

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040263**

(13) **B1**

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

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2022.05.16
- (21) Номер заявки
202090662
- (22) Дата подачи заявки
2013.10.09
- (51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛО[3,2-d]ПИРИМИДИНА ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ В ЛЕЧЕНИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ, В КОТОРЫЕ ВОВЛЕЧЕНА МОДУЛЯЦИЯ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ TLR7 И/ИЛИ TLR8, И ДЛЯ ИНДУЦИРОВАНИЯ ИНТЕРФЕРОНА**

- (31) **12187994.4**
- (32) **2012.10.10**
- (33) **EP**
- (43) **2020.06.30**
- (62) **201590663; 2013.10.09**
- (56) **WO-A1-2009067081**
EP-A1-2133353
EP-A1-1970373

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД
ЮСИ (IE)**

(72) Изобретатель:
**Мак Гоуен Дэвид Крейг, Ласт
Стефан Жюльен (BE), Питерс Серж
Мария Алоисиус (NL), Эмбрехтс
Вернер, Йонкерс Тим Хьюго Мария,
Рабуассон Пьер Жан-Мари Бернар
(BE)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В.,
Веселицкий М.Б., Каксис Р.А.,
Белоусов Ю.В., Куликов А.В.,
Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,
Соколов Р.А. (RU)**

(57) Изобретение относится к применению производных пирроло[3,2-d]пиримидина, в частности в составе фармацевтических композиций, в лечении вирусных инфекций, в которые вовлечена модуляция толл-подобных рецепторов TLR7 и/или TLR8, и для дополнительного индуцирования интерферона.

040263
B1

040263
B1

Настоящее изобретение относится к производным пирроло[3,2-d]пиримидина, способам их получения, фармацевтическим композициям и их применению в лечении и/или терапии заболеваний.

Настоящее изобретение относится к применению производных пирроло-пиримидина, более конкретно к применению производных пирроло[3,2-d]пиримидина в лечении вирусных инфекций, иммунных или воспалительных нарушений, в которые вовлечена модуляция или агонизм толл-подобных рецепторов (TLR). Толл-подобные рецепторы представляют собой первичные трансмембранные белки, характеризующиеся внеклеточным лейцин-богатым доменом и цитоплазматическим расширением, которое содержит консервативную область. Врожденная иммунная система может распознавать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны посредством данных TLR, экспрессируемых на клеточной поверхности определенных типов иммунных клеток. При распознавании чужеродных патогенов активируется выработка цитокинов и повышается экспрессия костимулирующих молекул на фагоцитах. Это приводит к модуляции поведения Т-клеток.

Большинство видов млекопитающих имеют от десяти до пятнадцати типов толл-подобных рецепторов. В общей сложности у людей и мышей было идентифицировано тринадцать TLR (называемых просто TLR1-TLR13), и эквивалентные формы многих из них были обнаружены у других видов млекопитающих. Тем не менее, эквиваленты определенных TLR, обнаруженных у человека, не присутствуют у всех млекопитающих. Например, ген, кодирующий белок, аналогичный TLR10 человека, присутствует у мышей, но, по-видимому, в некоторый момент в прошлом он был поврежден ретровирусом. С другой стороны, у мышей экспрессируются TLR 11, 12 и 13, ни один из которых не представлен у человека. У других млекопитающих могут экспрессироваться TLR, которые не обнаружены у человека. Другие виды, не являющиеся млекопитающими, могут иметь TLR, отличные от таковых у млекопитающих, доказательством этому служит TLR14, обнаруженный у рыбы фугу. Это может осложнить процедуру использования экспериментальных животных в качестве моделей врожденного иммунитета человека.

Для обзора толл-подобных рецепторов см. следующие публикации в журналах: Hoffmann, J.A., Nature, 426, p. 33-38, 2003; Akira, S., Takeda, K., and Kaisho, T., Annual Rev. Immunology, 21, p. 335-376, 2003; Ulevitch, R. J., Nature Reviews: Immunology, 4, p. 512-520, 2004.

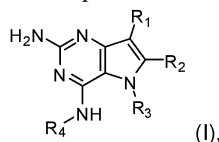
Ранее были описаны соединения, проявляющие активность в отношении толл-подобных рецепторов, такие как гетероциклические производные в WO 2000006577, производные аденина в WO 98/01448 и WO 99/28321, а также пиримидины в WO 2009/067081.

При лечении определенных вирусных инфекций могут использоваться постоянные инъекции интерферона (IFN-альфа), как в случае с вирусом гепатита С (HCV), (Fried et al. Peginterferon-alfa plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection, N Engl J Med 2002; 347: 975-82). Низкомолекулярные индукторы IFN, доступные для перорального применения, предлагают потенциальные преимущества в виде сниженной иммуногенности и удобства введения. Таким образом, новые индукторы IFN представляют собой потенциально эффективный новый класс лекарственных средств для лечения вирусных инфекций. Пример низкомолекулярного индуктора IFN, обладающего противовирусным эффектом, см. в литературном источнике De Clercq, E.; Descamps, J.; De Somer, P. Science 1978, 200, 563-565.

Интерферон альфа также вводят пациентам в комбинации с другими лекарственными средствами при лечении определенных типов рака (Eur. J. Cancer (46) p. 2849-57 и Cancer Res. 1992 (52) p. 1056). Агонисты TLR7/8 также представляют интерес как вакцинные адъюванты благодаря своей способности индуцировать ярко выраженный Th1-ответ (Hum. Vaccines, 2009(5), 381-394).

Тем не менее, существует острая потребность в новых модуляторах толл-подобных рецепторов, обладающих предпочтительной селективностью, а также улучшенным профилем безопасности по сравнению с соединениями из известного уровня техники.

В соответствии с настоящим изобретением представлено применение соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли в лечении вирусных инфекций, в которые вовлечена модуляция толл-подобных рецепторов TLR7 и/или TLR8, где

R₁ представляет собой H, фтор или метил;

R₂ представляет собой H, галоген или C₁₋₃алкил;

R₃ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный арилом, где указанный арил необязательно дополнительно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, включающей арилокси, галоген, арил, C₁₋₆алкил, CO₂H, сложный эфир карбоновой кислоты, -CONH₂, -CN и C₁₋₆алкокси; или

R₃ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₂₋₆алкенилом, C₃₋₇циклоалкилом или C₃₋₇гетероциклоалкилом; или

R₃ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₁₋₆алкокси, где указанный алкокси необязательно дополнительно замещен арилом; и

R₄ представляет собой C₁₋₈алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, арила и C₃₋₇циклоалкила, где указанные арил и C₃₋₇циклоалкил необязательно замещены C₁₋₆алкилом;

где арил означает ароматическую кольцевую структуру, содержащую 5, 6 или 7 кольцевых атомов, необязательно содержащую один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, где указанная ароматическая кольцевая структура может быть конденсирована с другим арильным кольцом с образованием бициклической структуры;

а также при условии, что исключен 2-амино-4-(N-бутиламино)-5-(альфаметилбензил)пирроло[3,2-d]пиримидин.

Предпочтительными соединениями являются соединения формулы (I), где R₃ представляет собой метильную группу, необязательно замещенную арилом, R₁, R₂ и R₄ являются такими, как описано выше.

Во втором варианте осуществления представлены соединения формулы (I), где R₃ и R₄ представляют собой C₁₋₃алкил, замещенный необязательно замещенным арилом, как описано выше.

В дополнительных вариантах осуществления представлены те соединения формулы (I), где R₁ представляет собой фтор и R₂ представляет собой водород а R₃ и R₄ являются такими, как описано выше.

Другими предпочтительными вариантами осуществления являются те соединения формулы (I), где R₃ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный арилом, который необязательно дополнительно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, включающей арилокси, галоген, арил, C₁₋₆алкил, -CN и C₁₋₆алкокси; или

R₃ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₂₋₆алкенилом, C₃₋₇циклоалкилом или C₃₋₇гетероциклоалкилом; или

R₃ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₁₋₆алкокси, который необязательно дополнительно замещен арилом.

