м, 1H), 3,30 (м, 1H), 2,80 (м, 1H), 2,54 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,76 (м, 2H), 1,56 (м, 1H), 1,39 (м, 1H), 1,27 (м, 1H), 0,91 (т, 3H).</p>	597_D2
 <p>403 GA A85B01C08</p>	601_D1	 <p>403 GA A85B01C08</p>	601_D2
 <p>427/429 GA A84B01C15</p>	608_D1	 <p>427/429 GA A84B01C15</p>	608_D2
 <p>429 GA A84B01C40</p>	610_D1	 <p>429 GA A84B01C40</p>	610_D2

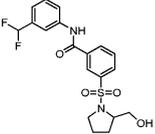
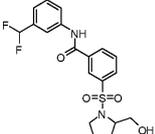
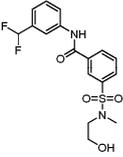
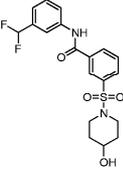
 <p>421 GA A87B01C20</p>	<p>615_D 1</p>	 <p>421 GA A87B01C20</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>): <math>\delta</math> ppm: 8,17-8,13 (m, 2H), 7,99 (c, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,42 (т, 1H), 7,00 (т, 1H), 3,46-3,42 (m, 2H), 3,38 (c, 3H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,40 (c, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,85-1,81 (m, 1H), 1,57-1,54 (m, 1H), 1,00-0,99 (m, 3H).</p>	<p>615_D 2</p>
 <p>401 GA A108B01C40</p>	<p>620</p>	 <p>427/429 GA A131B01C15</p>	<p>621</p>

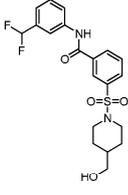
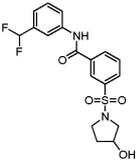
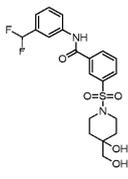
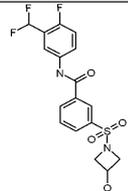
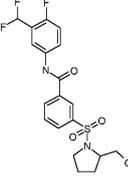
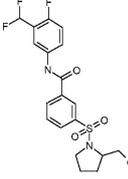
 <p>429 GA A131B01C40</p>	622	 <p>419 GA A52B01C40</p>	623
 <p>433 GA A58B01C40</p>	624	 <p>403 GA A53B01C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 8,25 (с, 1H), 8,14 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 3,94 (м, 1H), 3,33 (с, 1H), 3,04 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,83 (с, 3H), 1,16 (м, 3H).</p>	625

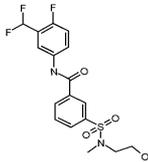
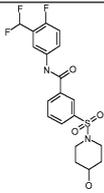
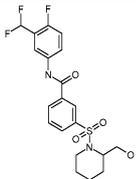
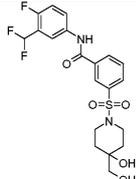
 403 GA A54B01C40	626	 447 GA A55B01C40	627
 403 A GA 56B01C40	628	 417 GA A57B01C40	629
 414/416 GA A10B01C15	630	 365 GA A49B01C59	631
 393 GA A18B01C59	632_R	 393 GA A18B01C59	632_S

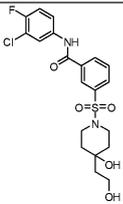
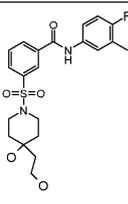
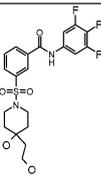
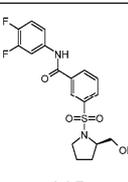
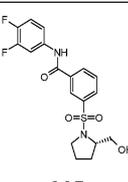
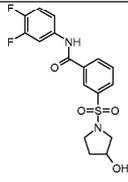
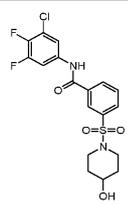
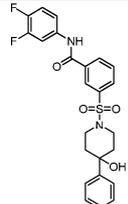
 <p>367 GA A20B01C59</p>	633	 <p>393 GA A10B01C59</p> <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ ppm: 8,20 (с, 1H), 8,15-8,13 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,94-7,92 (м, 1H), 7,74-7,63 (м, 3H), 7,44-7,41 (м, 1H), 7,21- 7,19 (м, 1H), 5,42 (д, 2H), 3,81 (м, 1H), 3,34- 3,29 (м, 2H), 2,98-2,92 (м, 2H), 1,96-1,89 (м, 2H), 1,71-1,62 (м, 2H), 1,42 (м, 1H).	634
 <p>469 GA A75B01C59</p>	641	 <p>497 GA A69B01C59</p>	642

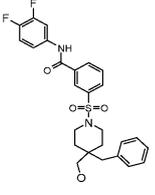
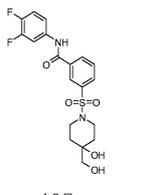
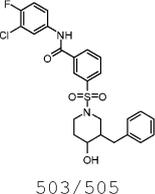
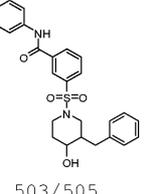
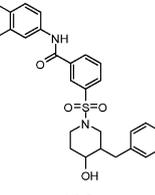
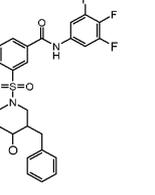
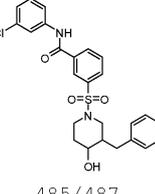
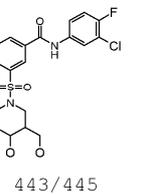
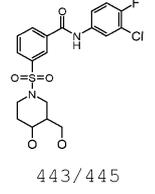
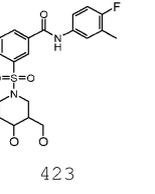
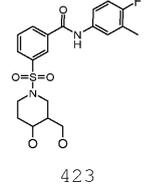
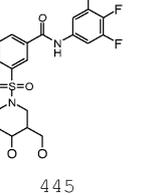
 <p>421 GA A85B01C59</p>	644_D 2	 <p>423 GA A81B01C59</p>	645
 <p>383 GA A19B01C60</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>): <math>\delta</math> ppm: 8,34 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,73- 7,67 (м, 3H), 7,11 (т, 1H), 5,47 (д, 2H), 4,49 (м, 1H), 4,06-4,02 (м, 2H), 3,63-3,59 (м, 2H), 2,51 (шир., 2H).</p>	646	 <p>411 GA A18B01C60</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>): <math>\delta</math> ppm: 8,64 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,74- 7,64 (м, 3H), 7,10-7,05 (м, 1H), 7,42-7,38 (м, 1H), 5,45 (д, 2H), 3,68- 3,65 (м, 3H), 3,47-3,41 (м, 1H), 3,27-3,21 (м, 1H), 2,88 (шир., 1H), 1,85-1,76 (м, 2H), 1,74- 1,64 (м, 2H).</p>	647_R
 <p>411 GA A10B01C60</p>	649	 <p>425 GA A04B01C60</p>	650
 <p>439 GA A09B01C60</p>	651	 <p>425 GA A06B01C60</p>	652
 <p>425 GA A73B01C60</p>	655	 <p>383 GA A19B01C61</p>	661

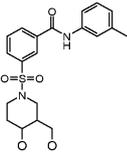
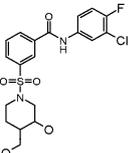
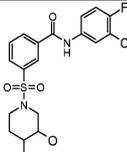
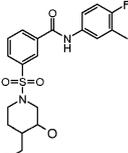
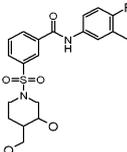
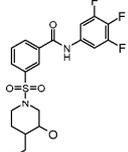
 <p>411 GA A18B01C61</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm: 8,38-8,35 (м, 1H), 8,23-8,21 (м, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,05-8,03 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,75-7,51 (м, 1H), 7,74-7,64 (м, 3H), 7,10-7,05 (м, 1H), 7,42-7,38 (м, 1H), 5,45 (д, 2H), 3,68-3,65 (м, 3H), 3,47-3,41 (м, 1H), 3,27-3,21 (м, 1H), 2,88 (шир., 1H), 1,85-1,76 (м, 2H), 1,74-1,64 (м, 2H).</p>	662_R	 <p>411 GA A18B01C61</p>	662_S
 <p>385 GA A20B01C61</p>	663	 <p>411 GA A10B01C61</p>	664

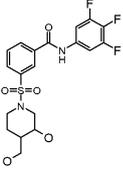
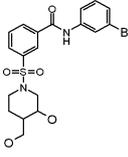
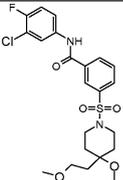
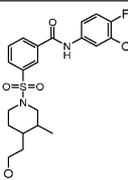
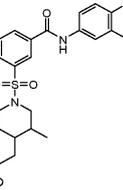
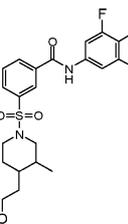
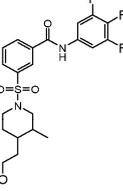
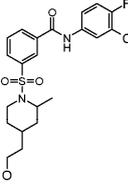
 <p>425 GA A06B01C61</p>	667	 <p>397 GA A17B01C61</p>	668
 <p>441 GA A81B01C61</p>	675	 <p>401 GA A19B01C62</p>	676
 <p>429 GA A19B01C62</p>	677_R	 <p>429 GA A18B01C62</p>	677_S

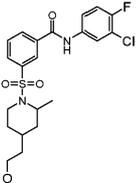
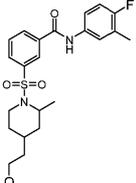
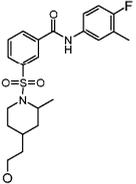
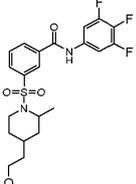
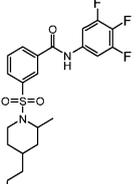
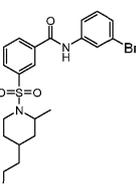
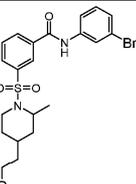
 <p>403 GA A20B01C62</p>	678	 <p>429 GA A10B01C62</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,23 (с, 1H), 8,17-8,18 (д, 2H), 7,95-7,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,88-7,89 (д, J=5,2 Гц, 2H), 7,40-7,74 (м, 1H), 7,18-7,23 (т, J=18,8 Гц, 1H), 6,79-7,07 (т, J=29,6 Гц 1H), 3,82-3,85 (м, 1H), 3,30-3,35 (м, 2H), 2,96-3,02 (м, 2H), 1,92-1,98 (м, 2H), 1,61-1,73 (м, 2H), 1,42 (с, 1H).</p>	679
 <p>443 GA A04B01C62</p>	680	 <p>459 GA A81B01C62</p>	690

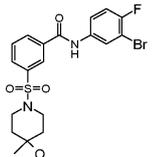
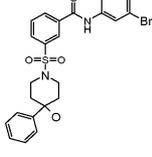
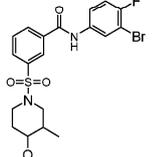
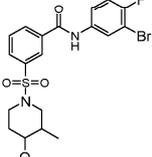
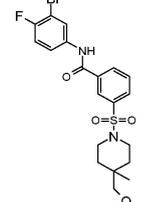
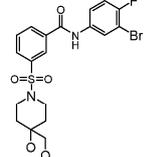
 <p>457/459 GA A90B01C15</p>	694	 <p>437 GA A90B01C20</p>	695
 <p>459 GA A90B01C40</p>	696	 <p>397 GA A18B01C63</p>	700_R
 <p>397 GA A18B01C63</p>	700_S	 <p>383 GA A17B01C63</p>	705
 <p>397/399 GA A10B01C58</p>	706	 <p>473 GA A75B01C63</p>	708

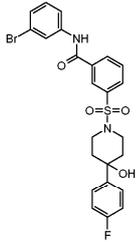
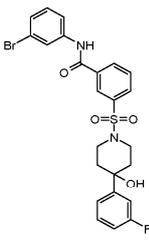
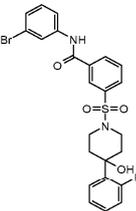
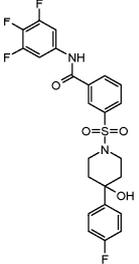
 <p>501 GA A69B01C63</p>	709	 <p>427 GA A81B01C63</p>	712
 <p>503/505 GA A86B01C15</p>	713_D 1	 <p>503/505 GA A86B01C15</p>	713-D 2
 <p>483 GA A86B01C20</p>	714_D 1	 <p>505 GA A86B01C40</p>	715_D 2
 <p>485/487 GA A86B01C05</p>	716_D 1	 <p>443/445 GA A103B01C15</p>	719_D 1
 <p>443/445 GA A103B01C15</p>	719_D 2	 <p>423 GA A103B01C20</p>	720_D 1
 <p>423 GA A103B01C20</p>	720_D 2	 <p>445 GA A103B01C40</p>	721_D 1

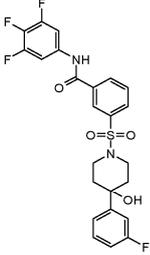
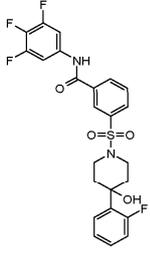
 <p>405 GA A103B01C08</p> $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,33 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,80 (т, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,29 (т, 1H), 7,03 (д, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,91 (с, 1H), 3,67 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 3,53 (м, 2H), 2,80 (м, 1H), 2,61 (т, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,91 (м, 1H), 1,76 (м, 2H).	724_D 2	 <p>443/445 GA A104B01C15</p>	725_D 1
 <p>443/445 GA A104B01C15</p> $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,34 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,00 (м, 2H), 7,78 (т, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,27 (т, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,56 (м, 2H), 2,34 (т, 1H), 2,13 (т, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,48 (м, 1H), 1,33 (м, 1H).	725_D 2	 <p>423 GA A104B01C20</p>	726_D 1
 <p>423 GA A104B01C20</p>	726_D 2	 <p>445 GA A104B01C40</p>	727_D 1

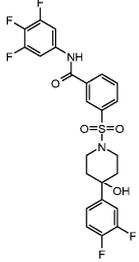
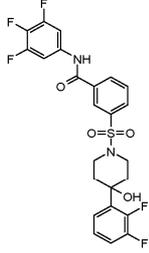
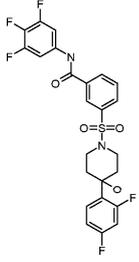
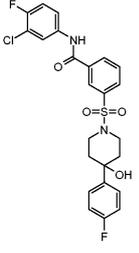
 <p>445 GA A104B01C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,34 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,82 (т, 1H), 7,65 (м, 2H), 3,91 (м, 1H), 3,82 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,57 (м, 2H), 2,35 (т, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 1,47 (м, 1H), 1,31 (м, 1H).</p>	727_D 2	 <p>469/471 GA A104B01C31</p>	729_D 2
 <p>485/487 GA A92B01C15</p>	731	 <p>455/457 GA A93B01C15</p>	741
 <p>435 GA A93B01C20</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,31 (м, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,03 (т, 1H), 3,70 (м, 4H), 2,52 (д, 1H), 2,31 (с, 3H), 1,92 (м, 2H), 1,50 (м, 4H), 1,10 (м, 4H).</p>	742	 <p>457 GA A93B01C40</p>	743_D 1
 <p>457 GA A93B01C40</p>	743_D 2	 <p>455/457 GA A95B01C15</p>	747_D 1

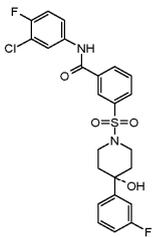
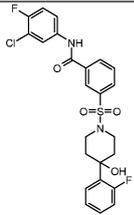
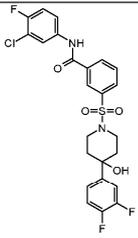
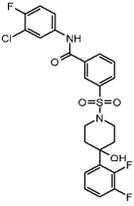
 <p>455/457 GA A95B01C15</p>	747_D 2	 <p>435 GA A95B01C20</p>	748_D 1
 <p>435 GA A95B01C20</p>	748_D 2	 <p>457 GA A95B01C40</p>	749_D 1
 <p>457 GA A95B01C40</p>	749_D 2	 <p>481/483 GA A95B01C31</p>	751_D 1
 <p>481/483 GA A95B01C31</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,37 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,06 (м, 2H), 7,78 (т, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,33 (м, 2H), 3,86 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 3,22 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,75 (д, 1H), 1,47 (м, 3H), 1,36 (д, 3H), 1,23 (м, 2H).</p>	751_D 2	 <p>443/445 GA A17B01C49</p>	753

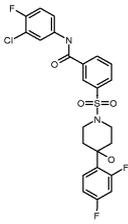
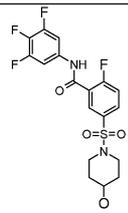
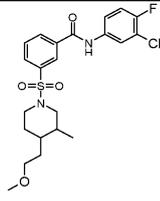
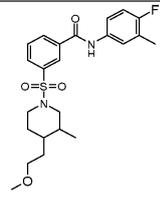
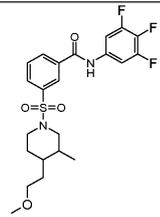
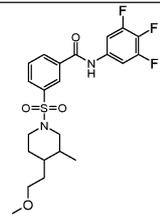
 <p>471/473 GA A73B01C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,34 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,79 (т, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,27 (т, 1H), 3,53 (м, 2H), 2,77 (м, 2H), 1,68 (м, 4H), 1,19 (с, 3H).</p>	754	 <p>533/535 GA A75B01C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,39 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,84 (т, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,28 (т, 2H), 7,25 (м, 2H), 3,77 (м, 2H), 2,87 (т, 2H), 2,19 (м, 2H), 1,77 (д, 2H).</p>	755
 <p>471/473 GA A84B01C49</p>	756_D 1	 <p>471/473 GA A84B01C49</p>	756_D 2
 <p>485/487 GA A67B01C49</p>	757	 <p>487/489 GA A81B01C49</p>	758

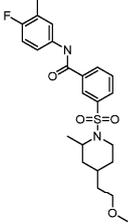
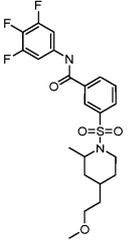
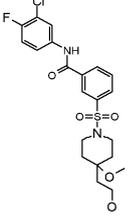
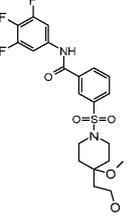
 <p>533/535 GA A97B01C31</p>	759	 <p>533/535 GA A98B01C31</p>	760
 <p>533/535 GA A99B01C31</p>	761	 <p>509 GA A97B01C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО) <math>\delta</math> 10,85 (с, 1H), 8,31 (т, J=2 Гц, 2H), 8,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,90 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=6,8, 10,4 Гц, 2H), 7,47 (м, 2H), 7,13 (т, J=8,8 Гц, 2H), 5,03 (с, 1H), 3,62 (д, J=10,8 Гц, 2H), 2,62 (т, J=10,8 Гц, 2H), 1,99 (м, 2H), 1,66 (д, J=13,2 Гц, 2H).</p>	765

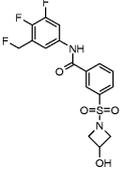
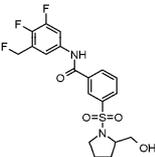
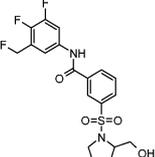
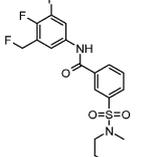
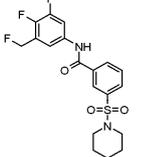
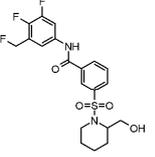
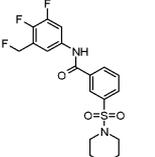
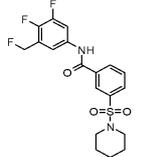
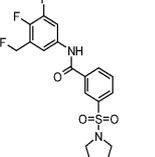
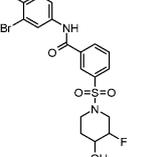
 <p>509 GA A98B01C40</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, ДМСО) <math>\delta</math>  <math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, ДМСО) <math>\delta</math>        8,31 (м, 2H), 8,04 (д,        J=7,4 Гц, 1H), 7,90 (т,        J=8,0 Гц, 1H), 7,74 (дд,        J=6,8, 10,4 Гц, 2H),        7,47 (м, 2H), 7,03 (м,        1H), 5,11 (с, 1H), 3,62        (д, J=11,2 Гц, 2H), 2,62        (т, J=11,2 Гц, 2H), 2,03        (дт, J=4,0,12,8 Гц, 2H),        1,66 (д, J=12,8 Гц, 2H).</p>	766	 <p>509 GA A99B01C40</p>	767
---	-----	--	-----

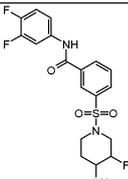
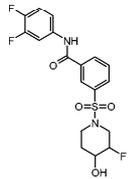
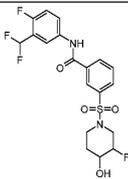
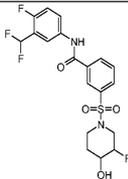
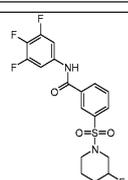
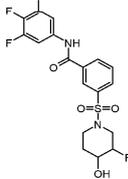
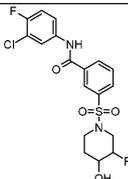
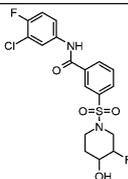
 <p>527 GA A100B01C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> 10,38 (м, 1H), 8,26 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,83 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,38 (м, 1H), 7,26 (м, 2H), 3,76 (дд, J=2, 9,2 Гц, 2H), 2,62 (дт, J=2, 12 Гц, 2H), 2,23 (дт, J=4,8, 9,2 Гц, 2H), 1,66 (д, J=12,4 Гц, 2H).</p>	768	 <p>527 GA A101B01C40</p>	769
 <p>527 GA A102B01C40</p>	770	 <p>507/509 GA A97B01C15</p>	771

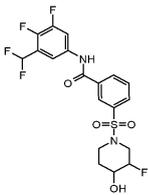
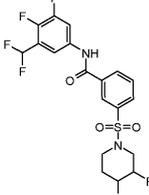
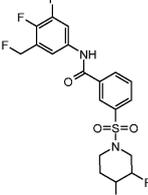
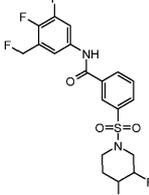
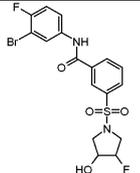
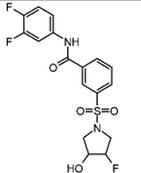
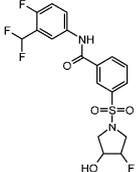
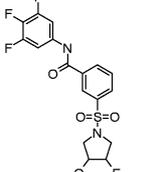
 <p>507/509 GA A98B01C15</p>	772	 <p>507/509 GA A99B01C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО) <math>\delta</math> 10,73 (с, 1H), 8,33 (м, 2H), 8,08 (дд, J=2,8, 6,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,90 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,46 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,16 (м, 2H), 5,23 (с, 1H), 3,62 (д, J=10,8 Гц, 2H), 2,62 (т, J=10,8 Гц, 2H), 2,23 (м, 2H), 1,66 (д, J=13,2 Гц, 2H).</p>	773
 <p>525/527 GA A100B01C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> 8,46 (с, 1H), 8,27 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,03 (м, 2H), 7,82 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,24 (м, 3H), 3,76 (дд, J=2, 8,8 Гц, 2H), 2,62 (дт, J=2, 12 Гц, 2H), 2,13 (дт, J=4,4,13,2 Гц, 2H), 1,77 (д, J=12,4 Гц, 2H).</p>	774	 <p>525/527 GA A101B01C15</p>	775

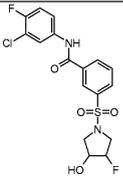
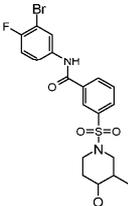
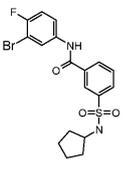
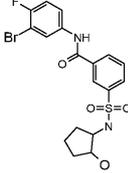
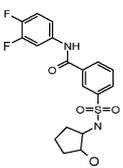
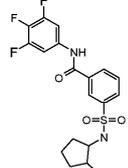
 <p>525/527 GA A102B01C15</p>	776	 <p>433 GA A10B02C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> 8,13 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,61 (m, 2H).</p>	777
 <p>469/471 GA A94B01C15</p>	785	 <p>449 GA A94B01C20</p>	786
 <p>471 GA A94B01C40</p>	787_D 1	 <p>471 GA A94B01C40</p>	787_D 2

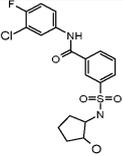
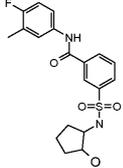
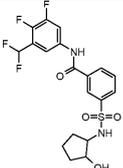
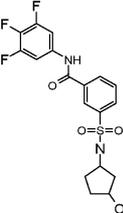
 <p>449 GA A96B01C20</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,25 (с, 1H), 8,00-8,12 (м, 1H), 7,94-7,98 (м, 2H), 7,66-7,70 (м, 1H), 7,55-7,56 (м, 1H), 7,42-7,44 (м, 1H), 7,02-7,07 (т, J=17,6 Гц, 1H), 3,86-3,92 (м, 1H), 3,18-3,38 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 3,12-3,20 (м, 1H), 2,93-2,99 (м, 1H), 2,33-2,35 (д, J=1,6 Гц, 3H), 1,72-1,82 (м, 2H), 1,50-1,55 (м, 3H), 1,49-1,58 (м, 5H).</p>	792	 <p>471 GA A96B01C40</p>	793
 <p>471/473 GA A91B01C15</p>	797	 <p>473 GA A91B01C40</p>	799

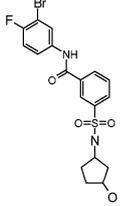
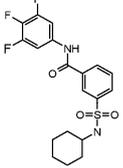
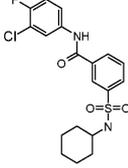
 <p>401 GA A19B01C65</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> 8,41 (m, 1H), 8,31-8,30 (m, 1H), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,92-7,91 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,63-7,62 (m, 1H), 5,58 (c, 1H), 5,46 (c, 1H), 4,45-4,39 (m, 1H), 4,05-4,03 (m, 2H), 3,56 (m, 2H).</p>	803	 <p>429 GA A18B01C65</p>	804_R
 <p>429 GA A18B01C65</p>	804_S	 <p>403 GA A20B01C65</p>	805
 <p>429 GA A10B01C65</p>	806	 <p>443 GA A04B01C65</p>	807
 <p>457 GA A09B01C65</p>	808	 <p>443 GA A06B01C65</p>	809
 <p>415 GA A17B01C65</p>	810	 <p>475/477 GA A11B01C49</p>	818_D 2

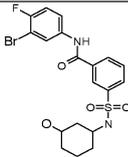
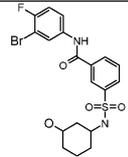
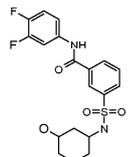
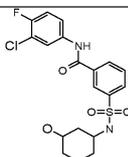
 <p>415 GA A111B01C63</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,38 (с, 1H), 8,25 (д, J=8 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 4,71 (м, 1H), 3,70 (м, 2H), 3,45 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 2,93 (м, 1H), 1,86 (м, 2H).</p>	819_D 1	 <p>415 GA A111B01C63</p>	819_D 2
 <p>447 GA A111B01C62</p>	820_D 1	 <p>447 GA A111B01C62</p>	820_D 2
 <p>433 GA A111B01C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,40 (с, 1H), 8,25 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,65 (м, 2H), 4,70 (м, 1H), 3,75 (м, 2H), 3,45 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 1,78 (м, 2H).</p>	821_D 1	 <p>433 GA A111B01C40</p>	821_D 2
 <p>431/433 GA A111B01C15</p>	822_D 1	 <p>431/433 GA A111B01C15</p>	822_D 2

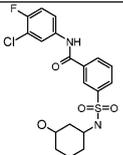
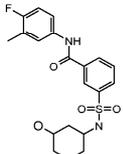
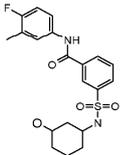
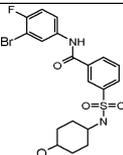
 <p>465 GA A111B01C64</p>	824_D 1	 <p>465 GA A111B01C64</p>	824_D 2
 <p>447 GA A111B01C64</p>	825_D 1	 <p>447 GA A111B01C64</p>	825_D 2
 <p>461/463 GA A110B01C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,30 (с, 1H), 8,14 (д, <math>J=7,6</math> Гц, 1H), 8,05 (м, 2H), 7,65 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 4,65 (м, 1H), 4,15 (м, 1H), 3,55 (с, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,36 (м, 1H), 3,28 (с, 1H).</p>	826	 <p>401 GA A110B01C63</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,41 (д, <math>J=2</math> Гц, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 4,75 (м, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,60 (м, 2H), 3,51 (м, 1H), 3,40 (м, 1H).</p>	827
 <p>433 GA A110B01C62</p>	828	 <p>419 GA A110B01C40</p>	829

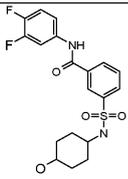
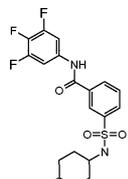
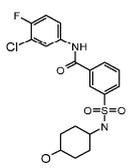
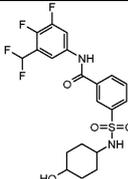
 <p>417/419 GA A110B01C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,41 (с, 1H), 8,25 (д, J=8 Гц, 1H), 8,01 (м, 2H), 7,75 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,21 (м, 1H), 4,75 (м, 1H), 4,24 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 3,36 (м, 1H).</p>	830	 <p>487/485 GA A85B01C49</p>	834_D 1
 <p>443/441 GA A112B01C49</p>	835	 <p>457/459 GA A113B01C49</p>	843
 <p>397 GA A113B01C63</p>	844	 <p>415 GA A113B01C40</p>	846

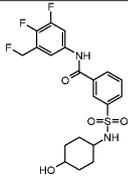
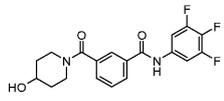
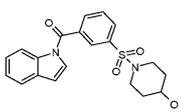
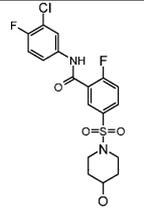
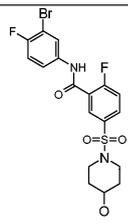
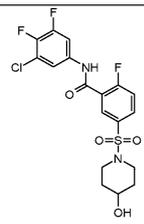
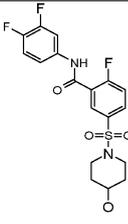
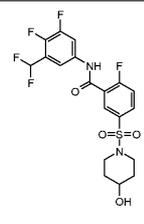
 <p>413/415 GA A113B01C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,45 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,72 (т, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,27 (т, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,33 (м, 1H), 1,86 (м, 2H), 1,66 (м, 2H), 1,52 (м, 1H), 1,36 (м, 1H).</p>	847	 <p>393 GA A113B01C20</p>	848
 <p>447 GA A113B01C64</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> 8,47 (с, 1H), 8,20-8,03 (м, 3H), 7,77-7,73 (м, 2H), 7,20-6,93 (т, 1H), 3,97-3,93 (м, 1H), 3,40-3,39 (м, 1H), 1,94-1,84 (м, 2H), 1,68-1,63 (м, 2H), 1,55-1,49 (м, 1H), 1,40-1,34 (м, 1H).</p>	849	 <p>415 GA A114B01C40</p>	854

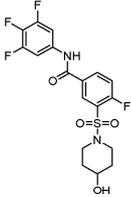
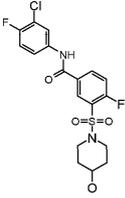
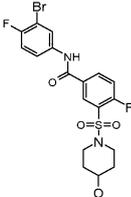
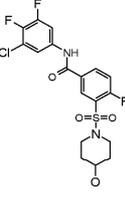
 <p>459/457 GA A114B01C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,42 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,25 (t, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,69 (m, 4H), 1,36 (m, 1H).</p>	851		
 <p>413 GA A115B01C40</p>	862	 <p>411/413 GA A115B01C15</p>	863

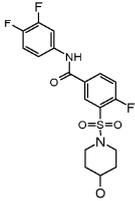
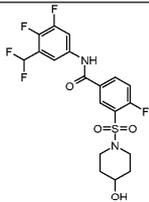
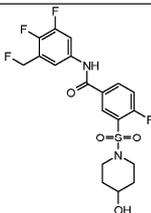
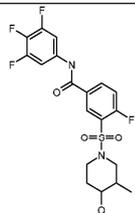
 <p>473,471 GA A116B01C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,45 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,20 (m, 4H).</p>	867_D 1	 <p>473,471 GA A116B01C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,46 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 1,68 (m, 3H), 1,50 (m, 4H), 1,29 (m, 1H).</p>	867_D 2
 <p>411 GA A116B01C63</p>	868_D 1	 <p>427/429 GA A116B01C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,44 (c, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,16 (m, 4H).</p>	871_D 1

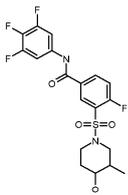
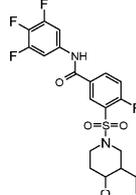
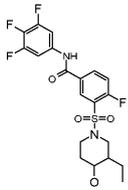
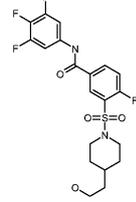
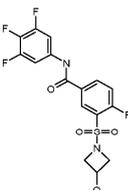
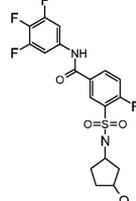
 <p>427/429 GA A116B01C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,45 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 8,01 (м, 1H), 7,76 (т, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,30 (т, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 1,59 (м, 3H), 1,48 (м, 4H), 1,29 (м, 1H).</p>	871_D 2	 <p>407 GA A116B01C20</p>	872_D 1
 <p>407 GA A116B01C20</p>	872_D 2	 <p>473/471 GA A117B01C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,43 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,27 (т, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,07 (м, 1H), 1,87 (м, 2H), 1,76 (м, 2H), 1,27 (м, 4H).</p>	875

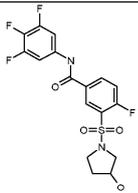
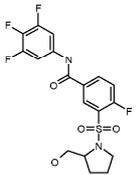
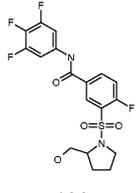
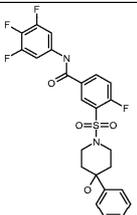
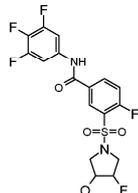
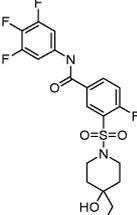
 <p>411 GA A117B01C63</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,43 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,76 (т, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,07 (м, 1H), 1,87 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,27 (м, 4H).</p>	876	 <p>429 GA A117B01C40</p>	878
 <p>427/429 GA A117B01C15</p>	879	 <p>461 GA A117B01C64</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> 8,45 (с, 1H), 8,20-8,02 (м, 3H), 7,77-7,73 (м, 2H), 7,20-6,92 (т, 1H), 3,49-3,44 (м, 1H), 3,11-3,05 (м, 1H), 1,87-1,75 (м, 4H), 1,34-1,22 (м, 4H).</p>	881

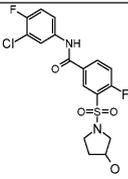
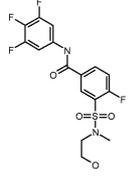
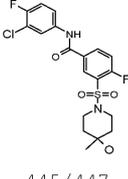
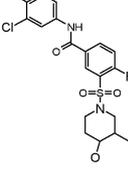
 <p>443 GA A117B01C65</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> 8,44 (с, 1H), 8,19-8,17 (м, 1H), 8,11-8,09 (м, 1H), 7,93-7,89 (м, 1H), 7,77-7,73 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 5,58 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 3,49-3,44 (м, 1H), 3,11-3,05 (м, 1H), 1,88-1,75 (м, 4H), 1,34-1,19 (м, 4H).</p>	882	 <p>379 GA A10B13C40</p>	883
 <p>385 GA A10B01C87</p>	884	 <p>431/433 GA A10B02V15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) <math>\delta</math> 8,14 (м, 1H), 8,02 (м, 2H), 7,62 (м, 1H), 7,53 (т, 1H), 7,27 (т, 1H), 3,67 (м, 1H), 3,39 (м, 2H), 2,88 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 1,63 (м, 2H).</p>	885
 <p>475/477 GA A10B02C49</p>	886	 <p>449/451 GA A10B02C58</p>	887
 <p>415 GA A10B02C63</p>	888	 <p>465 GA A10B02C64</p>	889

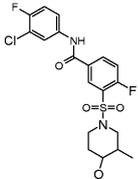
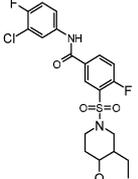
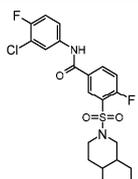
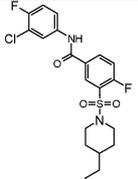
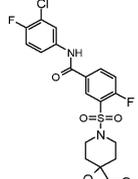
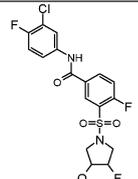
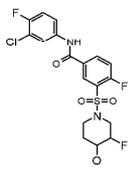
 <p>433 GA A10B03C40</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,71 (с, 1H), 8,31 (дд, <math>J=2,0, 6,4</math> Гц, 1H), 8,21 (м, 1H), 7,49 (дд, <math>J=6,4, 9,6</math> Гц, 1H), 7,35 (т, <math>J=8,8</math> Гц, 1H), 3,82 (м, 1H), 3,49 (м, 2H), 3,12 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 1,66 (м, 2H).</p>	890	 <p>431/433 GA A10B03C15</p>	891
 <p>475/477 GA A10B03C49</p>	892	 <p>449/451 GA A10B03C58</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,44 (м, 1H), 8,27 (м, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,55 (т, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,06 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,60 (м, 2H).</p>	893

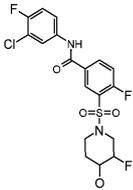
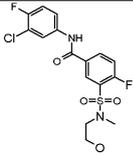
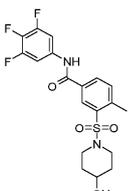
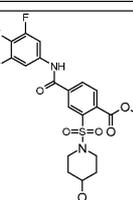
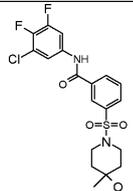
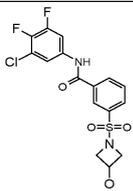
 <p>415 GA A10B03C63</p>	894	 <p>465 GA A10B03C64</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> 8,46-8,44 (m, 1H), 8,30-8,27 (m, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,19-6,92 (т, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,10-3,04 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 2H).</p>	895
 <p>447 GA A10B03C65</p>	896	 <p>447 GA A84B03C40</p>	898_D 1

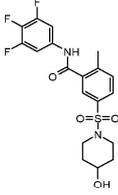
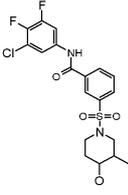
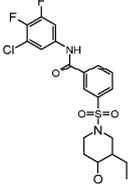
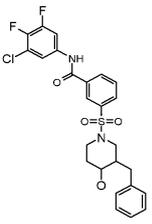
 <p>447 GA A84B03C40</p>	898_D 2	 <p>461 GA A85B03C40</p>	899_D 1
 <p>461 GA A85B03C40</p>	899_D 2	 <p>461 GA A09B03C40</p>	900
 <p>405 GA A19B03C40</p>	901	 <p>433 GA A114B03C40</p>	902

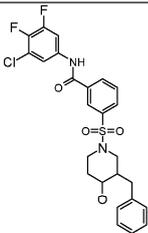
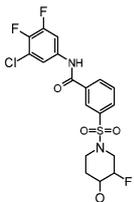
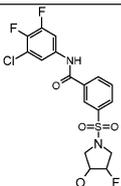
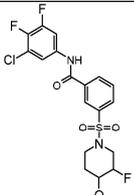
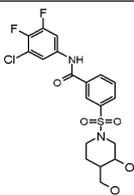
 <p>419 GA A17B03C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,37 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,37 (т, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,43 (m, 3H), 3,28 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,78 (m, 1H).</p>	903	 <p>433 GA A18B03C40</p>	904_R
 <p>433 GA A18B03C40</p>	904_S	 <p>509 GA A75B03C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,48 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,49 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,83 (m, H).</p>	907
 <p>437 GA A110B03C40</p>	908	 <p>463 GA A81B03C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,44 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,52 (т, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,01 (т, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,63 (m, 2H).</p>	916

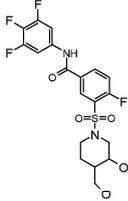
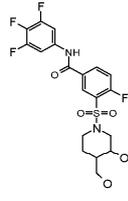
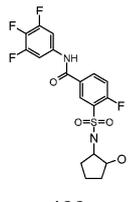
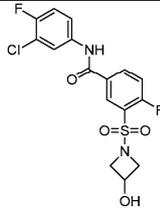
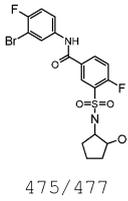
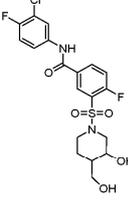
 <p>417/419 GA A17B03C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО):  <math>\delta</math> ppm: 10,65 (с, 1H),        8,40 (дд, <math>J=2,0, 6,4</math> Гц,        1H), 8,27 (м, 1H), 8,04        (дд, <math>J=2,4, 7,2</math> Гц, 1H),        7,68 (м, 2H), 7,44 (т,  <math>J=9,0</math> Гц, 1H), 4,94 (д,  <math>J=3,2</math> Гц, 1H), 4,23 (с,        1H), 3,40 (м, 2H), 3,18        (м, 1H), 1,85 (м, 2H).</p>	917	 <p>407 GA A20B03C40</p>	910
 <p>445/447 GA A73B03C15</p>	911	 <p>445/447 GA A84B03C15</p>	912_D 1