Соединения, перечисленные в табл. 1 и 2, имеющие следующие номера: 89, 94, 101, 144, 154, 156, 175, 192, 209, 213 и 215, представляют особый интерес в связи с их свойствами согласно настоящему изобретению, раскрываемому в данном документе.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемая соль обладают активностью как фармацевтические препараты, в частности, как модуляторы активности толл-подобного рецептора (в особенности, TLR7 и/или TLR8).

Кроме того, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, в соответствии с настоящим изобретением или фармацевтическую композицию, содержащую указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно применять в качестве лекарственного препарата.

Другой аспект настоящего изобретения состоит в том, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль либо указанную фармацевтическую композицию, содержащую указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно, соответственно, применять в лечении какого-либо нарушения, в которое вовлечена модуляция TLR7 и/или TLR8.

Термин "алкил" относится к насыщенному алифатическому углеводороду с неразветвленной цепью или разветвленной цепью, содержащему определенное количество атомов углерода.

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром или йоду.

Термин "алкенил" относится к алкилу, определяемому выше и содержащему по меньшей мере два атома углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь.

Термин "циклоалкил" относится к карбоциклическому кольцу, содержащему определенное количество атомов углерода.

Термин "алкокси" относится к алкильной группе (цепи из атомов углерода и водорода), связанной одинарной связью с кислородом, как, например, метоксигруппа или этоксигруппа.

Термин "арил" означает ароматическую кольцевую структуру, необязательно содержащую один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, в частности, из N и O. Указанная ароматическая кольцевая структура может содержать 5, 6 или 7 кольцевых атомов. В частности, указанная ароматическая кольцевая структура может содержать 5 или 6 кольцевых атомов. Указанная ароматическая кольцевая структура также может быть конденсирована с другим арильным кольцом с образованием бициклической структуры (примеры включают без ограничения хинолин, изохинолин, хиназолин, бензоксазол).

Термин "арилокси" относится к ароматической кольцевой структуре. Указанная ароматическая группа связана одинарной связью с кислородом (например, фенокси).

Термин "алкен" относится к ненасыщенной углеводородной цепи, содержащей определенное количество атомов углерода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь.

Термин "гетероцикл" относится к молекулам, которые являются насыщенными или частично насыщенными и включают тетрагидрофуран, диоксан или другие циклические простые эфиры. Гетероциклы, содержащие азот, включают, например, азетидин, морфолин, пиперидин, пиперазин, пирролидин и т.п. Другие гетероциклы включают, например, тиоморфолин, диоксолин и циклические сульфоны.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) включают их соли присоединения кислоты и основные соли. Подходящие соли присоединения кислоты образуются из кислот, которые обра-

зуют нетоксичные соли. Подходящие основные соли образуются из оснований, которые образуют нетоксичные соли.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде кристаллических или аморфных продуктов. Они могут быть получены, например, в виде твердой прессованной массы, порошков или пленок посредством таких способов, как осаждение, кристаллизация, лиофильная сушка, сушка распылением или сушка выпариванием. Их можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами. Как правило, их будут вводить в виде состава в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями. Термин "наполнитель" используется в данном документе для описания любого ингредиента, отличного от соединения (соединений) по настоящему изобретению. Выбор наполнителя в большей степени зависит от таких факторов, как конкретный способ введения, влияние наполнителя на растворимость и стабильность и природа лекарственной формы.

Соединения по настоящему изобретению или любая их подгруппа могут быть составлены в различные фармацевтические формы для целей введения. В качестве подходящих композиций могут быть упомянуты все композиции, обычно используемые для системного введения лекарственных средств. Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество конкретного соединения, необязательно в форме соли присоединения, в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, требуемого для введения. Данные фармацевтические композиции предпочтительно представлены в виде единичной лекарственной формы, подходящей, например, для перорального, ректального или чрескожного введения. Например, при получении композиций в виде пероральной лекарственной формы можно использовать любую общепринятую фармацевтическую среду, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря простоте их введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные пероральные формы единиц дозирования, в случае которых, разумеется, применяют твердые фармацевтические носители. Также включены препараты в твердой форме, которые могут быть преобразованы непосредственно перед применением в препараты в жидких формах. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно включает средство, повышающее проницаемость, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают значительного вредного воздействия на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение в кожу и/или могут быть полезными при получении необходимых композиций. Данные композиции можно вводить различными путями, например, в форме трансдермального пластыря, в форме точечного нанесения, в форме мази. Соединения по настоящему изобретению можно также вводить посредством ингаляции или инсуффляции с помощью способов и составов, применяемых в данной области для введения таким путем. Таким образом, в основном соединения по настоящему изобретению можно вводить в легкие в форме раствора, суспензии или сухого порошка.

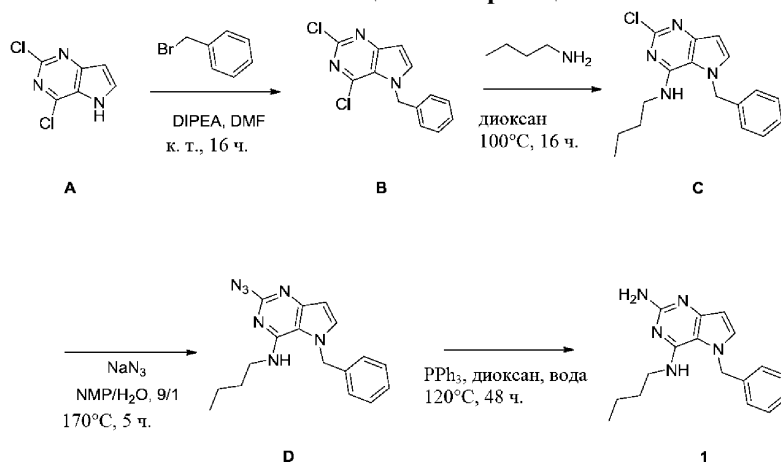
Особенно предпочтительно составление вышеуказанных фармацевтических композиций в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, используемая в данном документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве однократных доз, при этом каждая единица содержит предварительно установленное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (включая делимые таблетки или покрытые оболочкой таблетки), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, пластинки, суппозитории, инъекционные растворы или суспензии и т.п., а также их отдельные множества.

Специалисты в области лечения инфекционных заболеваний смогут определить эффективное количество, исходя из результатов тестов, представленных далее в данном документе. В целом предполагается, что эффективное суточное количество будет составлять от 0,01 до 50 мг/кг массы тела, более предпочтительно от 0,1 до 10 мг/кг массы тела. Может быть целесообразным введение необходимой дозы в виде двух, трех, четырех или более частей дозы с соответствующими интервалами в течение суток. Указанные части дозы могут быть составлены в виде единичных лекарственных форм, например, содержащих от 1 до 1000 мг и, в частности, от 5 до 200 мг активного ингредиента на единичную лекарственную форму.

Точная дозировка и частота введения зависят от конкретного используемого соединения формулы (I), конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, возраста, веса и общего физического состояния конкретного пациента, а также другой лекарственной терапии, которую может получать индивидуум, что хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что эффективное количество может быть уменьшено или увеличено в зависимости от реакции

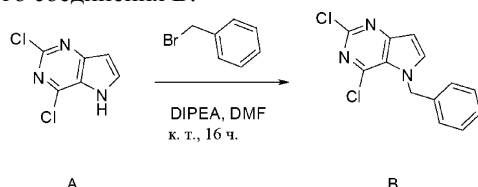
подвергаемого лечению субъекта и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединения по настоящему изобретению. Таким образом, вышеупомянутые диапазоны эффективного количества являются только рекомендациями и не предназначены для ограничения в той или иной мере объема или применения настоящего изобретения.