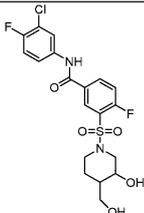
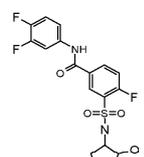
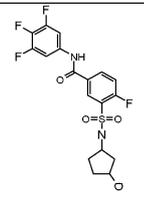
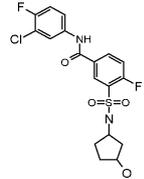
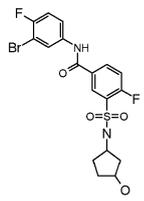
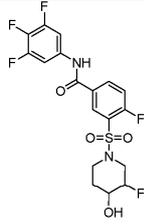
 <p>445/447 GA A84B03C15</p>	912_D 2	 <p>459/461 GA A85B03C15</p>	913_D 1
 <p>459/461 GA A85B03C15</p>	913_D 2	 <p>459/461 GA A09B03C15</p>	914
 <p>461/463 GA A81B03C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,44 (м, 1H), 8,27 (м, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,55 (т, 1H), 7,29 (т, 1H), 3,72 (м, 2H), 3,35 (с, 2H), 2,98 (т, 2H), 1,72 (м, 2H), 1,63 (м, 2H).</p>	919		
 <p>435/437 GA A110B03C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,46 (м, 1H), 8,26 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,49 (т, 1H), 7,29 (т, 1H), 4,28 (м, 1H), 3,76 (с, 1H), 3,69 (с, 1H), 3,62 (т, 1H), 3,58 (т, 1H), 3,52 (м, 1H), 3,32 (д, 1H).</p>	922	 <p>449/451 GA A111B03C15</p>	923_D 1

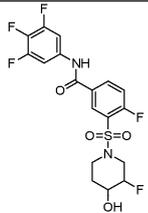
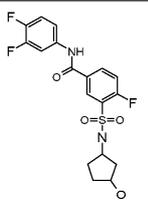
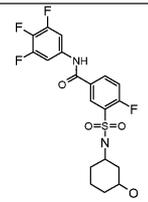
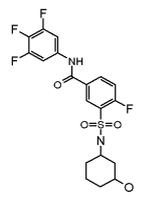
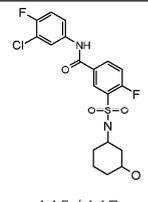
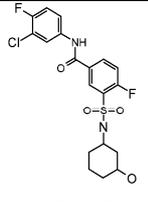
 <p>449/451 GA A111B03C15</p>	<p>923_D 2</p>	 <p>405/407 GA A20B03C15</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm: 8,44 (дц, J=2,4, 7,2 Гц, 1H), 8,21 (м, 1H), 7,95 (дц, J=2,4, 6,4 Гц, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,48 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,24 (т, J=9,0 Гц, 1H), 3,70 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,31 (м, 2H), 2,97 (д, J=1,6 Гц, 3H).</p>	<p>924</p>
 <p>429 GA A10B18C40</p>	<p>925</p>	 <p>473 GG A10B17C40</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ ppm: 10,86 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,85 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,72 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,73 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,61 (м, 1H), 3,35 (м, 2H), 2,95 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,38 (м, 2H).</p>	<p>927</p>
 <p>445/447 GA A73B01C58</p>	<p>931</p>	 <p>403/405 GA A19B01C58</p>	<p>935</p>

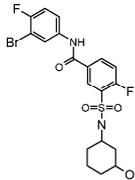
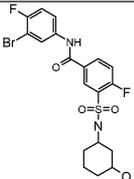
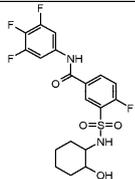
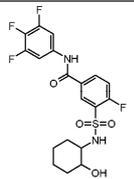
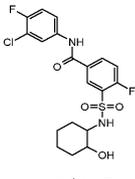
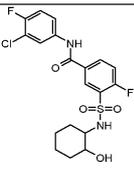
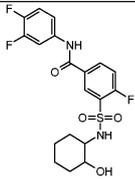
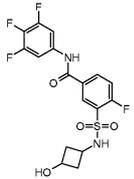
 <p>429 GA A10B17C40</p>	928	 <p>445/447 GA AGA A84B01C58</p>	932_D 1
 <p>459/461 GA A85B01C58</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,34 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,75 (м, 1H), 3,60 (м, 2H), 3,27 (м, 1H), 2,74 (м, 1H), 2,47 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 1,44 (м, 1H), 1,27 (м, 1H), 0,99 (т, 3H).</p>	933_D 1	 <p>521/523 GA A86B01C58</p>	940_D 1

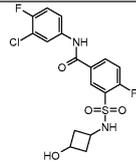
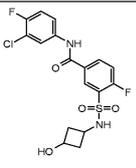
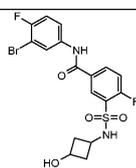
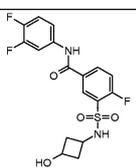
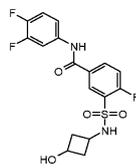
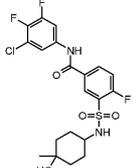
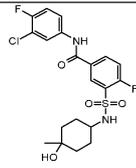
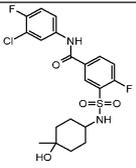
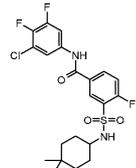
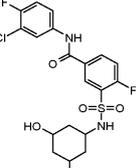
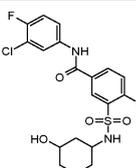
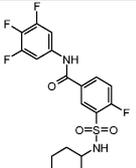
 <p>521/523 GA A86B01C58</p>	940_D 2	 <p>449/451 GA A111B01C58</p>	943_D 1
 <p>435/439 GA A110B01C58</p>	942		
 <p>449/451 GA A111B01C58</p>	943_D 2	 <p>461/463 GA A104B01C58</p>	945_D 2

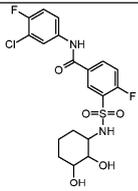
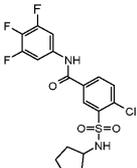
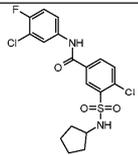
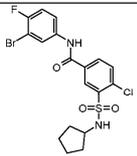
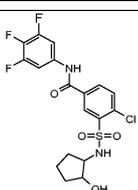
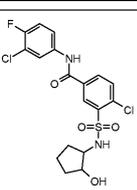
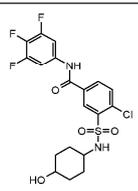
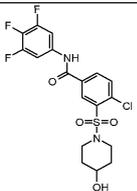
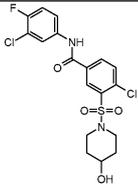
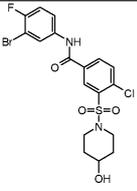
 <p>463 GA A104B01C40</p>	946_D 1	 <p>463 GA A104B01C40</p>	946_D 2
 <p>433 GA A113B03C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,50 (м, 1H), 8,23 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,45 (м, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 1,91 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,48 (м, 2H).</p>	952	 <p>403/405 GA A19B03C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> ppm: 8,42 (дд, <math>J=2,0</math>, 6,4 Гц, 1H), 8,26 (м, 1H), 7,96 (дд, <math>J=2,4</math>, 6,8 Гц, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,54 (т, <math>J=9,2</math> Гц, 1H), 7,25 (т, <math>J=9,0</math> Гц, 1H), 4,45 (м, 1H), 4,12 (т, <math>J=7,8</math> Гц, 2H), 3,72 (т, <math>J=6,8</math> Гц, 2H).</p>	953
 <p>475/477 GA A113B03C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,49 (м, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,13 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,47 (т, 1H), 7,25 (т, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 1,93 (м, 2H), 1,69 (м, 2H), 1,47 (м, 2H).</p>	954	 <p>461/463 GA A104B01C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,42 (м, 1H), 8,25 (м, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,25 (т, 1H), 3,94 (м, 1H), 3,86 (д, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 2,59 (т, 1H), 2,47 (т, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,42 (м, 2H).</p>	955_D 1

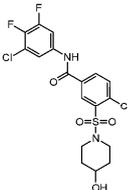
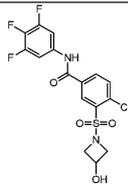
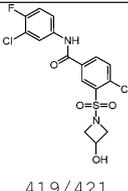
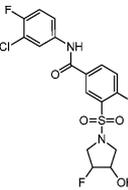
 <p>461/463 GA A104B01C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 2</p> <p>8,42 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,59 (t, 1H), 2,47 (t, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,42 (m, 2H).</p>	955_D 2	 <p>415 GA A113B03C63</p>	956
 <p>433 GA A114B03C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math></p> <p>8,48 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,52 (t, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,68 (m, 4H), 1,44 (m, 1H).</p>	957	 <p>431/433 GA A114B03C15</p>	958
 <p>475/477 GA A114B03C49</p>	959	 <p>451 GA A111B03C40</p>	960_D 1

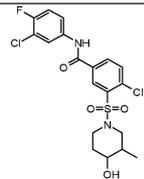
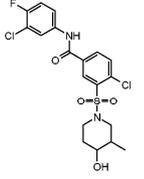
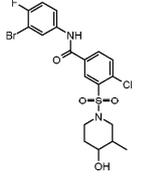
 <p>451 GA A111B03C40</p>	960_D 2	 <p>415 GA A114B03C63</p>	961
 <p>447 GA A116B03C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,48 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,52 (т, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,24 (m, 4H).</p>	962 D 1	 <p>447 GA A116B03C40</p>	962 D 2
 <p>445/447 GA A116B03C15</p>	963_D 1	 <p>445/447 GA A116B03C15</p>	963_D 2

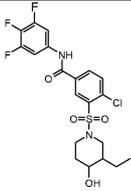
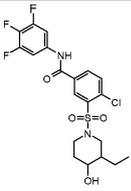
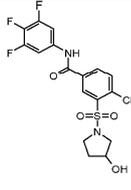
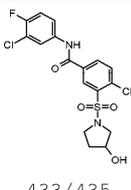
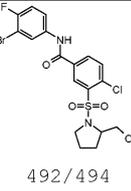
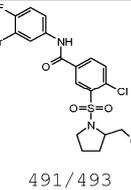
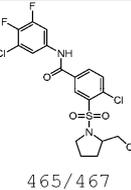
 <p>489/491 GA A116B03C15</p>	<p>964_D 1</p>	 <p>489/491 GA A116B03C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,49 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,25 (т, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 1,57 (m, 8H).</p>	<p>964_D 2</p>
 <p>447 GA A118B03C40</p>	<p>972_D 1</p>	 <p>447 GA A118B03C40</p>	<p>972_D 2</p>
 <p>445/447 GA A118B03C15</p>	<p>973_D 1</p>	 <p>445/447 GA A118B03C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,49 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,27 (т, 1H), 3,78 (m, 1H), 1,58 (m, 9H).</p>	<p>973_D 2</p>
 <p>429 GA A118B03C63</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,49 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,42 (т, 2H), 7,27 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,27 (m, 5H).</p>	<p>976_D 1</p>	 <p>419 GA A119B03C40</p>	<p>977_D 2</p>

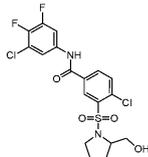
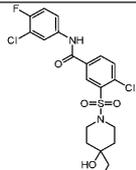
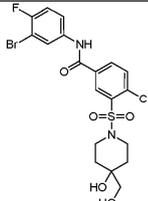
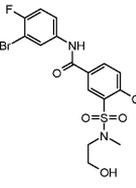
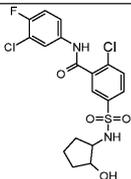
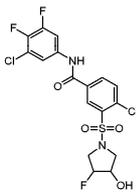
 <p>417/419 GA A119B03C15</p>	978_C T1	 <p>417 GA A119B03C15</p>	978_C T2
 <p>462/464 GA A119B03C49</p>	979_C T1	 <p>401 GA A119B03C63</p>	981_C T2
 <p>401 GA A119B03C63</p>	981_D 1	 <p>477/479 GA A121B03C58</p>	990_D 1
 <p>459/461 GA A121B03C15</p>	988_D 1	 <p>459/461 GA A121B03C15</p>	988_D 2
 <p>477/479 GA A121B03C58</p>	990_D 2	 <p>461/463 GA A123B03C15</p>	998_D 1
 <p>461/463 GA A123B03C15</p>	998_D 2	 <p>463 GA A125B03C40</p>	1007

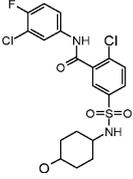
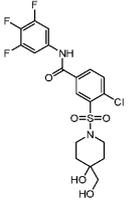
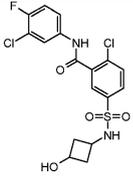
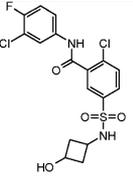
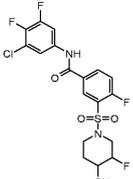
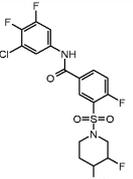
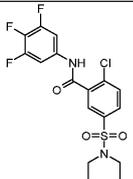
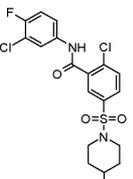
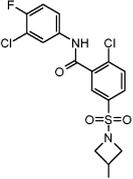
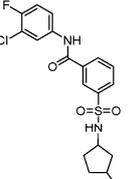
 <p>461/463 GA A125B03C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> 8,51-8,49 (m, 2H), 7,99-7,96 (m, 1H), 7,63-7,62 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 3,77-3,76 (m, 1H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 1H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 2H), 1,41-1,38 (m, 2H).</p>	1008	 <p>433/435 GA A112B07C40</p>	1017
 <p>431/435 GA A112B07C15</p>	1018	 <p>476/478 GA A112B07C49</p>	1019
 <p>449/451 GA A113B07C40</p>	1021	 <p>447/449 GA A113B07C15</p>	1022
 <p>463/465 GA A117B07C40</p>	1033	 <p>449/451 GA A10B07C40</p>	1057
 <p>447/449 GA A10B07C15</p>	1058	 <p>492/494 GA A10B07C49</p>	1059

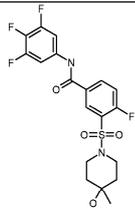
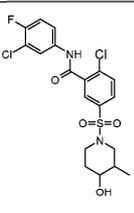
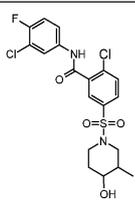
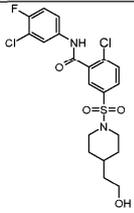
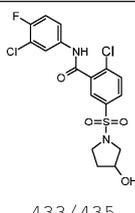
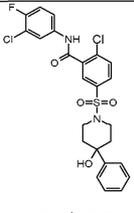
 <p>465/467 GA A10B07C58</p>	1060	 <p>421/423 GA A19B07C40 <math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,56 (д, 1H), 8,15 (м, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,61 (м, 2H), 4,53 (м, 1H), 4,16 (м, 2H), 3,89 (м, 2H).</p>	1061
 <p>419/421 GA A19B07C15 <math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,56 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 4,53 (м, 1H), 4,17 (м, 2H), 3,89 (м, 2H).</p>	1062	 <p>451/453 GA A110B07C15</p>	1070

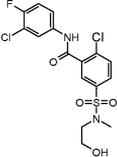
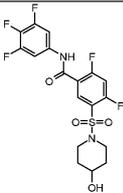
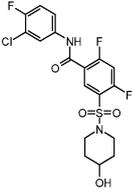
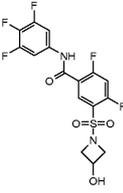
		 <p>461/463 GA A84B07C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 1078_ D1 8,48 (д, <math>J=2</math> Гц, 1H), 8,08 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,88 (д, <math>J=6,4</math> Гц, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 3,75 (м, 2H), 3,30 (м, 1H), 3,01 (м, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,10 (д, <math>J=6,4</math> Гц, 3H).</p>	
 <p>461/463 GA A84B07C15</p>	1078_ D2	 <p>506/508 GA A84B07C49</p>	1079

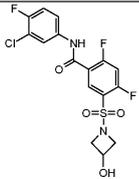
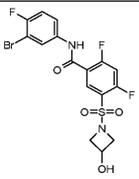
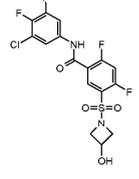
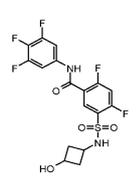
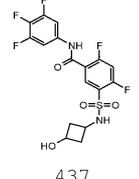
 <p>477/479 GA A85B07C40</p>	1081_ D1	 <p>477/479 GA A85B07C40</p>	1081_ D2
 <p>435/437 GA A17B07C40</p>	1089	 <p>433/435 GA A17B07C15</p>	1090
		 <p>492/494 GA A18B07C49</p>	1095_ R
 <p>491/493 GA A18B07C49</p>	1095_ S	 <p>465/467 GA A18B07C58</p>	1096_ R

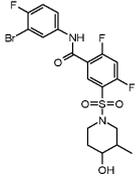
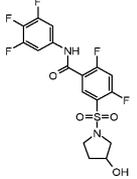
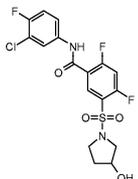
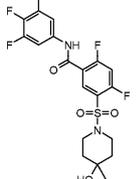
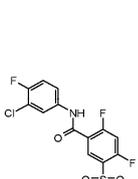
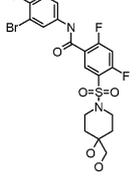
 <p>465/467 GA A18B07C58</p>	1096 S	 <p>477/479 GA A81B07C15</p>	1098
 <p>523/521 GA A81B07C49</p>	1099	 <p>466/468 GA A20B07C49</p>	1107
 <p>447/449 GA A113B06C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,06 (д, <math>J=2</math> Гц, 1H), 7,99 (м, 2 H), 7,75 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 3,93 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 1,93 (м, 2 H), 1,88 (м, 2 H), 1,68 (м, 1H), 1,52 (м, 1H).</p>	1114	 <p>469/471 GA A110B07C58</p>	1116

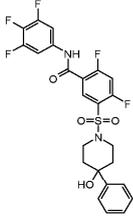
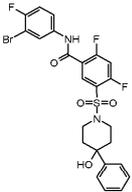
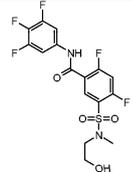
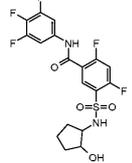
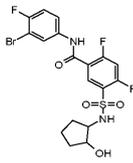
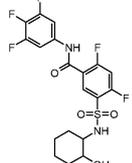
 <p>461/463 GA A117B06C15</p>	1126	 <p>479/481 GAA81B07C40</p>	1130
 <p>433/435 GA A119B06C15</p>	1134_ CT1	 <p>433/435 GA A119B06C15</p>	1134_ CT2
 <p>467/469 GA A111B03C58</p>	1135_ D1	 <p>467/469 GA A111B03C58</p>	1135_ D2
 <p>449/451 GA A10B06C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 7,95 (с, 1H), 7,88 (д, <math>J=2</math> Гц, 1H), 7,81 (д, <math>J=4,4</math> Гц, 1H), 7,53 (м, 2 H), 3,69 (м, 1H), 3,40 (м, 2 H), 2,91 (м, 2 H), 1,88 (м, 2 H), 1,60 (м, 2 H).</p>	1149	 <p>447/449 GA A10B06C15</p>	1150
 <p>419/421 GA A19B06C15</p>	1154	 <p>413/415 GA A114B01C15</p>	1157

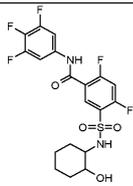
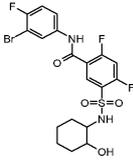
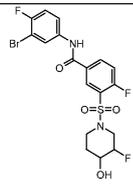
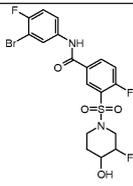
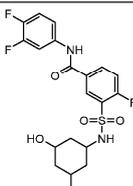
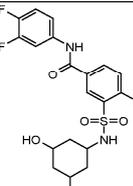
 <p>447 GA A73B03C40</p>	1161	 <p>461/463 GA A84B06C15</p>	1170_ D1
 <p>461/463 GA A84B06C15</p>	1170_ D2	 <p>475/477 GA A09B06C15</p>	1178
 <p>433/435 GA A17B06C15</p>	1182	 <p>523/525 GA A75B06C15</p>	1194

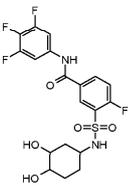
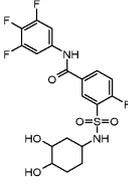
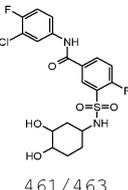
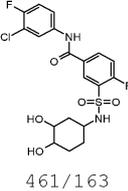
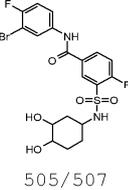
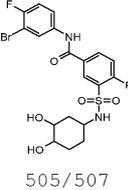
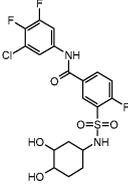
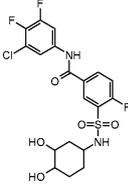
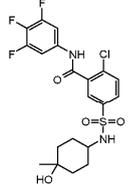
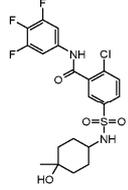
 <p>421/423 GA A20B06C15</p>	1198	 <p>451 GA A10B08C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,24 (т, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,42 (т, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,08 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 1,60 (м, 2H).</p>	1201
 <p>449/451 GA A10B08C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,25 (т, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,47 (т, 1H), 7,27 (т, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 3,06 (м, 1H), 1,91 (м, 2H), 1,60 (м, 2H).</p>	1202	 <p>423 GA A19B08C40</p>	1205

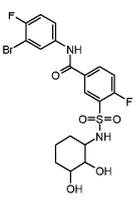
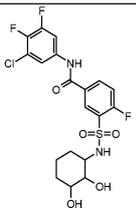
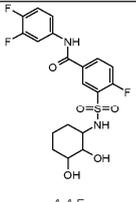
 <p>421/423 GA A19B08C15</p>	1206	 <p>466/468 GA A19B08C49</p>	1207
 <p>439/441 GA A19B08C58</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,26 (т, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,51 (т, 1H), 4,49 (м, 1H), 4,13 (м, 2H), 3,73 (м, 2H).</p>	1208	 <p>437 GA A119B08C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,24 (т, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,44 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 2,20 (м, 4H).</p>	1209_ CT1
 <p>437 GA A119B08C40</p>	1209_ CT2		

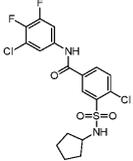
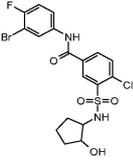
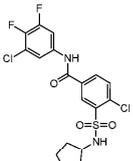
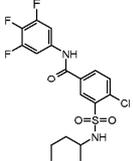
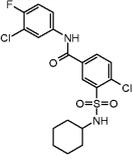
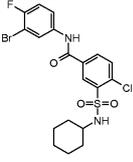
 <p>507/509 GA A84B08C49</p>	1231	 <p>437 GA A17B08C40</p>	1241
 <p>435/437 GA A17B08C15</p>	1242	 <p>481 GA A81B08C40</p>	1249
 <p>479/481 GA A81B08C15</p>	1250	 <p>GA A81B08C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,25 (т, 1H), 8,08 (м, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,43 (т, 1H), 7,27 (т, 1H), 3,66 (м, 2H), 3,38 (с, 2H), 2,97 (т, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,60 (м, 2H).</p>	1251

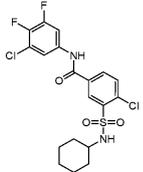
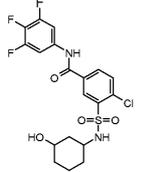
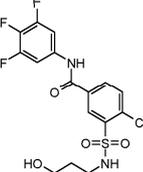
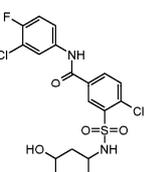
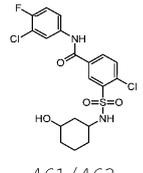
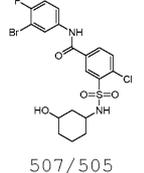
 <p>527 GA A75B08C40</p>	1253	 <p>569/571 GA A75B08C49</p>	1255
 <p>425 GA A20B08C40</p>	1257	 <p>451 GA A113B08C40</p>	1261
 <p>493 / 495 GA A113B08C49</p>	1263	 <p>465 GA A118B08C40</p>	1273_ D1

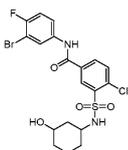
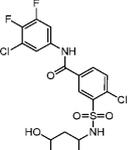
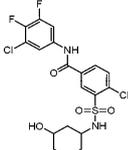
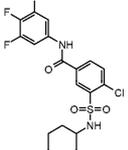
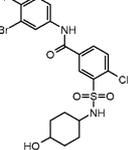
 <p>465 GA A118B08C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,29 (т, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,35 (т, 1H), 2,98 (м, 1H), 1,91 (м, 2H), 1,67 (м, 2H), 1,25 (м, 5H).</p>	1273_ D2	 <p>507/509 GA A118B08C49</p>	1275
 <p>493/495 GA A111B03C49</p>	1281_ D1	 <p>493/495 GA A111B03C49</p>	1281_ D2
 <p>445 GA A123B03C63</p>	1001_ D1	 <p>445 GA A123B03C63</p>	1001_ D2

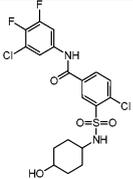
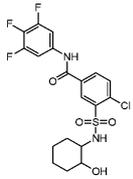
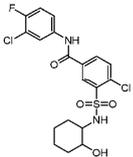
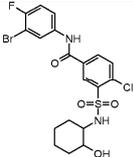
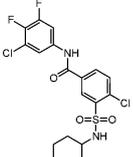
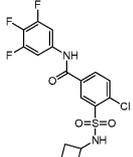
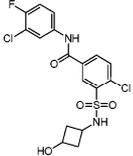
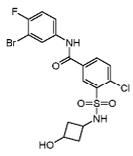
 <p>463 GA A124B03C40</p>	1002_ D1	 <p>463 GA A124B03C40 <math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, МЕТАНОЛ-<math>d_4</math>) <math>\delta</math>=8,47 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,58- 3,49 (m, 1H), 3,32-3,27 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,74-1,56 (m, 3H), 1,51-1,36 (m, 2H).</p>	1002_ D2
 <p>461/463 GA A124B03C15</p>	1003_ D1	 <p>461/163 GA A124B03C15</p>	1003_ D2
 <p>505/507 GA A124B03C49</p>	1004_ D1	 <p>505/507 GA A124B03C49</p>	1004_ D2
 <p>479/481 GA A124B03C58</p>	1005_ D1	 <p>479/481 GA A124B03C58</p>	1005_ D2
 <p>445/446 GA A121B06C40</p>	1006_ D1	 <p>445/446 GA A121B06C40</p>	1006_ D2

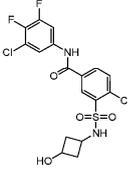
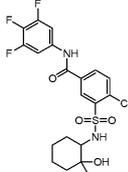
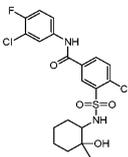
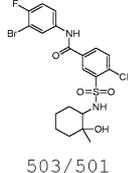
 <p>505/507 GA A125B03C49</p>	1009	 <p>479/481 GA A125B03C58</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, МЕТАНОЛ-<math>d_4</math>) <math>\delta</math>=8,58-8,48 (m, 1H), 8,26-8,17 (m, 1H), 7,83-7,71 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 1H), 3,98- 3,91 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,36-3,34 (m, 1H), 1,89-1,71 (m, 2H), 1,68- 1,55 (m, 1H), 1,44 (m, 2H), 1,37-1,26 (m, 1H).</p>	1010
 <p>445 GA A125B03C63</p>	1011		

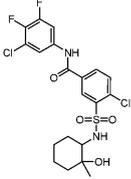
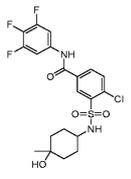
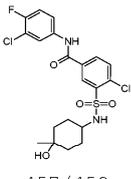
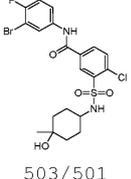
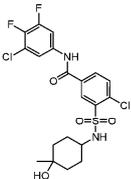
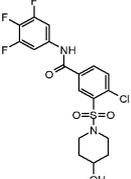
 <p>449/451 GA A112B07C49</p>	1020	 <p>491/493 GA A113B07C49</p>	1023
 <p>465/467 GA A113B07C58</p>	1024	 <p>447/449 GA A115B07C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,62 (д, <math>J=2\text{Гц}</math>, 1H), 8,11 (д, <math>J=2,4\text{Гц}</math>, 1H), 7,66 (д, <math>J=8\text{Гц}</math>, 1H), 7,61 (м, 2H), 3,10 (м, 1H), 1,67 (м, 4H), 1,55 (м, 1H), 1,26 (м, 5H).</p>	1025
 <p>445/447 GA A115B07C15</p>	1026	 <p>489/491 GA A115B07C49</p>	1027

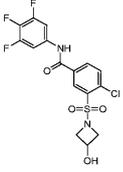
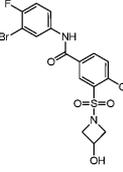
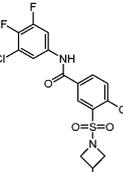
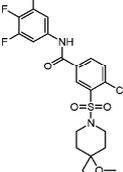
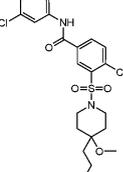
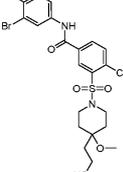
 <p>463/465 GA A115B07C58</p>	1028	 <p>463/465 GA A116B07C40</p>	1029_ D1
 <p>463/465 GA A116B07C40</p>	1029_ D2	 <p>461/463 GA A116B07C15</p>	1030_ D1
 <p>461/463 GA A116B07C15</p>	1030_ D2	 <p>507/505 GA A116B07C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,62 (д, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,25 (м, 4H).</p>	1031_ D1

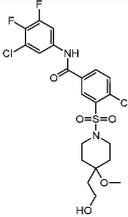
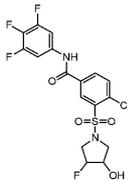
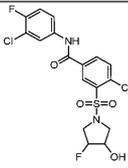
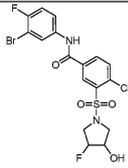
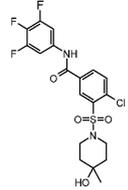
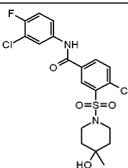
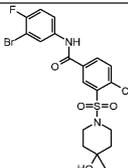
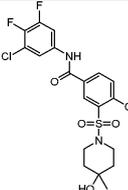
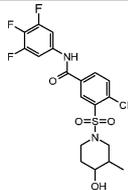
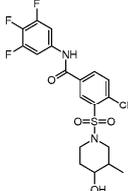
 <p>507/505 GA A116B07C49</p>	1031_ D2	 <p>479/481 GA A116B07C58</p>	1032_ D1
 <p>479/481 GA A116B07C58</p>	1032_ D2	 <p>463/465 GA A117B07C40</p>	1033
 <p>461/463 GA A117B07C15</p>	1034	 <p>506/508 GA A117B07C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,63 (д, <math>J=2\text{Гц}</math>, 1H), 8,12 (м, 2H), 7,76 (д, <math>J=8,4\text{ Гц}</math>, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 1,79 (м, 4H), 1,36 (м, 2H), 1,24 (м, 2H).</p>	1035

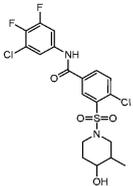
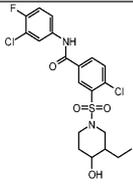
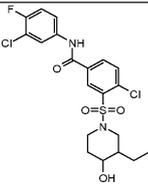
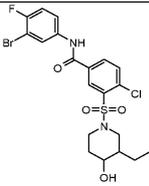
 <p>479/481 GA A117B07C58</p>	1036	 <p>463/465 GA A118B07C40</p>	1037
 <p>461/463 GA A118B07C15</p>	1038	 <p>506/508 GA A118B07C49</p>	1039
 <p>479/481 GA A118B07C58</p>	1040	 <p>452/454 GA A119B07C40</p>	1041
 <p>433/435 GA A119B07C15</p>	1042	 <p>479/481 GA A119B07C49</p>	1043

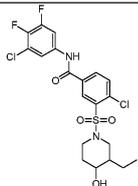
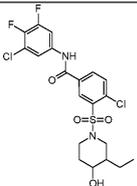
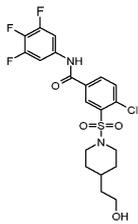
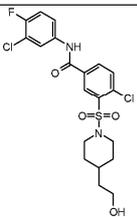
 <p>451/453 GA A119B07C58</p>	1044	 <p>459/461 GA A122B07C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,62 (д, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,53 (м, 2H), 3,18 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,64 (м, 3H), 1,40 (м, 4H), 1,15 (с, 3H).</p>	1049
 <p>457/459 GA A122B07C15</p>	1050	 <p>503/501 GA A122B07C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,62 (д, 1H), 8,11 (м, 2H), 7,75 (м, 2H), 7,25 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 1,64 (м, 4H), 1,37 (м, 4H), 1,15 (с, 3H).</p>	1051

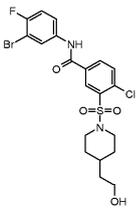
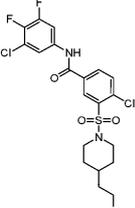
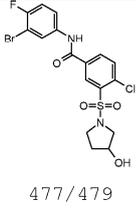
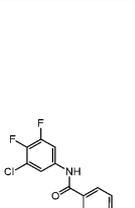
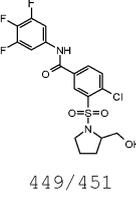
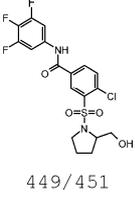
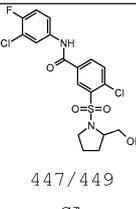
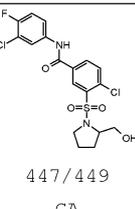
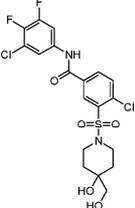
 <p>475/477 GA A122B07C58</p>	1052	 <p>459/461 GA A121B07C40</p>	1053
 <p>457/459 GA A121B07C15</p>	1054	 <p>503/501 GA A121B07C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,63 (д, 1H), 8,13 (м, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,25 (м, 1H), 3,25 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,64 (м, 2H), 1,48 (м, 4H), 1,20 (с, 3H).</p>	1055
 <p>475/477 GA A121B07C58</p>	1056 D2	 <p>449/451 GA A10B07C40</p>	1057

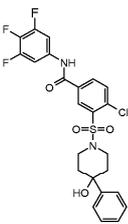
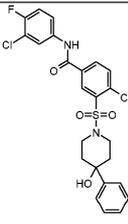
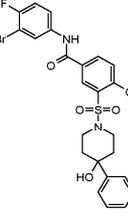
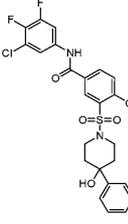
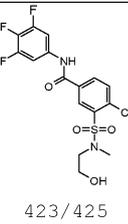
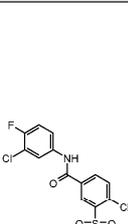
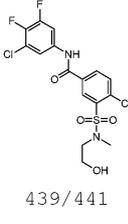
 <p>421/423 GA A19B07C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,56 (д, 1H), 8,15 (м, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,61 (м, 2H), 4,53 (м, 1H), 4,16 (м, 2H), 3,89 (м, 2H).</p>	1061	 <p>465/463 GA A19B07C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,56 (д, 1H), 8,15 (м, 2H), 7,82 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 4,53 (м, 1H), 4,17 (м, 2H), 3,89 (м, 2H).</p>	1063
 <p>437/439 GA A19B07C58</p>	1064	 <p>475/477 GA A91B07C40</p>	1065
 <p>473/475 GA A91B07C15</p>	1066	 <p>519/517 GA A91B07C49</p>	1067

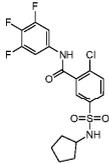
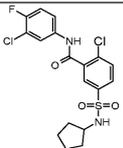
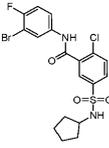
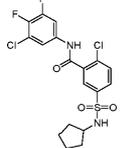
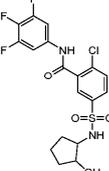
 <p>491/493 GA A91B07C58</p>	1068	 <p>453/455 GA A110B07C40</p>	1069
 <p>451/453 GA A110B07C15</p>	1070	 <p>497/495 GA A110B07C49</p>	1071
		 <p>463/465 GA A73B07C40</p>	1073
 <p>461/463 GA A73B07C15</p>	1074	 <p>506/508 GA A73B07C49</p>	1075
 <p>461/463 GA A73B07C58</p>	1076	 <p>463/465 GA A84B07C40</p>	1077_ D1
 <p>463/465 GA A84B07C40</p>	1077_ D2		

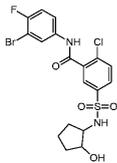
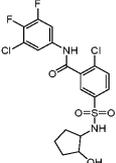
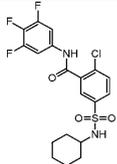
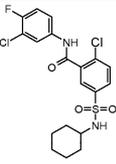
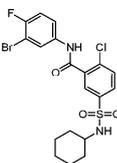
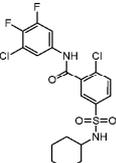
 <p>479/481 GA A84B07C58</p>	1080	 <p>475/477 GA A85B07C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,59 (д, <math>J=2,4</math> Гц, 1H), 8,15 (м, 1H), 7,99 (д, <math>J=8,4</math> Гц, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,27 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,39 (м, 1H), 3,07 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,56 (м, 1H), 1,43 (м, 1H), 1,24 (м, 1H), 0,93 (м, 3 H).</p>	1082_ D1
 <p>475/479 GA A85B07C15</p>	1082_ D2	 <p>520/522 GA A85B07C49</p>	1083_ D1

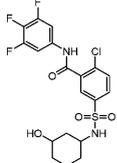
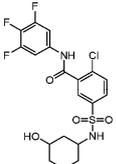
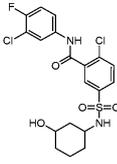
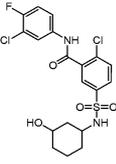
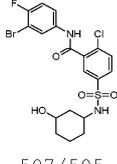
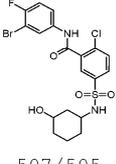
 <p>493/495 GA A85B07C58</p>	1084 D1	 <p>493/495 GA A85B07C58</p>	1084 D2
 <p>477/479 GA A09B07C40</p>	1085	 <p>475/477 GA A09B07C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,57 (д, <math>J=6,4</math> Гц, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,27 (м, 1H), 3,84 (м, 2H), 3,64 (м, 2 H), 2,82 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,60 (м, 1H), 1,50 (м, 2H), 1,26 (м, 2H).</p>	1086

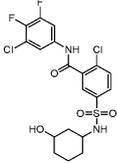
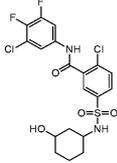
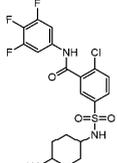
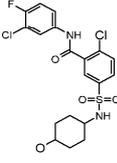
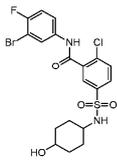
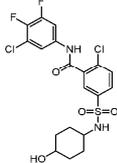
 <p>519/521 GA A09B07C49</p>	1087	 <p>493/495 GA A09B07C58</p>	1088
 <p>477/479 GA A17B07C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,61 (д, <math>J=2,4</math> Гц, 1H), 8,14 (м, 2 H), 7,80 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 4,45 (м, 1H), 3,59 (м, 3H), 3,38 (м, 1H), 2,05 (м, 2H).</p>	1091	 <p>451/453 GA A17B07C58</p>	1092
 <p>449/451 GA A18B07C40</p>	1093_ R	 <p>449/451 GA A18B07C40</p>	1093_ S
 <p>447/449 GA A18B07C15</p>	1094_ R	 <p>447/449 GA A18B07C15</p>	1094_ S
		 <p>495/497 GA A81B07C58</p>	1100

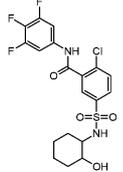
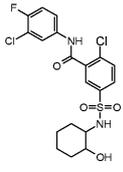
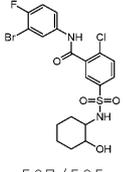
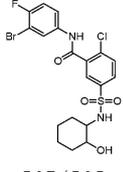
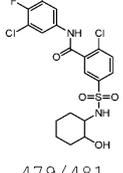
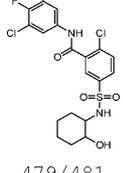
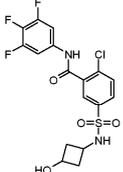
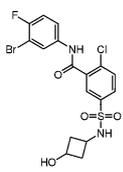
 <p>525/527 GA A75B07C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,62 (д, <math>J=2,4</math> Гц, 1H), 8,15 (м, 1H), 7,82 (д, <math>J=8,4</math> Гц, 1H), 7,62 (м, 2 H), 7,49 (м, 2 H), 7,35 (м, 2 H), 7,25 (м, 1H), 3,84 (м, 2 H), 2,15 (м, 4H), 1,82 (м, 2 H).</p>	1101	 <p>523/525 GA A75B07C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,63 (д, <math>J=2,4</math> Гц, 1H), 8,17 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,82 (д, <math>J=8</math> Гц, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,35 (м, 2 H), 7,25 (м, 2 H), 7,22 (м, 2 H), 3,81 (м, 2 H), 3,31 (м, 2 H), 2,21 (м, 2 H), 1,81 (м, 2 H).</p>	1102
 <p>567/569 GA A75B07C49</p>	1103	 <p>523/525 GA A75B07C58</p>	1104
 <p>423/425 GA A20B07C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,60 (д, <math>J=2</math> Гц, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,98 (д, <math>J=8</math> Гц, 1H), 7,61 (м, 2 H), 3,71 (м, 2 H), 3,42 (м, 2 H), 3,02 (с, 3 H).</p>	1105	 <p>421/423 GA A20B07C15</p>	1106
		 <p>439/441 GA A20B07C58</p>	1108

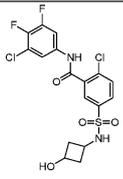
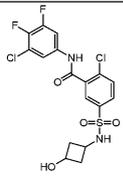
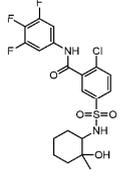
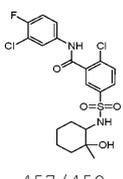
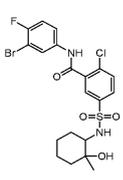
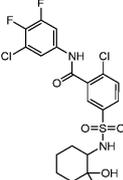
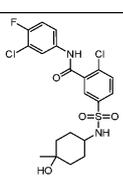
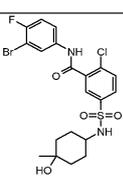
 <p>433/435 GA A112B07C40</p>	1109	 <p>431/433 GA A112B06C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,03 (д, <math>J=2</math> Гц, 1H), 7,92 (м, 2 H), 7,84 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 1,80 (м, 2 H), 1,66 (м, 2 H), 1,51 (м, 4 H).</p>	1110
 <p>477/475 GA A112B07C49</p>	1111	 <p>449/451 GA A112B07C58</p>	1112
 <p>449/451 GA A113B07C40</p>	1113		

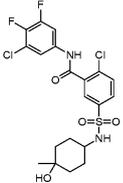
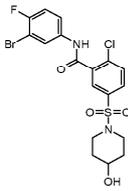
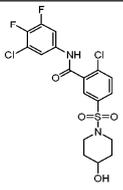
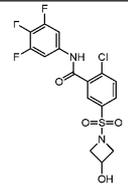
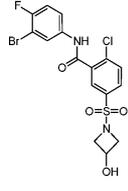
 <p>493/491 GA A113B07C49</p>	1115	 <p>465/467 GA A113B07C58</p>	1433
 <p>447/449 GA A115B07C40</p>	1117	 <p>445/447 GA A115B06C15</p>	1118
 <p>491/489 GA A115B07C49</p>	1119	 <p>463/465 GA A115B07C58</p>	1120

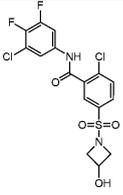
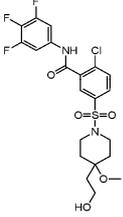
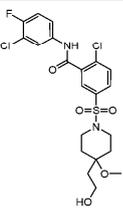
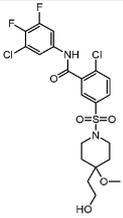
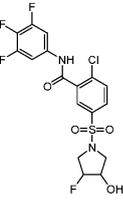
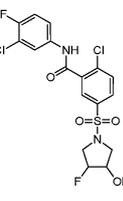
 <p>463/465 GA A116B07C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,03 (д, 1H), 7,96 (м, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,54 (м, 2H), 3,47 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,15 (м, 4H).</p>	1121_ D1	 <p>463/465 GA A116B07C40</p>	1121_ D2
 <p>461/463 GA A116B07C15</p>	1122_ D1	 <p>461/463 GA A116B07C15</p>	1122_ D2
 <p>507/505 GA A116B07C49</p>	1123_ D1	 <p>507/505 GA A116B07C49</p>	1123_ D2

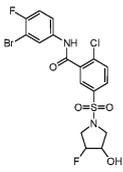
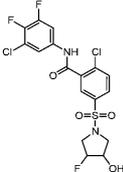
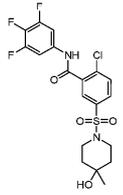
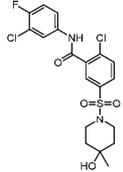
 <p>479/481 GA A116B07C58</p>	1124_ D1	 <p>479/481 GA A116B07C58</p>	1124_ D2
 <p>445/447 GA A117B07C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,03 (д, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,54 (м, 2H), 3,47 (м, 2H), 3,06 (м, 1H), 1,86 (м, 4H), 1,26 (м, 4H).</p>	1125	 <p>461/463 GA A117B06C15</p>	1126
 <p>507/505 GA A117B07C49</p>	1127	 <p>461/463 GA A117B07C58</p>	1128

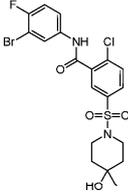
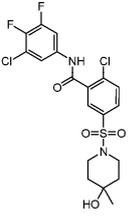
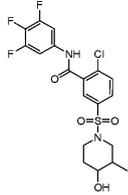
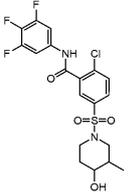
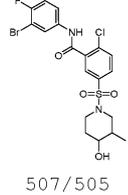
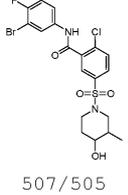
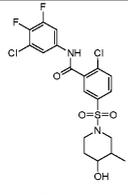
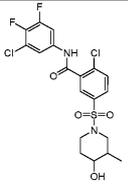
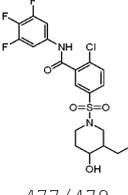
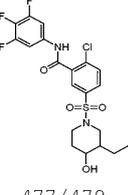
 <p>463/465 GA A118B07C40</p>	1129	 <p>461/463 GA A118B06C15</p>	1444
 <p>507/505 GA A118B07C49</p>	1131_ D1	 <p>507/505 GA A118B07C49</p>	1131_ D2
 <p>479/481 GA A118B07C58</p>	1132_ D1	 <p>479/481 GA A118B07C58</p>	1132_ D2
 <p>345/347 GA A19B07C40</p>	1133	 <p>479/481 GA A119B07C49</p>	1445

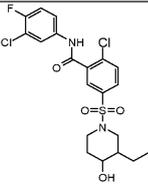
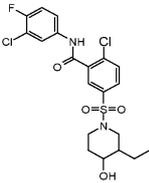
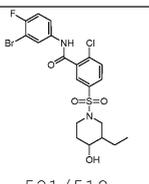
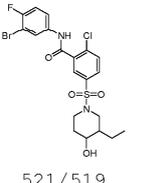
 <p>451/453 GA A119B07C58</p>	1136_ CT1	 <p>451/453 GA A119B07C58</p>	1136_ CT2
 <p>459/461 GA A122B07C40</p>	1141	 <p>457/459 GA A122B07C15</p>	1142
 <p>503/501 GA A122B07C49</p>	1143	 <p>475/477 GA A122B07C58</p>	1144
 <p>457/459 GA A121B07C15</p>	1146	 <p>521/519 GA A121B07C49</p>	1147

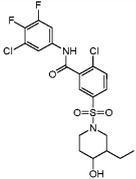
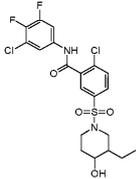
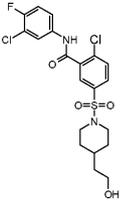
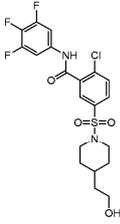
 <p>475/477 GA A121B07C58</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,05 (д, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,64 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,64 (м, 2H), 1,44 (м, 4H), 1,20 (с, 3H).</p>	1148	 <p>492 /494 GA A10B07C49</p>	1151
 <p>465/467 GA A10B07C58</p>	1152	 <p>421/423 GA A19B07C40</p>	1153
		 <p>465/463 GA A19B07C49</p>	1155

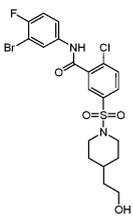
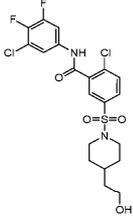
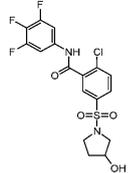
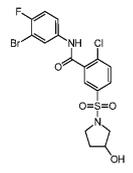
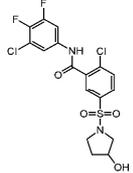
 <p>437/439 GA A19B07C58</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,03 (д, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,66 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 4,45 (м, 1H), 4,03 (м, 2H), 3,57 (м, 2H).</p>	1156	 <p>475/477 GA A91B07C40</p>	1421
 <p>473/475 GA A91B07C15</p>	1158	 <p>491/493 GA A91B07C58</p>	1160
 <p>453/455 GA A110B07C40</p>	1422	 <p>451/453 GA A110B07C15</p>	1162

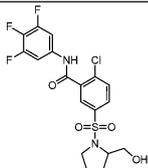
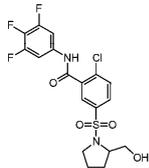
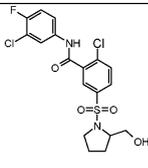
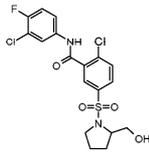
 <p>497/495 GA A110B07C49</p>	1163	 <p>469/471 GA A110B07C58</p>	1164
 <p>445/447 GA A73B07C40</p>	1165	 <p>443/445 GA A73B07C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,10 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 3,50 (м, 2H), 2,77 (м, 2H), 1,68 (м, 4H), 1,21 (с, 3H).</p>	1166

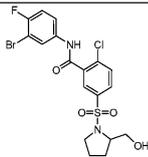
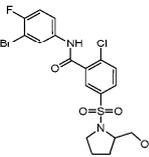
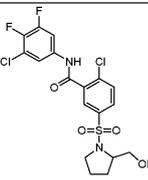
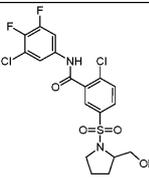
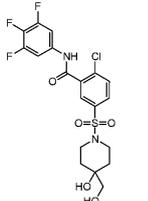
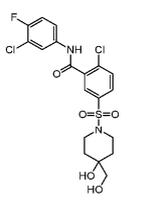
 <p>489/487 GA A73B07C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 7,97 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,27 (м, 1H), 3,49 (м, 2H), 2,77 (м, 2H), 1,68 (м, 4H), 1,21 (с, 3H).</p>	1167	 <p>461/463 GA A73B07C58</p>	1168
 <p>463/465 GA A84B07C40</p>	1169_ D1	 <p>463/465 GA A84B07C40</p>	1169_ D2
 <p>507/505 GA A84B07C49</p>	1171_ D1	 <p>507/505 GA A84B07C49</p>	1171_ D2
 <p>479/481 GA A84B07C58</p>	1172_ D1	 <p>479/481 GA A84B07C5</p>	1172_ D2
 <p>477/479 GA A85B07C40</p>	1173_ D1	 <p>477/479 GA A85B07C40</p>	1173_ D2

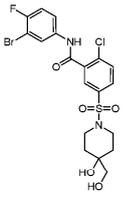
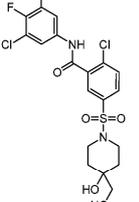
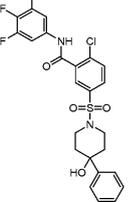
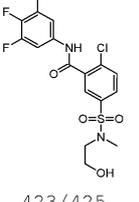
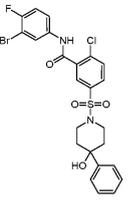
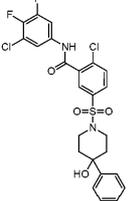
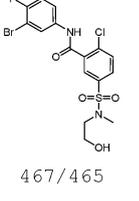
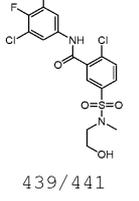
 <p>475/477 GA A85B06C15</p> $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7,97 (м, 2 H), 7,89 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,27 (м, 1H), 3,60 (м, 2 H), 3,30 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,47 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,58 (м, 1H), 1,44 (м, 1H), 1,21 (м, 1H), 0,93 (м, 3 H).	1174_ D1	 <p>475/477 GA A85B06C15</p>	1174_ D2
 <p>521/519 GA A85B07C49</p> $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,10 (д, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 3,29 (м, 1H), 2,76 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,55 (м, 2H), 1,24 (м, 1H), 0,98 (м, 3H).	1175_ D1	 <p>521/519 GA A85B07C49</p>	1175_ D2

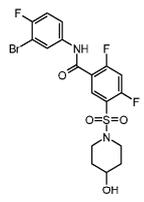
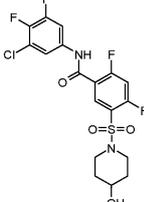
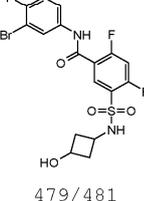
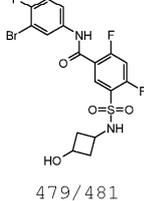
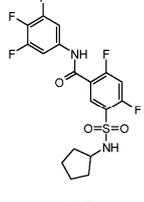
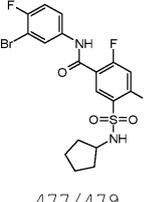
 <p>493/495 GA A85B07C58</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 1176_ D1 7,97 (д, 1H), 7,93 (м, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 3,41 (м, 1H), 2,76 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,55 (м, 2H), 1,24 (м, 1H), 0,98 (м, 3H).</p>	1176_ D1	 <p>493/495 GA A85B07C58</p> <p>1176_ D2</p>	1176_ D2
 <p>475/477 GA A09B06C15</p> <p>1178</p>	1178	 <p>477/479 GA A09B07C40</p> <p>1177</p>	1177

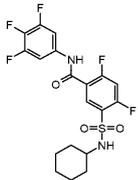
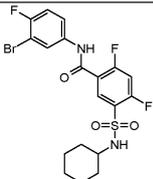
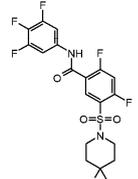
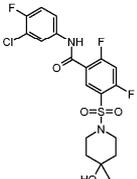
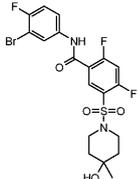
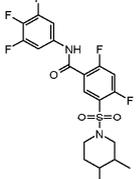
 <p>521/519 GA A09B07C49</p>	1179	 <p>493/495 GA A09B07C58</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 7,95 (д, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 3,77 (м, 2H), 3,59 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 1,83 (м, 2H), 1,47 (м, 2H), 1,38 (м, 2H).</p>	1180
 <p>435/437 GA A17B07C40</p>	1181		
 <p>479/477 GA A17B07C49</p>	1183	 <p>451/453 GA A17B07C58</p>	1184

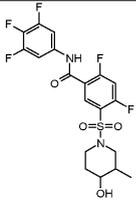
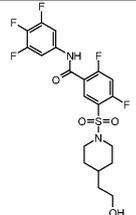
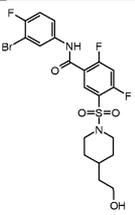
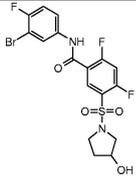
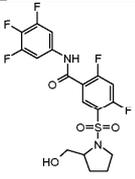
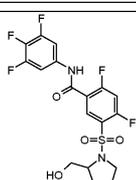
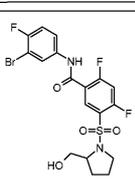
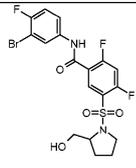
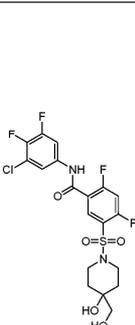
 <p>449/451 GA A18B07C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,05 (м, 1H), 7,97 (д, 1H), 8,01 (м, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,54 (м, 2H), 3,73 (м, 2H), 3,69 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,25 (м, 1H), 1,83 (м, 2H), 1,64 (м, 2H).</p>	1185_ R	 <p>449/451 GA A18B07C40</p>	1185_ S
 <p>447/449 GA A18B06C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,04 (д, <math>J=2,0</math> Гц, 1H), 7,98 (м, 2 H), 7,80 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 3,75 (м, 2 H), 3,60 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,27 (м, 1H), 1,93 (м, 2 H), 1,60 (м, 2 H).</p>	1186_ R	 <p>447/449 GA A18B06C15</p>	1186_ S

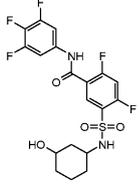
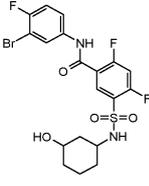
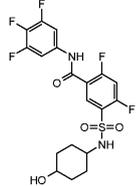
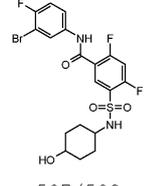
 <p>493/491 GA A18B07C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,11 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 8,01 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 3,73 (м, 2H), 3,69 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,25 (м, 1H), 1,83 (м, 2H), 1,68 (м, 2H).</p>	1187_ R	 <p>493/491 GA A18B07C49</p>	1187_ S
 <p>465/467 GA A18B07C58</p>	1188_ R	 <p>465/467 GA A18B07C58</p>	1188_ S
 <p>479/481 GA A81B07C40</p>	1189	 <p>477/479 GA A81B07C15</p>	1190

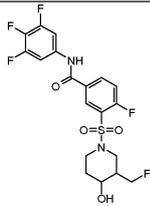
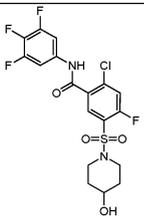
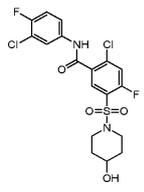
 <p>505/503 GA A81B07C49</p>	1191	 <p>477/479 GA A81B07C58</p>	1192
 <p>507/509 GA A75B07C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,01 (д, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,46 (м, 2H), 7,32 (м, 2H), 7,24 (м, 1H), 3,72 (м, 2H), 2,86 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 1,79 (м, 2H).</p>	1193	 <p>423/425 GA A20B07C40</p>	1197
 <p>551/549 GA A75B07C49</p>	1195	 <p>523/525 GA A75B07C58</p>	1196
 <p>467/465 GA A20B07C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,09 (д, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 3,70 (м, 2H), 3,22 (м, 2H), 2,89 (с, 3H).</p>	1199	 <p>439/441 GA A20B07C58</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,01 (д, 1H), 7,93 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,64 (м, 1H), 3,70 (м, 2H), 3,22 (м, 2H), 2,89 (с, 3H).</p>	1200

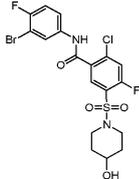
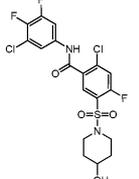
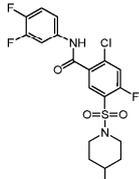
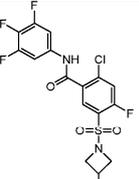
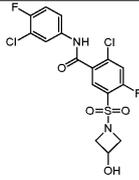
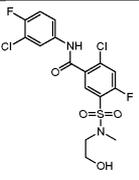
 <p>494/496 GA A10B08C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,25 (т, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,47 (т, 1H), 7,25 (т, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,54 (м, 2H), 3,08 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 1,60 (м, 2H).</p>	1203	 <p>467/469 GA A10B08C58</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,25 (т, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,48 (т, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,52 (м, 2H), 3,08 (м, 2H), 1,91 (м, 2H), 1,60 (м, 2H).</p>	1204
 <p>479/481 GA A119B08C49</p>	1211_ CT1	 <p>479/481 GA A119B08C49</p>	1211_ CT2
 <p>435 GA A112B08C40</p>	1217	 <p>477/479 GA A112B08C4</p>	1219

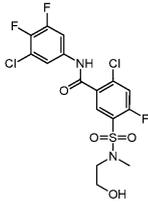
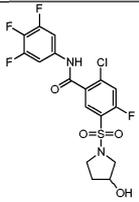
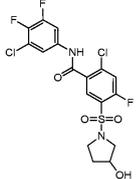
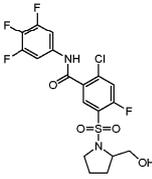
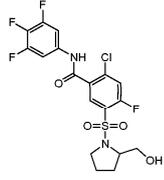
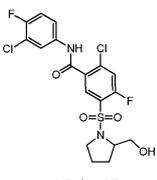
 <p>449 GA A115B08C40</p>	1221	 <p>491/493 GA A115B08C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,29 (т, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,43 (т, 1H), 7,27 (т, 1H), 3,17 (м, 1H), 1,76 (м, 4H), 1,59 (м, 1H), 1,30 (м, 4H), 1,16 (м, 1H).</p>	1223
 <p>465 GA A73B08C40</p>	1225	 <p>463/465 GA A73B08C15</p>	1226
 <p>507/509 GA A73B08C49</p>	1227	 <p>465 GA A84B08C40</p>	1229_ D1

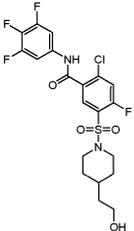
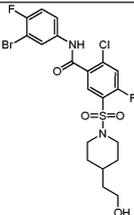
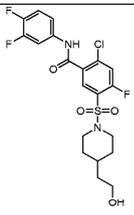
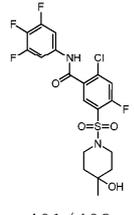
 <p>465 GA A84B08C40</p>	1229_ D2		
 <p>479 GA A09B08C40</p>	1237	 <p>521/523 GA A09B08C49</p>	1239
 <p>479/481 GA A17B08C49</p>	1243	 <p>451 GA A18B08C40</p>	1245_ R
 <p>451 GA A18B08C40</p>	1245_ S	 <p>493/495 GA A18B08C49</p>	1247_ R
 <p>493/495 GA A18B08C49</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,31 (т, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,25 (т, 1H), 3,87 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 1,98 (м, 4H).</p>	1247_ S	 <p>497/499 GA A81B08C58</p>	1252

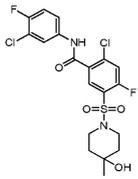
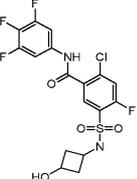
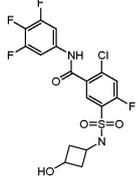
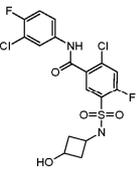
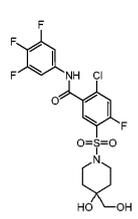
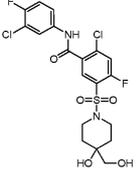
 <p>465 GA A116B08C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,25 (т, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,40 (т, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,22 (м, 1H), 1,99 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,71 (м, 2H), 1,27 (м, 4H).</p>	1265	 <p>507/509 GA A116B08C49</p>	1267
 <p>465 GA A117B08C40</p>	1269	 <p>507/509 GA A117B08C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,29 (т, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,41 (т, 1H), 7,25 (т, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,16 (м, 1H), 1,87 (м, 4H), 1,30 (м, 4H).</p>	1271

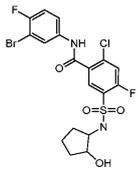
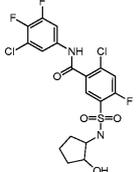
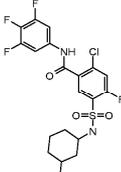
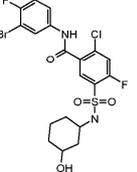
		 <p>465 GA A127B03C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, MeOD) <math>\delta</math> 8,45-8,43 (м, 1H), 8,29-8,26 (м, 1H), 7,64-7,61 (м, 2H), 7,59-7,51 (м, 1H), 3,78-3,73 (м, 3H), 3,62-3,52 (м, 1H), 3,01-2,98 (м, 1H), 2,88-2,85 (м, 1H), 2,14-1,98 (м, 1H), 1,87-1,82 (м, 1H).</p>	1283
 <p>467/469 GA A10B09C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) <math>\delta</math> 8,05 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,55 (дд, 1H), 3,77 (м, 1H), 3,56 (м, 2H), 3,09 (td, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,60 (м, 2H).</p>	1334	 <p>465/467 GA A10B09C15</p>	1335

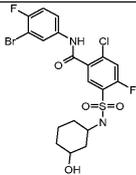
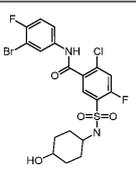
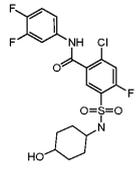
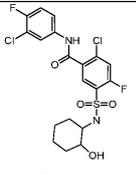
 <p>509/512 GA A10B09C49</p>	1336	 <p>483/485 GA A10B09C58</p>	1337
 <p>449/451 GA A10B09C63</p>	1338	 <p>439/441 GA A19B09C40</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,06 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,54 (дд, 2H), 4,50 (т, 1H), 4,13 (т, 2H), 3,73 (т, 2H).</p>	1339
 <p>437/439 GA A19B09C15</p>	1340	 <p>439/441 GA A20B09C15</p>	1345

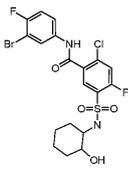
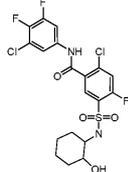
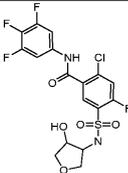
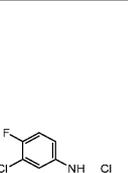
 <p>457/459 GA A20B09C58</p>	1347	 <p>453/455 GA A17B09C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,09 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,53 (дд, 2H), 4,38 (д, 1H), 3,51 (м, 3H), 3,39 (м, 1H), 2,02 (м, 2H).</p>	1349
 <p>469/471 GA A17B09C58</p>	1352	 <p>467/469 GA A18B09C40</p>	1354_ R
 <p>467/469 GA A18B09C40</p>	1354_ S	 <p>465/467 GA A18B09C15</p>	1355_ R

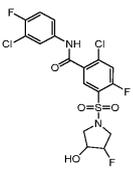
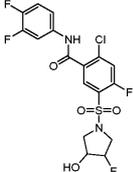
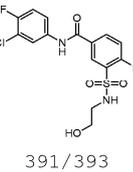
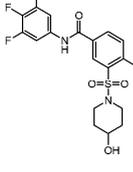
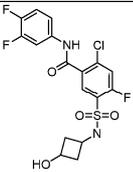
 <p>495/497 GA A09B09C40</p>	1359	 <p>537/539 GA A09B09C49</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,09 (дд, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,27 (т, 1H), 3,83 (д, 2H), 3,62 (т, 2H), 2,66 (т, 2H), 1,83 (д, 2H), 1,51 (м, 3H), 1,28 (м, 2H).</p>	1361
 <p>477/479 GA A09B09C63</p> <p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,03 (д, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,30 (кв., 1H), 3,86 (д, 2H), 3,62 (т, 2H), 2,67 (т, 2H), 1,83 (д, 2H), 1,50 (м, 3H), 1,28 (м, 2H).</p>	1363	 <p>481/483 GA A73B09C40</p>	1364

 <p>479/481 GA A73B09C15</p>	1365	 <p>453/455 GA A119B09C40</p>	1374_ CT1
 <p>453/455 GA A119B09C40</p>	1374_ CT2	 <p>451/453 GA A119B09C15</p>	1375
 <p>497/499 GA A81B09C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD-d}_4</math>) <math>\delta</math> 8,02-8,04 (m, 1H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 3,64-3,68 (m, 2H), 3,34 (c, 2H), 2,93-2,99 (m, 2H), 1,57-1,71 (m, 4H).</p>	1379	 <p>495/497 GA A81B09C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD-d}_4</math>) <math>\delta</math> 8,02-8,04 (m, 1H), 7,92-7,95 (m, 1H), 7,65-7,68 (m, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 3,65-3,68 (m, 2H), 3,34 (c, 2H), 2,94-3,00 (m, 2H), 1,57-1,71 (m, 4H).</p>	1380

 <p>509/511 GA A113B09C49</p>	1386	 <p>483/485 GA A113B09C58</p>	1387
 <p>481/483 GA A116B09C40</p>	1389 D2	 <p>525/523 GA A116B09C49</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ=8,13-8,04 (m, 2H), 7,68-7,59 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 1H), 3,53-3,44 (m, 1H), 3,28- 3,20 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,22 (c, 4H).</p>	1391 D1

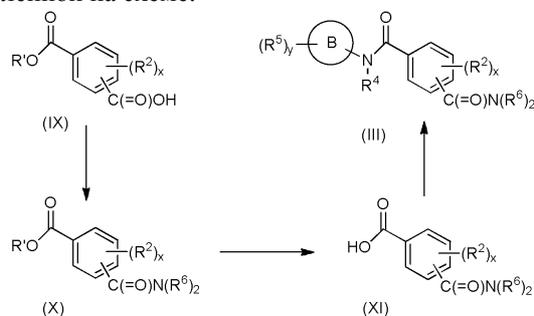
 <p>525/523 GA A116B09C49 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ=8,11-8,06 (м, 2H), 7,63 (д, J=9,7 Гц, 2H), 7,25 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,65-3,55 (м, 1H), 1,80-1,61 (м, 3H), 1,61-1,05 (м, 5H).</p>	1391_ D2	 <p>523/525 GA A117B09C49 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ 8,04-8,08 (м, 2H), 7,60-7,64 (м, 2H), 7,21-7,26 (м, 1H), 3,40-3,50 (м, 1H), 3,10-3,20 (м, 1H), 1,75-1,92 (м, 4H), 1,20-1,37 (м, 4H).</p>	1396
 <p>463/465 GA A117B09C63</p>	1398	 <p>479/481 GA A118B09C15 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ 8,06-8,08 (м, 1H), 7,92-7,95 (м, 1H), 7,54-7,62 (м, 2H), 7,23-7,28 (м, 1H), 3,74-3,76 (м, 1H), 3,30-3,34 (м, 1H), 1,23-1,73 (м, 8H).</p>	1400

 <p>523/525 GA A118B09C49</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD-d}_4</math>) <math>\delta</math> 8,06-8,08 (m, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 1H), 3,74-3,76 (m, 1H), 3,30-3,34 (m, 1H), 1,23-1,73 (m, 8H).</p>	1401	 <p>497/499 GA A118B09C58</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD-d}_4</math>) <math>\delta</math> 8,07-8,09 (m, 1H), 7,68-7,71 (m, 1H), 7,60-7,64 (m, 2H), 3,74-3,76 (m, 1H), 3,30-3,34 (m, 1H), 1,23-1,73 (m, 8H).</p>	1402
 <p>469/471 GA A129B09C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD-d}_4</math>) <math>\delta</math> 8,07-8,10 (m, 1H), 7,63-7,66 (m, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 4,16-4,18 (m, 1H), 3,91-3,96 (m, 2H), 3,65-3,70 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 2H).</p>	1404	 <p>467/469 GA A129B09C15</p>	1405

 <p>469/471 GA A110B09C15</p>	1410	 <p>453/455 GA A110B09C63</p>	1413
 <p>391/393 GA A128B03C15</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD-d}_4</math>) <math>\delta</math> 8,44-8,46 (m, 1H), 8,20-8,30 (m, 1H), 7,94-7,97 (m, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 3,55-3,58 (m, 2H), 3,09-3,12 (m, 2H).</p>	1419	 <p>445 GG A01B21C40</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD-d}_4</math>) <math>\delta</math> 8,41-8,42 (m, 1H), 8,21-8,23 (m, 1H), 8,05-8,07 (m, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 5,06 (c, 2H), 3,74-3,77 (m, 1H), 3,52-3,56 (m, 2H), 3,03-3,06 (m, 2H), 1,87-1,92 (m, 2H), 1,57-1,62 (m, 2H).</p>	1420
 <p>435/437 GA A119B09C63</p>	1378_ CT2		

В другом аспекте в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция для лечения вируса гепатита В (HBV), содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Получение соединений настоящего изобретения соединения формулы (III) могут быть получены по реакционной схеме, представленной на схеме:



Соединение формулы (IX) может взаимодействовать с вторичным или первичным амином формулы  $\text{HNR}^6\text{R}^6$ , в растворителе, таком как, но не ограничиваясь этим, тетрагидрофуран, дихлорметан, этиловый эфир или их смесь, в присутствии связывающего агента, такого как, но не ограничиваясь этим, DCC, EDC, HBTU, HATU, HCTU, TBTU или PyBOP, в растворителе, таком как, но не ограничиваясь этим, тетрагидрофуран, дихлорметан или их смесь, и необязательно в присутствии третичного основания, такого как, но не ограничиваясь этим, триэтиламин, диизопропилэтиламин или пиридин, с образованием соеди-

нения формулы (X). Соединение формулы (X) может быть обработано основанием, таким как, но не ограничиваясь этим, гидроксид лития, гидроксид натрия или гидроксид калия, с образованием соединения формулы (XI). Соединение формулы (XI) может взаимодействовать с вторичным или первичным амином в растворителе, таком как, но не ограничиваясь этим, тетрагидрофуран, дихлорметан, этиловый эфир или их смесь, в присутствии связывающего агента, такого как, но не ограничиваясь этим, DCC, EDC, HBTU, HATU, HCTU, TBTU или PyBOP, в растворителе, таком как, но не ограничиваясь этим, тетрагидрофуран, дихлорметан или их смесь, и необязательно в присутствии третичного основания, такого как, но не ограничиваясь этим, триэтиламин, диизопропилэтиламин или пиридин, с образованием соединения формулы (II).

Соединения настоящего изобретения могут иметь один или более стереоцентров, и каждый стереоцентр может независимо существовать как в R-, так и в S-конфигурации. В одном из вариантов реализации соединения, описанные в настоящем документе, присутствуют в оптически активной или рацемической формах. Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем документе, охватывают рацемические, оптически активные, региоизомерные и стереоизомерные формы или их комбинации, которые обладают терапевтически полезными свойствами, описанными в настоящем документе.

Получение оптически активных форм достигается любым подходящим способом, включая, в качестве не ограничивающего примера, разделение рацемической формы с помощью приемов перекристаллизации, синтез из оптически активных исходных материалов, хиральный синтез или хроматографическое разделение с помощью хиральной неподвижной фазы. В одном из вариантов реализации в качестве терапевтического соединения, описанного в настоящем документе, используют смесь одного или более изомеров. В другом варианте реализации соединения, описанные в настоящем документе, содержат один или более хиральных центров. Эти соединения получают любыми способами, включая стереоселективный синтез, энантиоселективный синтез и/или разделение смеси энантиомеров и/или диастереомеров. Разделение соединений и их изомеров достигается любыми способами, включая, в качестве не ограничивающего примера, химические способы, ферментативные способы, фракционную кристаллизацию, перегонку и хроматографию.

Соединения, описанные в настоящем документе, и другие родственные соединения, имеющие другие заместители, синтезируют с помощью методик и материалов, описанных в настоящем документе, а также описанных, например, в публикации Fieser and Fieser Reagents for Organic Synthesis, тома 1-17 (John Wiley and Sons, 1991 г.); Rodd Chemistry of Carbon Compounds, тома 1-5 и дополнения (Elsevier Science Publishers, 1989 г.); Organic Reactions, тома 1-40 (John Wiley and Sons, 1991 г.), Larock Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989 г.), March, Advanced Organic Chemistry 4-е изд., (Wiley, 1992 г.); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4-е изд., тома A и B (Plenum 2000 г., 2001 г.) и Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3-е изд., (Wiley, 1999 г.) (которые включены посредством ссылки на это описание). Общие способы получения соединений, описанных в настоящем документе, модифицированы за счет применения соответствующих реагентов и условий для внедрения различных фрагментов, встречающихся в формулах, представленных в настоящем документе.

Соединения, описанные в настоящем документе, синтезируют с помощью любых подходящих методик, исходя из соединений, доступных из коммерческих источников или полученных по методикам, описанным в настоящем документе.

В одном из вариантов реализации химически активные функциональные группы, такие как гидроксил, amino, imino, тиио или карбокси-группы, защищают для предотвращения их нежелательного участия в реакциях. Защитные группы используют для блокирования некоторых или всех химически активных фрагментов и предотвращения участия этих групп в химических реакциях до снятия защитной группы. В другом варианте реализации каждая защитная группа может быть удалена различными способами. Защитные группы, которые расщепляются в совершенно разных реакционных условиях, соответствуют требованию дифференцированного удаления.

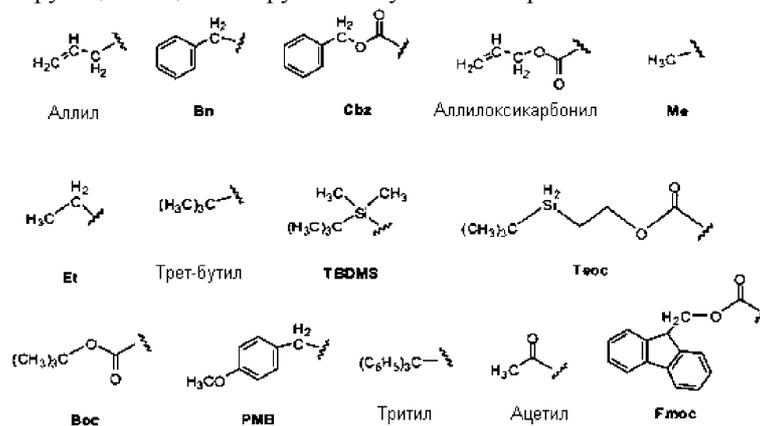
В одном из вариантов реализации защитные группы удаляют в кислотных, основных, восстановительных условиях (таких как, например, гидрогенолиз) и/или в окислительных условиях. Такие группы как тритил, диметокситритил, ацеталь и трет-бутилдиметилсиллил, являются кислотно-неустойчивыми и используются для защиты химически активных карбокси- и гидрокси-фрагментов в присутствии аминогрупп, защищенных Cbz-группами, которые могут быть удалены гидрогенолизом, а также Fmoc-групп, которые являются неустойчивыми в присутствии оснований. Карбоновые кислоты и гидрокси-активные фрагменты блокируют с помощью неустойчивых в присутствии оснований групп, таких как, но не ограничиваясь этим, метил, этил и ацетил, в присутствии аминов, которые блокированы кислотно-неустойчивыми группами, такими как трет-бутилкарбамат, или карбаматами, которые устойчивы в присутствии кислот и оснований, но могут быть удалены гидролитически.

В одном из вариантов реализации, карбоновые кислоты и гидрокси-активные фрагменты блокируют гидролитически удаляемыми защитными группами, такими как бензильная группа, тогда как аминные группы, способные к водородному связыванию с кислотами, блокируют неустойчивыми в присутствии оснований группами, такими как Fmoc. Химически активные фрагменты карбоновых кислот защищают превращением в соединения простых эфиров, как показано на примерах в настоящем документе,

что включает превращение в алкильные эфиры, или блокируют защитными группами, удаляемыми в окислительных условиях, такими как 2,4-диметоксибензил, в то время как совместно существующие аминогруппы блокируют фторид-неустойчивыми силильными карбаматами.

Аллильные блокирующие группы применимы в присутствии кислотных и основных защитных групп, поскольку первые из них являются устойчивыми и впоследствии удаляются с помощью металлических или пи-кислотных катализаторов. Например, с аллил-блокированной карбоновой кислоты снимают защиту с помощью реакции на палладиевом катализаторе в присутствии кислотно-неустойчивой защитной группы трет-бутилкарбамата или неустойчивой в присутствии основания ацетат-аминной защитной группы. Другая форма защитной группы представляет собой смолу, к которой присоединяется соединение или промежуточное соединение. Поскольку остаток присоединен к смоле, то функциональная группа блокирована и не участвует в реакции. После высвобождения из смолы функциональная группа способна к взаимодействию.

Типичные блокирующие/защитные группы могут быть выбраны из:



Другие защитные группы, а также подробное описание методик, применимых для получения защитных групп и их снятия, описаны в публикациях Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3e изд., John Wiley & Sons, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 1999 г., и Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 1994 г., которые включены в настоящий документ посредством ссылки для такого описания.

Анализы.

Испытание сборки капсидного белка HBV.

Анализ сборки HBV с помощью флуоресцентного тушения *in vitro* был разработан в соответствии со способом, описанным ученым Zlotnick и коллегами (*Nature Biotechnology* 2006 г., 24:358). Этот анализ основан на том наблюдении, что во время образования капсиды С-концы ядерного белка HBV связываются в кластер. В этом анализе используют мутантный капсидный белок С150 HBV, в котором все цистеины дикого типа мутированы в аланин, однако сохранен С-концевой остаток цистеина, меченный флуоресцентным красителем BoDIPY-FL. Белок HBV С150Bo является высоко флуоресцентным, однако его флуоресценция резко снижается в процессе капсидной сборки. Следовательно, в этом анализе измеряют способность и эффективность исследуемых соединений модулировать капсидную сборку путем контролирования флуоресценции меченого капсидного белка С150Bo.

В стандартном анализе мутантный белок HBV С150 (аминокислоты 1-150, С49А, С61А, С107А, 150С) клонируют в вектор экспрессии на основе Т7 РНК-полимеразы, экспрессируемый в *E.coli*, и очищают до однородности в виде димера. Очищенный ядерный белок HBV обессоливают и метят красителем BODIPY-FL.

В не ограничивающем варианте реализации анализ сборки выполняют в формате 96-луночного планшета. Реакции сборки выполняют в 50 мМ буфере Hepes, pH 7,5 и 150 мМ NaCl. Соединения предварительно инкубируют с белком капсидной сборки HBV в течение 15 мин и инициируют реакции сборки добавлением NaCl. Продолжают реакцию в течение 1 ч при комнатной температуре.

Для определения влияния на капсидную сборку, каждое исследуемое соединение сначала проверяют при 4 различных концентрациях: 10, 3, 1 и 0,3 мкМ в двух экземплярах. Первоначальные совпадения представляют собой соединения, которые демонстрируют активность в анализе сборки при 10 мкМ, а репрезентативная группа этих активных соединений представлена в табл. 1. Идентифицированные первоначальные совпадения подтверждают в последующих испытаниях, описанных где-либо в настоящем документе. В качестве контрольных соединений в этих экспериментах используют известные модуляторы капсидной сборки HBV, такие как НАР-1 и ВАУ 41-4109, которые демонстрируют значения  $EC_{50}$ , согласующиеся с литературными данными. Значения  $EC_{50}$  для исследуемых соединений определяют с помощью анализов дозозависимой кривой.

Противовирусное испытание против HBV.

Соединения, активные в анализе сборки HBV, испытывают на их активность и токсичность в клеточном анализе. В первом противовирусном анализе оценивают способность соединений ингибировать репликацию HBV в HBV-продуцирующей клеточной линии гепатомы с помощью дот-блоттинга.

Вкратце, конфлюэнтные монослои клеток HepG2-2.2.15 инкубируют с полной средой, содержащей различные концентрации исследуемого соединения. Через три дня культуральную среду заменяют свежей средой, содержащей соответствующим образом разбавленное исследуемое соединение. Через шесть дней после первоначального введения исследуемого соединения собирают надосадочную жидкость клеточных культур и выполняют лизис клеток. Образцы наносят на мембраны Nylos и иммобилизуют ДНК на мембране с помощью УФ-сшивания. После предварительной гибридизации добавляют пробу HBV и выполняют гибридизацию в течение ночи. Мембраны наносят на пленки Kodak; противовирусную активность рассчитывают по снижению уровней ДНК HBV ( $EC_{50}$ ).  $EC_{50}$  для противовирусной активности рассчитывают по дозозависимым кривым активных соединений. Ход анализа в зависимости от времени контролируют с помощью стандартных соединений положительного контроля, ETV, BAY 41-4109 и NAP-1.

Цитотоксичность соединения ( $TC_{50}$ ) измеряют в той же клеточной линии HepG2-2.2.15, используя анализ цитотоксичности на основе красителя CellTiter Blue, в соответствии с рекомендациями производителя (Promega). Для подтверждения и расширения этих результатов выполняют второй противовирусный анализ активных соединений с использованием устойчивой клеточной линии HBV HepG2.2.15 и измеряя анти-HBV эффективность с помощью ПЦР в реальном времени и цитотоксичность с красителем CellTiter Blue. В этом анализе через 24 ч после высевания клетки HepG2-2.2.15 инкубируют с полной средой, содержащей различные концентрации исследуемого соединения, с использованием в качестве положительных контрольных образцов BAY 41-4109 и NAP-1. Через три дня культуральную среду заменяют свежей средой, содержащей соответствующим образом разбавленное исследуемое соединение. Клеточную культуру собирают через шесть дней после первоначального введения исследуемого соединения, с последующей экстракцией ДНК HBV с помощью набора для анализа ДНК крови QIAamp 96 (Qiagen). Экстрагированную ДНК HBV разбавляют и анализируют с помощью ПЦР в реальном времени. Строят стандартную кривую, нанося значение  $St$  в зависимости от количества плазмидного стандарта HBV. Цитотоксичность определяют таким же способом, как описан выше, используя способ поглощения красителя (набор CellTiter Blue, Promega).

Предупреждение внедрения прегеномной РНК HBV (пгРНК).