Экспериментальная часть Схема 1. Общая схема реакции



Соединения типа А на схеме 1 могут быть алкилированы с помощью бромистых бензилов с использованием полярного апротонного растворителя, например, DMF. Для реакции галоидных алкилов с промежуточным соединением А требуется более сильное основание (например, карбонат цезия) и, вероятно, более длительное время реакции и/или более высокая температура. Для замещения хлора амином в промежуточном соединении В с образованием соединений типа С может потребоваться дополнительное нагревание или увеличение времени реакции, как наблюдается с аминоспиртами (получение аминоспиртов см. в WO 2009067081 и WO 2008147697). Замещение хлора амином в промежуточном соединении В также может осуществляться при комнатной температуре в полярном растворителе (например, DMF или ацетонитриле). Для обеспечения реакции получения С из В можно использовать ряд оснований, включая без ограничений следующие: триэтиламин, диизопропиламин, карбонат цезия, карбонат калия или гидрид натрия. Восстановление азидогруппы в соединениях, представленных промежуточным соединением D выше, может также осуществляться над Pd/C в атмосфере водорода. Промежуточные соединения В, С и D, содержащие фтор, могут быть замещены в соответствии с теми же протоколами, что и незамещенные аналоги, таким образом, описанные схемы реакций применимы к обоим типам соединений.

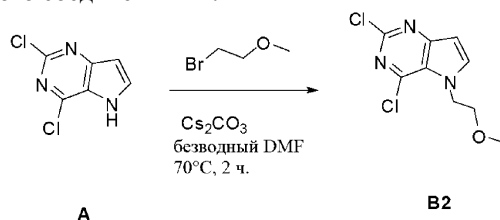
Получение промежуточного соединения В.



В 50-мл сосуд помещали 2,4-дихлор-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин [CAS 63200-54-4] (1 г, 5,319 ммоль), DMF (10 мл), DIPEA (2,75 мл, 16 ммоль) и бромистый бензил (0,7 мл, 5,85 ммоль). Сосуд герметично закрывали и встряхивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/этилацетат. Наиболее подходящие фракции объединяли и растворители удаляли при пониженном давлении с получением В.

LC-MS (M+H) масса/заряд=278.

Получение промежуточного соединения В2.

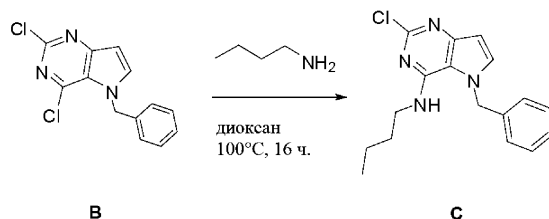


В 50-мл сосуд, оснащенный магнитной мешалкой, помещали А (50 мг, 0,27 ммоль), безводный DMF (1 мл), карбонат цезия (0,259 г, 0,8 ммоль), а затем 2-бромэтилметильный эфир (0,03 мл, 0,29 ммоль). Колбу герметизировали и обеспечивали перемешивание реакционной смеси при 70°C в течение 2 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/этилацетат. Наиболее подходящие фракции объединяли и растворители удаляли при пониженном давлении с получением В2.

LC-MS (M+H) масса/заряд=246.

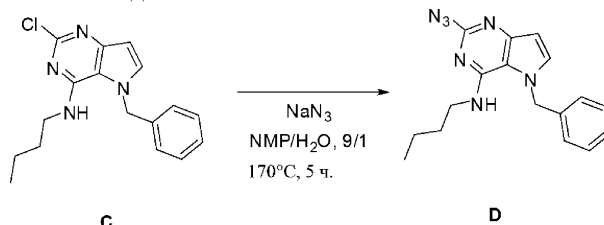
Получение промежуточного соединения С.



В 50-мл круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, помещали В (1,4 г, 5,03 ммоль), н-бутиламин (0,59 мл, 6,04 ммоль) и 1,4-диоксан (5 мл). Колбу оснащали обратным холодильником и обеспечивали нагревание с перемешиванием при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/этилацетат. Наиболее подходящие фракции объединяли и растворители удаляли при пониженном давлении с получением С.

LC-MS (M+H) масса/заряд=315.

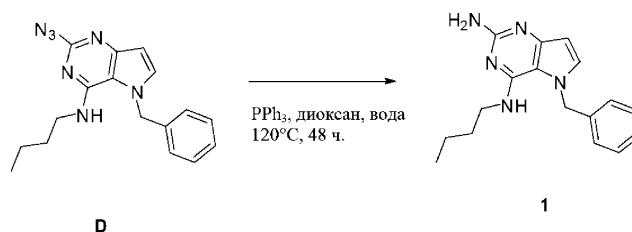
Получение промежуточного соединения D.



В стеклянный сосуд, оснащенный магнитной мешалкой, помещали С (1 г, 3,18 ммоль), азид натрия (0,62 г, 9,53 ммоль) и NMP:вода (9:1, 4 мл). Стеклянный сосуд герметично закрывали и смесь нагревали до 170°C с перемешиванием в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (5×15 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворители фильтрата удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептан/этилацетат. Наиболее подходящие фракции объединяли и растворители удаляли при пониженном давлении с получением D.

LC-MS (M+H) масса/заряд=322.

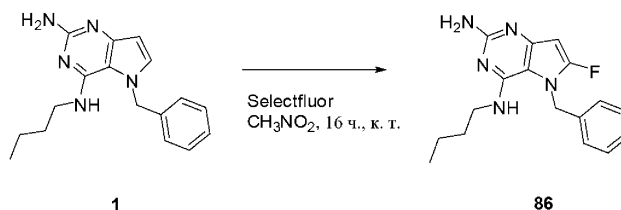
Получение 1.



В стеклянный сосуд, оснащенный магнитной мешалкой, помещали D (100 мг, 0,311 ммоль), 1,4-диоксан (4 мл), воду (1 мл) и трифенилфосфин (245 мг, 0,93 ммоль). Стеклянный сосуд герметично закрывали и смесь нагревали до 120°C с перемешиванием в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента дихлорметан/10% метанола в дихлорметане. Наиболее подходящие фракции объединяли и растворители удаляли при пониженном давлении с получением 1.

LC-MS (M+H) масса/заряд=296.

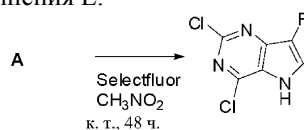
Получение 86.



В стеклянный сосуд, оснащенный магнитной мешалкой, помещали 1 (110 мг, 0,372 ммоль), нитрометан (1,5 мл) и Selectfluor (198 мг, 0,56 ммоль).

Стекланный сосуд герметично закрывали и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии. Наиболее подходящие фракции объединяли и растворители удаляли при пониженном давлении с получением 86.

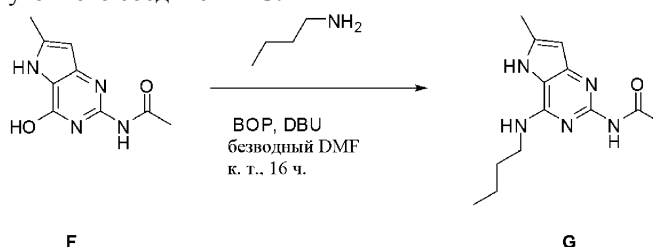
Получение промежуточного соединения E.



В стекланный сосуд, оснащенный магнитной мешалкой, помещали A (600 мг, 3,19 ммоль), нитрометан (10 мл) и Selectfluor (5,67 г, 16 ммоль). Стекланный сосуд герметично закрывали и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. NaHCO_3 (насыщ. водн., 10 мл) добавляли и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом магния, твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворитель фильтрата удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного E, используемого без дополнительной очистки на следующей стадии.

LC-MS (M+H) масса/заряд=206.

Получение промежуточного соединения G.



Этап 1.

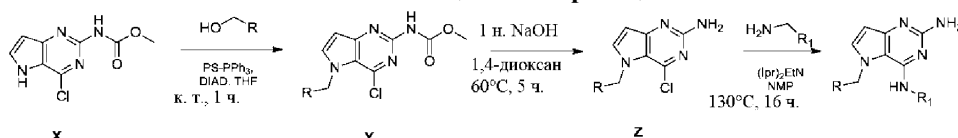
Промежуточное соединение F получали в соответствии со способом, используемым для получения соединения 9 на схеме 3 на с. 44 в WO 201006025. За исключением того, что использовали ацетильную группу вместо триметилацетильной группы.

Этап 2. Получение промежуточного соединения G.

В 50-мл стекланный сосуд, оснащенный магнитной мешалкой, помещали F (200 мг, 0,97 ммоль), безводный DMF (5 мл), DBU (0,435 мл, 2,91 ммоль) и BOP (536 мг, 1,2 ммоль). Реакционная смесь становилась раствором после перемешивания в течение нескольких минут, затем добавляли н-бутиламин (0,48 мл, 4,85 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии.

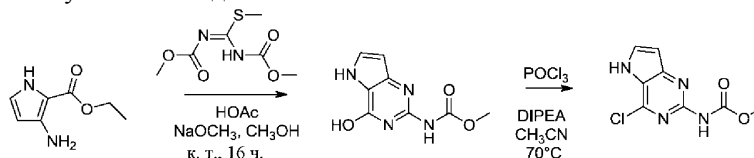
LC-MS (M+H) масса/заряд=262.

Схема 2. Общая схема реакции



Общая процедура. Соединения типа X на схеме 2 могут быть функционализированы с помощью спиртов с использованием условий реакции Мицунобу в полярном апротонном растворителе, например, THF. Расщепление метилкарбамата осуществляли при основных условиях в 1,4-диоксане с образованием промежуточного соединения Z. Осуществляли замещение хлора амином и основанием в промежуточном соединении Z (например, NaNH) в полярном растворителе (например, NMP) с образованием соединений формулы (I).

Получение промежуточного соединения X.

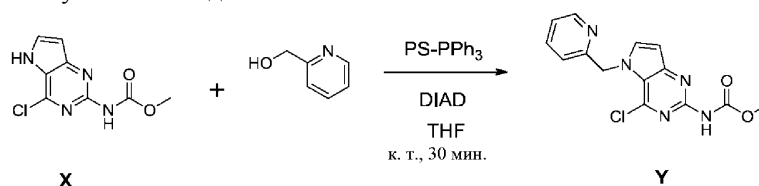


Разделяли 3-амино-2-этоксикарбонилпиррола гидрохлорид (25,8 г, 135,3 ммоль) между дихлорметаном и насыщ. NaHCO_3 , сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток растворяли в метаноле (500 мл) вместе с 1,3-бис(метоксикарбонил)-2-метил-2-тиопсевдомочевинной (32,1 г, 156 ммоль) и уксусной кислотой (39 мл, 677 ммоль) и перемешивали 1 ч при комнатной температуре.

Появлялся осадок и перемешивание продолжали в течение ночи. Добавляли метилат натрия (73,1 г, 1353 ммоль). Наблюдали экзотермический эффект и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Доводили pH реакционной смеси до 5 посредством добавления уксусной кислоты и осадок отфильтровывали, растирали с водой (2×350 мл), ацетонитрилом (1×350 мл) и диизопропиловым эфиром (1×350 мл). Полученный метил-N-(4-гидрокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)карбамат сушили в печи.

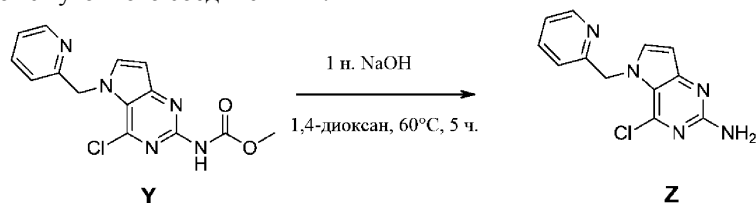
Метил-N-(4-гидрокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)карбамат (25 г, 120 ммоль) вносили в ацетонитрил (350 мл) в 500-мл колбе с несколькими горлышками при комнатной температуре. Добавляли POCl_3 (22,1 мл, 238,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 70°C при перемешивании верхнеприводной механической мешалкой (300 грм). С помощью шприцевого насоса добавляли по каплям основание Хунига (41,4 мл, 240,2 ммоль) при скорости потока 0,2 мл/мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в перемешанный раствор ацетата натрия (78,8 г, 961 ммоль) в воде (500 мл) при 45°C. Органические вещества выпаривали и оставшуюся жидкость перемешивали и охлаждали в ледяной бане. Образовавшееся твердое вещество выделяли посредством фильтрации, промывали ацетонитрилом и растирали с диизопропиловым эфиром с получением промежуточного соединения X в виде твердого вещества, которое сушили в вакууме.

Получение промежуточного соединения Y.

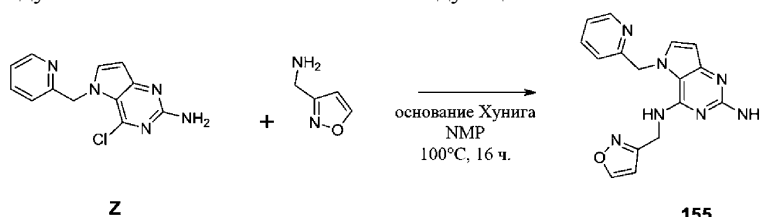


К суспензии промежуточного соединения X (5 г, 22 ммоль), 2-пиридинметанола (2,6 мл, 26,5 ммоль) и трифенилфосфина, связанного с полистиролом, (18,4 г, 55,2 ммоль) в безводном THF (153 мл) добавляли DIAD (6,9 мл, 33 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента дихлорметан:метанол с градиентом от 100:0 до 90:10. Фракции продукта собирали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт перекристаллизовывали в ацетонитриле, выделяли посредством фильтрации и сушили в вакууме с получением Y в виде белого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения Z.



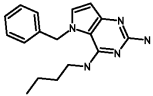
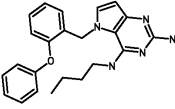
Y (4,5 г, 14,2 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (68 мл) в 100-мл круглодонной колбе и добавляли 1н. NaOH (34 мл). Смесь нагревали до 60°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водой и осадок выделяли посредством фильтрации и сушили с получением Z. Продукт использовали как таковой в следующем этапе.

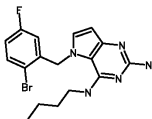
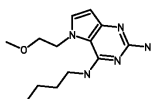
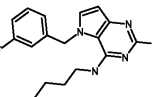


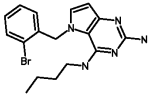
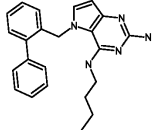
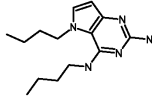
Z (175 мг, 0,67 ммоль), изоксазол-3-ил-метиламина гидрохлорид (136 мг, 1,0 ммоль) и диизопропиламин (173 мг, 1,3 ммоль) растворяли в NMP (2,4 мл) в 7 мл стеклянном сосуде. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч, затем охлаждали и концентрировали *in vacuo*. Ее очищали с помощью препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP Vydac Denali C18 - 10 мкм, 200 г, 5 см), подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4OAc в воде, метанол, желательные фракции собирали и концентрировали *in vacuo*. Продукт растирали в ацетонитриле, выделяли посредством фильтрации и сушили в вакууме с получением 155 в виде белого твердого вещества.