Противовирусную активность соединений настоящего изобретения оценивают по их способности подавлять внеклеточное и внутриклеточное продуцирование ДНК HBV в двух различных моделях клеточных культур репликации HBV. Для оценки этих эффектов за счет нарушения внутриклеточной капсидной сборки выполняют анализ геля частиц, который обеспечивает возможность количественного определения внутриклеточных вирусных капсидов, а также инкапсулированной прегеномной РНК и ДНК. Этот анализ основан на агарозном гелевом выделении вирусной капсиды из свободных субъединиц капсиды/сердцевины и вирусной пгРНК и ДНК.

Способы лечения.

Настоящее изобретение включает способ лечения инфекции HBV у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

Настоящее изобретение включает также способ уменьшения вирусной нагрузки, связанной с HBV-инфекцией, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

Настоящее изобретение дополнительно включает способ снижения рецидива HBV-инфекции у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также включает способ снижения физиологического воздействия HBV-инфекции у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

Настоящее изобретение дополнительно включает способ уменьшения, замедления или подавления HBV-инфекции у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

Настоящее изобретение включает также способ инициации ремиссии повреждения печени в результате HBV-инфекции у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

Настоящее изобретение дополнительно включает способ уменьшения физиологического воздействия долговременной противовирусной терапии против HBV-инфекции у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

Настоящее изобретение включает также способ эрадикации инфекции HBV у индивидуума, нуж-

дающегося в этом, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

Настоящее изобретение дополнительно включает способ профилактического лечения HBV-инфекции у индивидуума, нуждающегося в этом, при этом указанный индивидуум страдает латентной формой HBV-инфекции, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

В одном из вариантов реализации способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение по меньшей мере одного терапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из нуклеотидных/нуклеозидных аналогов, ингибиторов проникновения в клетку, ингибиторов гибридизации и любых комбинаций этих или других противовирусных механизмов. В другом варианте реализации соединения настоящего изобретения и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент составляют в одну композицию. В другом варианте реализации соединения настоящего изобретения и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент вводят совместно.

В одном из вариантов реализации индивидуум является невосприимчивым к другим терапевтическим классам HBV лекарств (например, ингибиторы HBV полимеразы, интерфероны, ингибиторы проникновения вируса в клетку, ингибиторы вирусного созревания, описанные в литературе модуляторы капсидной сборки, противовирусные соединения, действующие по другому или неизвестному механизму и т.п., или их комбинации). В другом варианте реализации способ настоящего изобретения снижает вирусную нагрузку и индивидуума, страдающего от HBV-инфекции, до более высокой степени, по сравнению со степенью снижения вирусной нагрузки у указанного индивидуума с помощью других терапевтических классов HBV лекарств.

В одном из вариантов реализации способ настоящего изобретения уменьшает вирусную нагрузку у индивидуума, страдающего от HBV-инфекции, позволяя таким образом использовать более низкие дозы или измененные схемы комплексных терапий.

В одном из вариантов реализации способ настоящего изобретения обуславливает уменьшение инцидентности вирусной мутации и/или вирусной резистентности, по сравнению с другими классами HBV лекарств, обеспечивая посредством этого долговременную терапию и минимизируя необходимость в изменении схем лечения.

В одном из вариантов реализации способ настоящего изобретения увеличивает индекс сероконверсии до значений, превышающих значения существующих схем лечения.

В одном из вариантов реализации способ настоящего изобретения увеличивает и/или нормализует, и/или восстанавливает нормальное здоровье, вызывает полное восстановление нормального здоровья, восстанавливает предполагаемую продолжительность жизни и/или устраняет вирусную инфекцию у индивидуума, нуждающегося в этом.

В одном из вариантов реализации способ настоящего изобретения искореняет HBV из организма индивидуума, инфицированного HBV, исключая посредством этого необходимость в длительном и/или пожизненном лечении, или сокращая продолжительность лечения, и/или обеспечивая возможность уменьшения количества доз других противовирусных агентов.

Соответственно, в одном аспекте в настоящем документе представлен способ лечения инфекции вируса гепатита В (HBV) у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (III).

Комплексные терапии.

Соединения настоящего изобретения, предположительно, применимы в комбинации с одним или более дополнительными соединениями, пригодными для лечения HBV инфекции. Эти дополнительные соединения могут содержать соединения настоящего изобретения или соединения, известные для лечения, предупреждения или уменьшения симптомов или последствий инфекции HBV. Такие соединения включают, но не ограничиваясь этим, ингибиторы полимеразы HBV, интерфероны, ингибиторы проникновения вируса в клетку, ингибиторы вирусного созревания, описанные в литературе модуляторы капсидной сборки и другие агенты, действующие по другим или неизвестным механизмам, которые влияют на жизненный цикл HBV и/или влияют на последствия инфекции HBV.

В неограничивающих примерах соединения настоящего изобретения могут быть использованы в комбинации с одним или более лекарствами (или их солями, сольватами или пролекарствами), выбранными из группы, состоящей из ингибиторов обратной транскриптазы HBV и ингибиторов полимеразы ДНК и РНК, включая, но не ограничиваясь этим: ламивудин (ЗТС, Zeffix, Heptovir, Eпивир и Eпивир-HBV), энтекавир (Baraclude, Entavir), адефовир дипивоксил (Hepsera, Preveon, bis-РОМ РМЕА), тенофовир дигидрофосфат (Viread, TDF или РМРА); интерферонов, включая, но не ограничиваясь этим, интерферон альфа (IFN- $\alpha$ ), интерферон лямбда (IFN- $\alpha$ ,) и интерферон гамма (IFN- $\gamma$ ); ингибиторов вирусного проникновения в клетку; ингибиторов вирусного созревания; описанных в литературе модуляторов капсидной сборки, таких как, но не ограничиваясь этим, ВАУ 41-4109; соединений, действующих по другому или неизвестному механизму, таких как, но не ограничиваясь этим, АТ-61 ((Е)-N-(1-хлор-3-оксо-1-фенил-3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)бензамид), АТ-130 ((Е)-N-(1-бром-1-(2-метоксифенил)-3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)-4-нитробензамид) и схожих аналогов.

В другом варианте реализации дополнительный терапевтический агент выбран из терапий иммунным модулятором или иммунным стимулятором, который содержит биологические агенты, принадлежащие к классу интерферона, такие как интерферон-альфа-2а или 2b, или модифицированные интерфероны, такие как пегилированный интерферон, альфа 2а, альфа 2b, лямбда; или модуляторы TLR, такие как агонисты TLR-7 или TLR-9, или противовирусные агенты, которые блокируют проникновение вируса в клетку или его созревание, или направлены на полимеразу HBV, такие как нуклеозидные или нуклеотидные, или нуклеоз(т)идные ингибиторы полимеразы, а также агенты, действующие по другому или неизвестному механизму, включая агенты, которые нарушают функцию других жизненно важных вирусных белков или белков хозяина, необходимых для репликации или сохранности HBV.

В одном из вариантов реализации комплексной терапии, ингибитор обратной транскриптазы и/или ингибитор полимеразы ДНК, и/или ингибитор полимеразы РНК представляет собой зидовудин, диданозин, залцитабин, ddA, ставудин, ламивудин, абакавир, эмтрицитабин, энтекавир, априцитабин, атевирепин, рибавирин, ацикловир, фамцикловир, валацикловир, ганцикловир, валганцикловир, тенофовир, адевофир, РМРА, цидофовир, эфавиренц, невирапин, делавирдин или этравирин.

В другом варианте реализации комплексной терапии, агонист TLR-7 выбран из группы, состоящей из SM360320 (9-бензил-8-гидрокси-2-(2-метоксиэтокси)аденин) и AZD 8848 (метил[3-({[3-(6-амино-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)пропил][3-(4-морфолинил)пропил]амино}метил)фенил]-ацетат).

Синергетический эффект может быть рассчитан, например, с помощью подходящих способов, таких как, например, уравнение Sigmoid- $E_{max}$  (Holford & Scheiner, 19981, Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453), уравнение аддитивности Лоу (Loewe & Muischnek, 1926 г., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326) и уравнение среднего действия (Chou & Talalay, 1984 г., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55). Каждое уравнение, упомянутое выше, может быть использовано для экспериментальных данных для построения соответствующей диаграммы для облегчения оценки влияния лекарственной комбинации. Соответствующие диаграммы, связанные с упомянутыми выше уравнениями, представляют собой кривую зависимости от концентрации, кривую изоболограммы и кривую показателя аддитивности соответственно.

Введение/дозы/композиции.

Схема введения может влиять на эффективное количество. Терапевтические композиции могут быть введены пациенту как до, так и после возникновения инфекции HBV. Более того, несколько отдельных доз, а также отсроченные во времени дозы могут быть введены в один день или последовательно, или доза может быть введена непрерывной инфузией, или может представлять собой болюсную инъекцию. Более того, дозы терапевтических композиций могут пропорционально увеличиваться или уменьшаться в соответствии с нуждами терапевтической или профилактической ситуации.

Введение композиций настоящего изобретения пациенту, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку, может быть выполнено с помощью известных процедур, в таких дозах и в течение такого времени, которые являются эффективными для лечения HBV инфекции у указанного пациента. Эффективное количество терапевтического соединения, необходимое для достижения терапевтического эффекта, может варьироваться в зависимости от таких факторов как стадия заболевания или расстройства у пациента; возраст, пол и вес пациента; и способность терапевтического соединения лечить HBV инфекцию у пациента. Схемы дозирования могут быть подобраны для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Например, ежедневно могут быть введены несколько отдельных доз, или доза может быть пропорционально уменьшена в соответствии с нуждами терапевтической ситуации. Не ограничивающий пример диапазона эффективных доз для терапевтического соединения настоящего изобретения составляет от около 1 до 5000 мг/кг веса тела в сутки. Специалисты в данной области могут исследовать релевантные факторы и выполнить определение касательно эффективного количества терапевтического соединения без излишнего экспериментирования.

Фактические уровни доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях настоящего изобретения могут варьироваться так, чтобы получать определенное количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения заданного терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не будучи токсичным для указанного пациента.

В частности, выбранный уровень дозы зависит от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения, времени введения, скорости экскреции указанного соединения, продолжительности лечения, других лекарств, соединений или материалов, используемых в комбинации с указанным соединением, возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующую историю болезни пациента, подлежащего лечению, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Врач, например, терапевт или ветеринар, имеющий стандартный опыт в данной области, может легко определить и предписать эффективное количество необходимой фармацевтической композиции. Например, терапевт или ветеринар может начать с доз соединений настоящего изобретения, используемых в фармацевтической композиции, на более низком уровне, чем необходимо для достижения заданного терапевтического эффекта, и постепенно повышать дозу до достижения заданного эффекта.

В конкретных вариантах реализации особенно предпочтительно составлять указанное соединение в

единичную лекарственную форму для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, при использовании в настоящем документе, относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве однократных доз для пациентов, подлежащих лечению; каждая единица содержит определенное количество терапевтического соединения, рассчитанное для обеспечения заданного терапевтического эффекта, в сочетании с заданным фармацевтическим носителем. Единичные лекарственные формы настоящего изобретения обусловлены и напрямую зависят от (а) уникальных характеристик терапевтического соединения и конкретного ожидаемого терапевтического эффекта и (b) ограничений, существующих в области компаундирования/составления композиций такого терапевтического соединения для лечения инфекции HBV у пациента.

В одном из вариантов реализации композиции настоящего изобретения составляют с использованием одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей. В одном из вариантов реализации фармацевтические композиции настоящего изобретения содержат терапевтически эффективное количество соединения настоящего изобретения и фармацевтически приемлемый носитель.

Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), их соответствующие смеси и растительные масла. Необходимая текучесть может поддерживаться, например, за счет использования покрытий, таких как лецитин, путем сохранения нужного размера частиц в случае дисперсий, а также при помощи поверхностно-активных веществ. Предотвращение заражения микроорганизмами может быть достигнуто различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, аскорбиновой кислотой, тимеросалом и т.п. Во многих случаях в композицию предпочтительно включают изотонические агенты, например сахара, хлорид натрия или многоатомные спирты, такие как маннит и сорбит. Пролонгированное поглощение инъектируемых композиций может быть осуществлено за счет включения в композиции агентов, замедляющих абсорбцию, например, моностеарата алюминия или желатина. В одном из вариантов реализации фармацевтически приемлемый носитель представляет собой не только чистый ДМСО.

В одном из вариантов реализации композиции настоящего изобретения вводят пациенту в дозах, количество которых находится в диапазоне от одного до пяти раз в сутки или более. В другом варианте реализации композиции настоящего изобретения вводят пациенту в дозах, количество которых включает, но не ограничиваясь этим, один раз в сутки, один раз в два дня, от одного раза в три дня до одного раза в неделю и один раз в две недели. Специалистам в данной области понятно, что частота введения различных комплексных композиций настоящего изобретения может варьироваться от пациента к пациенту, в зависимости от многих факторов, включая, но не ограничиваясь этим, возраст, заболевание или расстройство, подлежащее лечению, пол, общее состояние здоровья и другие факторы. Следовательно, настоящее изобретение не следует рассматривать как ограниченное какой-либо конкретной схемой дозирования, а точная доза и композиция, подлежащая введению какому-либо пациенту, определяется лечащим врачом, учитывающим все остальные факторы, относящиеся к указанному пациенту.

Соединения настоящего изобретения могут быть введены в дозе, находящейся в диапазоне от около 1 мкг до около 10000 мкг, от около 20 мкг до около 9500 мкг, от около 40 мкг до около 9000 мкг, от около 75 мкг до около 8500 мкг, от около 150 мкг до около 7500 мкг, от около 200 мкг до около 7000 мкг, от около 3050 мкг до около 6000 мкг, от около 500 мкг до около 5000 мкг, от около 750 мкг до около 4000 мкг, от около 1 до около 3000 мкг, от около 10 до около 2500 мкг, от около 20 до около 2000 мкг, от около 25 до около 1500 мкг, от около 30 до около 1000 мкг, от около 40 до около 900 мкг, от около 50 до около 800 мкг, от около 60 до около 750 мкг, от около 70 до около 600 мкг, от около 80 до около 500 мкг, и любые и все целые или частичные приращения в пределах указанных диапазонов.

В некоторых вариантах реализации доза соединения настоящего изобретения составляет от около 1 мг до около 2500 мг. В некоторых вариантах реализации доза соединения настоящего изобретения, используемого в композициях, описанных в настоящем документе, составляет менее чем около 10000 мг или менее чем около 8000 мг, или менее чем около 6000 мг, или менее чем около 5000 мг, или менее чем около 3000 мг, или менее чем около 2000 мг, или менее чем около 1000 мг, или менее чем около 500 мг, или менее чем около 200 мг, или менее чем около 50 мг. Точно так же, в некоторых вариантах реализации доза второго соединения (т.е. лекарства, используемого для лечения болезни Паркинсона), описанного в настоящем документе, составляет менее чем около 1000 мг или менее чем около 800 мг, или менее чем около 600 мг, или менее чем около 500 мг, или менее чем около 400 мг, или менее чем около 300 мг, или менее чем около 200 мг, или менее чем около 100 мг, или менее чем около 50 мг, или менее чем около 40 мг, или менее чем около 30 мг, или менее чем около 25 мг, или менее чем около 20 мг, или менее чем около 15 мг, или менее чем около 10 мг, или менее чем около 5 мг, или менее чем около 2 мг, или менее чем около 1 мг, или менее чем около 0,5 мг, и любые и все целые или частичные приращения в пределах указанных диапазонов.

В одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к упакованной фармацевтической композиции, содержащей контейнер, в котором содержится терапевтически эффективное количество соединения настоящего изобретения, отдельно или в комбинации со вторым фармацевтическим агентом; и инструкции по применению указанного соединения для лечения, предупреждения или уменьше-

ния одного или более симптомов инфекции HBV у пациента.

Композиции могут быть использованы в смесях со стандартными вспомогательными веществами, т.е. фармацевтически приемлемыми органическими или неорганическими веществами-носителями, пригодными для перорального, парентерального, назального, внутривенного, подкожного, энтерального или любого другого подходящего способа введения, известного в данной области. Фармацевтические препараты могут быть стерилизованы и, при необходимости, смешаны со вспомогательными агентами, например, смазывающими веществами, консервантами, стабилизаторами, увлажняющими агентами, эмульгаторами, солями для изменения осмотического давления, буферами, красителями, вкусовыми и/или ароматическими веществами и т.п. Они могут быть также смешаны, при необходимости, с другими активными агентами, например, другими обезболивающими агентами.

Способы введения любых композиций настоящего изобретения включают пероральный, назальный, ректальный, внутривагинальный, парентеральный, трансбуккальный, сублингвальный или локальный. Соединения для применения по настоящему изобретению могут быть составлены в композиции для введения любым подходящим способом, таким как пероральный или парентеральный, например, трансдермальный, трансмукозальный (например, сублингвальный, лингвальный, (транс)буккальный, (транс)уретральный, вагинальный (например, транс- и перивагинальный), (интра)назальный и (транс)ректальный), интравезикальный, внутривлагалищный, интрадуоденальный, интрагастральный, интраклеточный, подкожный, внутримышечный, внутрикожный, внутриартериальный, внутривенный, интрабронхиальный, введение ингаляцией и локальное введение.

Подходящие композиции и лекарственные формы включают, например, таблетки, капсулы, капсуловидные таблетки, пилюли, желатиновые капсулы, пастилки, дисперсии, суспензии, растворы, сиропы, гранулы, шарики, трансдермальные пластыри, гели, порошки, пеллеты, жидкие мази, пастилки для рассасывания, кремы, пасты, пластыри, лосьоны, диски, суппозитории, жидкие спреи для назального или перорального введения, сухие порошковые или аэрозольные композиции для ингаляции, композиции и рецептуры для интравезикального введения и т.п. Следует понимать, что рецептуры и композиции, пригодные в настоящем изобретении, не ограничены конкретными рецептурами и композициями, описанными в настоящем документе.

Пероральное введение.

Для перорального применения особенно подходят таблетки, драже, жидкости, капли, суппозитории или капсулы, капсуловидные таблетки и желатиновые капсулы. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены в соответствии с любым способом, известным в данной области, и такие композиции могут содержать один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из инертных, нетоксичных фармацевтических вспомогательных веществ, которые подходят для производства таблеток. Такие вспомогательные вещества включают, например, инертный разбавитель, такой как лактоза; гранулирующие агенты и средства для улучшения распадаемости таблеток, такие как кукурузный крахмал; связывающие агенты, такие как крахмал; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Таблетки могут быть без покрытия или они могут быть покрыты известными способами для обеспечения приятного внешнего вида или для замедления высвобождения активных ингредиентов. Композиции для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным разбавителем.

Для перорального введения соединения настоящего изобретения могут принимать форму таблеток или капсул, полученных стандартными способами с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как связывающие агенты (например, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза; наполнители (например, кукурузный крахмал, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или фосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); средства, улучшающие распадаемость таблеток (например, натрия крахмалгликолят); или увлажняющие агенты (например, лаурилсульфат натрия). При необходимости таблетки могут быть покрыты с помощью подходящих способов и материалов для покрытий, таких как пленочные системы для покрытий OPADRY™, имеющиеся в продаже у компании Colorcon, г. Вест Пойнт, штат Пенсильвания (например, типа OPADRY™ OY, типа OY-C, органического энтерального типа OY-P, водного энтерального типа OY-A, типа OY-PM и белый OPADRY™, 32K18400). Жидкие препараты для перорального введения могут быть в форме растворов, сиропов или суспензий. Такие жидкие композиции могут быть приготовлены стандартными способами с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие агенты (например, сорбитный сироп, метилцеллюлоза или гидрогенированные съедобные жиры); эмульгирующие агенты (например, лецитин или гуммиарабик); неводные жидкие носители (например, миндальное масло, маслянистые эфиры или этиловый спирт); и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота).

В области фармацевтики хорошо известны приемы гранулирования для модифицирования исходных порошков или других дисперсных материалов активного ингредиента. Порошки обычно смешивают со связующим материалом в более крупные устойчивые сыпучие агломераты или гранулы, что упоминается как "гранулирование". Например, процессы "влажного" гранулирования с использованием раство-

рителя обычно характеризуются тем, что порошки смешивают со связующим материалом и увлажняют водой или органическим растворителем в условиях, приводящих к образованию влажной гранулированной массы, из которой затем можно выпарить растворитель.

Гранулирование из расплава обычно состоит в применении материалов, которые являются твердыми или полутвердыми при комнатной температуре (т.е. имеющих относительно низкий диапазон размягчения или температур плавления), для ускорения гранулирования порошкообразных или других материалов, в основном, без добавления воды или других жидких растворителей. Низкоплавкие твердые вещества, при нагревании до температуры в диапазоне температур плавления, разжижаются и действуют как связующее вещество или гранулирующая среда. Разжиженное твердое вещество распределяется по поверхности порошкообразных материалов, с которыми оно контактирует, и при охлаждении образует твердую гранулированную массу, в которой исходные материалы связаны друг с другом. Гранулы, полученные из расплава, затем могут подаваться в таблеточный пресс или могут быть инкапсулированы для получения пероральной лекарственной формы. Гранулирование из расплава улучшает скорость растворения и биодоступность активного вещества (т.е. лекарства) за счет образования твердой дисперсии или твердого раствора.

В патенте США № 5169645 описаны содержащие воск гранулы, которые могут быть спрессованы напрямую, и которые обладают улучшенными свойствами текучести. Эти гранулы получают при добавлении восков в расплав с определенными добавками для улучшения текучести, с последующим охлаждением и гранулированием смеси. В некоторых вариантах реализации в расплавленной комбинации воска(ов) и добавки(ок) плавится только воск, а в других случаях плавится и воск(и), и добавка(и).

Настоящее изобретение включает также многослойные таблетки, содержащие слой, предназначенный для замедленного высвобождения одного или более соединений настоящего изобретения, и дополнительный слой, предназначенный для незамедлительного высвобождения лекарственного средства для лечения болезни Паркинсона. Используя восковую/pH-чувствительную полимерную смесь, можно получить нерастворимую в желудке композицию, в которой залит активный ингредиент, что обеспечивает его замедленное высвобождение.

Парентеральное введение.

Для парентерального введения соединения настоящего изобретения могут быть составлены в композицию для инъекции или инфузии, например, внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции или инфузии, или для введения в виде болюсной дозы и/или непрерывной инфузии. Могут быть использованы суспензии, растворы или эмульсии в масляном или водном носителе, необязательно содержащие другие агенты для составления композиции, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты.

Дополнительные формы введения.

Дополнительные лекарственные формы настоящего изобретения включают лекарственные формы, описанные в патентах США № 6340475; 6488962; 6451808; 5972389; 5582837 и 5007790. Дополнительные лекарственные формы настоящего изобретения также включают лекарственные формы, описанные в патентных заявках США № 20030147952; 20030104062; 20030104053; 20030044466; 20030039688; и 20020051820. Дополнительные лекарственные формы настоящего изобретения также включают лекарственные формы, описанные в патентных заявках PCT № WO 03/35041; WO 03/35040; WO 03/35029; WO 03/35177; WO 03/35039; WO 02/96404; WO 02/32416; WO 01/97783; WO 01/56544; WO 01/32217; WO 98/55107; WO 98/11879; WO 97/47285; WO 93/18755 и WO 90/11757.

Композиции с контролируемым высвобождением и системы доставки лекарств.

В одном из вариантов реализации композиции настоящего изобретения могут быть, но не ограничиваясь этим, композициями кратковременного действия, композициями с быстрым окончанием действия, а также композициями с контролируемым, например, устойчивым, замедленным высвобождением и с пульсирующим высвобождением.

Термин "устойчивое высвобождение" используется в его стандартном значении для указания лекарственной композиции, которая обеспечивает постепенное высвобождение лекарства в течение продолжительного периода времени, и которая может, хотя и не обязательно, приводить к практически постоянной концентрации лекарства в крови в течение продолжительного периода времени. Указанный период времени может составлять целый месяц или более, и представляет собой более длительный период высвобождения, чем при том же количестве агента, введенном в болюсной форме.

Для устойчивого высвобождения соединения могут быть составлены в композицию с подходящим полимером или гидрофобным материалом, который обеспечивает соединениям свойства устойчивого высвобождения. Поэтому соединения для применения в указанном способе настоящего изобретения могут быть введены в форме микрочастиц, например, инъекцией, или в форме пластин или дисков с помощью имплантации.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения соединения настоящего изобретения вводят пациенту, отдельно или в комбинации с другим фармацевтическим агентом, используя композицию с устойчивым высвобождением.

Термин "замедленное высвобождение" используется в настоящем документе в его стандартном зна-

чении для указания лекарственной композиции, которая предназначена для первоначального высвобождения лекарства после некоторой отсрочки с момента введения лекарства, и которая может, хотя и не обязательно, включать отсрочку от около 10 мин до около 12 ч.

Термин "пульсирующее высвобождение" используется в настоящем документе в его стандартном значении для указания лекарственной композиции, которая обеспечивает высвобождение лекарства таким образом, чтобы давать пульсирующие профили концентрации лекарства в плазме после введения лекарства.

Термин "незамедлительное высвобождение" используется в его стандартном значении для указания лекарственной композиции, которая обеспечивает высвобождение лекарства сразу после введения лекарства.

При использовании в настоящем документе, "кратковременное действие" относится к любому периоду времени вплоть до и включая около 8, около 7, около 6, около 5, около 4, около 3, около 2, около 1 ч, около 40 мин, около 20 или около 10 мин, а также любые и все целые или частичные приращения, после введения лекарства.

При использовании в настоящем документе, "быстрое окончание действия" относится к любому периоду времени вплоть до и включая около 8, около 7, около 6, около 5, около 4, около 3, около 2, около 1 ч, около 40 мин, около 20 или около 10 мин, а также любые и все целые или частичные приращения, после введения лекарства.

Дозы.

Терапевтически эффективное количество или доза соединения настоящего изобретения зависит от возраста, пола и веса пациента, текущего медицинского состояния пациента и прогрессирования HBV инфекции у пациента, подлежащего лечению. Опытный специалист может определить соответствующие дозы в зависимости от этих и других факторов.

Подходящая доза соединения настоящего изобретения может находиться в диапазоне от около 0,01 до около 5000 мг в сутки, такое значение как от около 0,1 до около 1000 мг, например от около 1 до около 500 мг, такое значение как от около 5 до около 250 мг в сутки. Доза может быть введена в виде однократной дозы или несколькими дозами, например, от 1 до 4 или более раз в сутки. При использовании многократных доз количество каждой дозы может быть одинаковым или различным. Например, доза в 1 мг в сутки может быть введена как две дозы по 0,5 мг с интервалом между дозами около 12 ч.

Следует понимать, что количество соединения, вводимого в сутки, может вводиться, в не ограничивающих примерах, ежедневно, через день, каждые 2 дня, каждые 3 дня, каждые 4 дня или каждые 5 дней. Например, при введении через день, суточная доза 5 мг может быть введена в понедельник, а первую последующую суточную дозу 5 мг вводят в среду, вторую последующую суточную дозу 5 мг вводят в пятницу и т.д.

В случае если состояние пациента улучшается, то по решению врача введение ингибитора настоящего изобретения необязательно осуществляют непрерывно; альтернативно, дозу лекарства, подлежащего введению, временно уменьшают или временно приостанавливают на определенный период времени (т.е. "отдых от лекарств"). Продолжительность отдыха от лекарств необязательно варьируется от 2 дней до 1 года, включая, лишь в качестве примера, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 15, 20, 28, 35, 50, 70, 100, 120, 150, 180, 200, 250, 280, 300, 320, 350 или 365 дней. Снижение дозы в период отдыха от лекарств включает от 10 до 100%, включая, лишь в качестве примера, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%.

При возникновении улучшения состояния пациента вводят поддерживающую дозу, при необходимости. Соответственно, дозу или частоту введения, или оба этих показателя уменьшают в зависимости от вирусной нагрузки до уровня, при котором сохраняется улучшение заболевания. В одном из вариантов реализации пациентам необходимо периодическое лечение на длительной основе, при рецидиве симптомов и/или инфицировании.

Соединения для применения в указанном способе настоящего изобретения могут быть составлены в композицию в форме единичной лекарственной формы. Термин "единичная лекарственная форма" относится к физически отдельным единицам, пригодным в качестве однократной дозы для пациентов, проходящих лечение, при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество активного материала, рассчитанное для обеспечения заданного терапевтического эффекта, необязательно в сочетании с подходящим фармацевтическим носителем. Единичная лекарственная форма может быть предназначена для однократного приема в течение дня или для нескольких дневных доз (например, от около 1 до 4 или более раз в день). При использовании многократных дневных доз единичная лекарственная форма может быть одинаковой или различной для каждой дозы.

Токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических режимов необязательно определяют в клеточных культурах или на лабораторных животных, включая, но не ограничиваясь этим, определение LD<sub>50</sub> (дозы, летальной для 50% популяции) и ED<sub>50</sub> (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Соотношение доз между токсичным и терапевтическим эффектом представляет собой терапевтический индекс, который выражают как отношение между LD<sub>50</sub> и ED<sub>50</sub>. Предпочтительны ингибиторы капсидной сборки, демонстрирующие высокие терапевтические индексы. При определении диа-

пазона доз для применения для людей необязательно используют данные, полученные из анализов клеточных культур и исследований на животных. Доза таких ингибиторов капсидной сборки предпочтительно находится в диапазоне циркулирующей концентрации, который включает ED<sub>50</sub> при минимальной токсичности. Доза необязательно варьируется в пределах этого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и способа введения.

Специалисты в данной области могут распознать или убедиться с помощью не более чем стандартного экспериментирования, в существовании множества эквивалентов определенных способов, вариантов реализации, пунктов формулы изобретения и примеров, описанных в настоящем документе. Такие эквиваленты считаются входящими в рамки настоящего изобретения и охваченными формулой изобретения, приложенной к нему. Например, следует понимать, что модификации условий реакции, включая, но не ограничиваясь этим, время реакции, масштаб/объем реакции и экспериментальные реагенты, такие как растворители, катализаторы, давление, атмосферные условия, например, атмосфера азота, и восстановительные/окислительные агенты, вместе с известными в данной области аналогами и с помощью не более чем стандартного экспериментирования, входят в рамки настоящего изобретения.

Следует понимать, что какими бы ни были значения и диапазоны, представленные в настоящем документе, все значения и диапазоны, охваченные этими значениями и диапазонами, подразумеваются входящими в рамки настоящего изобретения. Более того, все значения, которые входят в эти диапазоны, а также верхние и нижние пределы диапазона значений, также подразумеваются настоящей заявкой.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют аспекты настоящего изобретения. Однако они никоим образом не ограничивают описание или раскрытие настоящего изобретения, описанного в настоящем документе.

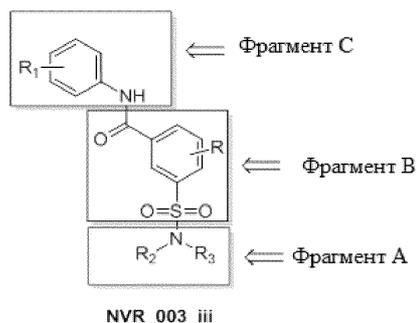
### Примеры

Настоящее изобретение будет описано со ссылкой на следующие примеры. Эти примеры представлены лишь для целей иллюстрации, и настоящее изобретение не ограничивается этими примерами, а скорее охватывает все варианты, которые являются очевидными по описаниям, представленным в настоящем документе.

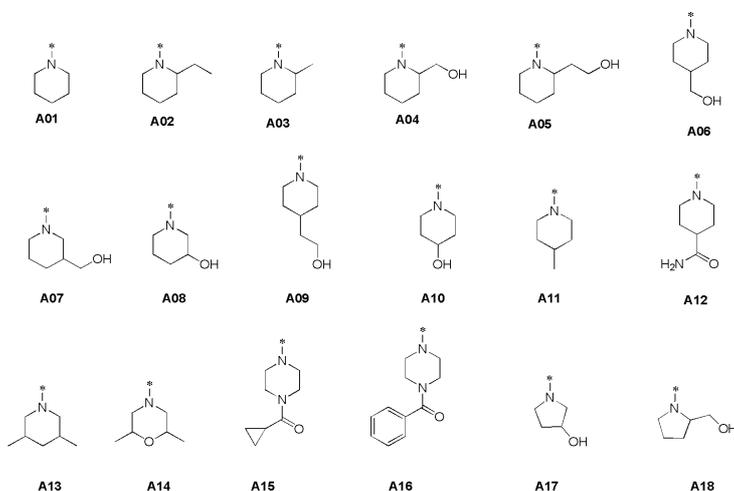
Материалы.

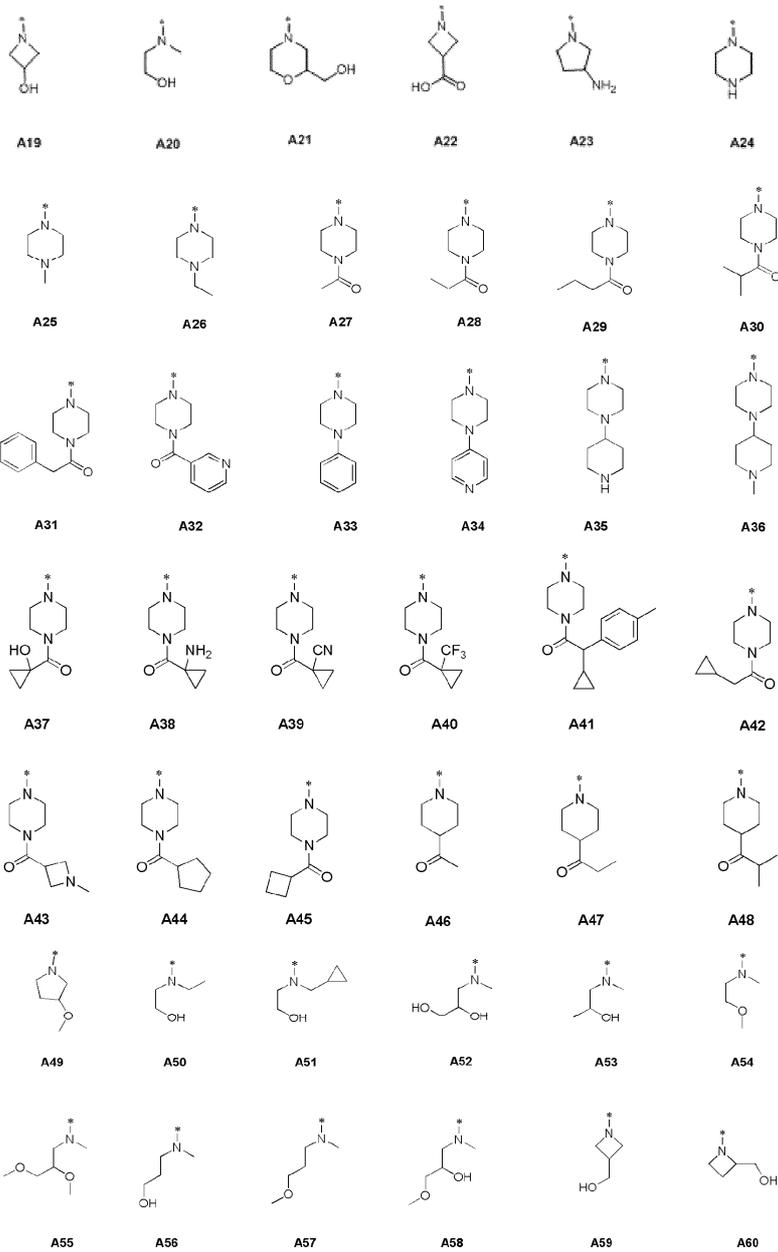
Если не указано иное, все исходные материалы и смолы были закуплены у коммерческих поставщиков и были использованы без очистки.

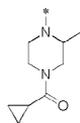
### Общая библиотечная схема



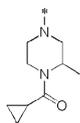
фрагмент А (амины и аминоспирты) :