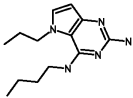
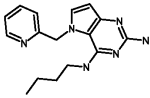
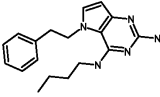
Таблица 1

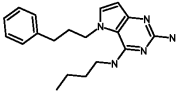
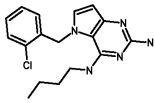
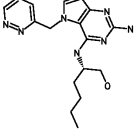
Соединения формулы (I) и соответствующие данные анализа (соединения получали в соответствии со способами, описанными в экспериментальной части. *R означает чистый энантиомер с неизвестной конфигурацией, изображенный в R-конфигурации. *R означает чистый энантиомер с неизвестной конфигурацией, изображенный в S-конфигурации)

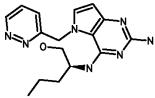
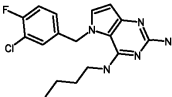
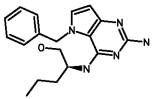
№	Структура	¹ H ЯМР	Способ LC, Rt (минуты)	Полученное с помощью LC-MS значение массы
1		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,77 (t, J=7,3 Гц, 3 H), 0,98 - 1,11 (m, 2 H), 1,33 (dt, J=14,5, 7,2 Гц, 2 H), 3,25 - 3,30 (m, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 5,48 (s, 6 2 H), 5,75 (t, J=5,5 Гц, 1 H), 5,98 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 6,97 (d, J=7,0 Гц, 2 H), 7,19 - 7,35 (m, 4 H)	B, 0,88	296
2		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,76 (t, J=7,2 Гц, 3 H), 1,07 (dq, J=14,9, 7,3 Гц, 2 H), 1,23 - 1,35 (m, 2 H), 3,31 (td, J=6,8, 5,6 Гц, 2 H), 4,90 (t, J=4,9 Гц, 1 H), 5,12 (br. s., 2 H), 5,31 (s, 2 H), 6,21 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 6,71 - 6,79 (m, 1 H), 6,86 - 6,94 (m, 3 H), 6,97 - 7,05 (m, 2 H), 7,06 - 7,14 (m, 1 H), 7,20 - 7,27 (m, 1 H), 7,27 - 7,36 (m, 2 H)	A, 2,82	388

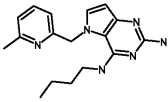
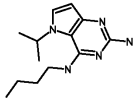
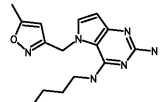
3		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,75 (t, $J=7,3$ Гц, 3 H), 0,96 - 1,09 (m, 2 H), 1,28 - 1,41 (m, 2 H), 3,25 - 3,33 (m, 2 H), 5,55 (s, 4 H), 5,85 (dd, $J=9,7$, 2,6 Гц, 1 H), 5,98 (t, $J=5,0$ Гц, 1 H), 6,08 (d, $J=3,0$ Гц, 1 H), 7,11 (td, $J=8,5$, 3,1 Гц, 1 H), 7,30 (d, $J=3,0$ Гц, 1 H), 7,70 (dd, $J=8,8$, 5,3 Гц, 1 H)	A, 2,49	393
4		^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,91 (t, $J=7,2$ Гц, 3 H), 1,30 - 1,44 (m, 2 H), 1,49 - 1,61 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,43 (td, $J=7,1$, 5,3 Гц, 2 H), 3,69 - 3,77 (m, 2 H), 4,20 - 4,29 (m, 2 H), 5,73 (br. s., 1 H), 6,20 (d, $J=3,0$ Гц, 1 H), 6,86 (d, $J=3,2$ Гц, 1 H), 7,11 (br. s., 1 H)	A, 1,95	264
5		^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,74 (t, $J=7,2$ Гц, 3 H), 0,90 - 1,07 (m, 2 H), 1,11 - 1,17 (m, 2 H), 3,18 - 3,28 (m, 2 H), 4,40 (br. s., 1 H), 4,94 (br. s., 2 H), 5,30 (s, 2 H), 6,23 (d, $J=3,0$ Гц, 1 H), 6,70 (d, $J=8,8$ Гц, 1 H), 6,79 (d, $J=7,7$ Гц, 1 H), 6,94 - 7,03 (m, 2 H), 7,30 (td, $J=8,0$, 5,8 Гц, 1 H)	A, 2,29	314

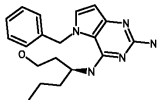
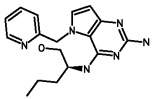
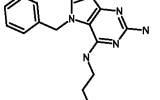
6		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,72 (t, <i>J</i> =7,2 Гц, 3 H), 0,88 - 1,03 (m, 2 H), 1,14 - 1,27 (m, 2 H), 3,24 (td, <i>J</i> =6,7, 5,3 Гц, 2 H), 4,29 (br. s., 1 H), 4,89 (br. s., 2 H), 5,33 (s, 2 H), 6,24 (d, <i>J</i> =3,0 Гц, 1 H), 6,46 - 6,53 (m, 1 H), 6,99 (d, <i>J</i> =3,0 Гц, 1 H), 7,10 - 7,22 (m, 2 H), 7,55 - 7,60 (m, 1 H)	A, 2,47	375
7		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,74 (t, <i>J</i> =7,2 Гц, 3 H), 0,86 - 1,01 (m, 2 H), 1,06 - 1,18 (m, 2 H), 3,12 - 3,22 (m, 2 H), 4,31 (t, <i>J</i> =5,0 Гц, 1 H), 5,18 (br. s., 2 H), 5,19 - 5,24 (m, 2 H), 6,20 (d, <i>J</i> =3,0 Гц, 1 H), 6,71 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 1 H), 6,96 (d, <i>J</i> =3,0 Гц, 1 H), 7,21 - 7,47 (m, 8 H)	A, 2,78	372
8		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,84 (t, <i>J</i> =7,4 Гц, 3 H), 0,93 (t, <i>J</i> =7,3 Гц, 3 H), 1,06 - 1,27 (m, 2 H), 1,27 - 1,44 (m, 2 H), 1,50 - 1,66 (m, 4 H), 3,44 - 3,54 (m, 2 H), 4,28 (t, <i>J</i> =6,9 Гц, 2 H), 5,99 (d, <i>J</i> =2,9 Гц, 1 H), 6,17 (br. s., 2 H), 6,79 (br. s., 1 H), 7,28 (d, <i>J</i> =2,9 Гц, 1 H)	A, 2,28	262

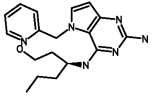
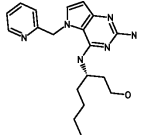
9		^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,86 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 0,91 (t, J=7,3 Гц, 3 H), 1,36 (dq, J=15,0, 7,4 Гц, 2 H), 1,52 - 1,65 (m, 2 H), 1,76 (sxt, J=7,3 Гц, 2 H), 3,52 (td, J=7,1, 5,6 Гц, 2 H), 4,07 (t, J=7,1 Гц, 2 H), 5,17 - 5,30 (m, 1 H), 5,52 (br. s., 2 H), 6,09 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 6,88 (d, J=3,0 Гц, 1 H)	A, 2,06	248
10		^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,92 (t, J=7,3 Гц, 3 H), 1,38 (dq, J=15,0, 7,3 Гц, 2 H), 1,56 - 1,68 (m, 2 H), 3,49 (td, J=7,1, 5,1 Гц, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 5,78 (br. s., 2 H), 6,18 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 7,06 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 7,34 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 7,74 (td, J=7,7, 1,7 Гц, 1 H), 8,48 (d, J=4,4 Гц, 1 H), 8,58 (br. s., 1 H)	A, 2,14	297
11		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,94 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 1,39 (dq, J=14,9, 7,4 Гц, 2 H), 1,63 (quin, J=7,3 Гц, 2 H), 2,90 (t, J=7,1 Гц, 2 H), 3,46 - 3,55 (m, 2 H), 4,55 (t, J=7,1 Гц, 2 H), 5,94 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 6,33 (br. s., 2 H), 6,97 (br. s., 1 H), 7,02 - 7,12 (m, 3 H), 7,16 - 7,29 (m, 3 H)	A, 2,42	310

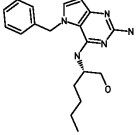
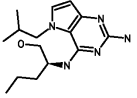
12		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,90 (t, J=7,3 Гц, 3 H), 1,34 (dq, J=14,9, 7,3 Гц, 2 H), 1,57 (quin, J=7,3 Гц, 2 H), 1,91 (quin, J=7,5 Гц, 2 H), 2,41 - 2,48 (m, 2 H), 3,41 - 3,49 (m, 2 H), 4,29 (t, J=7,0 Гц, 2 H), 5,57 (s, 2 H), 5,94 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 6,32 (t, J=5,4 Гц, 1 H), 7,10 - 7,22 (m, 4 H), 7,22 - 7,31 (m, 2 H)	A, 2,6	324
13		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,81 (t, J=7,2 Гц, 3 H), 1,06 (dq, J=14,9, 7,3 Гц, 2 H), 1,22 - 1,35 (m, 2 H), 3,32 (td, J=6,7, 5,4 Гц, 2 H), 4,20 (br. s., 1 H), 4,51 (br. s., 2 H), 5,44 (s, 2 H), 6,31 (d, J=3,2 Гц, 1 H), 6,63 (d, J=7,4 Гц, 1 H), 7,07 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 1 H), 7,29 - 7,34 (m, 1 H), 7,47 (dd, J=8,0, 1,2 Гц, 1 H)	A, 2,47	330
14		¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) ppm 0,89 (t, J=6,9 Гц, 3 H), 1,20 - 1,27 (m, 1 H), 1,28 - 1,41 (m, 4 H), 1,64 (q, J=7,0 Гц, 2 H), 3,61 (dd, J=11,2, 6,9 Гц, 1 H), 3,77 (dd, J=11,0, 2,8 Гц, 1 H), 4,24 (td, J=6,9, 2,8 Гц, 1 H), 4,57 (br. s., 2 H), 5,48 - 5,68 (m, 2 H), 6,21 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 6,74 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 7,10 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 7,35 (dd, J=8,5, 1,3 Гц, 1 H), 7,51 (dd, J=8,4, 4,9 Гц, 1 H), 9,16 (dd, J=5,0, 1,3 Гц, 1 H)	B, 0,63	342