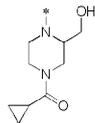




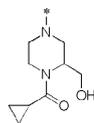
A61



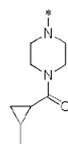
A62



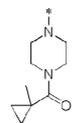
A63



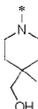
A64



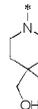
A65



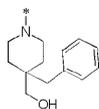
A66



A67



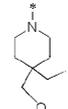
A68



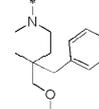
A69



A70



A71



A72



A73



A74



A75



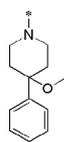
A76



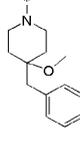
A77



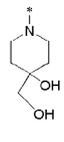
A78



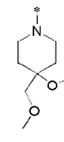
A79



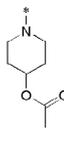
A80



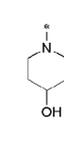
A81



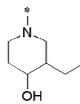
A82



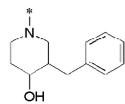
A83



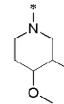
A84



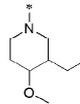
A85



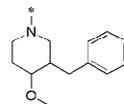
A86



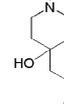
A87



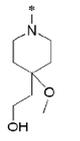
A88



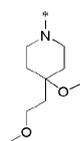
A89



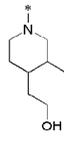
A90



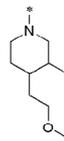
A91



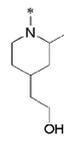
A92



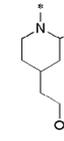
A93



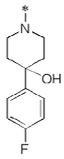
A94



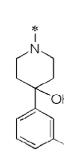
A95



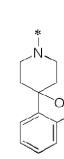
A96



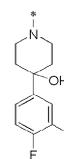
A97



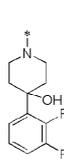
A98



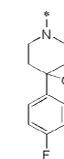
A99



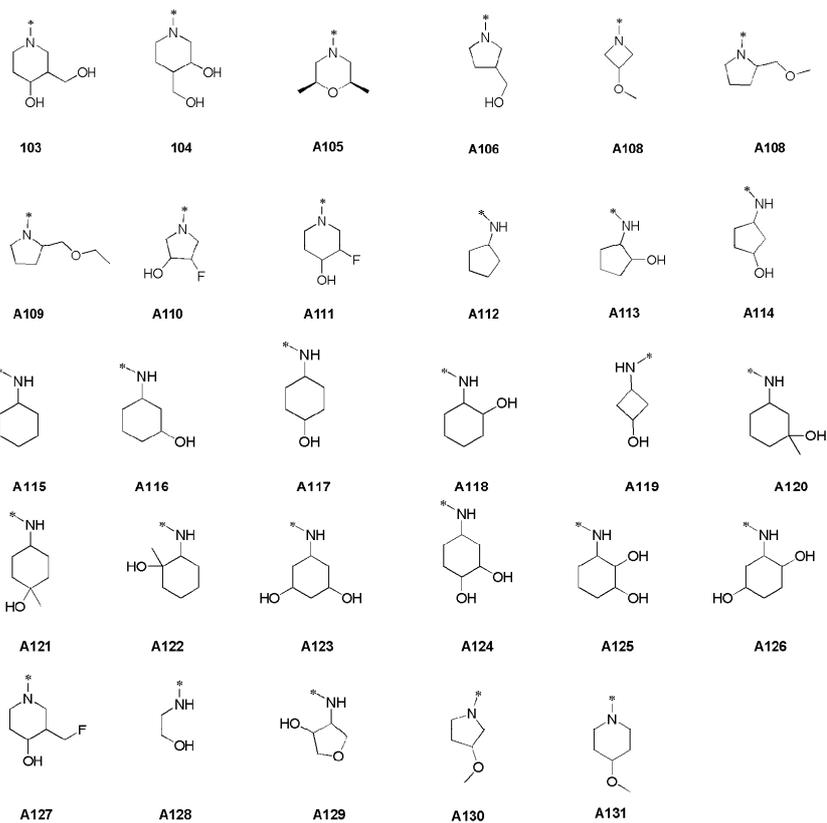
A100



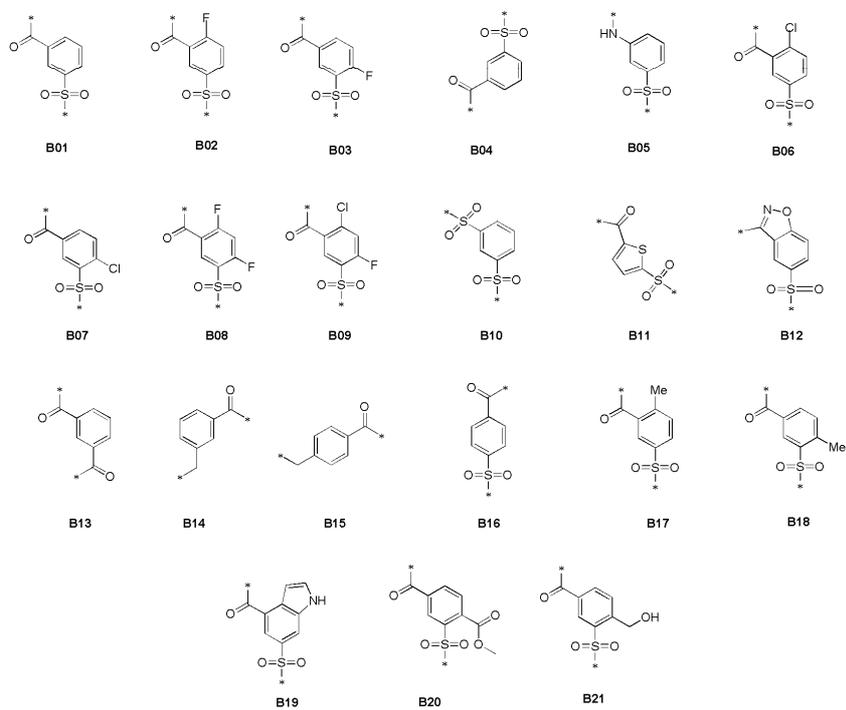
A101



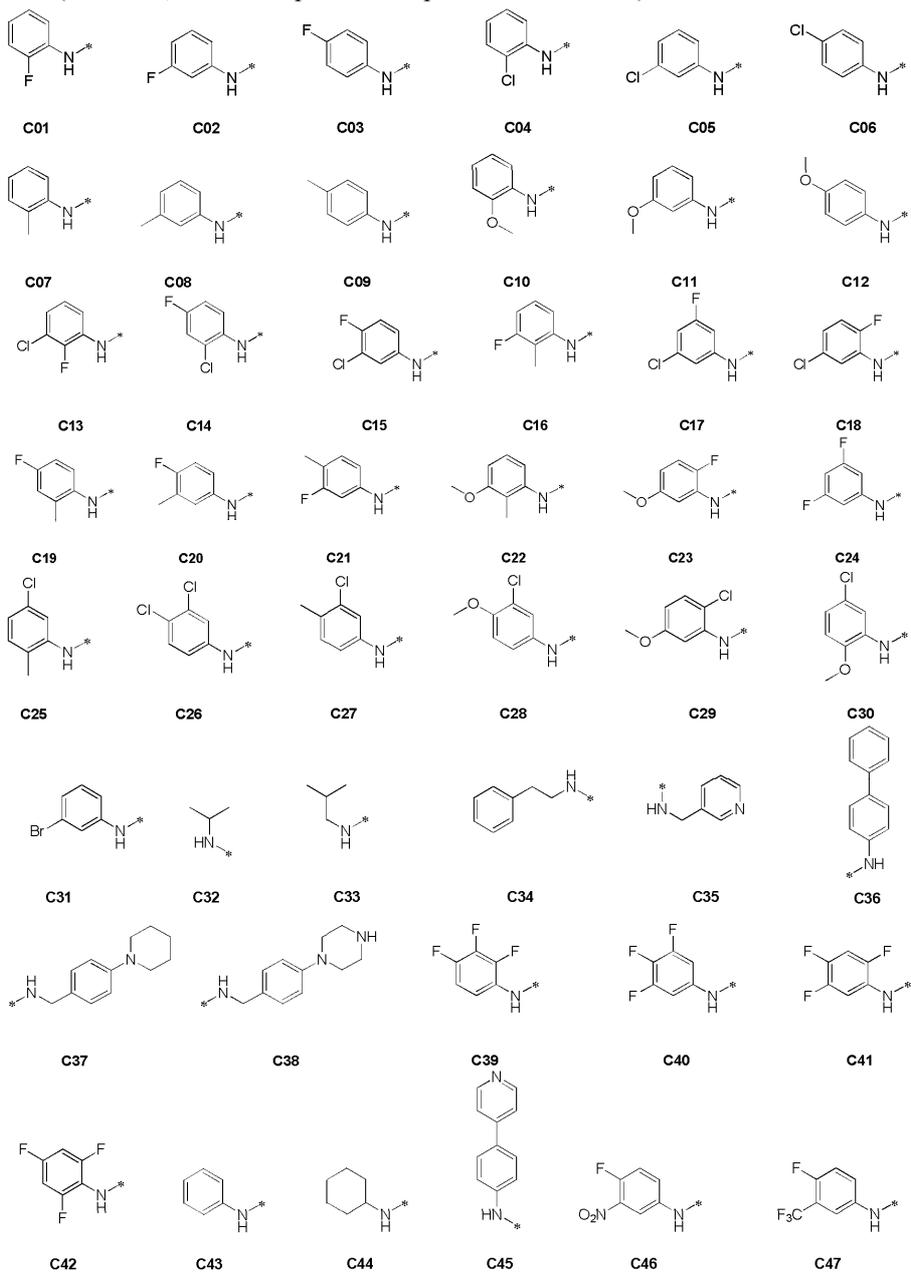
A102

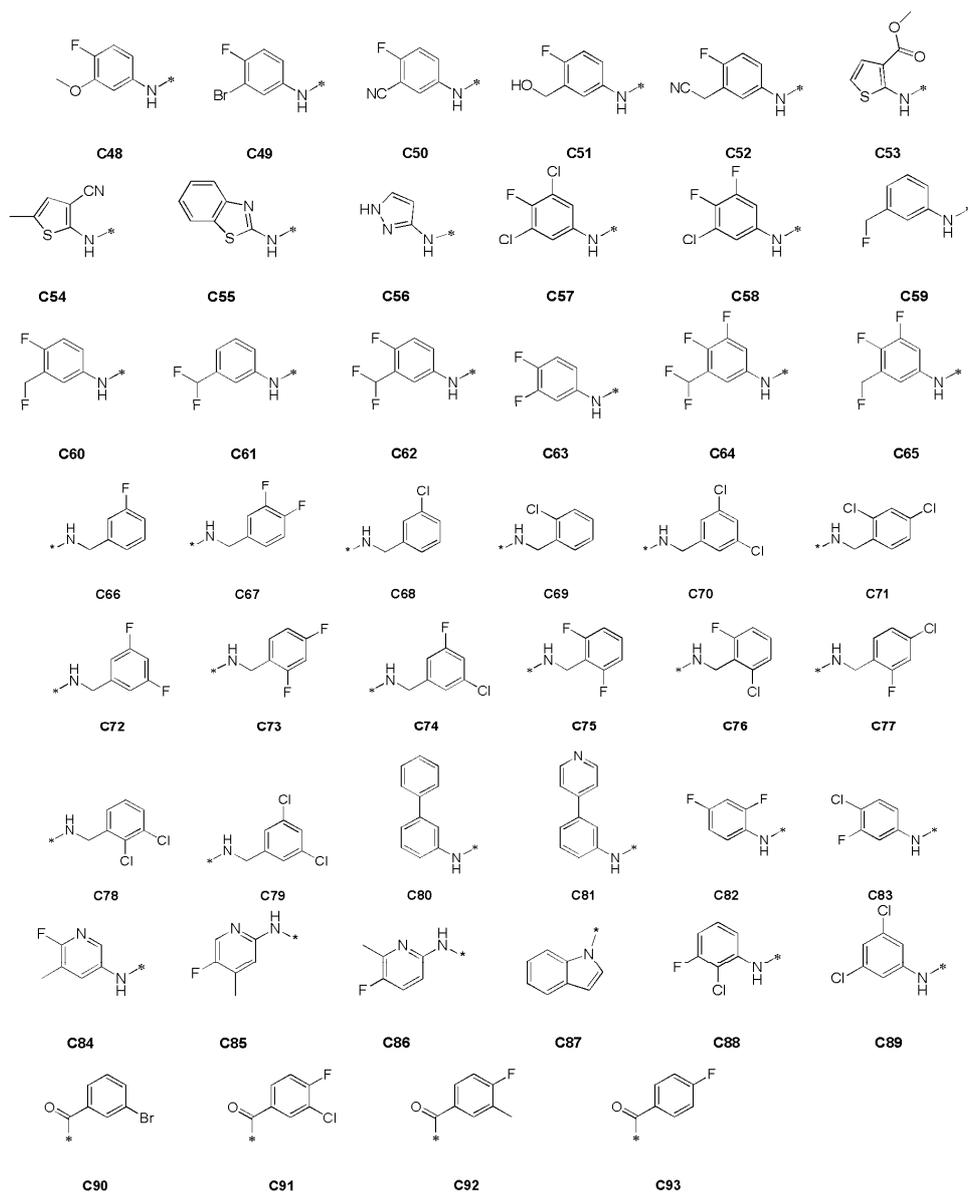


## Фрагмент В (вариации ядра):



Фрагмент С (анилины, амины и арильные карбоновые кислоты):

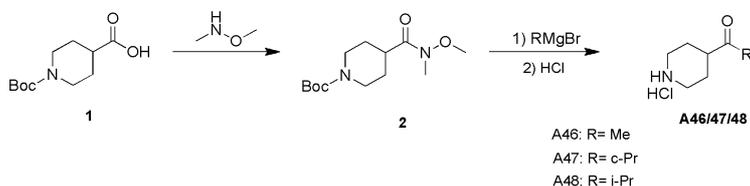




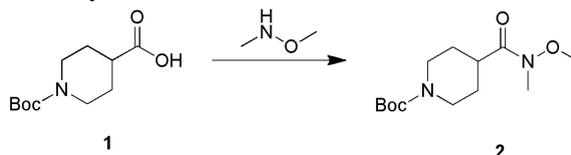
Часть I. Синтез промежуточных соединений (фрагменты А, В и С).

1. Получение промежуточных соединений фрагмента А.

1.1. Получение А46/47/48

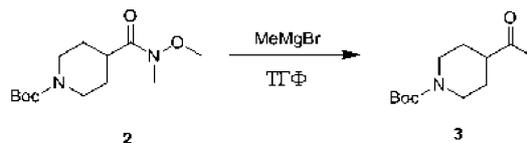


1.1.1. Способ синтеза для получения 2



К раствору соединения 1 (5 г, 21,8 ммоль) и N, O-диметилгидроксиламина (1,6 г, 26,2 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавили НАТУ (9,9 г, 26,2 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (2,65 г, 26,2 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промыли водой и очистили колоночной хроматографией с получением заданного продукта (3 г, 51%).

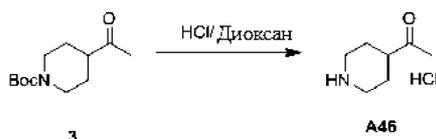
## 1.1.2. Получение соединения 3



К раствору соединения 2 (500 мг, 1,84 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) добавили  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  (0,8 мл, 2,4 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Полученную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры. Реакцию погасили водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органический слой отделили и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл  $\times 2$ ). Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили колоночной хроматографией с получением заданного продукта (300 мг, 72%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 4,04 (шир., 2H), 2,73 (т, 2H), 2,43 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,82 (м, 2H), 1,53 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

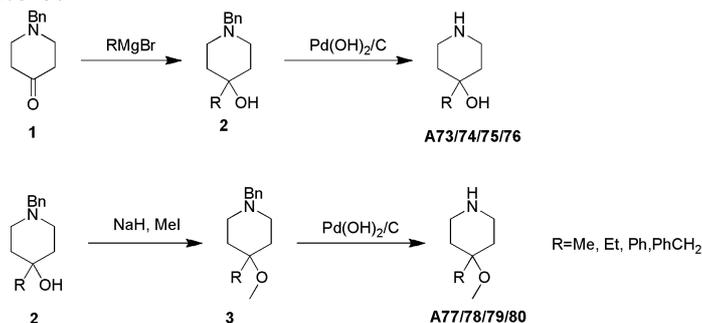
## 1.1.3. Получение A46



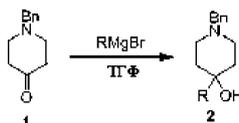
К раствору соединения 3 (350 мг, 1,54 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) добавили  $\text{HCl}$  в диоксане (2 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали с получением заданного продукта, который использовали на следующей стадии (260 мг, 100%).

A47/48 получили по такому же способу, что и A46.

## 1.2. Получение A73-80

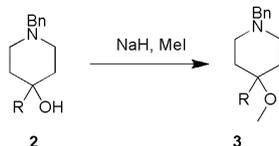


## 2.1. Получение соединения 2



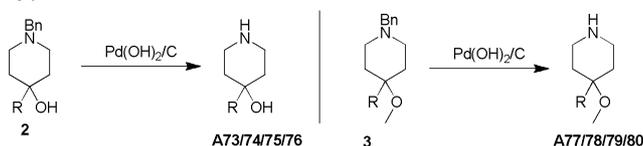
К  $\text{RMgBr}$  (0,5 М, 20 ммоль) в ТГФ добавили раствор соединения 1 (2,0 г, 10,56 ммоль) в ТГФ (20 мл) при  $0-4^\circ\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию погасили раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали смесь  $\text{EtOAc}$  (20 мл  $\times 3$ ). Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили колоночной хроматографией с получением заданного продукта.

## 2.2. Получение соединения 3



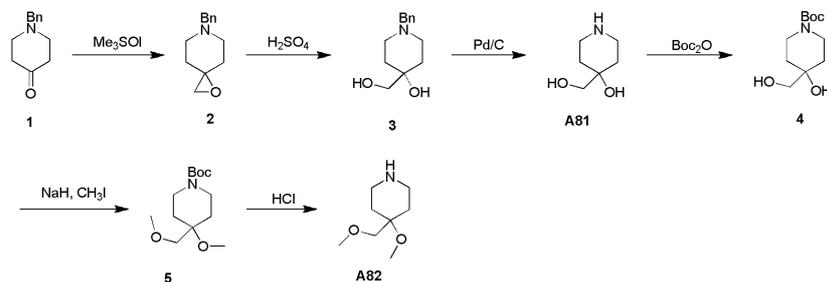
К раствору соединения 2 (10 ммоль) в ДМФ (40 мл) добавили  $\text{NaH}$  (10 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . После перемешивания в течение 30 мин, по каплям добавили раствор  $\text{MeI}$  (10 ммоль) в ДМФ (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь вылили в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промыли насыщенным солевым раствором, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили колоночной хроматографией с получением заданного продукта.

## 2.3. Получение A73-80

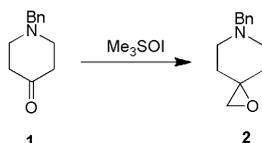


К раствору соединения 2 или 3 в MeOH добавили Pd(OH)<sub>2</sub>/C (100 мг), и перемешивали полученную смесь под давлением H<sub>2</sub> 50 psi в течение ночи. Pd отфильтровали, а фильтрат концентрировали с получением заданного продукта.

### 1.3. Получение A81/82



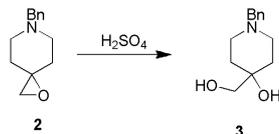
#### 1.3.1. Получение соединения 2



К раствору соединения 1 (1,9 г, 10 ммоль) в ДМСО (30 мл) добавили Me<sub>3</sub>SOI (3,3 г, 15 ммоль), затем NaH (0,6 г, 16 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь вылили в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали in vacuo. Остаток очистили колоночной хроматографией с получением заданного продукта. (0,46 г, 23%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,34 (м, 4H), 7,30 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 2,62 (с, 2H), 2,55 (м, 4H), 1,83 (м, 2H), 1,52 (м, 2H).

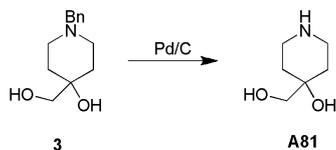
#### 1.3.2. Получение соединения 3



Смесь соединения 2 (3,0 г, 14,76 ммоль) в H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (60 мл, 0,2 М) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь нейтрализовали раствором NaOH до pH 8. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали с получением заданного продукта (1,5 г, 46%).

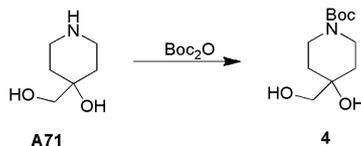
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm: 7,32 (м, 4H), 7,27 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 3,44 (с, 2H), 2,64 (м, 2H), 2,36 (м, 2H), 2,03 (м, 2H), 1,59 (м, 4H).

#### 1.3.3. Получение A81



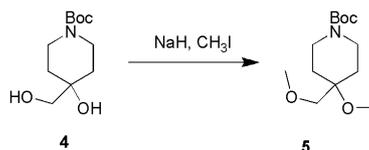
К раствору соединения 3 (500 мг, 2 ммоль) в CH<sub>3</sub>OH (5 мл) добавили Pd(OH)<sub>2</sub>/C (50 мг). Полученную смесь гидрогенировали в течение ночи под атмосферой H<sub>2</sub>. Катализатор отфильтровали, а фильтрат концентрировали с получением заданного продукта (200 мг, 68%).

#### 1.3.4. Получение соединения 4



К раствору A12 (100 мг, 0,762 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (116 мг, 1,14 ммоль) в MeOH (3 мл) добавили Boc<sub>2</sub>O (200 мг, 0,915 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали и разбавили ДХМ (20 мл). Полученную смесь промыли водой. Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии (180 мг, 68%).

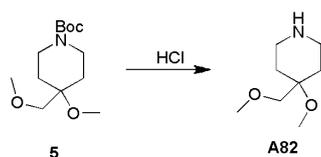
## 1.3.5. Получение соединения 5



К суспензии NaH (125 мг, 3,11 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавили раствор соединения 4 (240 мг, 1,04 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем к полученной выше смеси добавили  $\text{CH}_3\text{I}$  (736 мг, 5,19 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию погасили водой, а полученную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили колоночной хроматографией с получением заданного продукта (200 мг, 74%).

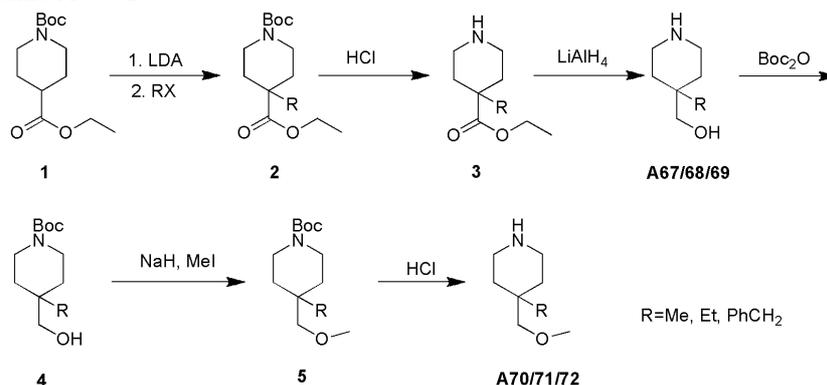
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 3,72 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,29 (с, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,06 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,47 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,42 (м, 1H).

## 1.3.6. Получение A82

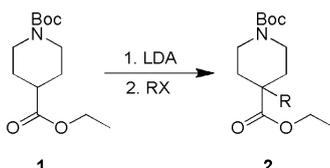


Соединение 5 (200 мг, 0,77 ммоль) обработали 4н. HCl в метаноле (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением HCl соли (150 мг, 99%).

## 1.4. Получение A67-72

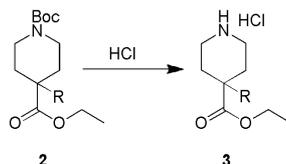


## 1.4.1. Получение соединения 2



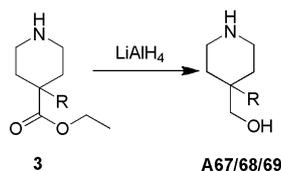
LDA (4 ммоль) медленно добавили к раствору сухого ТГФ (20 мл) при  $-30^\circ\text{C}$ . Раствор охладили до  $-75^\circ\text{C}$ , а затем по каплям добавили соединение 1 (1,00 г, 3,89 ммоль) в ТГФ (10 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при  $-30^\circ\text{C}$ . По каплям добавили RX (5 ммоль) в ТГФ (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл  $\times 3$ ). Органический слой высушили и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта.

## 1.4.2. Получение соединения 3



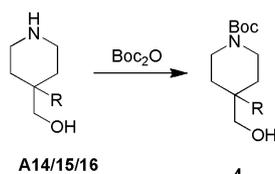
Соединение 2 (4,87 ммоль) растворили в HCl/диоксане (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Удалили растворитель с получением продукта.

## 1.4.3. Получение A67/68/69



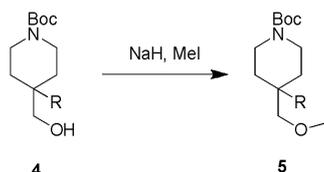
LiAlH<sub>4</sub> (367,80 мг, 9,93 ммоль) суспендировали в сухом ТГФ (30 мл) при 0°C. Медленно добавили соединение 3 (4,96 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь погасили водой (0,37 мл) и 10% NaOH (0,37 мл), затем добавили воду (1,11 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и отфильтровали. Фильтрат концентрировали с получением продукта.

## 1.4.4. Получение соединения 4



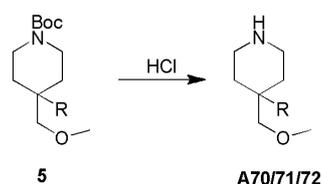
К смеси ТЭА (6 ммоль) и Boc<sub>2</sub>O (5 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавили A14/15/16 (4,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промыли 1н. HCl, NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным соевым раствором, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали in vacuo. Остаток очистили колоночной хроматографией с получением заданного продукта.

## 1.4.5. Получение соединения 5



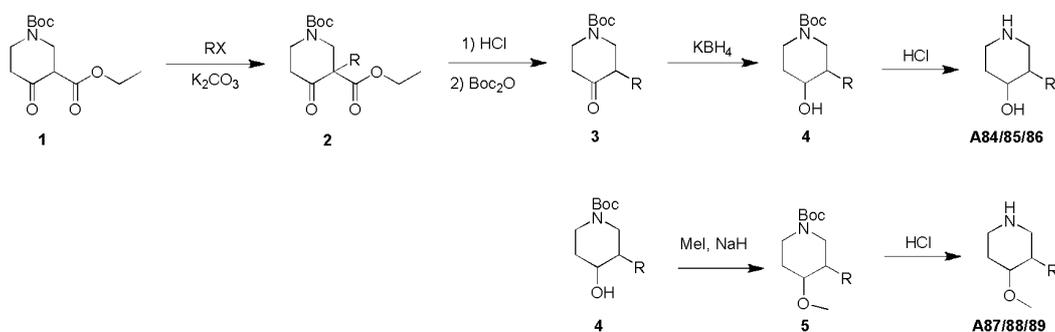
NaH (13 ммоль) суспендировали в сухом ТГФ (10 мл) и охладили до 0°C. Медленно добавили раствор соединения 4 (6,55 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, а затем по каплям добавили MeI (1,4 г, 9,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промыли водой и концентрировали. Остаток очистили колоночной хроматографией с получением заданного продукта.

## 1.4.6. Получение A70/71/72



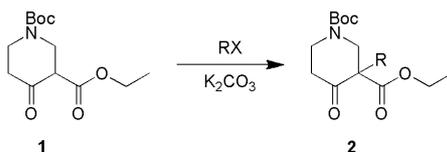
Соединение 5 (3,4 ммоль) растворили в HCl/диоксане (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Удалили растворитель с получением продукта.

## 1.5. Получение A84-89



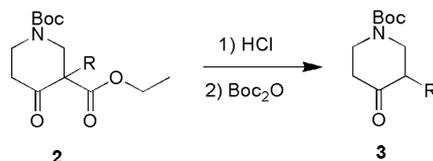
R=Me,Et,Bn

## 1.5.1. Получение соединения 2



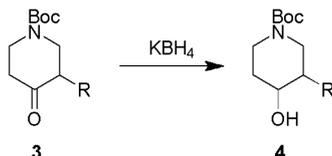
К раствору соединения 1 (2,0 г, 7,37 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,06 г, 22,11 ммоль) в ацетоне (80 мл) медленно добавили RX (2,30 г, 14,74 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при нагревании с дефлегматором в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровали и концентрировали. Остаток растворили в воде (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл  $\times$ 2). Органический слой высушили и концентрировали с получением продукта.

## 1.5.2. Получение соединения 3



Соединение 2 (13,36 ммоль) растворили в 20% HCl (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при нагревании с дефлегматором в течение 2 дней. Растворитель удалили, а неочищенный продукт растворили в ТГФ (100 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл). Добавили  $\text{Boc}_2\text{O}$  (5,83 г, 26,73 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4,25 г, 40,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с получением продукта.

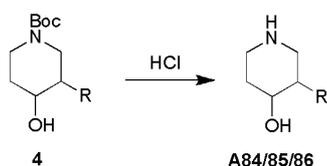
## 1.5.3. Получение соединения 4



К раствору соединения 3 (11,00 ммоль) в этаноле (50 мл) медленно добавили  $\text{KBH}_4$  (0,712 г, 13,20 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

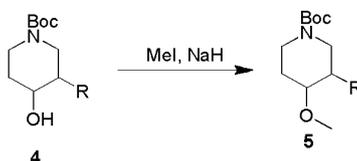
Реакционную смесь вылили в воду (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл  $\times$ 3). Органический слой высушили и концентрировали с получением продукта.

## 1.5.4. Получение A84/85/86



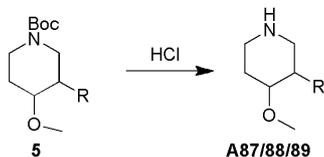
Соединение 4 (4,36 ммоль) растворили в HCl/диоксане (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Удалили растворитель с получением продукта.

## 1.5.5. Получение соединения 5



К раствору соединения 4 (17 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) медленно добавили NaH (20 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь медленно перемешивали при  $0^\circ\text{C}$ , затем по каплям добавили MeI (20 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промыли водой и концентрировали. В результате очистки с помощью хроматографии получили продукт.

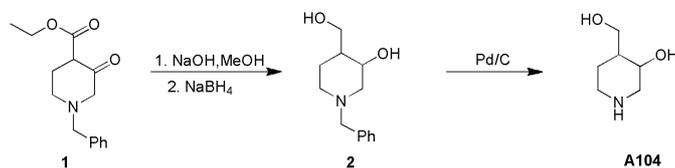
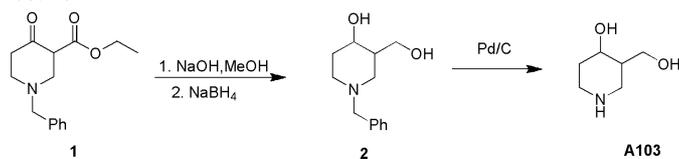
## 1.5.6. Получение A87/88/89



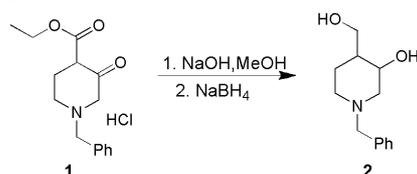
Соединение 5 (5,5 ммоль) растворили в HCl/диоксане (25 мл). Смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 2 ч. Удалили растворитель с получением продукта.

### 1.6. Получение A103/104

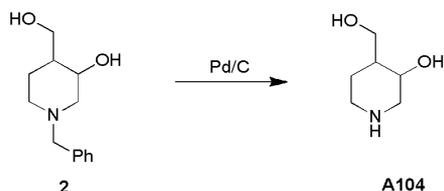


#### 1.6.1. Получение соединения 2



К раствору соединения 1 (1,9 ммоль) добавили NaOH (1,9 ммоль) в MeOH (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Частями добавили NaBH<sub>4</sub> (14,4 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Медленно добавили воду и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили колоночной хроматографией с получением заданного продукта.

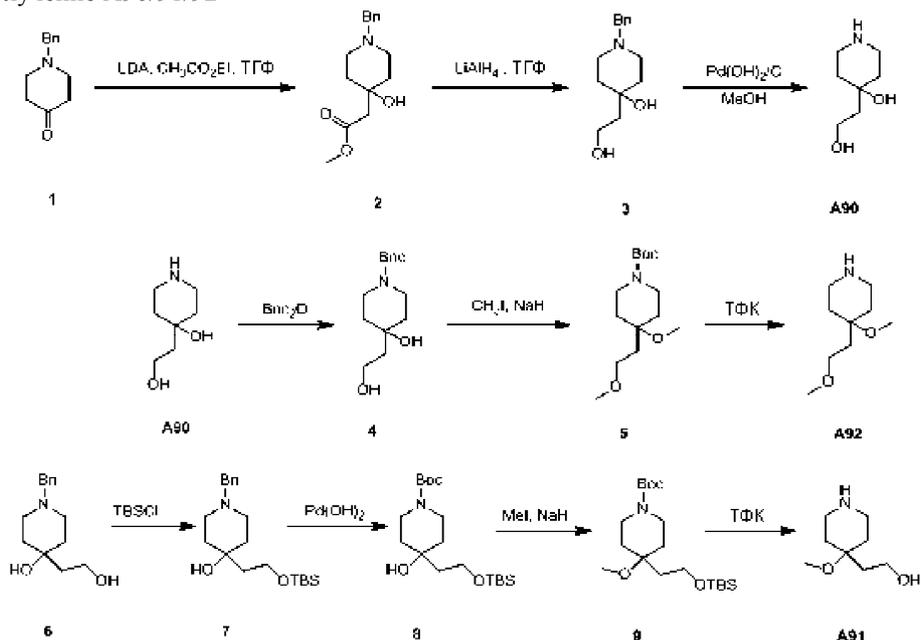
#### 1.6.2. Получение A104



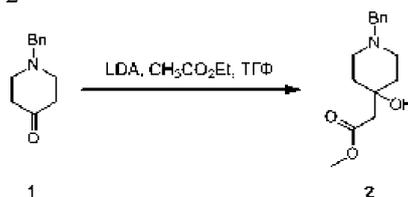
К раствору соединения 2 (450 мг, 2 ммоль) в MeOH (50 мл) добавили Pd(OH)<sub>2</sub>/C (100 мг), а полученную смесь перемешивали под давлением H<sub>2</sub> 50 psi в течение ночи. Катализатор отфильтровали, а фильтрат концентрировали с получением заданного продукта (230 мг, 88%).

A103 получили по такому же способу, что и A104.

### 1.7. Получение A90/91/92

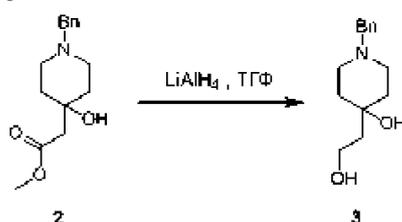


## 1.7.1. Получение соединения 2



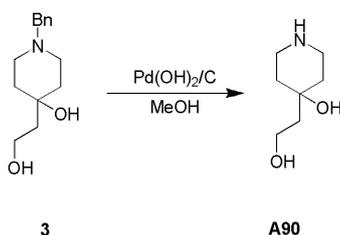
Раствор этилацетата (2,11 г, 24 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавили к раствору диизопропиламида лития (13 мл, 2,0 М в ТГФ, 26 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$ . После перемешивания при той же температуре в течение 30 мин, добавили раствор соединения 1 (3,8 г, 20 ммоль) в ТГФ (30 мл) и перемешивали смесь в течение 15 ч при  $-40^\circ\text{C}$ . Реакционный раствор погасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (250 мл  $\times 2$ ). Объединенные органические слои высушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. В результате колоночной хроматографии остатка, с использованием петролейного эфира/этилацетата (2:1) в качестве элюента, получили соединение 2 в виде белого твердого вещества (4,2 г, выход: 80%).

## 1.7.2. Получение соединения 3



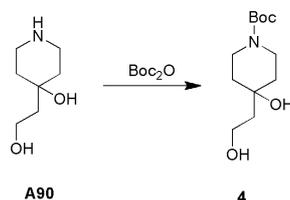
Соединение 2 (2,63 г, 10 ммоль) растворили в ТГФ (40 мл), затем добавили  $\text{LiAlH}_4$  (380 мг, 10 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавили воду (0,4 г), затем добавили  $\text{NaOH}$  (0,4 мл, 10%), смесь перемешивали в течение 30 мин, добавили воду (1,2 мл), отфильтровали твердое вещество, фильтрат концентрировали и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (100 мл), органический слой концентрировали с получением заданного соединения 3 (2,1 г, выход: 90%).

## 1.7.3. Получение A90



К раствору соединения 3 (460 мг, 2 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (5 мл) добавили  $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$  (50 мг). Полученную смесь гидрогенировали в течение ночи под атмосферой  $\text{H}_2$ . Катализатор отфильтровали, а фильтрат концентрировали с получением заданного продукта A90 (190 мг, 68%).

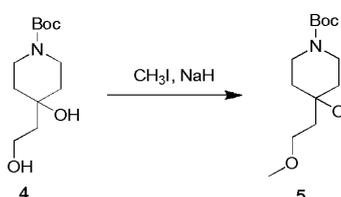
## 1.7.4. Получение соединения 4



A90 (1,45 г, 10 ммоль) растворили в  $\text{MeOH}$  (20 мл), затем добавили  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2,16 г, 10 ммоль) и ТЭА (1,5 г, 15 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч.

Раствор концентрировали и растворили в этилацетате, промыли 1н.  $\text{HCl}$  и  $\text{NaHCO}_3$ , концентрировали in vacuo с получением заданного соединения 4 (2,3 г, выход: 100%).

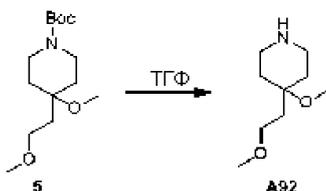
## 1.7.5. Получение соединения 5



К суспензии  $\text{NaH}$  (240 мг, 6 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавили раствор соединения 4 (490 мг, 2 ммоль)

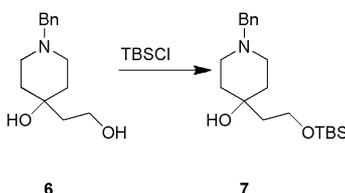
при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем к полученной выше смеси добавили  $\text{CH}_3\text{I}$  (852 мг, 6 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию погасили водой, а полученную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили колоночной хроматографией (ПЭ:EtOAc=10:1) с получением заданного продукта (437 мг, 80%).

#### 1.7.6. Получение A92



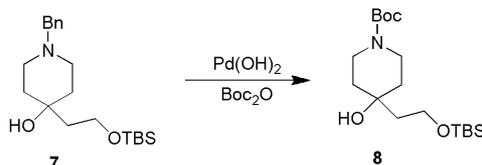
Соединение 5 (2,73 г, 10 ммоль) растворили в ДХМ (20 мл), затем добавили  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (20 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор концентрировали с получением заданного A92 (1,6 г, 91%).

#### 1.7.7. Получение соединения 2:



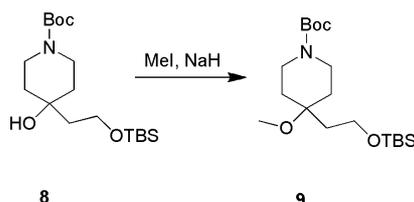
К раствору соединения 6 (2,4 г, 10 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавили ТЭА (2,02 г, 20 ммоль) и TBSCl (1,5 г, 10 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч. Реакцию погасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили колоночной хроматографией (ПЭ:EtOAc=10:1) с получением заданного продукта (2,0 г, 80%).

#### 1.7.8. Получение соединения 8



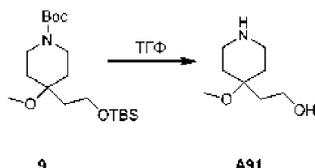
К раствору соединения 7 (700 мг, 2 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (5 мл) добавили  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (250 мг) и  $\text{Boc}_2\text{O}$  (512 мг, 2 ммоль). Полученную смесь гидрогенировали в течение ночи под атмосферой  $\text{H}_2$ . Катализатор отфильтровали, а фильтрат концентрировали с получением заданного продукта 4 (575 мг, 81%).

#### 1.7.9. Получение соединения 9



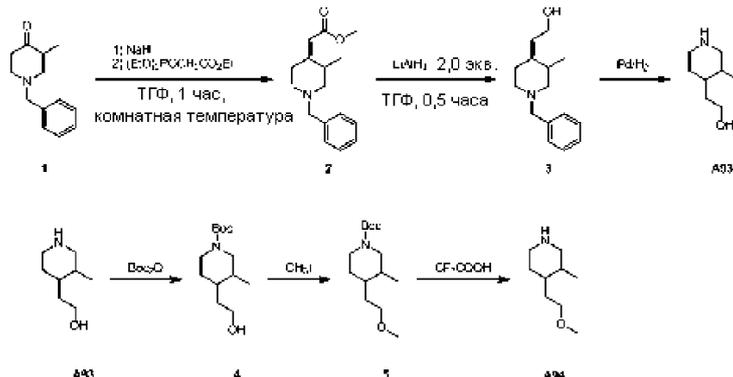
К суспензии NaH (240 мг, 6 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавили раствор соединения 8 (720 мг, 2 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем к полученной выше смеси добавили  $\text{CH}_3\text{I}$  (852 мг, 6 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию погасили водой, а полученную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили колоночной хроматографией (ПЭ:EtOAc=10:1) с получением заданного продукта 9 (520 мг, 69%).

#### 1.7.10. Получение A91

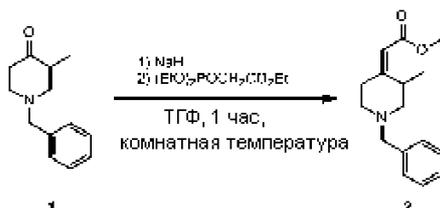


Соединение 9 (373 мг, 1 ммоль) растворили в ДХМ (5 мл). Затем добавили  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (5 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор концентрировали с получением заданного соединения A91 (273 мг, 100%).

## 1.8. Получение A93/94

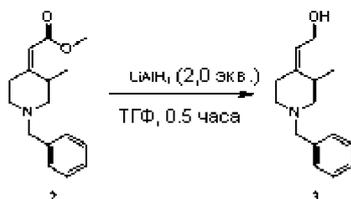


## 1.8.1. Получение соединения 2



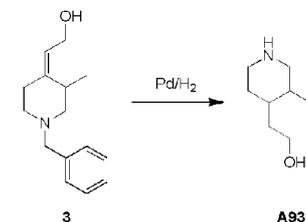
К раствору этилового эфира (диэтоксифосфорил)уксусной кислоты (4,5 г, 20 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавили NaH (960 мг, 24 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем к полученной выше смеси добавили соединение 1 (4,1 г, 20 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию погасили водой, а полученную смесь экстрагировали EtOAc (200 мл). Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили колоночной хроматографией (ПЭ:EtOAc=5:1) с получением заданного продукта 2 (3,36 г, 71%).

## 1.8.2. Получение соединения 3



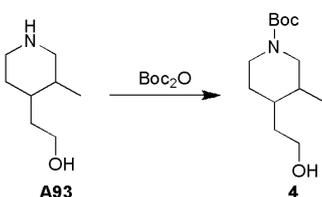
Соединение 2 (2,59 г, 10 ммоль) растворили в ТГФ (40 мл), затем добавили LiAlH<sub>4</sub> (380 мг, 10 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавили воду (0,4 г), затем добавили NaOH (0,4 мл, 10%), смесь перемешивали в течение 30 мин, добавили воду (1,2 мл), твердое вещество отфильтровали, фильтрат концентрировали и экстрагировали EtOAc (100 мл), органический слой концентрировали с получением заданного соединения 3 (2,07 г, выход: 90%).

## 1.8.3. Получение A93



К раствору соединения 3 (2,31 г, 10 ммоль) в CH<sub>3</sub>OH (30 мл) добавили Pd/C (1,0 г). Полученную смесь гидрогенировали в течение ночи под атмосферой H<sub>2</sub>. Катализатор отфильтровали, а фильтрат концентрировали с получением заданного продукта A93 (1,28 г, 90%).

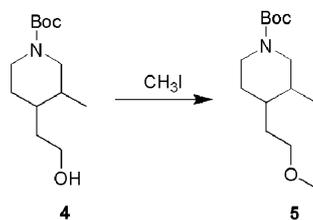
## 1.8.4. Получение соединения 4



A93 (1,43 г, 10 ммоль) растворили в МЕОН (20 мл), затем добавили Boc<sub>2</sub>O (2,16 г, 10 ммоль) и ТЭА

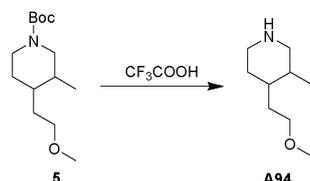
(1,5 г, 15 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор концентрировали *in vacuo*. Остаток растворили в этилацетате, промыли 1н. HCl и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали *in vacuo* с получением заданного соединения 4 (2,43 г, выход: 100%).

#### 1.8.5. Получение соединения 5



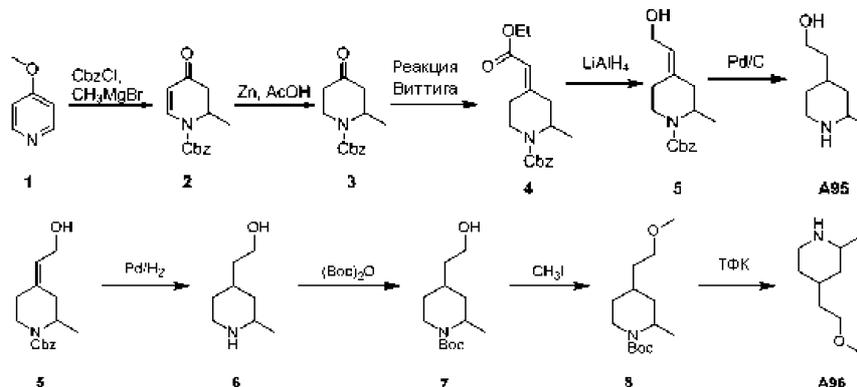
К суспензии NaN (1,2 г, 30 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавили раствор соединения 4 (2,43 г, 10 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем к полученной выше смеси добавили CH<sub>3</sub>I (4,2 г, 30 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию погасили водой, а полученную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили колоночной хроматографией (ПЭ:EtOAc=10:1) с получением заданного продукта (2,05 г, 80%).

#### 1.8.6. Получение A94

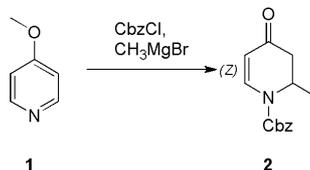


Соединение 5 (2,57 г, 10 ммоль) растворили в ДХМ (20 мл), затем добавили CF<sub>3</sub>COOH (20 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч). Раствор концентрировали *in vacuo* с получением заданного A94 (1,57 г, 100%).

#### 1.9. Получение A95/96

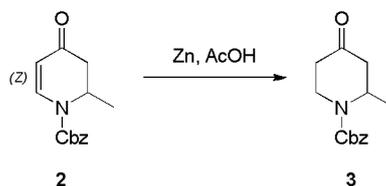


#### 1.9.1. Получение соединения 2



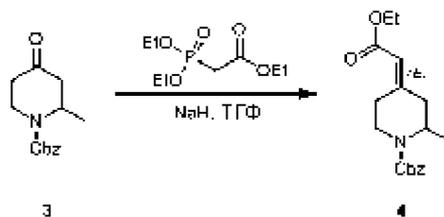
К раствору соединения 1 (10,9 г, 100 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавили CbzCl (17,6 г, 100 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем к полученной выше смеси добавили CH<sub>3</sub>MgBr (100 мл, 100 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию погасили водой, а полученную смесь экстрагировали EtOAc (200 мл). Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили колоночной хроматографией (ПЭ:EtOAc=4:1) с получением заданного продукта 2 (14,7 мг, 58%).

#### 1.9.2. Получение соединения 3



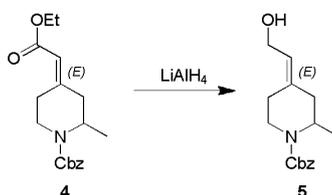
К суспензии Zn (6,5 г, 100 ммоль) в AcOH (50 мл) добавили раствор соединения 2 (4,9 г, 20 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили колоночной хроматографией (ПЭ:EtOAc=5:1) с получением заданного продукта 3 (2,9 г, 62%).

#### 1.9.3. Получение соединения 4



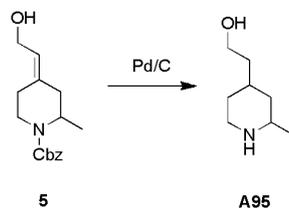
К раствору этилового эфира (диэтоксифосфорил)уксусной кислоты (4,5 г, 20 ммоль) в THF (50 мл) добавили NaH (960 мг, 24 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем к полученной выше смеси добавили соединение 3 (4,94 г, 20 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию погасили водой, а полученную смесь экстрагировали EtOAc (200 мл). Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили колоночной хроматографией (ПЭ:EtOAc=5:1) с получением заданного продукта 4 (3,94 г, 62%).

#### 1.9.4. Получение соединения 5



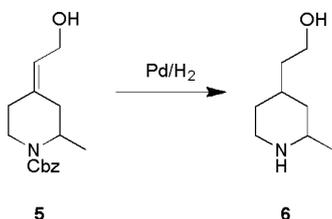
Соединение 4 (3,17 г, 10 ммоль) растворили в THF (40 мл), затем добавили LiAlH<sub>4</sub> (380 мг, 10 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавили воду (0,4 г), затем добавили NaOH (0,4 мл, 10%), смесь перемешивали в течение 30 мин, добавили воду (1,2 мл), твердое вещество отфильтровали, фильтрат концентрировали и экстрагировали EtOAc (100 мл), органический слой концентрировали с получением заданного соединения 5 (2,47 г, выход: 90%).

#### 1.9.5. Получение A95



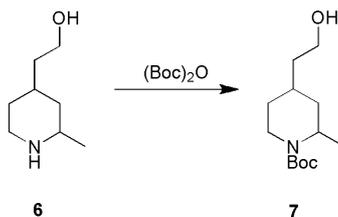
К раствору соединения 5 (2,75 г, 10 ммоль) в CH<sub>3</sub>OH (30 мл) добавили Pd/C (1,0 г). Полученную смесь гидрогенировали в течение ночи под атмосферой H<sub>2</sub>. Катализатор отфильтровали, а фильтрат концентрировали с получением заданного продукта A33 (1,28 г, 90%).

#### 1.9.6. Получение соединения 6



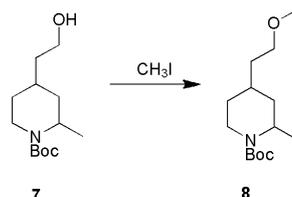
К раствору соединения 5 (2,31 г, 10 ммоль) в CH<sub>3</sub>OH (30 мл) добавили Pd/C (1,0 г). Полученную смесь гидрогенировали в течение ночи под атмосферой H<sub>2</sub>. Катализатор отфильтровали, а фильтрат концентрировали с получением заданного продукта (1,28 г, 90%).

## 1.9.7. Получение соединения 7



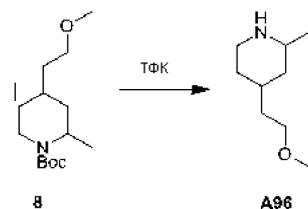
Соединение 6 (1,43 г, 10 ммоль) растворили в MeOH (20 мл), затем добавили  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2,16 г, 10 ммоль) и ТЭА (1,5 г, 15 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор концентрировали *in vacuo*, растворили в этилацетате, промыли 1н. HCl и  $\text{NaHCO}_3$ , высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали *in vacuo* с получением заданного соединения 7 (2,43 г, выход: 100%).

## 1.9.8. Получение соединения 8



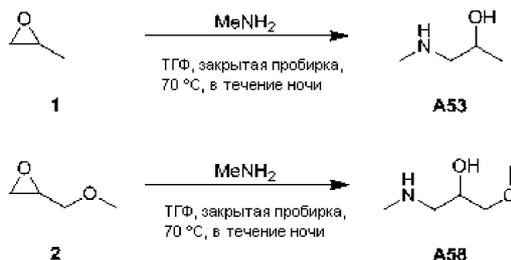
К суспензии NaH (1,2 г, 30 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавили раствор соединения 7 (2,43 г, 10 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем к полученной выше смеси добавили  $\text{CH}_3\text{I}$  (4,2 г, 30 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию погасили водой, а полученную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили колоночной хроматографией (ПЭ:EtOAc=10:1) с получением заданного продукта (2,05 г, 80%).

## 1.9.9. Получение A96



Соединение 8 (2,57 г, 10 ммоль) растворили в ДХМ (20 мл), затем добавили  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (20 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор концентрировали с получением заданного соединения 8 (1,57 г, 100%).

## 1.10. Получение A53/58

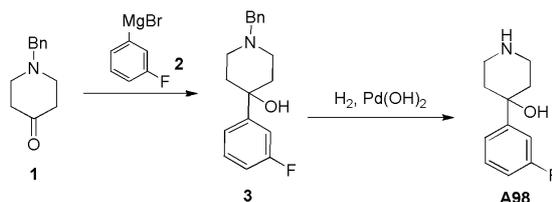


Смесь соединения 1 (1,2 г, 20 ммоль) и  $\text{MeNH}_2$  в ТГФ нагревали до 70°C в закрытой пробирке в течение ночи. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток повторно растворили в толуоле и концентрировали *in vacuo* с получением заданного продукта A53 (1,8 г, 98%).

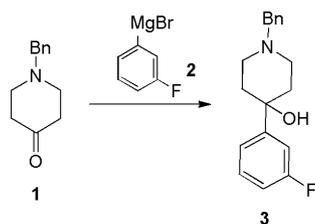
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 3,79-3,84 (м, 1H), 2,42-2,46 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 1,16 (д, 2H).

A58 получили по такому же способу, что и A53.

## 1.11. Получение A98

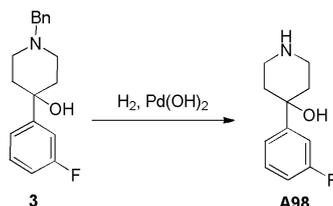


## 1.11.1. Получение соединения 3



К раствору соединения 2 (10 мл, 1 М, 10 ммоль) в ТГФ добавили раствор соединения 1 (0,95 г, 5 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию погасили раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали смесь EtOAc (20 мл ×3). Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили колоночной хроматографией с получением заданного продукта (1,1 г, 78%). ЖХМС: 286,3 [M+1].

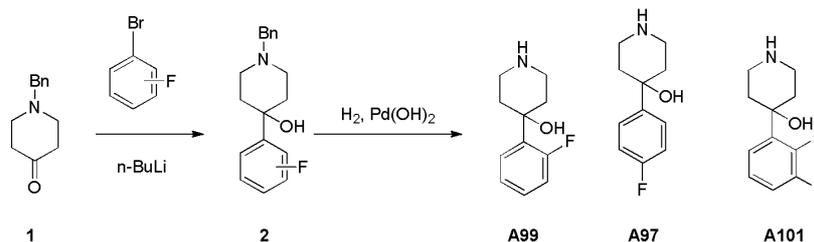
## 1.11.2. Получение A98



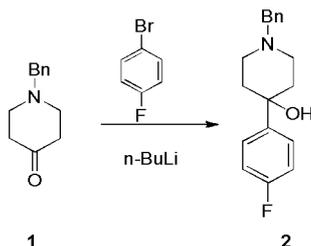
К раствору соединения 3 (1,1 г, 3,8 ммоль) в MeOH добавили Pd(OH)<sub>2</sub>/C (100 мг), и полученную смесь перемешивали под H<sub>2</sub> из баллона в течение ночи. Pd отфильтровали, а фильтрат концентрировали с получением заданного продукта (680 мг, 90%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm: 7,24-7,38 (м, 3H), 6,95-7,00 (м, 1H), 3,10-3,17 (м, 2H), 2,98-3,01 (м, 2H), 1,99-2,06 (м, 2H), 1,72-1,79 (м, 2H).

## 1.12. Получение A97/99/101

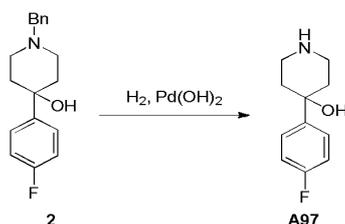


## 1.12.1. Получение соединения 2



К раствору 1-бром-4-фторбензола (1,75 г, 10 ммоль) в ТГФ добавили n-BuLi (4 мл, 10 ммоль, 2,5 М) при -78 под N<sub>2</sub>. После перемешивания в течение 15 мин по каплям добавили раствор соединения 1 (0,95 г, 5 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию погасили раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали смесь EtOAc (20 мл ×3). Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили колоночной хроматографией с получением заданного продукта (0,9 г, 64%). ЖХМС: 286,3 [M+1].

## 1.12.2. Получение A97

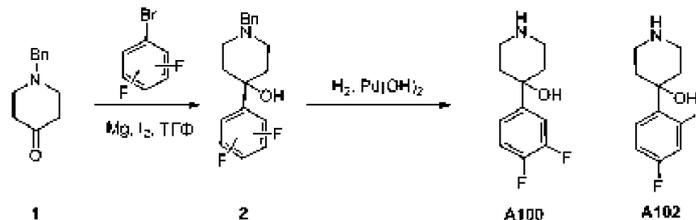


К раствору соединения 2 (0,9 г, 3,1 ммоль) в MeOH добавили Pd(OH)<sub>2</sub>/C (100 мг), а полученную

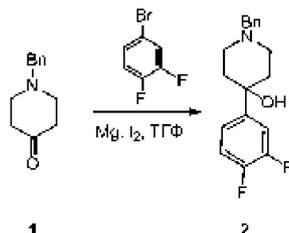
смесь перемешивали под  $H_2$  из баллона в течение ночи. Pd отфильтровали, а фильтрат концентрировали с получением заданного продукта (0,5 г, 82%). ЖХМС: 196,2 [M+1].

A99/101 получили по такому же способу, что и A97.

### 1.13. Получение A100/102

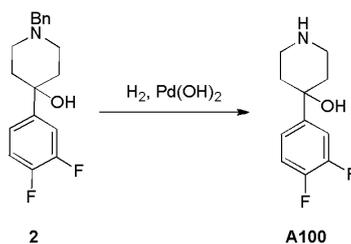


#### 1.13.1. Получение соединения 2



К раствору 4-бром-1,2-дифторбензола (3,86 г, 20 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавили  $I_2$  (64 мг, 0,25 ммоль), затем Mg (0,48 г, 20 ммоль) при комнатной температуре под  $N_2$ . После перемешивания в течение 1 ч Mg исчез, по каплям добавили раствор соединения 1 (1,9 г, 10 ммоль) в ТГФ (20 мл) при  $0^\circ C$ . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию погасили раствором  $NH_4Cl$  и экстрагировали смесь EtOAc (500 мл  $\times 3$ ). Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили колоночной хроматографией с получением заданного продукта (2,8 г, 93%). ЖХМС: 304,1 [M+1].

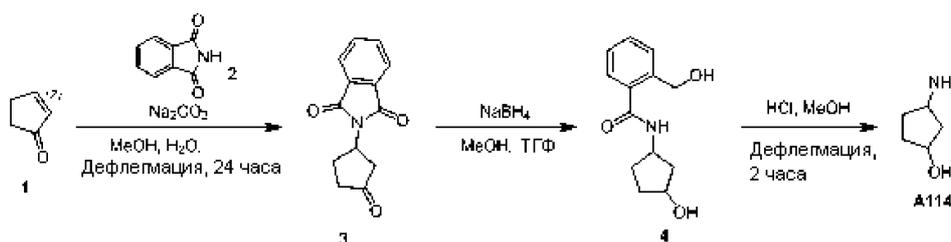
#### 1.13.2. Получение A100



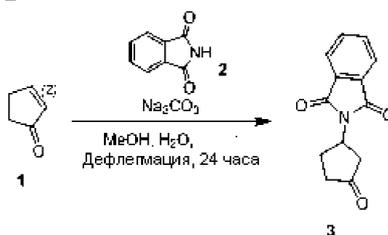
К раствору соединения 2 (2,8 г, 9,3 ммоль) в MeOH (200 мл) добавили  $Pd(OH)_2/C$  (0,5 г), и полученную смесь перемешивали под  $H_2$  из баллона в течение ночи. Pd отфильтровали, а фильтрат концентрировали с получением заданного продукта (1,6 г, 80%). ЖХМС: 214,1 [M+1].

A102 получили по такому же способу, что и A100.

### 1.14. Получение A114



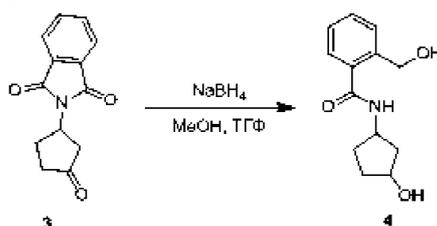
#### 1.14.1. Получение соединения 2



К суспензии соединения 1 (6,5 г, 79 ммоль) и соединения 2 (10,2 г, 69 ммоль) в MeOH (100 мл) добавили водный раствор  $Na_2CO_3$  (6 мл, 2н., 12 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Твердое вещество собрали фильтрацией, промыли MeOH и высушили *in vacuo*, и использова-

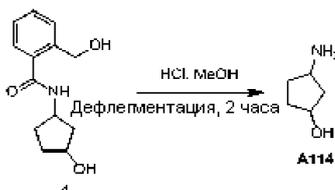
ли на следующей стадии (14 г, неочищенное). ЖХМС: 230,2 [M+1].

#### 1.14.2. Получение соединения 4



К смеси соединения 3 (14 г, 61 ммоль) в MeOH/ТГФ (300 мл/50 мл) добавили NaBH<sub>4</sub> (3,4 г, 90 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Медленно добавили 1н. HCl, чтобы погасить реакцию. Смесь концентрировали *in vacuo*, и экстрагировали смесь EtOAc (500 мл ×3). Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили колоночной хроматографией с получением соединения 4 (8,0 г, 57%). ЖХМС: 236,1 [M+1].

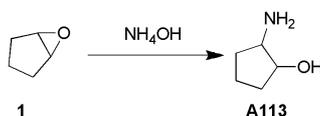
#### 1.14.3. Получение A114



К смеси соединения 4 (8,0 г, 34 ммоль) в MeOH (100 мл) добавили концентрированную HCl (10 мл) и нагревали с дефлегматором в течение 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворили в воде и промыли этилацетатом. Водную фазу концентрировали *in vacuo* с получением заданного продукта с солью HCl (2,8 г, 82%).

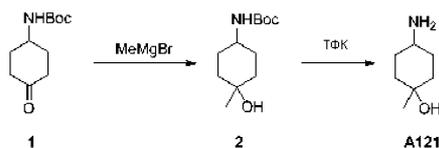
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm: 4,33 (шир. с, 1H), 3,66 (шир. с, 1H), 2,08-2,16 (м, 2H), 1,74-1,90 (м, 4H).

#### 1.15. Получение A113

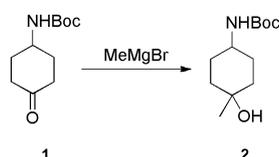


Смесь соединения 1 (4,2 г, 50 ммоль) и аммиака (25%, 20 мл) в MeOH (100 мл) нагревали до 60°C в закрытой пробирке в течение ночи. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворили с помощью 0,5н. HCl (20 мл) и промыли этилацетатом. Водную фазу концентрировали *in vacuo* с получением заданного продукта A44, который использовали непосредственно на следующей стадии (3,0 г, 59%).

#### 1.16. Получение A121

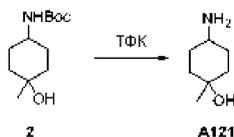


##### 1.16.1. Получение соединения 2



К MeMgBr (3 мл, 12 ммоль) в ТГФ по каплям добавили раствор соединения 1 (1,0 г, 4,7 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0-4°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию погасили раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали смесь EtOAc (20 мл ×3). Органический слой концентрировали с получением заданного продукта 2, который использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки (0,97 г, 94%).

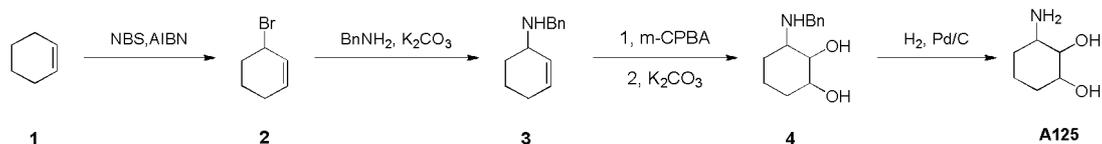
##### 1.16.2. Получение A121



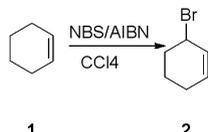
К раствору соединения 2 (970 мг, 4,43 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавили ТФК (5 мл). Полученную

смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением продукта A121 (1,3 г), который напрямую использовали на следующей стадии.

#### 1.17. Получение A125

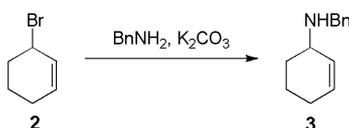


##### 1.17.1. Получение соединения 2



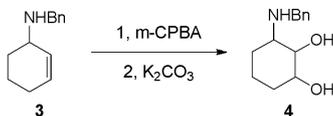
К раствору соединения 1 (8,2 г, 0,1 моль) и NBS (21,4 г, 0,12 моль) в  $\text{CCl}_4$  (100 мл) добавили AIBN (3,3 г, 20 ммоль) при комнатной температуре и нагревали с дефлегматором в течение 3 ч. Смесь промыли раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным соевым раствором, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением заданного продукта 2 (8,5 г, 53%), который напрямую использовали на следующей стадии.

##### 1.17.2. Получение соединения 3



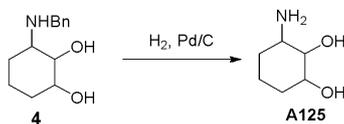
К раствору соединения 2 (4,0 г, 24,8 ммоль) и бензилметанамина (3,2 г, 29,8 ммоль) в безводном ТГФ (60 мл) добавили  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,1 г, 37,2 ммоль) и нагревали до  $60^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили этилацетатом и  $\text{H}_2\text{O}$  (80 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл  $\times 3$ ). Объединенную органическую фазу промыли насыщенным соевым раствором, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили силикагелевой колоночной хроматографией (20-50%  $\text{EtOAc}$  в ПЭ) с получением 3 (3,1 г, выход, 68). ЖХМС: 187 [M+1].

##### 1.17.3. Получение соединения 4



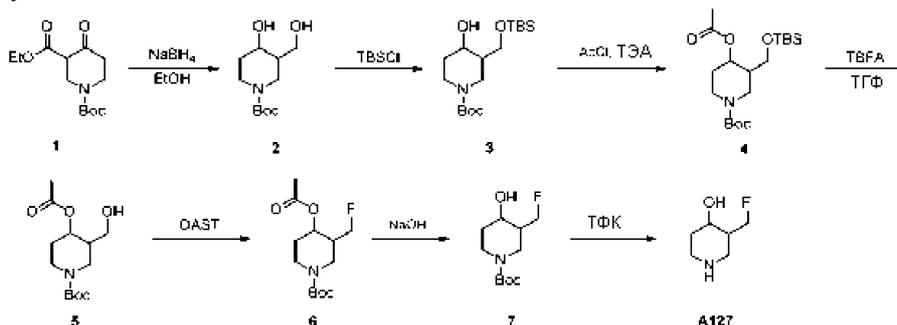
Соединение 3 (1,0 г, 5,3 ммоль) растворили в ДХМ (20 мл), добавили  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (3,0 г, 26,7 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавили *m*-CPBA (1,5 г, 8,6 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавили водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и разделили фазы, и экстрагировали ДХМ (350 мл). Объединенные органические экстракты высушили, отфильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного аминодиола. В результате очистки хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (этилацетат) получили 4 (600 мг, 51%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: 222 [M+1].

##### 1.17.4. Получение A125

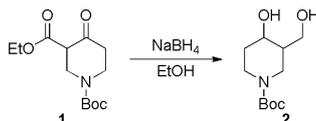


К раствору соединения 5 (600 мг, 2,7 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (8 мл) добавили  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (60 мг). Полученную смесь гидрогенировали в течение ночи под атмосферой  $\text{H}_2$ . Катализатор отфильтровали, а фильтрат концентрировали с получением заданного продукта (340 мг, 95%).

## 1.18. Получение A127

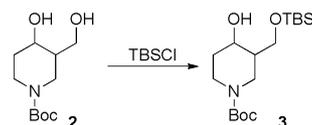


## 1.18.1. Получение соединения 2



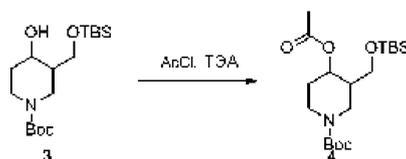
К раствору соединения 1 (1,0 г, 25,8 ммоль) в EtOH (100 мл) частями добавили  $\text{NaBH}_4$  (9,8 г, 258 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь вылили в воду (100 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл  $\times$  3). Органический слой высушили и концентрировали с получением продукта 2 (4,5 г, 75%).

## 1.18.3. Получение соединения 3



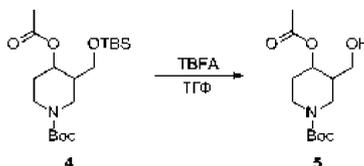
К раствору соединения 2 (2,5 г, 10,8 ммоль) и имидазола (0,9 г, 12 ммоль) в безводном ДХМ (30 мл) по каплям добавили TBSCl (1,7 г, 11,4 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . После завершения добавления раствор оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь растворили в ДХМ, промыли 1н. HCl, насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным соевым раствором, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением заданного продукта 3 (3,3 г, 89%). ЖХМС: 345 [M+1].

## 1.18.4. Получение соединения 4



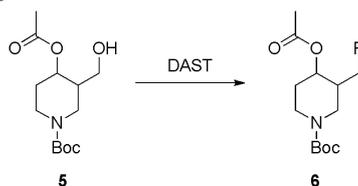
К раствору соединения 3 (3,3 г, 9,6 ммоль) и T3A (1,16 г, 11,5 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) по каплям добавили AcCl (0,83 г, 11,6 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . После завершения добавления раствор оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь растворили в ДХМ, промыли 1н. HCl, насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и насыщенным соевым раствором, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением заданного продукта 4 (3,5 г, 95%). ЖХМС: 388 [M+1].

## 1.18.5. Получение соединения 5



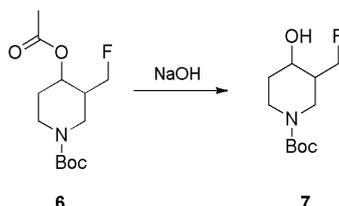
К раствору соединения 4 (3,5 г, 9,0 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавили TBAF (2,75 г, 10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь вылили в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промыли 1н. HCl, насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным соевым раствором, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали in vacuo. Остаток очистили колоночной хроматографией с получением заданного продукта 5 (2,4 г, 96%).

## 1.18.6. Получение соединения 6



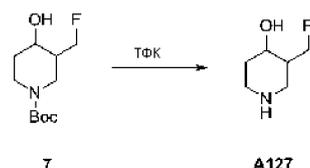
К раствору соединения 5 (1,0 г, 3,7 ммоль) в безводном ДХМ (15 мл) по каплям добавили DAST (1,19 г, 7,4 ммоль, 2,0 экв.) при  $-78^{\circ}\text{C}$  под  $\text{N}_2$ . После добавления раствор постепенно нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию погасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл  $\times 3$ ), объединили органический слой, промыли насыщенным соевым раствором, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением заданного продукта 6 (870 мг, 87%).

## 1.18.7. Получение соединения 7



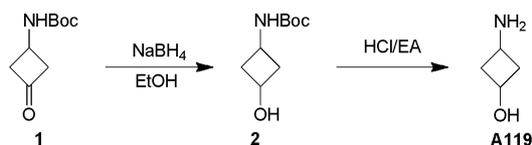
К раствору соединения 6 (870 мг, 3,2 ммоль) и  $\text{NaOH}$  (256 мг, 6,4 ммоль) в  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (10 мл, об./об.=4:1). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовали 1н. раствором  $\text{HCl}$  и концентрировали с получением неочищенного продукта (720 мг, 96%).

## 1.18.7. Получение A127

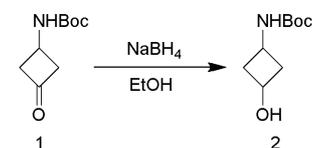


К раствору соединения 7 (720 мг, 3,1 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавили ТФК (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта (800 мг, неочищенный), который использовали напрямую на следующей стадии.

## 1.19. Получение A119

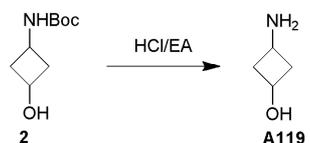


## 1.19.1. Получение соединения 2



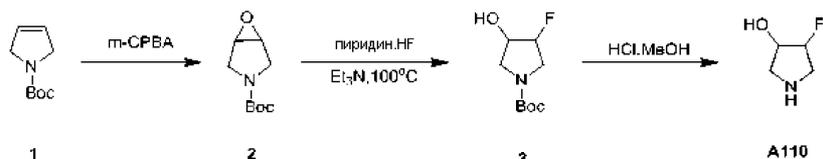
К раствору соединения 1 (4,0 г, 21,6 ммоль) в этаноле (40 мл) медленно добавили  $\text{NaBH}_4$  (1,64 г, 43,2 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь погасили  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл  $\times 3$ ). Органический слой высушили и концентрировали с получением продукта.

## 1.19.2. Получение A119

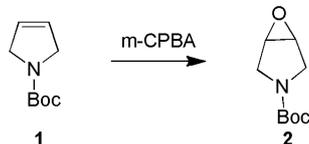


Соединение 2 (4 г, 21,6 ммоль) растворили в  $\text{HCl}$ /этилацетате (25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Удалили растворитель с получением продукта.

## 1.20. Получение A110



## 1.20.1. Получение соединения 2



К раствору соединения 1 (4,0 г, 0,024 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) добавили *m*-CPBA (0,3 моль) при комнатной температуре и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь погасили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , промыли раствором  $\text{NaHCO}_3$  и концентрировали с получением соединения 2 (4,4 г, 100%).

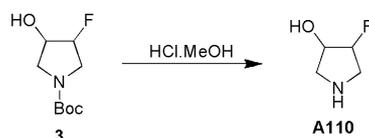
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 3,73 (м, 2H), 3,60 (м, 2H), 3,23 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).

## 1.20.2. Получение соединения 3



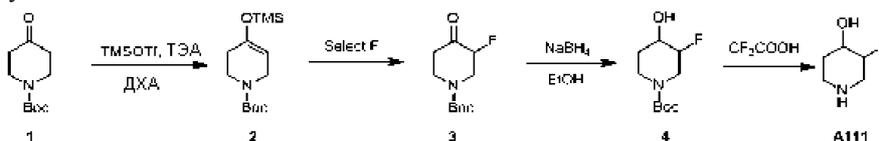
К раствору соединения 2 (2,0 г, 0,01 ммоль) в  $\text{Et}_3\text{N}$  (20 мл) добавили пиридин. HF Ру (3 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и нагревали смесь до  $80^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Затем смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавили  $\text{AcOEt}$ , промыли водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и насыщенным соевым раствором, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили колоночной хроматографией (ПЭ:этилацетат=4:1) с получением заданного продукта.

## 1.20.3. Получение A110

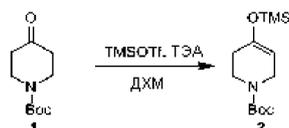


К раствору соединения 3 (0,5 г, 0,002 моль) в безводном ДХМ (2 мл) добавили ТФК (2 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали с получением заданного продукта, который использовали на следующей стадии (500 мг, 100%).

## 1.21. Получение A111



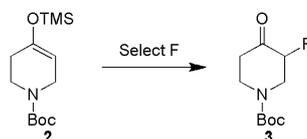
## 1.21.1. Получение соединения 2



К раствору соединения 1 (4 г, 0,02 моль) в ДХМ (40 мл) добавили TMSOTf (6,6 г, 0,03 моль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (6,0 г, 0,06 моль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали, очистили колоночной хроматографией (ПЭ:AcOEt=10:1) с получением соединения 2 (4,3 г, 80%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 4,79 (с, 1H), 3,87 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 2,11 (с, 1H), 1,43 (с, 9H), 0,16 (с, 9H).

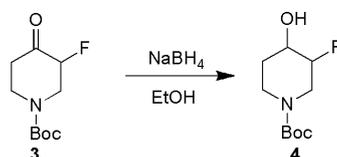
## 1.21.2. Получение соединения 3



Смесь соединения 2 (250 мг, 0,92 ммоль), Select F (360 мг, 0,92 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивали в течение 4 ч. Смесь концентрировали и очистили колоночной хроматографией (ПЭ:AcOEt=4:1) с получением соединения 3 (180 мг, 90%).

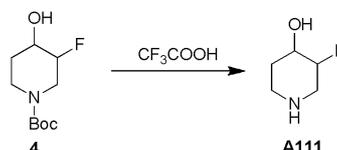
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm: 4,10-4,84 (м, 1H), 3,63-3,66 (м, 1H), 3,14-3,21 (м, 1H), 2,48-2,52 (м, 1H), 2,35-2,39 (м, 2H), 1,42 (с, 9H).

#### 1.21.3. Получение соединения 4



К раствору соединения 3 (1 г, 4,6 ммоль) в этаноле (10 мл) медленно добавили NaBH<sub>4</sub> (0,3 г, 7,8 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь погасили водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали AcOEt. Органический слой высушили и концентрировали с получением заданного продукта.

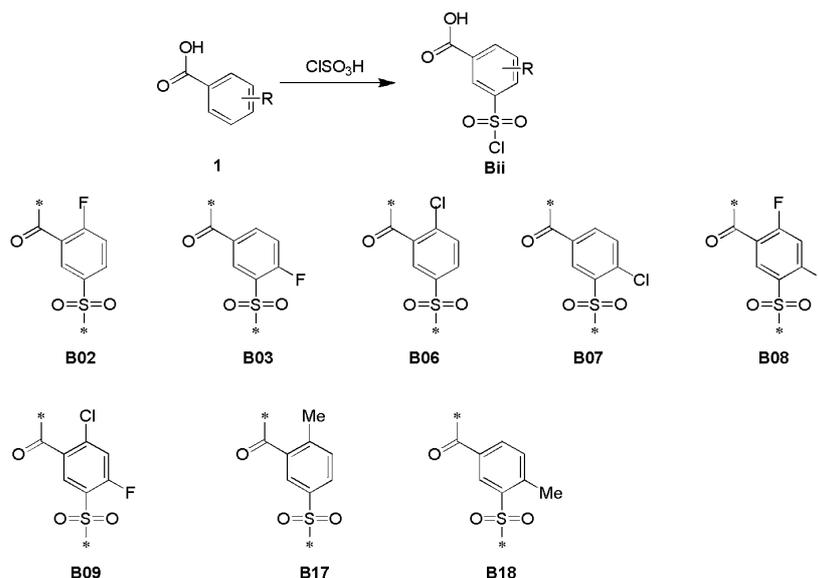
#### 1.21.4. Получение соединения A111



К раствору соединения 4 (0,6 г, 2,7 ммоль) в безводном ДХМ (4 мл) добавили ТФК (4 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали с получением заданного продукта, который использовали на следующей стадии (600 мг, 100%).

### 2. Получение промежуточных соединений фрагмента В.

#### 2.1. Получение B02, 03, 06, 01, 08, 09, 11, 18

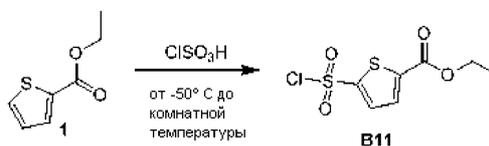


К хлорсульфоновой кислоте (23,8 мл, 350 ммоль), охлажденной до 0°C, частями добавили 2-фторбензойную кислоту (5 г, 35 ммоль). После завершения добавления желтый раствор оставили нагреваться до комнатной температуры, затем нагревали до 75°C в течение ночи. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, а затем по каплям добавили к ледяной воде (150 мл). Белый осадок отфильтровали, промыли водой и высушили in vacuo с получением заданного продукта B02 в виде белого твердого вещества (3,37 г, 40,4%).

B03, 06, 07, 08, 09, 17, 18 получили по такому же способу, что и B02.

B06/07/08/09 получили при гораздо более высокой температуре, такой как 140-150°C, и при более продолжительном времени реакции, таком как 6-12 ч.

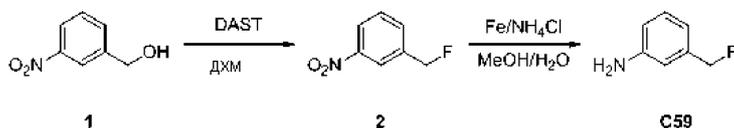
#### 2.2. Получение B11



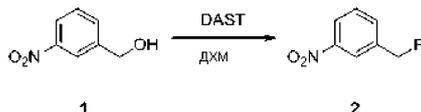
Хлорсульфоновую кислоту (8,5 мл, 130 ммоль) добавили к раствору соединения 1 (5,0 г, 34 ммоль) в ДХМ (30 мл) при  $-50^{\circ}\text{C}$  под  $\text{N}_2$ , и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь вылили в ледяную воду, экстрагировали ДХМ, а органическую фазу высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили хроматографией с получением смеси заданного продукта (1,6 г, содержащего побочный продукт, изомер в 3-положении, который использовали на следующей стадии без разделения).

### 3. Положение промежуточных соединений фрагмента С.

#### 3.1. Получение С59

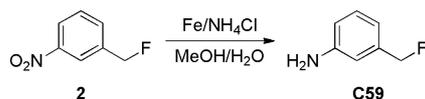


#### 3.1.1. Получение соединения 2



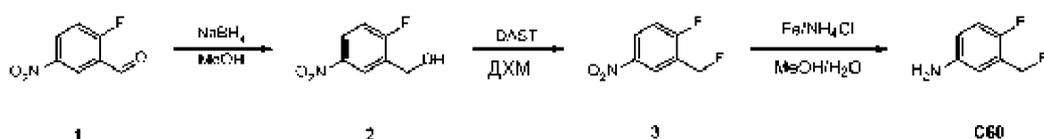
К раствору соединения 1 (5,0 г, 32,7 ммоль) в безводном ДХМ (50 мл) по каплям добавили DAST (5,5 г, 34,3 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  под  $\text{N}_2$ . После добавления реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и вылили в стакан, содержащий 30 г льда, что вызвало разложение не прореагировавшего DAST. Органический слой отделили, а водный слой дважды экстрагировали порциями по 45 мл ДХМ. Объединенный органический слой промыли 50 мл воды и высушили над безводным сульфатом магния. В результате выпаривания до сухости под пониженным давлением получили неочищенный продукт, который очистили силикагелевой хроматографией (элюировали смесью ПЭ:этилацетата=100:1) с получением соединения 2 (3,5 г, выход: 70%).

#### 3.1.2. Получение С59

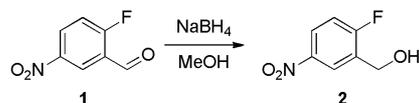


Раствор соединения 2 (3,5 г, 22,6 ммоль), порошкообразного Fe (6,3 г, 0,11 моль, 5 экв.) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5,9 г, 0,11 моль) в MeOH (40 мл) и воде (10 мл) нагревали с дефлегматором в течение 3 ч. Смесь отфильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу концентрировали *in vacuo* и очистили колоночной хроматографией.

### 3.2. Получение С60



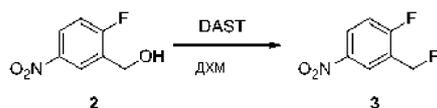
#### 3.2.1. Получение соединения 2



К смеси соединения 1 (9,6 г, 56,8 ммоль) в MeOH (100 мл) частями добавили  $\text{NaBH}_4$  при  $0^{\circ}\text{C}$ . После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре.

Реакционную смесь погасили 1н. HCl и концентрировали *in vacuo*. Остаток экстрагировали EtOAc (100 мл  $\times$ 3). Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии. (9,8 г, неочищенный).

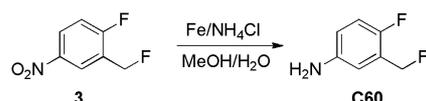
#### 3.2.2. Получение соединения 3



К раствору соединения 2 (6,2 г, 36,3 ммоль) в безводном ДХМ (80 мл) по каплям добавили DAST (11,7 г, 34,3 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  под  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и вылили в стакан, содержащий 30 г льда, что вызвало разложение не прореагировавшего DAST. Смесь дважды экстрагировали порциями по 45 мл ДХМ. Объединенный органический слой промыли 50 мл воды и высушили над безводным сульфатом магния. В результате выпаривания до сухости под пониженным давлением получили неочищенный продукт, который очистили силикагелевой хроматографией (элюировали смесью ПЭ:этилацетата=от 100:1 до 50:1) с получением соединения 3 (4,5 г, вы-

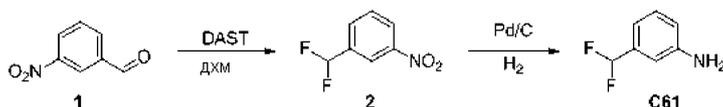
ход: 71%).

### 3.2.3. Получение С60

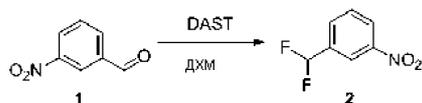


Раствор соединения 2 (4,2 г, 24,3 ммоль), порошкообразного Fe (7,0 г, 0,12 моль, 5 экв.) и NH<sub>4</sub>Cl (6,8 г, 0,12 моль) в MeOH (40 мл) и воде (10 мл) нагревали с дефлегматором в течение 3 ч. Отфильтровали, а фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением твердого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии.

### 3.3. Получение С61

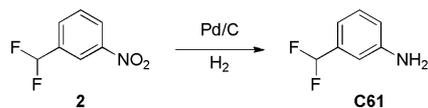


#### 3.3.1. Получение 2



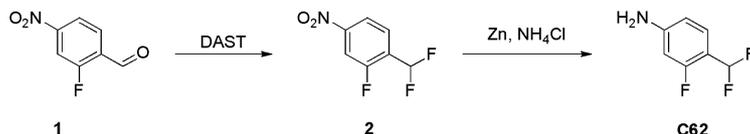
К раствору соединения 1 (0,5 г, 3,3 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл) по каплям добавили DAST (1,3 г, 7,95 ммоль) при -78°C под N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и вылили в стакан, содержащий 5 г льда, что вызвало разложение не прореагировавшего DAST. Смесь дважды экстрагировали ДХМ (45 мл). Объединенный органический слой промыли 50 мл воды и высушили над безводным сульфатом магния. В результате выпаривания до сухости под пониженным давлением получили неочищенный продукт, который очистили силикагелевой хроматографией (элюировали смесью ПЭ:этилацетата=100:1) с получением соединения 2 (0,45 г, выход: 79%).

#### 3.3.2. Получение С61

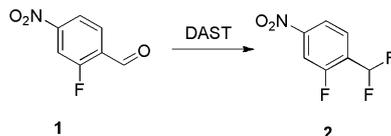


Раствор соединения 2 (0,45 г, 2,9 ммоль) и Pd/C (50 мг) в EtOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре под атмосферой H<sub>2</sub> в течение ночи. Pd/C удалили фильтрацией. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением заданного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии.

### 3.4. Получение С62

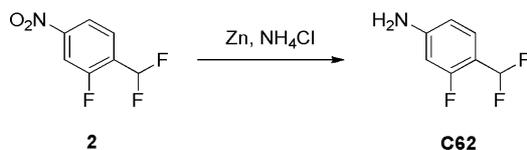


#### 3.4.1. Получение соединения 2



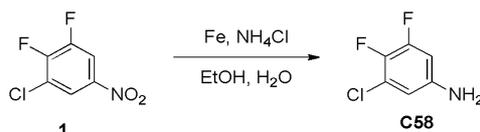
К раствору соединения 1 (3,0 г, 17,8 ммоль) в безводном ДХМ (50 мл) добавили DAST (6,3 г, 39,0 ммоль) при 0°C под N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, погасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и разбавили этилацетатом (100 мл). Органический слой отделили, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очистили колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (ПЭ:этилацетат от 5:1 до 3:1) с получением соединения 2 (3,2 г, 94,1%).

#### 3.4.2. Получение С62



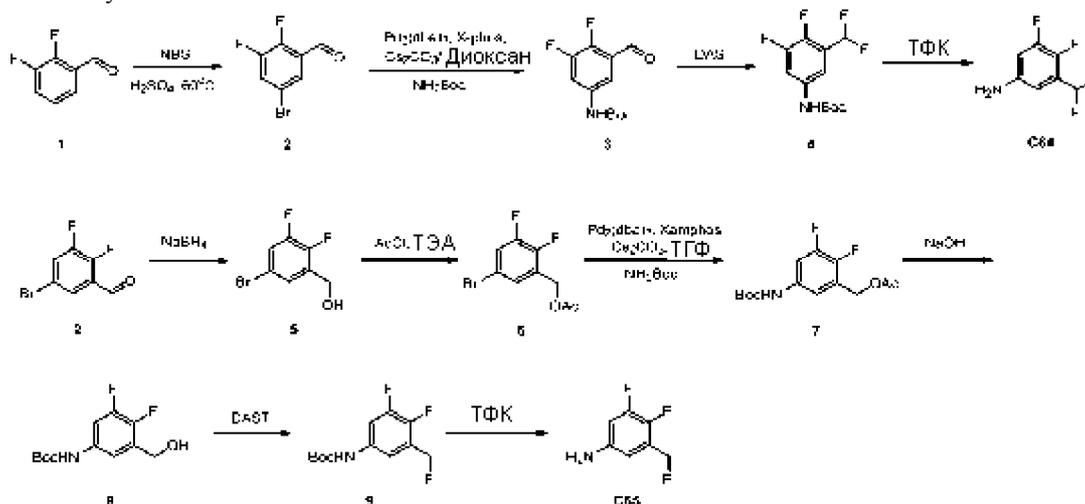
Раствор соединения 2 (3,2 г, 16,8 ммоль), Zn (10,9 г, 168 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (9,0 г, 168 ммоль) перемешивали в воде (20 мл) и метаноле (50 мл) при 50°C в течение 4 ч. Смесь отфильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очистили силикагелевой хроматографией с получением заданного продукта (2,6 г, 96,3%). ЖХМС: 162 [M+1].

## 3.5. Получение C58

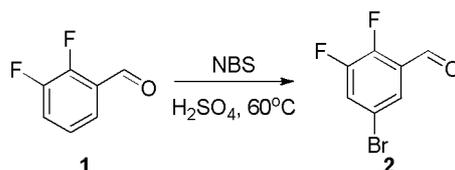


Раствор соединения 1 (5,0 г, 25,83 ммоль), порошкообразного Fe (14,47 г, 258,3 ммоль, 10 экв) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (13,95 г, 258,3 ммоль) в EtOH (80 мл) и воде (10 мл) нагревали с дефлегматором в течение 3 ч. Реакционную смесь отфильтровали и концентрировали. Остаток растворили в воде (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл  $\times$  2). Органический слой высушили и концентрировали с получением продукта, который напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС: 164 [M+1].