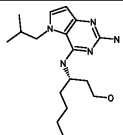
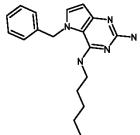
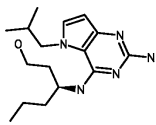
15		¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄) δ ppm 0,88 (t, J=7,3 Гц, 3 H), 1,13 - 1,32 (m, 3 H), 1,46 - 1,69 (m, 3 H), 2,39 (t, J=6,8 Гц, 1 H), 3,61 (d, J=5,5 Гц, 2 H), 4,31 (dd, J=8,8, 5,0 Гц, 1 H), 5,62 - 5,87 (m, 2 H), 6,13 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 7,39 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 7,46 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1 H), 7,70 (dd, J=8,5, 5,0 Гц, 1 H), 9,14 (dd, J=4,9, 1,6 Гц, 1 H)	B, 0,55	328
16		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,77 (t, J=7,2 Гц, 3 H), 1,02 (dq, J=14,9, 7,3 Гц, 2 H), 1,15 - 1,29 (m, 2 H), 3,25 (td, J=6,8, 5,4 Гц, 2 H), 4,08 - 4,22 (m, 1 H), 4,42 (br. s., 2 H), 5,23 (s, 2 H), 6,20 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 6,83 (ddd, J=8,5, 4,3, 2,2 Гц, 1 H), 6,95 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 7,04 - 7,12 (m, 2 H)	A, 2,5	348
17		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,69 (t, J=7,3 Гц, 3 H), 0,80 - 0,93 (m, 2 H), 1,05 - 1,17 (m, 1 H), 1,34 - 1,45 (m, 1 H), 3,24 (br. s., 2 H), 4,06 - 4,16 (m, 1 H), 4,63 (br. s., 1 H), 5,03 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 5,40 - 5,57 (m, 2 H), 5,99 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 6,98 (d, J=7,0 Гц, 2 H), 7,22 - 7,35 (m, 3 H), 7,36 (d, J=2,9 Гц, 1 H)	B, 0,79	326

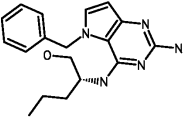
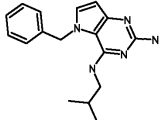
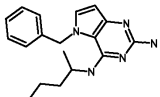
18		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,89 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 1,18 - 1,39 (m, 2 H), 1,45 - 1,63 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 3,36 - 3,46 (m, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 5,96 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 7,03 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,23 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 7,28 (t, J=5,2 Гц, 1 H), 7,40 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 7,71 (t, J=7,7 Гц, 1 H)	A, 1,68	311
19		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,99 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 1,26 - 1,43 (m, 2 H), 1,45 (d, J=6,3 Гц, 6 H), 1,67 (quin, J=7,3 Гц, 2 H), 3,54 - 3,63 (m, 2 H), 4,95 (dt, J=12,9, 6,4 Гц, 1 H), 6,18 (d, J=3,2 Гц, 1 H), 6,73 (br. s., 2 H), 7,29 (br. s., 1 H), 7,57 (d, J=3,2 Гц, 1 H)	A, 1,51	248
20		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,89 (t, J=7,3 Гц, 3 H), 1,27 (dq, J=14,9, 7,4 Гц, 2 H), 1,51 (quin, J=7,2 Гц, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 3,26 - 3,44 (m, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 5,51 (s, 2 H), 5,83 - 5,87 (m, 1 H), 5,97 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 6,11 (t, J=5,3 Гц, 1 H), 7,29 (d, J=3,0 Гц, 1 H)	A, 1,45	301

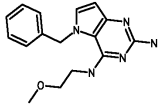
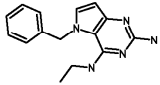
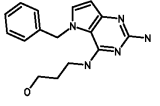
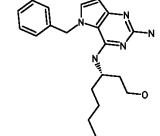
21		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,70 (t, <i>J</i> =7,3 Гц, 3 H), 0,82 - 0,98 (m, 2 H), 1,17 - 1,36 (m, 2 H), 1,37 - 1,48 (m, 1 H), 1,51 - 1,63 (m, 1 H), 3,21 - 6 3,31 (m, 2 H), 4,17 - 4,29 (m, 1 H), 4,49 (br. s., 1 H), 5,24 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 5,41 - 5,58 (m, 2 H), 6,00 (d, <i>J</i> =3,0 Гц, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,20 - 7,27 (m, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,36 (d, <i>J</i> =3,0 Гц, 1 H)	B, 0,83	340
22		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,87 (t, <i>J</i> =7,3 Гц, 3 H), 1,15 - 1,32 (m, 2 H), 1,45 - 1,59 (m, 1 H), 1,64 (td, <i>J</i> =8,0, 5,0 Гц, 1 H), 3,50 - 3,54 (m, 2 H), 3,72 - 3,79 (m, 1 H), 4,35 (td, <i>J</i> =8,5, 4,8 Гц, 1 H), 5,45 - 5,64 (m, 2 H), 6,14 (d, <i>J</i> =3,0 Гц, 1 H), 6,77 (br. s., 2 H), 7,43 (ddd, <i>J</i> =7,7, 4,9, 1,0 Гц, 1 H), 7,51 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1 H), 7,63 (d, <i>J</i> =3,0 Гц, 1 H), 7,91 (td, <i>J</i> =7,7, 1,8 Гц, 1 H), 8,42 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1 H), 8,50 - 8,58 (m, 1 H)	B, 0,69	327
23		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,67 (t, <i>J</i> =7,4 Гц, 3 H), 1,25 (sxt, <i>J</i> =7,3 Гц, 2 H), 3,24 (td, <i>J</i> =7,0, 5,4 Гц, 2 H), 4,65 (br. s., 1 H), 5,16 (br. s., 2 H), 5,39 (s, 2 H), 6,30 (d, <i>J</i> =3,0 Гц, 1 H), 7,03 - 7,13 (m, 3 H), 7,32 - 7,47 (m, 3 H)	A, 2,15	282

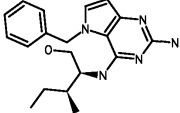
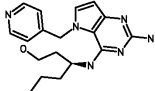
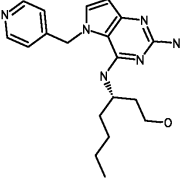
24		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,82 (t, J=7,40 Гц, 3 H) 1,13 - 1,24 (m, 2 H) 1,43 - 1,54 (m, 2 H) 1,55 - 1,76 (m, 2 H) 3,38 - 3,46 (m, 2 H) 4,28 - 4,37 (m, 1 H) 4,47 (br. s., 1 H) 5,35 (s, 2 H) 5,43 - 5,51 (m, 2 H) 5,97 (d, J=3,01 Гц, 1 H) 6,88 (d, J=8,28 Гц, 1 H) 7,26 (d, J=7,78 Гц, 1 H) 7,37 (ddd, J=7,53, 5,02, 1,00 Гц, 1 H) 7,43 (d, J=3,01 Гц, 1 H) 7,84 (td, J=7,65, 1,76 Гц, 1 H) 8,53 (dt, J=4,00, 0,80 Гц, 1 H)	B, 0,71	341
25		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,74 - 0,85 (m, 3 H) 1,09 - 1,18 (m, 2 H) 1,18 - 1,30 (m, 2 H) 1,40 - 1,56 (m, 2 H) 1,56 - 1,65 (m, 1 H) 1,65 - 1,76 (m, 1 H) 3,34 - 3,45 (m, 2 H) 4,24 - 4,34 (m, 1 H) 4,47 (br. s., 1 H) 5,22 (s, 2 H) 5,39 - 5,53 (m, 2 H) 5,96 (d, J=2,76 Гц, 1 H) 6,75 (d, J=8,28 Гц, 1 H) 7,23 (d, J=7,78 Гц, 1 H) 7,37 (ddd, J=7,53, 4,89, 1,13 Гц, 1 H) 7,41 (d, J=3,01 Гц, 1 H) 7,83 (td, J=7,72, 1,88 Гц, 1 H) 8,50 - 8,55 (m, 1 H)	B, 0,8	355

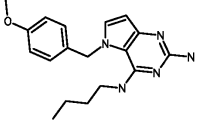
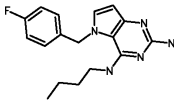
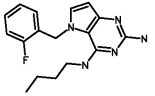
26		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,73 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 0,77 - 0,93 (m, 2 H), 1,01 - 1,19 (m, 3 H), 1,38 - 1,51 (m, 1 H), 3,23 - 3,30 (m, 2 H), 4,04 - 6 4,17 (m, 1 H), 4,66 (br. s., 1 H), 5,12 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 5,40 - 5,60 (m, 2 H), 6,01 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 6,95 - 7,03 (m, 2 H), 7,22 - 7,35 (m, 3 H), 7,38 (d, J=3,0 Гц, 1 H)	B, 0,86	340
27		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,74 (d, J=6,52 Гц, 3 H) 0,82 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 0,92 (t, J=7,28 Гц, 3 H) 1,30 - 1,46 (m, 2 H) 1,50 - 1,69 (m, 2 H) 1,87 - 2,01 (m, 1 H) 3,43 - 3,58 (m, 2 H) 3,88 (dd, J=14,68, 8,16 Гц, 1 H) 4,12 (dd, J=14,56, 6,53 Гц, 1 H) 4,28 (m, J=8,40, 3,90 Гц, 1 H) 4,79 (br. s., 1 H) 5,22 (s, 2 H) 5,41 (d, J=8,53 Гц, 1 H) 5,89 (d, J=3,01 Гц, 1 H) 7,15 (d, J=3,01 Гц, 1 H)	B, 0,76	292

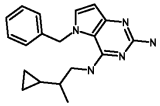
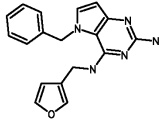
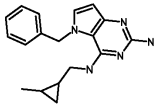
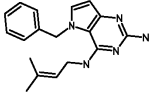
28		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,69 (d, $J=6,9$ Гц, 3 H), 0,79 (d, $J=6,9$ Гц, 3 H), 0,82 - 0,91 (m, 3 H), 1,20 - 1,39 (m, 4 H), 1,49 - 1,65 (m, 2 H), 1,66 - 6 1,79 (m, 2 H), 1,83 - 1,97 (m, 1 H), 3,43 - 3,58 (m, 2 H), 3,86 (dd, $J=14,5$, 8,5 Гц, 1 H), 4,12 (dd, $J=14,5$, 6,5 Гц, 1 H), 4,27 - 4,44 (m, 1 H), 4,71 (br. s., 1 H), 5,21 (s, 2 H), 5,75 (d, $J=8,5$ Гц, 1 H), 5,87 (d, $J=2,8$ Гц, 1 H), 7,12 (d, $J=3,2$ Гц, 1 H)	B, 0,89	320
29		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,75 - 0,85 (m, 3 H), 1,02 (d, $J=7,0$ Гц, 2 H), 1,11 - 1,26 (m, 2 H), 1,34 (d, $J=7,6$ Гц, 2 H), 3,28 (s, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 5,49 (s, 2 H), 5,76 (s, 1 H), 5,98 (d, $J=3,0$ Гц, 1 H), 6,97 (d, $J=6,7$ Гц, 2 H), 7,17 - 7,35 (m, 4 H)	A, 2,47	310
30		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,76 (dd, $J=11,42$, 6,65 Гц, 6 H) 0,90 (t, $J=7,28$ Гц, 3 H) 1,26 - 1,37 (m, 2 H) 1,53 - 1,63 (m, 1 H) 1,63 - 1,73 (m, 1 H) 1,74 - 1,90 (m, 3 H) 3,49 - 3,62 (m, 2 H) 4,11 - 4,22 (m, 2 H) 4,55 (m, $J=6,50$ Гц, 1 H) 4,79 (t, $J=4,52$ Гц, 1 H) 6,16 (d, $J=3,01$ Гц, 1 H) 7,24 (d, $J=8,28$ Гц, 1 H) 7,33 (br. s., 2 H) 7,44 (d, $J=2,76$ Гц, 1 H) 12,35 (br. s., 1 H)	B, 0,82	306

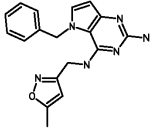
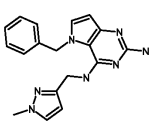
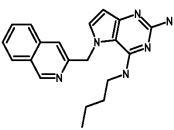
31		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,64 - 0,75 (m, 3 H), 0,77 - 0,97 (m, 2 H), 1,02 - 1,21 (m, 1 H), 1,30 - 1,50 (m, 1 H), 3,33 (d, <i>J</i> =4,3 Гц, 2 H), 4,15 (dd, <i>J</i> =9,2, 4,5 Гц, 1 H), 4,69 (br. s., 1 H), 5,34 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1 H), 5,42 - 5,64 (m, 2 H), 5,71 (br. s., 2 H), 6,06 (d, <i>J</i> =3,0 Гц, 1 H), 6,99 (d, <i>J</i> =6,6 Гц, 2 H), 7,17 - 7,37 (m, 3 H), 7,44 (d, <i>J</i> =3,0 Гц, 1 H)	A, 2,07	326
32		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,57 (d, <i>J</i> =6,6 Гц, 6 H), 1,19 (s, 2 H), 1,33 - 1,52 (m, 1 H), 3,05 (dd, <i>J</i> =6,8, 5,6 Гц, 2 H), 4,61 - 4,78 (m, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 6,25 (d, <i>J</i> =3,0 Гц, 1 H), 6,97 - 7,06 (m, 3 H), 7,26 - 7,39 (m, 3 H)	A, 2,25	296
33		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,74 - 0,82 (m, 3 H), 0,86 (d, <i>J</i> =6,5 Гц, 3 H), 0,93 - 1,28 (m, 4 H), 4,01 - 4,22 (m, 1 H), 4,39 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1 H), 5,05 (br. s., 2 H), 5,37 (s, 2 H), 6,29 (d, <i>J</i> =3,0 Гц, 1 H), 7,02 - 7,13 (m, 3 H), 7,32 - 7,47 (m, 3 H)	A, 2,4	310