## 3.6. Получение C64/65



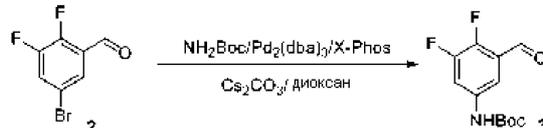
## 3.6.1. Получение соединения 2



Соединение 1 (5,0 г, 3,5 ммоль) растворили в концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (16 мл) и нагревали до  $60^\circ\text{C}$ . Тремя порциями добавили N-бромсукцинимид (7,5, 4,2 ммоль) за период 30 мин. После нагревания в течение 3 ч под  $\text{N}_2$ , реакционную смесь вылили в ледяную воду. Продукт экстрагировали EtOAc, промыли водой и насыщенным солевым раствором и высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . В результате очистки силикагелевой колоночной хроматографией (0-10% EtOAc в ПЭ) получили продукт в виде оранжевой жидкости 2 с выходом 45%.

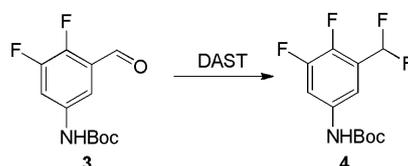
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,31 (д, 1H,  $J=1,2$  Hz), 7,80-7,99 (м, 1H), 7,64-7,60 (м, 1H).

## 3.6.2. Получение соединения 3



Смесь соединения 2 (1,0 г, 4,5 ммоль),  $\text{NH}_2\text{Boc}$  (660 мг, 5,7 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,05 г, 6,3 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (124 мг, 0,135 ммоль) и X-Phos (193 мг, 0,405 ммоль) в 30 мл диоксана нагревали до  $100^\circ\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры водный слой три раза экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровали и выпарили с получением неочищенного продукта, который очистили силикагелевой колоночной хроматографией (0-10% EtOAc в ПЭ) с получением 3 (300 мг, 13%). ЖХМС: 258 [M+1].

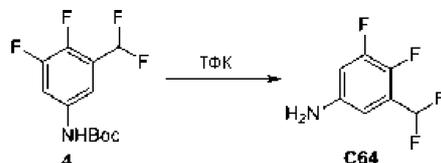
## 3.6.3. Получение соединения 4



К раствору соединения 3 (500 мг, 1,95 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл) по каплям добавили DAST

(1,25 г, 7,78 ммоль, 4,0 экв.) при  $-78^{\circ}\text{C}$  под  $\text{N}_2$ . После добавления раствор постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь погасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл), экстрагировали ДХМ (10 мл  $\times 3$ ). Объединенную органическую фазу промыли насыщенным соевым раствором, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали *in vacuo* с получением заданного продукта 4 (380 мг, 70%). ЖХМС: 280,1 [M+1].

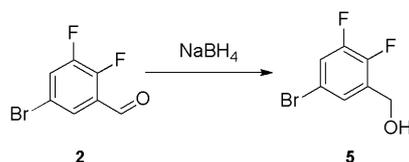
#### 3.6.4. Получение С64



К раствору соединения 4 (280 мг, 1,0 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавили ТФК (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта G (145 мг, 81%).

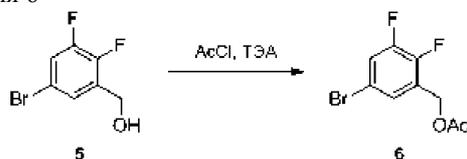
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,94-6,67 (т, 1H), 5,58-6,54 (м, 2H), 3,75 (шир., 2H). ЖХМС: 180,1 [M+1].

#### 3.6.5. Получение соединения 5



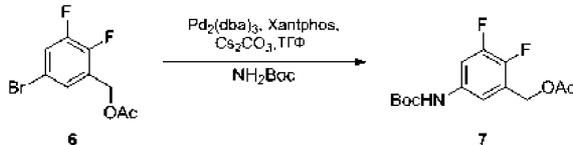
К раствору соединения 2 (1,0 г, 3,5 ммоль) в MeOH (20 мл) медленно добавили  $\text{NaBH}_4$  (200 мг, 5,0 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь погасили 1н.  $\text{HCl}$  (20 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток экстрагировали ДХМ (30 мл  $\times 3$ ). Органический слой высушили и концентрировали с получением продукта 5 (1,05 г, неочищенный).

#### 3.6.6. Получение соединения 6



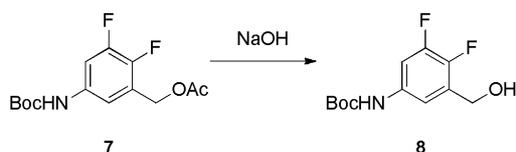
К раствору соединения 5 (2,0 г, 9,0 ммоль) и ТЭА (1,36 г, 13,5 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) по каплям добавили  $\text{AcCl}$  (0,85 г, 10,8 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$ . После добавления раствор оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь растворили в EtOAc (100 мл), промыли 1н.  $\text{HCl}$ , 5%  $\text{NaOH}$  и насыщенным соевым раствором, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали *in vacuo* с получением заданного продукта 6 (2,3 г, 96%). ЖХМС: 265/267 [M+1].

#### 3.3.7. Получение соединения 7



Смесь соединения 6 (6,0 г, 22,3 ммоль),  $\text{NH}_2\text{Boc}$  (3,3 г, 27,9 ммоль, 1,2 экв.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (10,2 г, 31,2 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (613 мг, 0,7 ммоль, 3%) и Xant-Phos (955 мг, 2,01 ммоль, 9%) в 200 мл диоксана нагревали до  $100^{\circ}\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией (0-10% EtOAc в ПЭ) с получением 7 (4,5 г, выход 66%). ЖХМС: 302 [M+1].

#### 3.3.8. Получение соединения 8

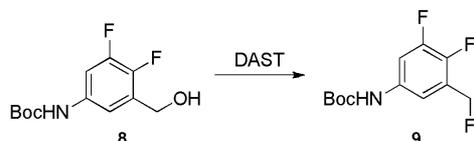


К раствору соединения 7 (490 мг, 1,63 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавили водный раствор  $\text{NaOH}$  (80 мг, 2,0 ммоль, 10%) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили 1н. раствором  $\text{HCl}$  и концентрировали *in vacuo*. Остаток экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли водой и насыщенным соевым раствором, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрирова-

ли in vacuo с получением заданного продукта 8 (380 мг, 90%).

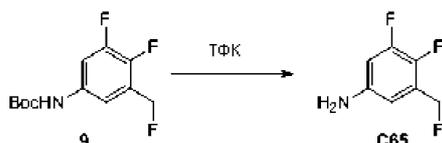
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38-7,33 (м, 1H), 7,07-7,05 (м, 1H), 4,75 (с, 2H), 1,51 (с, 9H). ЖХМС: 260 [M+1].

### 3.3.9. Получение соединения 9



К раствору соединения 8 (380 мг, 1,47 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) по каплям добавили DAST (473 мг, 2,94 ммоль, 2,0 экв.) при  $-78^\circ\text{C}$  под  $\text{N}_2$ . После добавления раствор постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь вылили в насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$ , экстрагировали ДХМ (10 мл  $\times 3$ ). Объединенную органическую фазу промыли насыщенным солевым раствором, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением заданного продукта 9 (370 мг, 96%). ЖХМС: 262 [M+1].

### 3.3.10. Получение C65

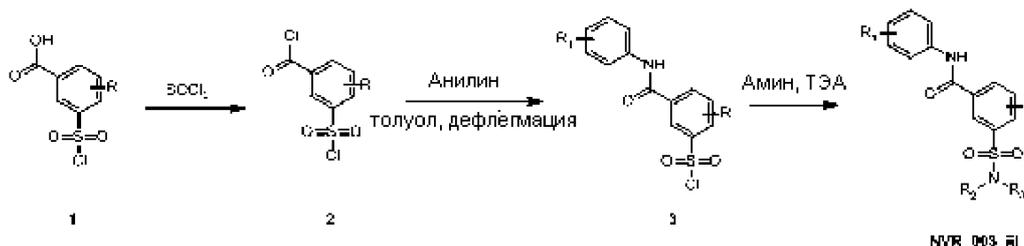


К раствору соединения 9 (370 мг, 1,7 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавили TFA (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали in vacuo с получением неочищенного продукта C65 (130 мг, 58%).

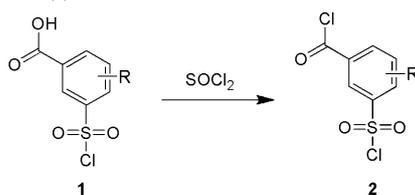
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,42-6,38 (м, 2H), 5,38 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,26 (д, 2H,  $J=1,2$  Гц). ЖХМС: 162 [M+1].

Часть II. Общий способ получения целевых соединений.

Общий способ А.

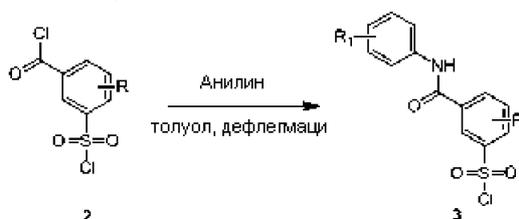


#### 1.1. Общий способ получения соединения 2



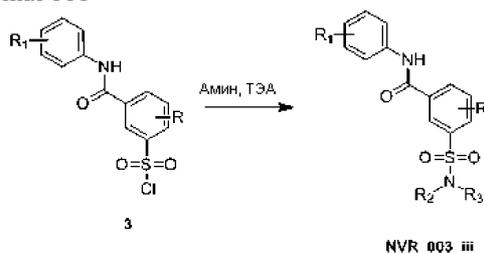
Смесь соединения 1 (4,53 ммоль) в  $\text{SOCl}_2$  (10 мл) нагревали с дефлегматором в течение ночи. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии.

#### 1.2. Общий способ получения соединения 3



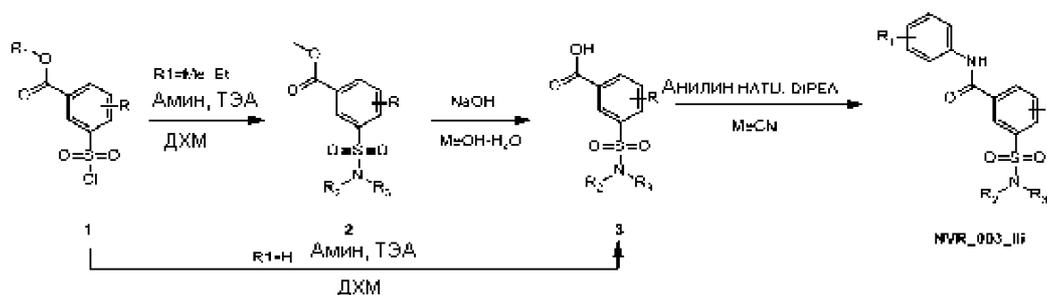
К кипящему раствору соединения 2 (1,08 г, 4,52 ммоль) в толуоле (10 мл) добавили анилин (4,52 ммоль) и нагревали с дефлегматором в течение 2 ч. Смесь концентрировали in vacuo с получением твердого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии.

## 1.3. Общий способ получения 111

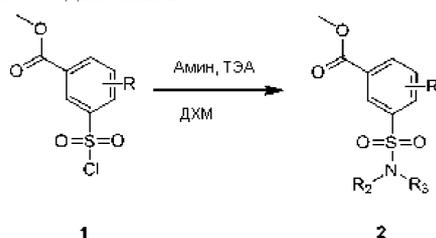


К раствору соединения 3 (0,3 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) добавили амин (0,3 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (30 мг, 0,33 ммоль) при комнатной температуре, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) и промыли водой. Органическую фазу концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очистили препаративной ВЭЖХ с получением заданного продукта.

## Общий способ В.

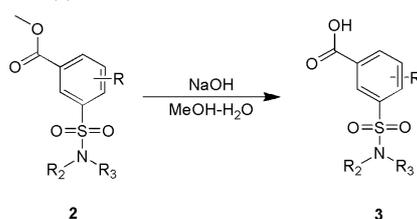


## 1.1. Общий способ получения соединения 2



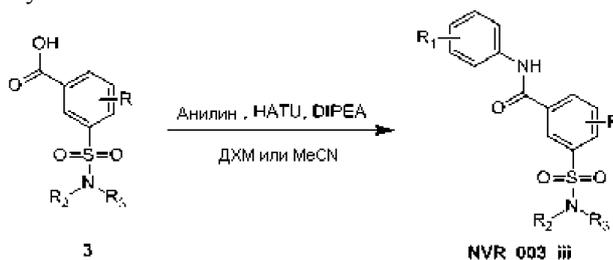
К раствору соединения 1 (10 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) добавили амин (10 ммоль) и ТЭА (11 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промыли 1н.  $\text{HCl}$  и насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили хроматографией с получением заданного продукта.

## 1.2. Общий способ получения соединения 3



К раствору соединения 2 (5 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (40 мл) добавили водный раствор  $\text{NaOH}$  (7 ммоль, 1н.) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подкислили 1н. раствором  $\text{HCl}$  до pH 6 и экстрагировали ДХМ. Объединенную органическую фазу концентрировали *in vacuo* с получением продукта.

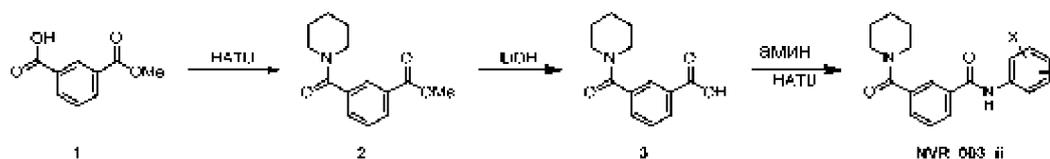
## 1.3. Общий способ получения iii



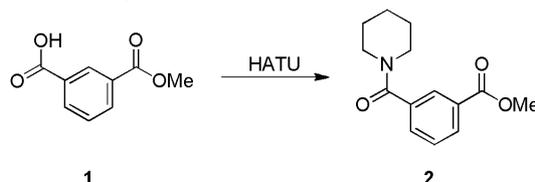
К раствору соединения 3 (1 ммоль) и анилина (1 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавили NATU (1,1

ммоль), затем DIPEA (1,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) и промыли водой. Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили препаративной ВЭЖХ с получением заданного продукта.

Общий способ С.

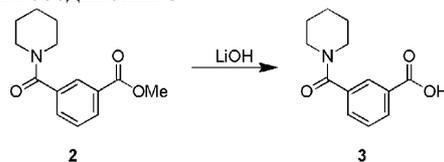


1.1. Общий способ получения соединения 2



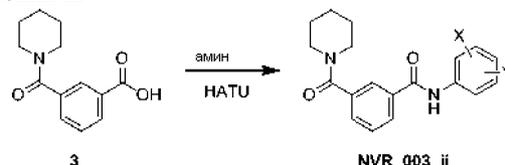
К раствору соединения 1 (1,80 г, 10 ммоль) и пиперидина (2,1 г, 25 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавили HATU (3,8 г, 10 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь промыли 1н. HCl, NaOH (5%) и насыщенным солевым раствором и концентрировали *in vacuo* с получением заданного продукта (2,1 г, 85%). ЖХМС: 248 [M+1].

1.2. Общий способ получения соединения 3



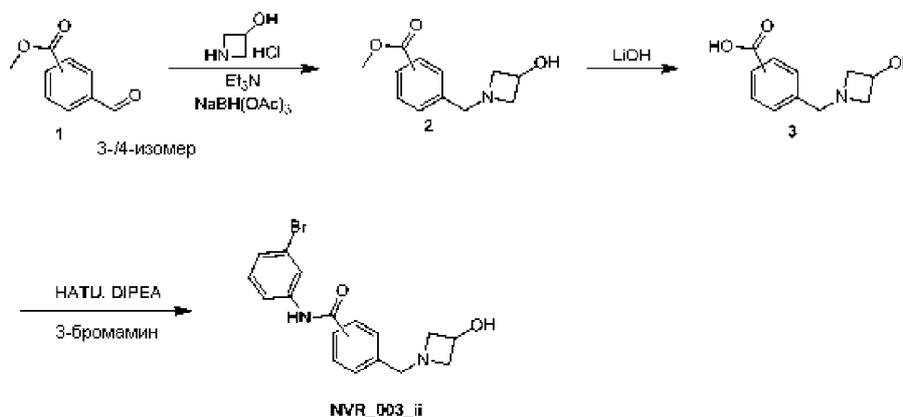
К раствору метильного соединения 2 (2,1 г, 8,5 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (40 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) добавили LiOH  $\text{H}_2\text{O}$  (0,6 г, 15 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Полученную смесь подкислили 1н. HCl и концентрировали *in vacuo*. Остаток экстрагировали ДХМ. Объединенную органическую фазу концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии (1,7 г, 86%). ЖХМС: 234 [M+1].

1.3. Общий способ получения iii

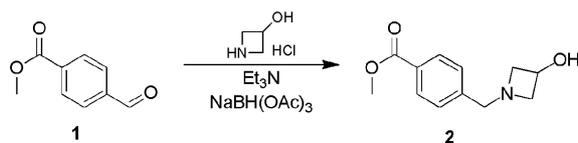


К раствору соединения 3 (0,3 ммоль), амина (0,3 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (30 мг, 0,33 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) добавили HATU (0,33 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) и промыли водой. Органическую фазу концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очистили препаративной ВЭЖХ с получением заданного продукта.

Общий способ D



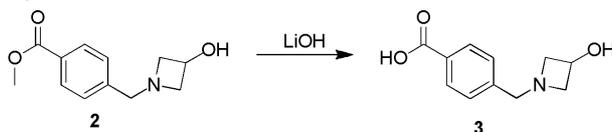
## 1.1. Общий способ получения соединения 2



К раствору метил 4-формилбензоата (150 мг, 0,914 ммоль), азетидин-3-ола гидрохлорида (120 мг, 1,10 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (111 мг, 1,10 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) добавили  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (580 мг, 2,74 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию погасили раствором  $\text{NaHCO}_3$ , а полученную смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл  $\times 3$ ). Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили препаративной ТСХ с получением заданного продукта (150 мг, 74%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 7,97 (д, 2H), 7,34 (д, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,63 (м, 2H), 3,04 (м, 2H).

## 1.2. Общий способ получения соединения 3



К раствору метил 4-((3-гидроксиазетидин-1-ил) метил) бензоата (150 мг, 0,68 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (3 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) добавили  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (57 мг, 1,36 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Полученную смесь подкислили 1н.  $\text{HCl}$  и концентрировали *in vacuo*. Остаток экстрагировали ДХМ. Объединенную органическую фазу концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии (150 мг, неочищенный).

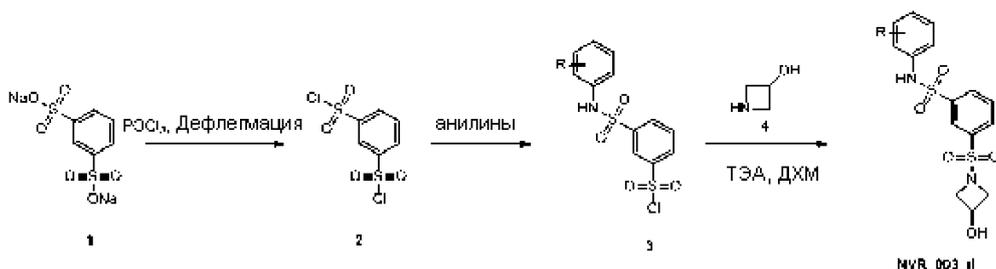
## 1.3. Общий способ получения iii



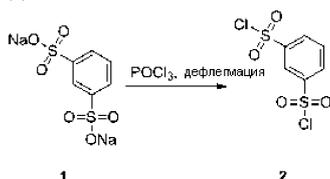
К раствору ((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)бензойной кислоты (150 мг, 0,723 ммоль) и 3-бромамина (187 мг, 1,09 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавили NATU (413 мг, 1,09 ммоль) и DIEA (187 мг, 1,45 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) и промыли водой (5 мл  $\times 2$ ). Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили препаративной ВЭЖХ с получением заданного продукта (15 мг, 6%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 11,03 (шир., 1H), 10,49 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,98 (д, 2H), 7,75 (м, 1H), 7,67 (д, 2H), 7,29 (м, 2H), 4,45 (м, 3H), 4,16 (м, 2H), 3,87 (м, 2H). ЖХМС: 361/363 [ $\text{M}+1/\text{M}+1+2$ ].

Общий способ E.

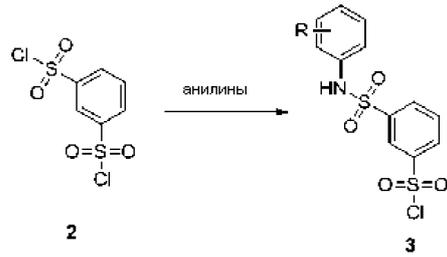


## 1.1. Общий способ получения соединения 2



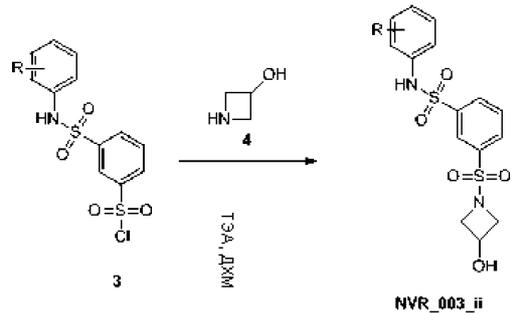
Соединение 1 (1,0 г, 3,54 ммоль) растворили в 10 г (65,22 ммоль)  $\text{POCl}_3$ , затем смесь нагрели до  $100^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпарили *in vacuo*, а остаток приготовили для следующей стадии.

## 1.2. Общий способ получения соединения 3



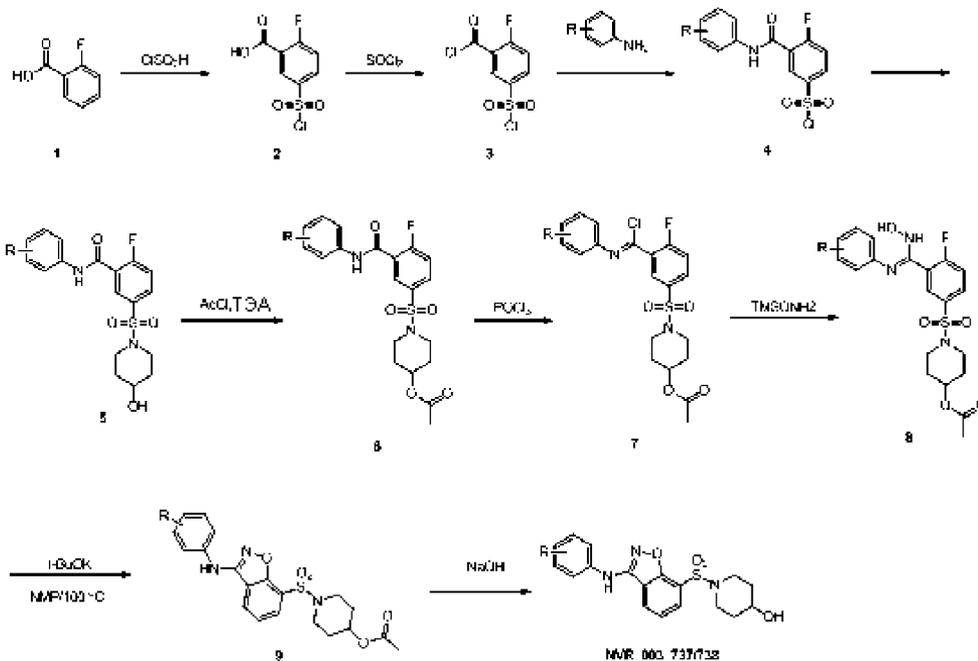
К раствору соединения 2 (138 мг, 0,50 ммоль) в 5 мл ДХМ добавили анилин (0,55 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (51 мг, 0,50 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавили воду и экстрагировали ДХМ, органический слой промыли насыщенным соевым раствором, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали, а растворитель выпарили *in vacuo*. Остаток приготовили для следующей стадии.

## 1.3. Общий способ получения iii

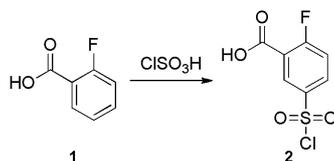


К раствору соединения 3 (0,3 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) добавили амин (0,3 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (30 мг, 0,33 ммоль) при комнатной температуре, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) и промыли водой. Органическую фазу концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очистили препаративной ВЭЖХ с получением заданного продукта.

## Общий способ F.



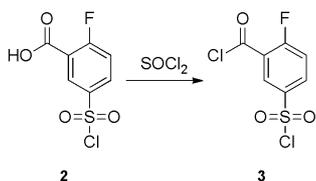
## 2.1. Получение соединения 2



К хлорсульфоновой кислоте (65 г, 0,56 моль), охлажденной до 0°C, частями добавили соединение 1 (10,2 г, 73 ммоль). После завершения добавления желтый раствор нагрели до комнатной температуры,

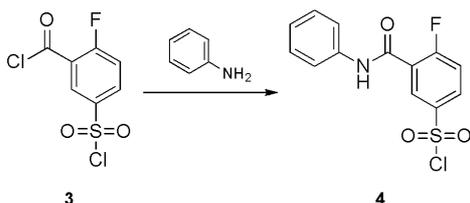
затем нагревали до 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, а затем по каплям добавили ко льду (0,5 л). Белый осадок отфильтровали, промыли водой и высушили *in vacuo* с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества (13,7 г, 80%).

### 2.2. Получение соединения 3



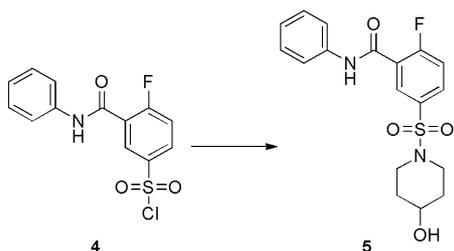
Смесь соединения 2 (13,7 г, 57,6 ммоль) в  $\text{SOCl}_2$  (60 мл) нагревали с дефлегматором в течение ночи. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии.

### 2.3. Получение соединения 4



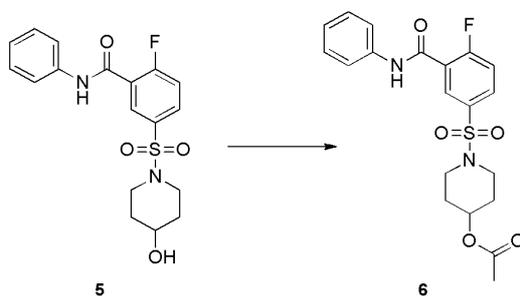
К кипящему раствору соединения 3 (5,5 г, 21 ммоль) в безводном толуоле (50 мл) добавили раствор анилина (2,0 г, 21 ммоль). Полученную смесь перемешивали еще 30 мин. Смесь оставили остывать до комнатной температуры и разбавили  $\text{EtOAc}$  (50 мл). Смесь промыли ледяной водой (20 мл). Органический слой концентрировали с получением заданного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии (7,0 г, 67%).

### 2.4. Получение соединения 5



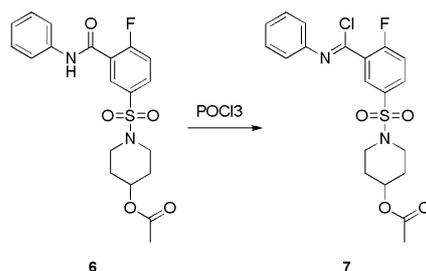
К раствору соединения 4 (7,0 г, 22 ммоль) в сухом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 мл) добавили пиперидин-4-ол (2,2 г, 22 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (3 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) и промыли водой (50 мл  $\times 2$ ). Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили силикагелевой хроматографией с получением заданного продукта (4,5 г, 53%).

### 2.5. Получение соединения 6



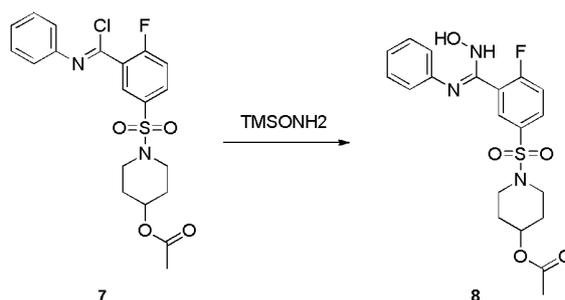
К раствору соединения 5 (4,5 г, 12,1 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) добавили  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,5 мл), затем  $\text{CH}_3\text{COCl}$  (1,2 г, 12,1 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь промыли водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , а водный слой подкислили 1н.  $\text{HCl}$ . Полученную смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл  $\times 3$ ). Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили силикагелевой хроматографией с получением заданного продукта (3,0 г, 60%).

## 2.6. Получение соединения 7



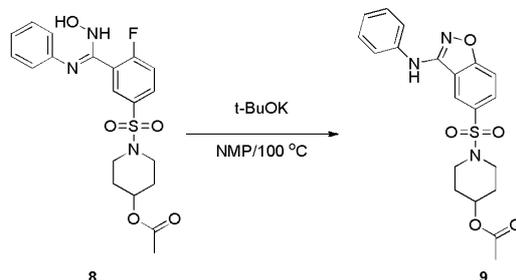
Раствор соединения 6 (310 мг, 0,73 ммоль) в  $\text{POCl}_3$  (3,5 мл) нагревали до  $80^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Органический слой концентрировали с получением заданного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии (340 мг, неочищенный).

## 2.7. Получение соединения 8



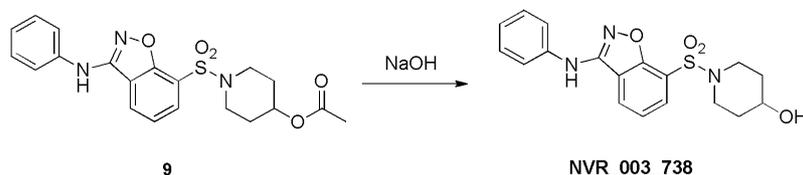
К раствору соединения 7 (340 мг, 0,73 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) по каплям добавили *O*-(триметилсилил)гидроксиламин (94 мг, 0,9 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь промыли 1н. раствором  $\text{HCl}$ , а водный слой подкислили водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Полученную смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл  $\times 3$ ). Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта. (360 мг, неочищенный).

## 2.8. Получение соединения 9



К раствору соединения 8 (360 мг) в  $\text{NMP}$  (3 мл) добавили *t*-BuOK (80 мг, 0,71 ммоль) при комнатной температуре и нагревали смесь до  $80^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Смесь разбавили  $\text{EtOAc}$  (20 мл) и промыли водой. Органическую фазу концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очистили препаративной ВЭЖХ с получением заданного продукта. (50 мг, выход: 20%).

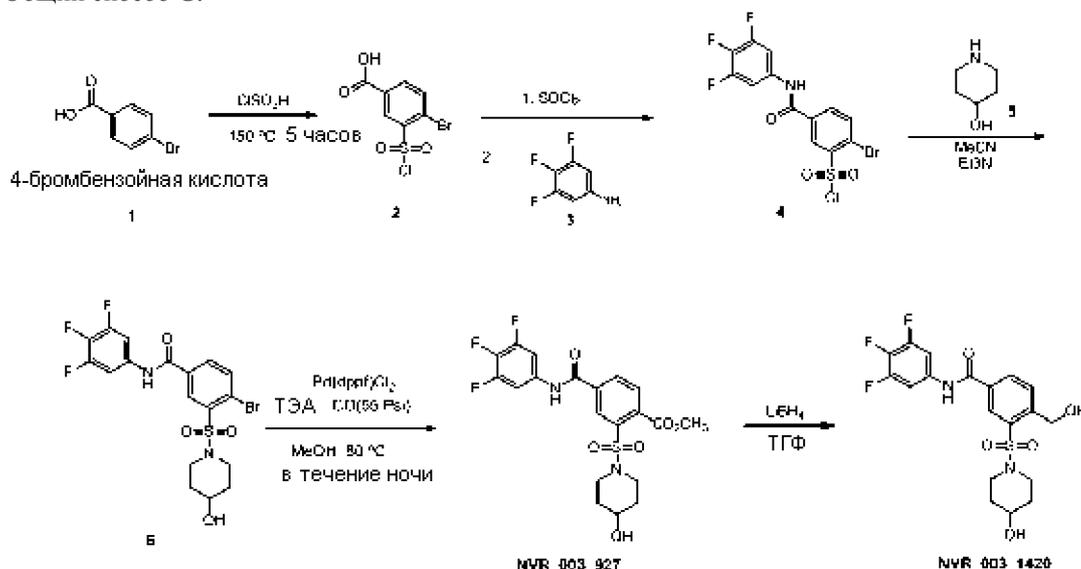
## 2.9. Получение 738



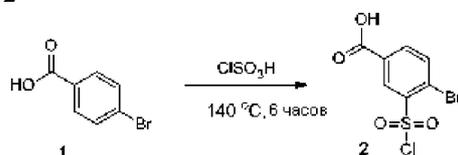
Раствор соединения 9 (50 мг, 0,12 ммоль),  $\text{NaOH}$  (10 мг, 0,24 ммоль) в 1 мл  $\text{MeOH}$  и 1 мл воды перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удалили и очистили препаративной ВЭЖХ с получением 20 мг 738 (20 мг, 40%). ЖХМС: 374 [M+1].

737 получили по такому же способу, что и 738.

Общий способ G.



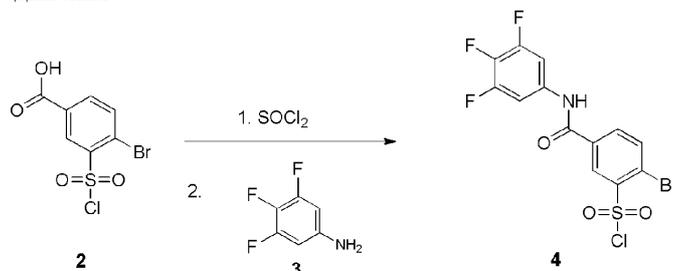
## 1.1. Получение соединения 2



К хлорсульфоновой кислоте (82,4 г, 0,71 моль), охлажденной до  $0^\circ\text{C}$ , частями добавили соединение 1 (5,0 г, 25 ммоль). После завершения добавления желтый раствор нагрели до комнатной температуры, затем нагревали до  $150^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. Реакционную смесь оставили остывать до комнатной температуры, а затем по каплям добавили ко льду (60 г). Белый осадок отфильтровали, промыли водой и высушили *in vacuo* с получением заданного продукта в виде желтого твердого вещества (6,0 г, 80%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 8,89 (д,  $J=2,0$  Гц 1H), 8,25 (дд,  $J=2,0, 8,4$  Гц, 1H), 8,02 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H).

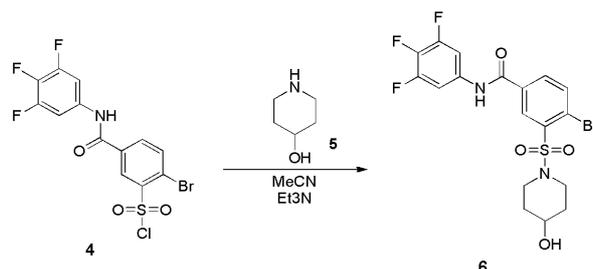
## 1.2. Получение соединения 3



Смесь соединения 2 (6,0 г, 20,1 ммоль) в  $\text{SOCl}_2$  (60 мл) нагревали с дефлегматором в течение 3 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии. К кипящему раствору соединения 3 (6,4 г, 20,1 ммоль) в безводном толуоле (60 мл) добавили 3,4,5-трифторанилин (2,9 г, 20,1 ммоль). Полученную смесь нагревали до  $100^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. Смесь оставили остывать до комнатной температуры, а затем концентрировали с получением заданного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии (7,5 г, 87%).

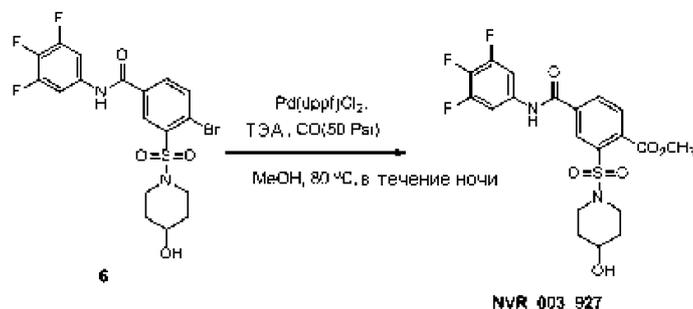
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}$ ):  $\delta$  ppm: 10,78 (с, 1H), 8,45 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,75 (м, 4H).

## 1.3. Получение соединения 6



К раствору соединения 4 (2,0 г, 4,7 ммоль) в MeCN (20 мл) добавили пиперидин-4-ол (0,47 г, 4,7 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1,4 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь разбавили этилацетатом (150 мл) и промыли водой (50 мл ×2). Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили силикагелевой хроматографией с получением заданного продукта (1,7 г, 74%).

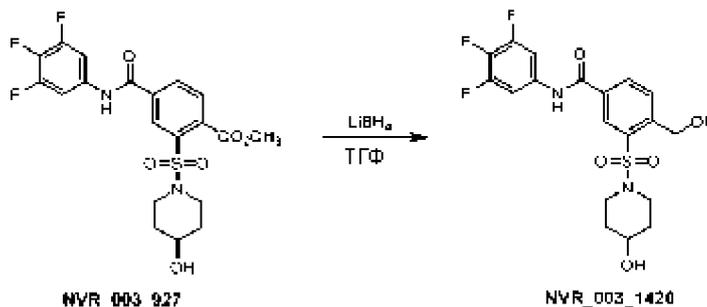
#### 1.4. Получение 927



К раствору соединения 6 (200 мг, 0,41 ммоль) в MeOH (10 мл) добавили Et<sub>3</sub>N (165 мг, 1,62 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (33 мг, 0,04 ммоль) под N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при 80°C под давлением CO 50 Psi в течение 12 ч. Смесь оставили остывать до комнатной температуры и отфильтровали. Фильтрат концентрировали и очистили силикагелевой хроматографией с получением заданного продукта (150 мг, 79%). ЖХМС: 473,1 [M+1].

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO): δ ppm: 10,86 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,85 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,72 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,73 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,61 (м, 1H), 3,35 (м, 2H), 2,95 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,38 (м, 2H).

#### 1.5. Получение 1420

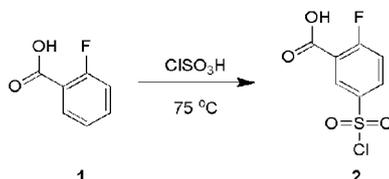


К раствору соединения 927 (200 мг, 0,42 ммоль) в THF (10 мл) добавили LiBH<sub>4</sub> (38 мг, 1,72 ммоль) под N<sub>2</sub> при 0°C, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавили этилацетатом (100 мл) и промыли насыщенным солевым раствором (50 мл ×2). Органический слой высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очистили силикагелевой хроматографией с получением заданного продукта (45 мг, 24%). ЖХМС: 445,1 [M+1].

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm: 8,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (м, 2H), 5,06 (с, 2H), 3,76 (м, 1H), 3,53 (м, 2H), 3,05 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,59 (м, 2H).

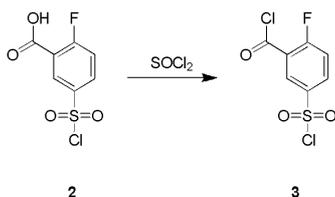
Специальный экспериментальный способ для получения 777.

#### 2.1. Получение соединения 2



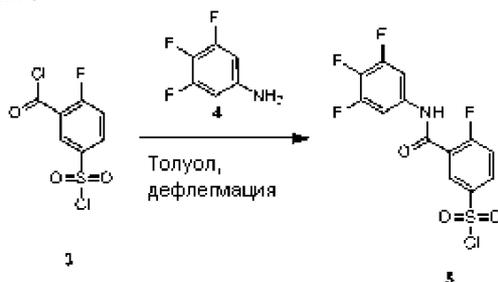
К хлорсульфоновой кислоте (23,8 мл, 350 ммоль) частями добавили 2-фторбензойную кислоту (5 г, 35 ммоль) при 0°C. После добавления желтый раствор оставили нагреваться до комнатной температуры, а затем нагревали при 75°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, а затем вылили в ледяную воду (150 мл). Белый осадок отфильтровали, промыли водой и высушили in vacuo с получением заданного продукта (3,37 г, 40,4%).

## 2.2. Получение соединения 3



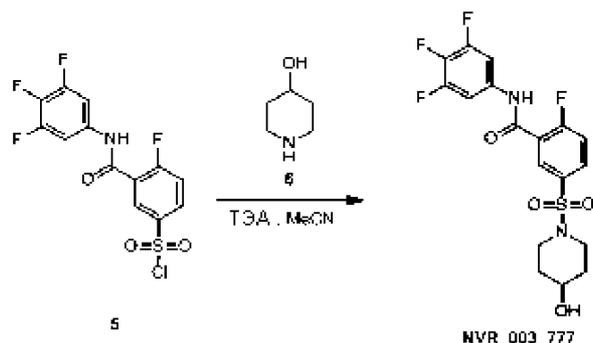
Смесь соединения 2 (238 мг, 1 ммоль) в  $\text{SOCl}_2$  (10 мл) нагревали с дефлегматором в течение 12 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии.

## 2.3. Получение соединения 5



К раствору соединения 3 (260 мг, 1 ммоль) в кипящем с дефлегматором толуоле (10 мл) добавили соединение 4 (147 мг, 1 ммоль). Полученный раствор нагревали с дефлегматором в течение 2 ч, а затем концентрировали *in vacuo* с получением твердого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

## 2.4. Получение 777

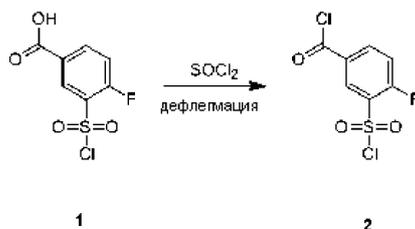


К раствору неочищенного соединения 5 (370 мг, 1 ммоль) и соединения 6 (101 мг, 1 ммоль) в MeCN (15 мл) добавили  $\text{Et}_3\text{N}$  (150 мг, 1,5 ммоль) при комнатной температуре. После добавления полученную смесь перемешивали в течение 2 ч, и в это время данные ЖХМС показали завершение реакции. Раствор выпарили, а остаток очистили препаративной ВЭЖХ с получением заданного продукта 777 (251 мг, 61%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,11-8,14 (м, 1H), 8,00-8,03 (м, 1H), 7,51-7,59 (м, 3H), 3,66-3,71 (м, 1H), 3,36-3,42 (м, 2H), 2,85-2,91 (м, 2H), 1,89-1,94 (м, 2H), 1,15-1,64 (м, 2H). ЖХМС: 433 [M+1].

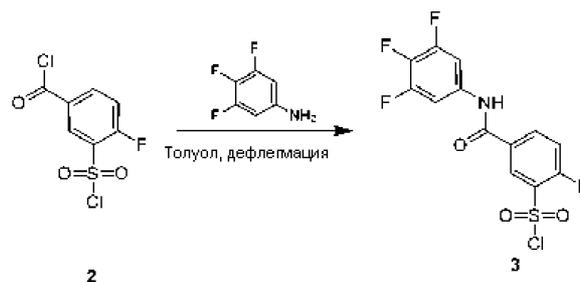
Специальный экспериментальный способ для получения соединения 890.

## 2.1. Способ получения соединения 2



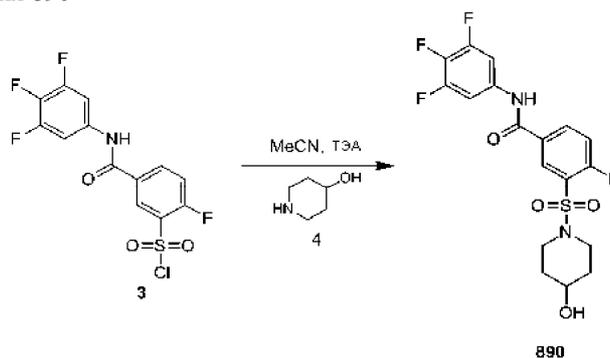
Смесь соединения 1 (10,0 г, 42,0 ммоль) в  $\text{SOCl}_2$  (60 мл) нагревали с дефлегматором в течение ночи. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворили в толуоле (30 мл) и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии.

## 2.2. Способ получения соединения 3



К кипящему раствору неочищенного соединения 2 (42 ммоль) в толуоле (100 мл) медленно добавили суспензию анилина (6,17 г, 42 ммоль) в толуоле (40 мл) и нагревали с дефлегматором в течение 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением твердого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии.

## 2.3. Способ получения 890



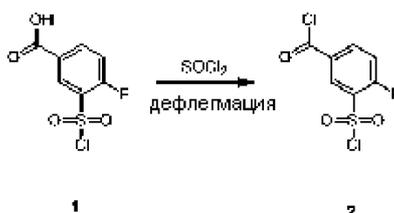
К раствору соединения 3 (42 ммоль) в MeCN (250 мл) добавили амин 4 (4,3 г, 42 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (6,18 г, 61,2 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили силикагелевой хроматографией с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества (15,7 г, 86,5%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц): 8,41-8,39 (дд, J=6,5, 2,4 Гц, 1H), 8,26-8,23 (м, 1H), 7,61-7,50 (м, 3H), 3,74-3,72 (м, 1H), 3,56-3,52 (м, 2H), 3,06-3,01 (м, 2H), 1,91-1,87 (м, 2H), 1,59-1,56 (м, 2H).

ЖХМС: 433,0 [M+1].

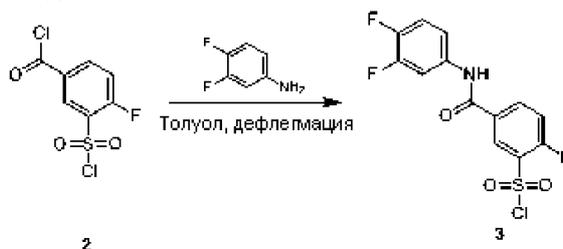
Специальный экспериментальный способ для получения 894.

## 2.1. Способ получения соединения 2



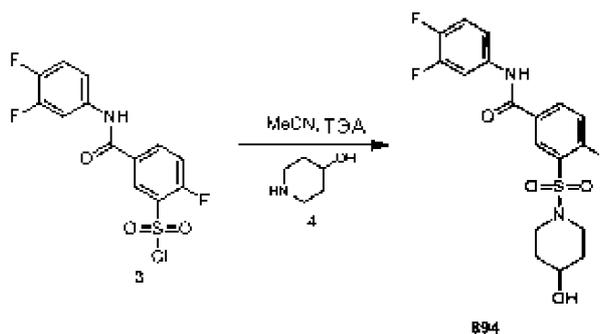
Смесь соединения 1 (3,0 г, 12,6 ммоль) в SOCl<sub>2</sub> (80 мл) нагревали с дефлегматором в течение ночи. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток повторно растворили в толуоле (30 мл) и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии.

## 2.2. Способ получения соединения 3



К раствору неочищенного соединения 2 (12,6 ммоль) в кипящем с дефлегматором толуоле (10 мл) добавили 3,4-дифторанилин (1,6 г, 12,6 ммоль). Полученный раствор нагревали с дефлегматором в течение 2 ч, а затем концентрировали *in vacuo* с получением твердого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

## 2.3. Способ получения 894

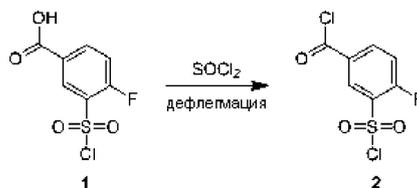


К раствору неочищенного соединения 3 (600 мг, 2,0 ммоль) и соединения 4 (203 мг, 2,0 ммоль) в MeCN (10 мл) добавили Et<sub>3</sub>N (303 мг, 3,0 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, и в это время данные ЖХМС показали завершение реакции. Раствор концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества (430 мг, 60,3%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц): 8,40-8,42 (м, 1H), 8,23-8,25 (м, 1H), 7,75-7,82 (м, 1H), 7,42-7,52 (м, 2H), 7,25-7,28 (м, 1H), 3,74-3,74 (м, 1H), 3,52-3,56 (м, 2H), 3,01-3,07 (м, 2H), 1,187-1,91 (м, 2H), 1,56-1,59 (м, 2H). ЖХМС: 415,0 [M+1].

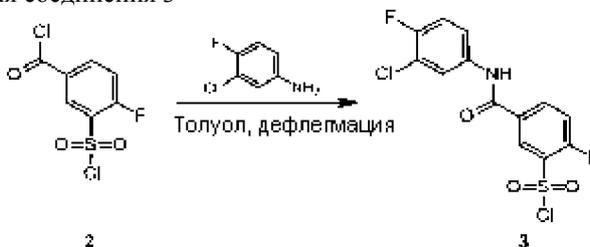
Экспериментальный способ для получения соединения 891.

## 2.1. Способ получения соединения 2



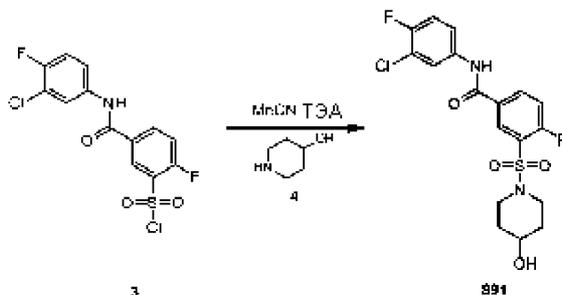
Смесь соединения 1 (20,0 г, 84,0 ммоль) в SOCl<sub>2</sub> (120 мл) нагревали с дефлегматором в течение 3 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворили в толуоле (60 мл) и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии.

## 2.2. Способ получения соединения 3



К раствору неочищенного соединения 2 (84 ммоль) в кипящем с дефлегматором толуоле (200 мл) добавили 3-хлор-4-фторанилин (12,3 г, 42 ммоль). Полученную смесь нагревали с дефлегматором в течение 5 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением твердого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии.

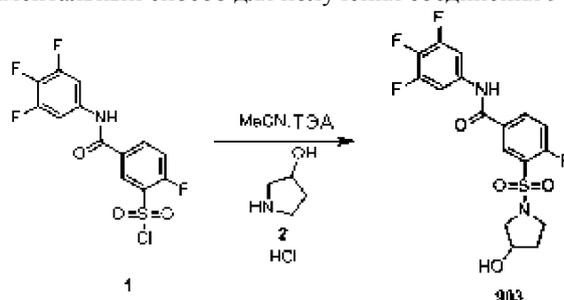
## 2.3. Способ получения соединения 891



К раствору неочищенного соединения 3 (2,0 г, 5,5 ммоль) и соединения 4 (0,55 г, 5,5 ммоль) в MeCN (30 мл) добавили Et<sub>3</sub>N (0,83 г, 8,2 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и в это время данные ЖХМС показали завершение реакции. Раствор концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили силикагелевой хроматографией с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества (1,41 г, 60,3%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц): 10,66 (с, 1H), 8,37-8,33 (м, 2H), 8,04-8,02 (м, 1H), 7,72-7,62 (м, 2H), 7,47-7,38 (м, 1H), 4,75-4,74 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,37-3,27 (м, 2H), 2,98-2,88 (м, 2H), 1,75-1,65 (м, 2H), 1,45-1,35 (м, 2H). ЖХМС: 431,0 [M+1].

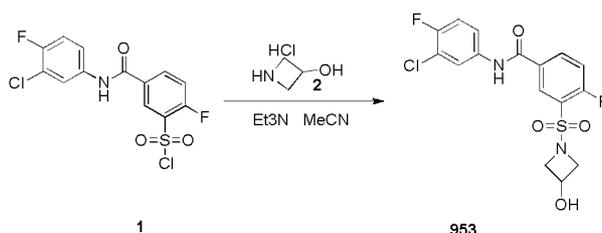
Специальный экспериментальный способ для получения соединения 903.



К раствору соединения 1 (4,5 г, 12,2 ммоль) и соединения 2 (1,5 г, 12,2 ммоль) в MeCN (70 мл) добавили  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,1 г, 30,7 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и в это время данные ЖХМС показали завершение реакции. Раствор концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили силикагелевой хроматографией с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества (2,69 г, 52,7%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц): 8,59-8,33 (м, 1H), 8,13-8,10 (м, 1H), 7,51-7,42 (м, 2H), 7,41-7,35 (м, 1H), 4,27-4,24 (м, 1H), 3,42-3,37 (м, 3H), 3,25-3,20 (м, 1H), 1,90-1,86 (м, 1H), 1,82-1,78 (м, 1H). ЖХМС: 419,0 [M+1].

Экспериментальный способ для получения соединения 953.

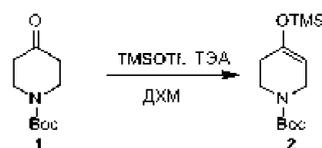


К раствору соединения 1 (5,5 г, 15,1 ммоль) и соединения 2 (1,6 г, 14,7 ммоль) в MeCN (80 мл) добавили  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,8 г, 37,7 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и в это время данные ЖХМС показали завершение реакции. Раствор концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили силикагелевой хроматографией с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества (1,1 г, 18,3%) и примесного продукта (около 1,0 г).

$^1\text{H}$ -ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц): 8,46-8,41 (м, 1H), 8,35-8,25 (м, 1H), 7,99-7,92 (м, 1H), 7,68-7,52 (м, 2H), 7,29-7,24 (т,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,55-4,45 (м, 1H), 4,16-4,12 (м, 2H), 3,76-3,71 (м, 2H). ЖХМС: 403,0 [M+1].

Экспериментальный способ для получения соединения 960 D1 и соединения 960\_D2.

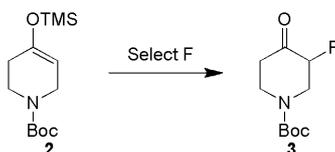
2.1. Получение соединения 2



К раствору соединения 1 (40 г, 188 ммоль) в ДХМ (400 мл) добавили TMSOTf (44 г, 198 ммоль), затем  $\text{Et}_3\text{N}$  (38,0 г, 0,377 моль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта Соединения 2 (48,0 г, 88,8%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 4,79 (с, 1H), 3,87 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 2,11 (с, 1H), 1,43 (с, 9H), 0,16 (с, 9H).

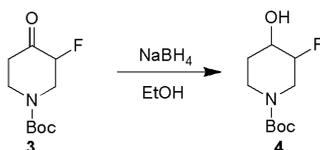
2.2. Получение соединения 3



Смесь соединения 2 (48 г, 167 ммоль) и Select-F (69 г, 184 ммоль) в MeCN (500 мл) перемешивали в течение 4 ч. Смесь концентрировали и очистили колоночной хроматографией (ПЭ:AcOEt=5:1) с получением соединения 3 (14 г, 36%).

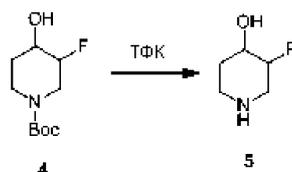
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 4,10-4,84 (м, 1H), 3,63-3,66 (м, 1H), 3,14-3,21 (м, 1H), 2,48-2,52 (м, 1H), 2,35-2,39 (м, 2H), 1,42 (с, 9H).

Получение соединения 4



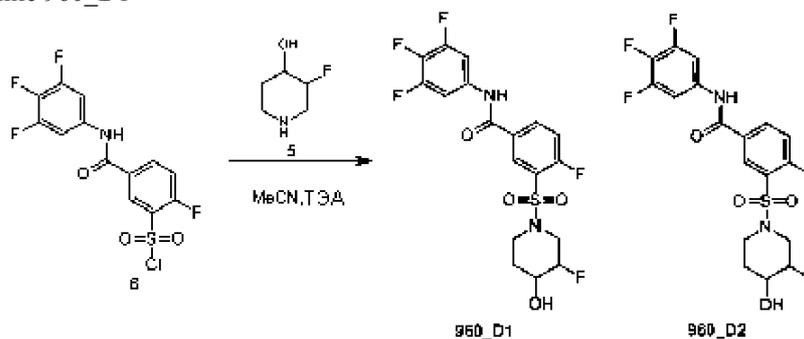
К раствору соединения 3 (8,6 г, 36,1 ммоль) в этаноле (90 мл) медленно добавили  $\text{NaBH}_4$  (2,13 г, 56,7 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь погасили водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали  $\text{AcOEt}$ . Органический слой высушили и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили колоночной хроматографией с получением заданного продукта в виде смеси цис- и транс-изомеров (8,3 г, 97,6%).

2.3. Получение соединения 5



К раствору соединения 4 (650 мг, 2,73 ммоль) в безводном ДХМ (6 мл) добавили ТФК (4 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали с получением заданного продукта, который использовали на следующей стадии (300 мг, 80%).

2.4. Получение 960\_D1



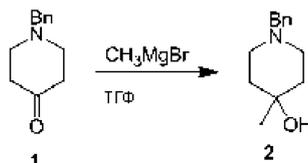
К раствору соединения 6 (1,54 г, 4,2 ммоль) и соединения 5 (500 мг, 4,2 ммоль) в  $\text{MeCN}$  (25 мл) добавили  $\text{Et}_3\text{N}$  (848 мг, 8,4 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, и в это время данные ЖХМС показали завершение реакции. Раствор концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества (580 мг, 42,3%), первый пик ВЭЖХ назвали 960\_D1, а второй пик - 960\_D2 (12,83 мг, 21,2%).

960\_D1:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц): 10,79 (с, 1H), 8,37-8,29 (м, 2H), 7,72-7,68 (м, 3H), 5,17-5,16 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 4,71-4,58 (м, 1H), 3,69-3,53 (м, 3H), 3,20-3,10 (м, 1H), 2,95-2,93 (м, 1H), 1,71-1,66 (м, 2H). ЖХМС: 451,1  $[\text{M}+1]$ .

960\_D2:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц): 10,82 (с, 1H), 8,38-8,32 (м, 2H), 7,75-7,69 (м, 3H), 5,39-5,38 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 4,48-4,67 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 3,71 (с, 1H), 3,35 (с, 2H), 3,23-3,20 (т,  $J=4,0$  Гц, 2H), 1,88-1,85 (м, 1H), 1,56-1,52 (м, 1H). ЖХМС: 451,1  $[\text{M}+1]$ .

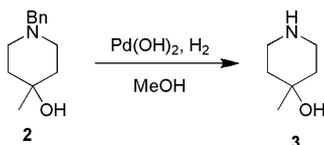
Специальные экспериментальные способы для получения соединения 1161/911.

2.1. Получение соединения 2



К  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  (3 M, 60 ммоль) в ТГФ (50 мл) медленно добавили раствор соединения 1 (10,0 г, 53 ммоль) в ТГФ (50 мл) при  $0-4^\circ\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь погасили раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (100 мл  $\times 3$ ). Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили колоночной хроматографией с получением заданного продукта (2,24 г, выход: 20,7%). ЖХМС: 206,0  $[\text{M}+1]$ .

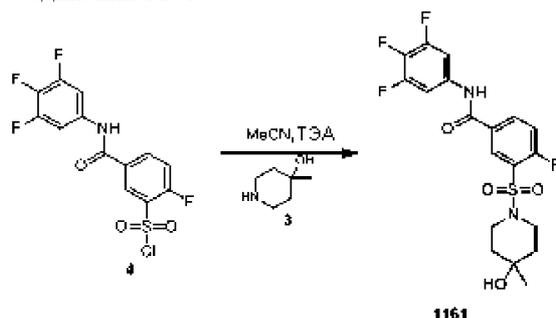
## 2.2. Получение соединения 3



К раствору соединения 2 (2,26 г, 11 ммоль) в MeOH (40 мл) добавили Pd(OH)<sub>2</sub> (350 мг) и перемешивали под давлением H<sub>2</sub> 50 psi в течение 72 ч. Смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали с получением заданного продукта (1,26 г, выход: 100%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): 2,85-2,91 (м, 2H), 2,70-2,76 (м, 2H), 2,47-2,51 (м, 4H), 1,18 (с, 3H).

## 2.3. Способ получения соединения 1161

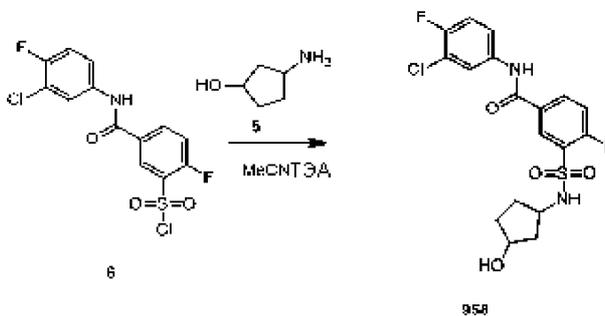


К раствору соединения 3 (350 мг, 3 ммоль) и соединения 4 (1,28 г, 3,5 ммоль) в MeCN (15 мл) добавили Et<sub>3</sub>N (2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь растворили в этилацетате (150 мл) и промыли насыщенным солевым раствором (70 мл ×2). Органический слой высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали *in vacuo* и очистили силикагелевой хроматографией с получением заданного продукта (652 мг, 48,7%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц): 8,43-8,41 (дд, J=6,5, 2,4 Гц, 1H), 8,27-8,25 (м, 1H), 7,65-7,60 (м, 2H), 7,55-7,50 (дд, J=9,8, 8,8 Гц, 1H), 3,60-3,57 (м, 2H), 3,04-2,97 (м, 2H), 1,68-1,63 (м, 4H), 1,22 (с, 3H).

ЖХМС: 447,0 [M+1].

## 2.4. Способ получения 911

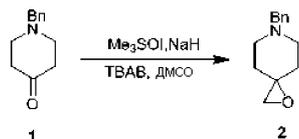


К раствору соединения 3 (335 мг, 2,9 ммоль) в MeCN (14 мл) добавили соединение 5 (1,22 г, 3,4 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (2 мл) при комнатной температуре и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавили этилацетатом (150 мл) и промыли насыщенным солевым раствором (70 мл ×2). Органический слой высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очистили силикагелевой хроматографией с получением заданного продукта (686 мг, 54,9%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц): 8,44-8,41 (дд, J=6,5, 2,1 Гц, 1H), 8,28-8,25 (м, 1H), 7,99-7,97 (дд, J=6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,65-7,62 (м, 1H), 7,54-7,50 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,29-7,24 (т, J=9,0 Гц, 1H), 3,60-3,57 (м, 2H), 3,04-2,98 (м, 2H), 1,72-1,65 (м, 4H), 1,22 (с, 3H). ЖХМС: 445,0 [M+1] 447,0 [M+3].

Экспериментальный способ получения соединения 916.

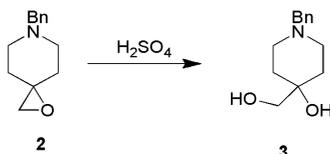
## 2.1. Получение соединения 2



К раствору Me<sub>3</sub>SOI (87,5 г, 396 ммоль) в ДМСО (400 мл) добавили NaH (17 г, 706 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к раствору добавили Bu<sub>4</sub>NBr (8,05 г, 26 ммоль), затем раствор соединения 1 (50,0 г, 265 ммоль) в ДМСО (200 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь медленно вылили в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали *in vacuo* с получением заданного продукта (50,5 г, 93%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,28-7,17 (м, 5H), 2,57-2,45 (м, 6H), 1,77-1,74 (м, 2H), 1,50-1,46 (м, 2H), 1,20-1,17 (м, 2H).

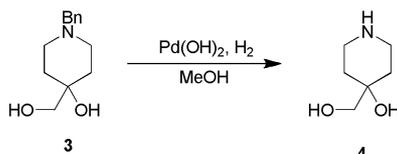
### 2.2. Получение соединения 3



Смесь соединения 2 (30,5 г, 150 ммоль) в  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (37,5 г, 380 ммоль, 0,2 М) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь нейтрализовали с помощью  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до pH 10 и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением заданного продукта (20,0 г, 58%).

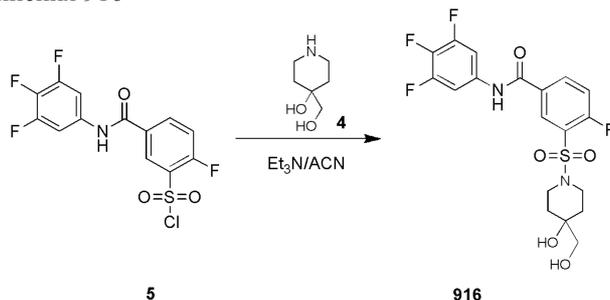
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm: 7,29-7,22 (м, 5H), 3,50 (с, 2H), 3,44 (с, 2H), 3,31-3,27 (м, 2H), 2,61-2,58 (м, 2H), 2,41-2,36 (м, 2H), 1,69-1,64 (м, 2H), 1,51-1,49 (м, 2H).

### 2.3. Получение соединения 4



К раствору соединения 3 (20 г, 90 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (800 мл) добавили сухой  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (2 г). Полученную смесь гидрогенировали под атмосферой  $\text{H}_2$  с давлением 15 psi в течение ночи. Катализатор отфильтровали, а фильтрат концентрировали с получением заданного продукта (12 г, 98%).

### 2.4. Получение соединения 916



К раствору соединения 5 (7,8 г, 21,2 ммоль) в  $\text{MeCN}$  (100 мл) добавили амин 4 (2,8 г, 21,2 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (4,3 г, 42,4 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили силикагелевой хроматографией, элюировали смесью ПЭ:этилацетата=от 3:1 до 1:2, с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества (6,2 г), которое очистили перекристаллизацией из этилацетата (30 мл) с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества (4,1 г, выход: 41%).

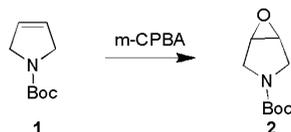
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ): 8,48-8,39 (м, 1H), 8,33-8,21 (м, 1H), 7,63-7,59 (м, 2H), 7,59-7,52 (м, 1H), 3,72-3,69 (м, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,03-2,94 (м, 2H), 1,78-1,67 (м, 2H), 1,63-1,60 (м, 2H).

ЖХМС: 463,1 [M+1].

Специальный экспериментальный способ для получения соединений 826/922.

Экспериментальные данные.

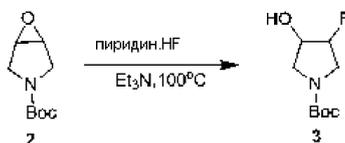
### 1.1. Получение соединения 2



К раствору соединения 1 (10 г, 0,06 моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) добавили *m*-CPBA (9,0 г, 0,66 моль) при комнатной температуре и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь погасили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , промыли  $\text{NaHCO}_3$  и концентрировали с получением соединения 2 (10 г, 90%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 3,73-3,75 (м, 2H), 3,59-3,60 (м, 2H), 3,20-3,25 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).

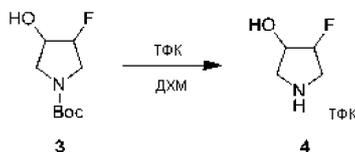
### 1.2. Получение соединения 3



К раствору соединения 2 (10,0 г, 0,054 моль) в  $\text{Et}_3\text{N}$  (60 мл) добавили  $\text{Ru HF}$  (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и нагревали смесь до  $80^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Затем смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавили  $\text{AcOEt}$ , промыли водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и насыщенным соевым раствором, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили колоночной хроматографией (ПЭ:этилацетат=4:1) с получением соединения 3 (4 г, 36%).

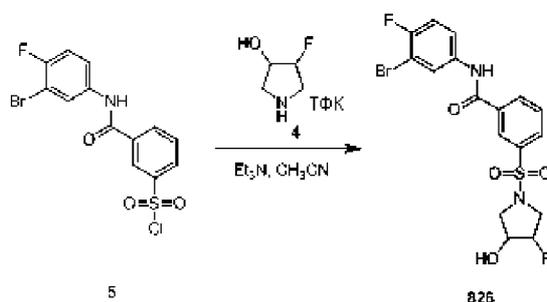
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 4,79-4,90 (м, 1H), 4,31-4,34 (м, 1H), 3,46-3,56 (м, 4H), 2,25 (с, 1H), 1,40 (с, 9H).

### 1.3. Получение соединения 4



К раствору соединения 3 (2 г, 0,01 моль) в безводном ДХМ (10 мл) добавили ТФК (10 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали с получением заданного продукта в виде соли ТФК, который использовали на следующей стадии (2,4 г).

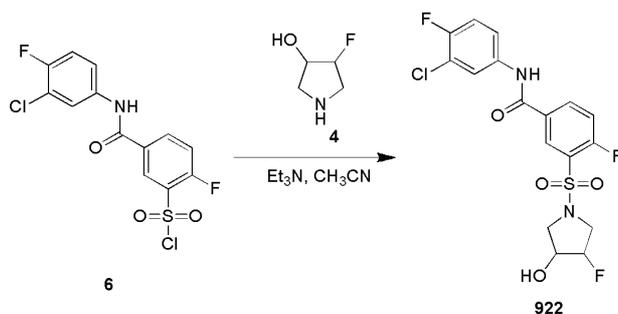
### 1.4. Получение 826



К раствору соединения 5 (900 мг, 2,3 ммоль) и соединения 4 (580 мг) в  $\text{MeCN}$  (50 мл) добавили  $\text{Et}_3\text{N}$  (690 мг, 6,9 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили силикагелевой хроматографией (ПЭ:этилацетат=3:1) с получением 826 в виде белого твердого вещества (0,6 г, 60%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ):  $\delta$  ppm: 8,40 (с, 1H), 8,21-8,23 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 8,06-8,13 (м, 2H), 7,69-8,06 (м, 2H), 4,77-4,88 (м, 1H), 4,23-4,25 (м, 1H), 3,43-3,66 (м, 3H), 3,32-3,33 (м, 1H).

### 1.5. Получение 922

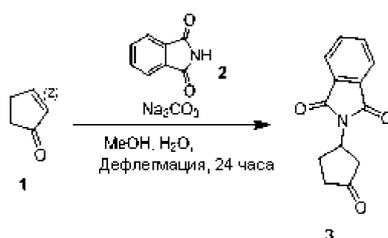


К раствору соединения 6 (900 мг, 2,47 ммоль) и соединения 4 (620 мг) в  $\text{MeCN}$  (50 мл) добавили  $\text{Et}_3\text{N}$  (750 мг, 7,41 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор разбавили  $\text{AcOEt}$ , промыли водой, высушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили силикагелевой хроматографией (ПЭ:этилацетат=3:1) с получением 922 в виде белого твердого вещества (0,6 г, 50%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  ppm: 8,40 (с, 1H), 10,68 (с, 1H), 8,39-8,42 (м, 2H), 8,03-8,05 (м, 1H), 7,68-7,70 (м, 1H), 7,43-7,48 (м, 1H), 5,61-5,62 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 4,87-5,01 (м, 1H), 4,20-4,22 (м, 1H), 3,57-3,65 (м, 2H), 3,48-3,49 (м, 1H), 3,45-3,47 (м, 1H). ЖХМС: 435,0  $[\text{M}+1]$ .

Специальный экспериментальный способ R для соединения 958.

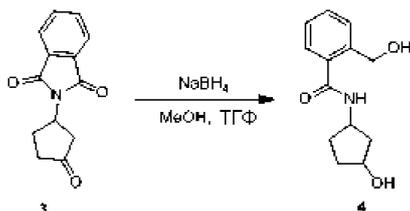
### 2.1. Получение соединения 2



К суспензии соединения 1 (6,5 г, 79 ммоль) и соединения 2 (10,2 г, 69 ммоль) в MeOH (100 мл) добавили водный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (6 мл, 2н., 12 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Твердое вещество собрали фильтрацией, промыли MeOH и высушили *in vacuo*, и использовали на следующей стадии (14 г, неочищенное).

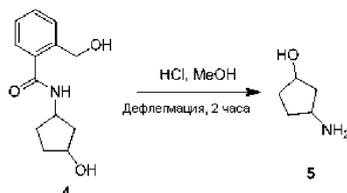
ЖХМС: 230,2 [M+1].

### 2.2. Получение соединения 4



К смеси соединения 3 (14 г, 61 ммоль) в MeOH/ТГФ (300 мл/50 мл) добавили  $\text{NaBH}_4$  (3,4 г, 90 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Медленно добавили 1н.  $\text{HCl}$ , чтобы погасить реакцию. Полученную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворили в воде и  $\text{EtOAc}$ . Водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (500 мл  $\times 2$ ). Объединенную органическую фазу концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили колоночной хроматографией с получением соединения 4 (8,0 г, 57%). ЖХМС: 236,1 [M+1].

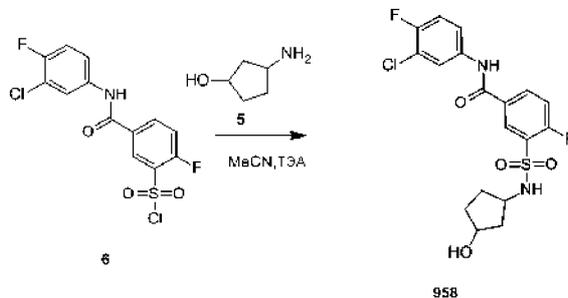
### 2.3. Получение соединения 5



К смеси соединения 4 (8,0 г, 34 ммоль) в MeOH (100 мл) добавили концентрированную  $\text{HCl}$  (10 мл) и нагревали с дефлегматором в течение 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворили в воде и промыли этилацетатом. Водную фазу концентрировали *in vacuo* с получением заданного продукта с солью  $\text{HCl}$  (2,8 г, 82%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 4,33 (шир. с, 1H), 3,66 (шир. с, 1H), 2,08-2,16 (м, 2H), 1,74-1,90 (м, 4H).

### 2.4. Получение 958



К раствору соединения 6 (626 мг, 1,72 ммоль) и соединения 5 (174 мг, 1,72 ммоль) в MeCN (7 мл) добавили  $\text{Et}_3\text{N}$  (260 мг, 2,58 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор концентрировали *in vacuo*. Органическую фазу концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очистили препаративной ВЭЖХ с получением заданного продукта (355 мг, 48%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{MeOD-d}_4$ , 400 МГц): 8,47-8,45 (м, 1H), 8,230-8,22 (м, 1H), 7,98-7,96 (м, 1H), 7,62-7,61 (м, 1H), 7,50-7,48 (м, 1H), 7,46-7,26 (м, 1H), 4,13-4,10 (м, 1H), 3,72-3,68 (м, 1H), 2,10-2,08 (м, 1H), 1,08-1,64 (м, 4H), 1,64-1,43 (м, 1H).

ЖХМС: 431,0 [M+1].

Пример.

Анализ сборки HBV.

Некоторые соединения настоящего изобретения анализировали с помощью анализа сборки HBV, как описано в настоящем документе. Анализ сборки выполняли в формате 96-луночного планшета. Реакции сборки выполняли в 50 мМ буфере Hepes, pH 7,5 и 150 мМ NaCl. Соединения предварительно инкубировали с белком капсидной сборки HBV в течение 15 мин, а реакции сборки инициировали добавлением NaCl. Реакцию продолжали в течение 1 ч при комнатной температуре. Анализы сборки в 96-луночном планшете постоянно имели факторы Z' более 0,7 и были надежными и воспроизводимыми как между отдельными планшетами, так и изо дня в день.

Для определения влияния на капсидную сборку, каждое исследуемое соединение сначала проверяли при 4 различных концентрациях: 10, 3, 1 и 0,3 мкМ, в двух экземплярах. Первоначальные совпадения представляли собой соединения, которые демонстрировали >50% активность в анализе сборки при 10 мкМ, а репрезентативная группа этих активных соединений представлена в табл. 2.

Таблица 2

Соединение	Активность	Соединение	Активность
065	+	078	+
079	+	119	+
121	+	126	+
129	+	148	+
191	+	208	+
242	+	258	+
282	+	318	+
332	+	349	+
366	+	407	+
419	+	451	+
462	+	478	+
501	+	541	+
553	+	595	+
610D2	+	646	+
659D2	+	677R	+

688	+	713D2	+
719D1	+	725D1	+
743D1	+	758	+
765	+	775	+
803	+	820D2	+
824D2	+	826	+
843	+	867D2	+
885	+	890	+
900	+	901	+
903	+	914	+
916	+	927	+
928	+	935	+
946D2	+	953	+
955D1	+	955D2	+
958	+	959	+
960D1	+	960D2	+
989D1	+	1042	+
1057	+	1087	+
1094S	+	1099	+
1106	+	1113	+
1114	+	1116	+
1129	+	1130	+
1134CT2	+	1135D1	+
1149	+	1153	+
1157	+	1161	+
1189	+	1283	+
1338	+	1339	+
1345	+	1374CT1	+
1374CT2	+	1378CT2	+
1379	+	1380	+
1404	+	1410	+
1413	+	1420	+

"Активность" представляет собой активность в анализе сборки HBV ("+" указывает >50% активность при 10 мкМ).

Пример.

Анализ дот-блоттинга.

Некоторые соединения, которые продемонстрировали активность в анализе сборки HBV, испытали на их активность и токсичность в клеточном анализе. В первом противовирусном анализе оценили способность соединений ингибировать репликацию HBV в HBV-продуцирующей клеточной линии гепатомы с помощью дот-блоттинга.

Конфлюэнтные монослои клеток HepG2-2.2.15 инкубировали с полной средой, содержащей различные концентрации исследуемого соединения. Через три дня культуральную среду заменили свежей средой, содержащей соответствующим образом разбавленное исследуемое соединение. Через шесть дней после первоначального введения исследуемого соединения собрали надосадочную жидкость клеточных культур и выполнили лизис клеток. Образцы нанесли на мембраны Nylos и иммобилизовали ДНК на мембране с помощью УФ-сшивания. После предварительной гибридизации добавили пробу HBV и выполнили гибридизацию в течение ночи. Мембраны нанесли на пленки Kodak; противовирусную активность рассчитали по снижению уровней ДНК HBV (EC<sub>50</sub>). EC<sub>50</sub> для противовирусной активности рассчитали по дозозависимым кривым активных соединений. Ход анализа в зависимости от времени контролировали с помощью стандартных соединений положительного контроля, ETV, BAY 41-4109 и NAP-1. Результаты представлены в табл. 3.

Цитотоксичность (CC<sub>50</sub>) измеряли в той же клеточной линии HepG2-2.2.15, используя анализ цитотоксичности на основе красителя CellTiter Blue, в соответствии с рекомендациями производителя (Promega). Все соединения в табл. 3 демонстрируют низкую токсичность при 5 мкМ.

Таблица 3

Соединение	Активность	Соединение	Активность
065	+	078	+
079	+	119	+
121	+	126	+
129	+	148	+
191	+	208	+
242	+	258	+
282	+	318	+
332	+	349	+
366	+	407	+
419	+	451	+
462	+	478	+
501	+	541	+
553	+	595	+
610D2	+	646	+
659D2	+	677R	+
688	+	713D2	+
719D1	+	725D1	+
743D1	+	758	+
765	+	775	+
803	+	820D2	+
826	+	843	+
867D2	+	885	+
890	+	900	+
901	+	903	+
914	+	916	+
927	+	928	+
935	+	946D2	+
953	+	955D1	+
955D2	+	958	+
959	+	960D1	+
960D2	+	989D1	+
1042	+	1057	+
1087	+	1094S	+
1099	+	1106	+
1113	+	1114	+
1116	+	1129	+
1130	+	1134CT2	+
1135D1	+	1149	+
1153	+	1157	+
1161	+	1189	+
1283	+	1338	+
1339	+	1345	+
1374CT1	+	1374CT2	+
1378CT2	+	1379	+
1380	+	1404	+
1410	+	1413	+
1420	+	824D2	+

"Активность" представляет собой активность в анализе дот-блоттинга ("+" указывает >50% активность при 10 мкМ).

Пример.

Предупреждение внедрения прегеномной РНК HBV (пгРНК).

Соединения настоящего изобретения испытали на их способность подавлять внеклеточное и внутриклеточное продуцирование ДНК HBV в двух различных моделях клеточных культур репликации HBV.

Выполнили анализ геля частиц, который обеспечивает возможность количественного определения внутриклеточных вирусных капсид, а также инкапсулированной прегеномной РНК и ДНК. Этот анализ основан на агарозном гелевом выделении вирусной капсиды из свободных субъединиц капсиды/сердцевины и вирусной пРНК и ДНК.

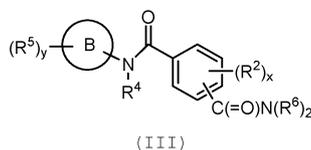
Этот анализ показал, что соединения настоящего изобретения предотвращают упаковку прегеномной РНК в вирусную капсиду без существенного воздействия на внутриклеточное содержание ядерных частиц. Этот эффект согласуется с биохимической активностью соединений настоящего изобретения, которые действуют как аллостерические эффекторы, нарушающие *in vitro* сборку, что приводит к образованию aberrантных, не функциональных частиц. Потенциальное противовирусное действие обусловлено тем, что для синтеза вирусной ДНК необходима инкапсуляция пРНК.

Описание всех и каждого патента, патентной заявки и публикации, цитируемой в настоящем документе, включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Несмотря на то что настоящее изобретение было описано со ссылкой на конкретные варианты реализации, понятно, что другие варианты реализации и вариации настоящего изобретения могут быть разработаны специалистами в данной области без отклонения от общей идеи и рамок настоящего изобретения. Приложенная формула изобретения предназначена для включения всех таких вариантов реализации и эквивалентных вариантов.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1. Соединение формулы (III)



или его фармацевтически приемлемые соли;

где кольцо В представляет собой фенил;

$R^2$  представляет собой OH;

$R^5$  представляет собой галоген;

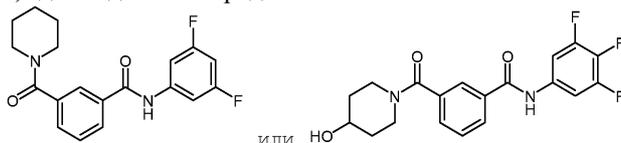
$R^4$  представляет собой H;

группы  $R^6$ , присоединенные к одному и тому же атому N, взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного 6-членного гетероциклоалкильного кольца, при этом указанное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено 0-5 заместителями, выбранными из  $R^2$ ;

x равно 0; и

y равно 2 или 3.

#### 2. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Фармацевтическая композиция для лечения вируса гепатита В (HBV), содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

4. Способ лечения инфекции вируса гепатита В (HBV) у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

5. Способ по п.4, дополнительно включающий введение указанному индивидууму по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из ингибитора полимеразы вируса гепатита В (HBV), интерферона, ингибитора проникновения вируса в клетку, ингибитора созревания вируса, НАР-1, ВАУ 41-4109, ингибитора обратной транскриптазы, TLR-агониста, (E)-N-(1-хлор-3-оксо-1-фенил-3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)бензамида и (E)-N-(1-бром-1-(2-метоксифенил)-3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)-4-нитробензамида и их комбинации.

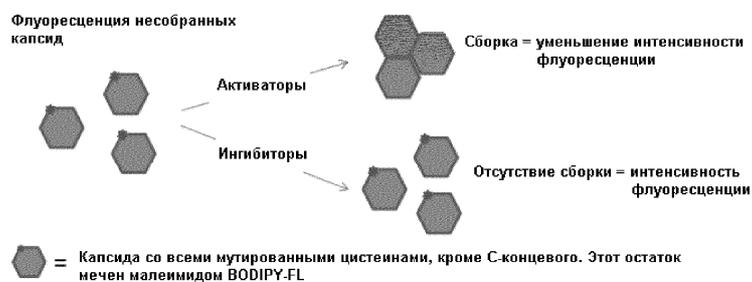
6. Способ по п.5, отличающийся тем, что ингибитор обратной транскриптазы представляет собой по меньшей мере один из зидовудина, диданозина, залцитабина, ddA, ставудина, ламивудина, абакавира, эмтрицитабина, энтекавира, априцитабина, атевиралпина, рибавирина, ацикловира, фамцикловира, валацикловира, ганцикловира, валганцикловира, тенофовира, адефовира, цидофовира, эфавиренца, невирапина, делавирдина или этравирина.

7. Способ по п.5, отличающийся тем, что агонист представляет собой агонист TLR-7 и выбран из

группы, состоящей из 9-бензил-8-гидрокси-2-(2-метоксиэтокси)аденина и метил[3-({[3-(6-амино-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигидро-9Н-пурин-9-ил)пропил][3-(4-морфолинил)пропил]амино}метил)фенил]-ацетата.

8. Способ по п.5, отличающийся тем, что указанное соединение и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент составляют в одну композицию.

9. Способ по п.5, отличающийся тем, что указанное соединение и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент вводят совместно.



Источник: Nature Protocols 2:490-498



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2