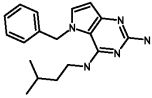
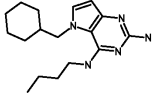
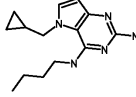
34		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 3,24 (s, 3 H), 3,35 - 3,44 (m, 2 H), 3,57 (q, $J=5,6$ Гц, 2 H), 5,55 (s, 2 H), 5,97 (br. s., 2 H), 6,09 (d, $J=2,9$ Гц, 1 H), 6,30 (br. s., 1 H), 7,05 - 7,14 (m, 2 H), 7,25 - 7,41 (m, 3 H), 7,46 (d, $J=3,0$ Гц, 1 H)	A, 1,81	298
35		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 (t, $J=7,1$ Гц, 3 H), 3,23 - 3,44 (m, 2 H), 5,43 (s, 2 H), 5,49 (s, 2 H), 5,96 - 6,07 (m, 2 H), 7,02 (d, $J=6,7$ Гц, 2 H), 7,17 - 7,38 (m, 4 H)	A, 1,96	268
36		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,56 (quin, $J=6,4$ Гц, 2 H), 3,24 - 3,44 (m, 4 H), 4,45 - 4,58 (m, 1 H), 5,49 (s, 2 H), 5,61 (br. s., 2 H), 6,03 (d, $J=2,9$ Гц, 1 H), 6,19 (t, $J=5,0$ Гц, 1 H), 6,96 - 7,04 (m, 2 H), 7,19 - 7,34 (m, 3 H), 7,37 (d, $J=3,0$ Гц, 1 H)	A, 1,61	298
37		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,74 (t, $J=7,3$ Гц, 3 H), 0,80 - 0,95 (m, 2 H), 1,02 - 1,17 (m, 2 H), 1,19 - 1,48 (m, 3 H), 1,51 - 1,64 (m, 1 H), 3,21 - 6 3,27 (m, 2 H), 4,20 (tt, $J=8,5, 4,0$ Гц, 1 H), 4,49 (br. s., 1 H), 5,18 - 5,32 (m, 3 H), 5,40 - 5,59 (m, 2 H), 6,00 (d, $J=3,1$ Гц, 1 H), 6,96 (d, $J=7,3$ Гц, 2 H), 7,19 - 7,39 (m, 4 H)	B, 0,92	354

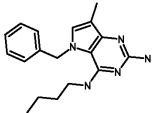
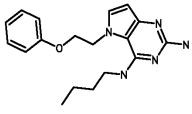
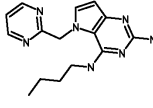
38		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,62 (d, J=4,0 Гц, 3 H), 0,65 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 0,95 - 1,04 (m, 1 H), 1,35 - 1,47 (m, 1 H), 1,89 (s, 3 H), 3,35 - 3,46 (m, 2 H), 3,98 - 4,07 (m, 1 H), 5,06 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 5,42 - 5,60 (m, 4 H), 6,01 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 6,94 - 6,98 (m, 2 H), 7,23 - 7,28 (m, 1 H), 7,29 - 7,35 (m, 2 H), 7,38 (d, J=3,1 Гц, 1 H)	B, 0,84	340
39		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,63 - 0,73 (m, 3 H), 0,75 - 0,95 (m, 2 H), 1,18 - 1,36 (m, 2 H), 1,48 (dd, J=8,9, 4,7 Гц, 1 H), 1,53 - 1,64 (m, 1 H), 3,20 - 3,28 (m, 2 H), 4,13 - 4,29 (m, 1 H), 4,50 (t, J=5,4 Гц, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 5,37 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 5,47 - 5,69 (m, 2 H), 6,04 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 6,81 (d, J=5,9 Гц, 2 H), 7,36 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 8,40 - 8,50 (m, 2 H)	B, 0,57	341
40		¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,76 - 0,82 (m, 3 H), 0,87 - 1,00 (m, 2 H), 1,02 - 1,22 (m, 5 H), 1,28 - 1,41 (m, 1 H), 1,72 - 1,85 (m, 1 H), 3,34 (td, J=11,6, 2,4 Гц, 1 H), 3,44 - 3,55 (m, 1 H), 4,12 - 4,27 (m, 2 H), 4,58 (br. s., 2 H), 5,26 - 5,45 (m, 2 H), 6,27 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 6,89 - 6,97 (m, 2 H), 7,06 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 8,55 - 8,62 (m, 2 H)	B, 0,64	355

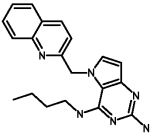
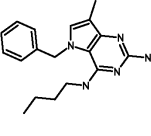
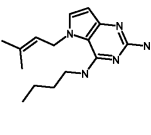
41		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,65 - 0,80 (m, 3 H) 0,89 - 1,07 (m, 2 H) 1,11 - 1,22 (m, 2 H) 3,14 - 3,28 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 4,76 (br. s., 1 H) 5,08 - 5,24 (m, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 6,18 (d, <i>J</i> =3,02 Гц, 1 H) 6,84 (d, <i>J</i> =8,66 Гц, 2 H) 6,94 (d, <i>J</i> =8,66 Гц, 2 H) 7,00 (d, <i>J</i> =3,02 Гц, 1 H)	A, 2,26	326
42		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,70 - 0,87 (m, 3 H) 0,97 - 1,14 (m, 2 H) 1,31 - 1,46 (m, 2 H) 3,36 - 3,40 (m, 2 H) 5,52 (s, 2 H) 5,62 (s, 2 H) 6,05 (d, <i>J</i> =3,02 Гц, 1 H) 6,11 (s, 1 H) 6,90 - 7,09 (m, 2 H) 7,09 - 7,24 (m, 2 H) 7,39 (d, <i>J</i> =3,02 Гц, 1 H)	A, 2,23	314
43		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,67 - 0,85 (m, 3 H) 0,94 - 1,13 (m, 2 H) 1,16 - 1,33 (m, 2 H) 3,16 - 3,43 (m, 2 H) 4,33 (br. s., 1 H) 4,54 (br. s., 2 H) 5,32 (s, 2 H) 6,21 (d, <i>J</i> =3,02 Гц, 1 H) 6,67 (t, <i>J</i> =7,35 Гц, 1 H) 6,99 (d, <i>J</i> =3,02 Гц, 1 H) 7,00 - 7,13 (m, 2 H) 7,22 - 7,32 (m, 1 H)	A, 2,27	314

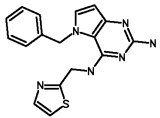
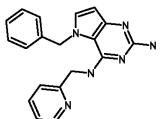
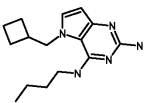
44		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm -0,07 - 0,07 (m, 2 H) 0,21 - 0,43 (m, 3 H) 0,66 - 0,75 (m, 3 H) 0,76 - 0,95 (m, 1 H) 3,22 - 3,51 (m, 2 H) 4,86 (br. s., 1 H) 5,15 (br. s., 2 H) 5,41 (s, 2 H) 6,33 (d, <i>J</i> =3,02 Гц, 1 H) 7,07 (br. s., 1 H) 7,10 (s, 2 H) 7,35 - 7,47 (m, 3 H)	A, 2,46	322
45		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 4,21 (d, <i>J</i> =4,95 Гц, 2 H) 4,48 (br. s., 1 H) 4,70 (br. s., 2 H) 5,18 - 5,30 (m, 2 H) 5,97 (s, 1 H) 6,22 (d, <i>J</i> =3,02 Гц, 1 H) 6,90 (dd, <i>J</i> =6,53, 2,13 Гц, 2 H) 6,98 (s, 1 H) 7,02 (d, <i>J</i> =3,02 Гц, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 4 H)	A, 2,09	320
46		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm -0,12 - 0,09 (m, 2 H) 0,24 - 0,46 (m, 2 H) 0,89 (d, <i>J</i> =5,64 Гц, 3 H) 2,84 - 3,06 (m, 1 H) 3,08 - 3,25 (m, 1 H) 4,51 (br. s., 1 H) 4,63 (br. s., 2 H) 5,34 (s, 2 H) 6,23 (d, <i>J</i> =3,02 Гц, 1 H) 7,03 (d, <i>J</i> =2,75 Гц, 2 H) 7,06 (br. s., 1 H) 7,27 - 7,40 (m, 3 H)	A, 2,26	308
47		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 1,42 (s, 3 H) 1,58 (s, 3 H) 3,66 - 3,80 (m, 2 H) 4,42 (br. s., 1 H) 4,71 - 4,88 (m, 1 H) 5,02 (br. s., 2 H) 5,28 (s, 2 H) 6,21 (d, <i>J</i> =3,02 Гц, 1 H) 6,96 - 7,01 (m, 2 H) 7,02 (s, 1 H) 7,24 - 7,41 (m, 3 H)	A, 2,32	308

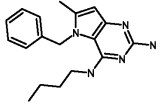
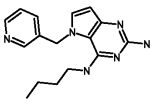
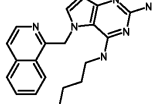
48		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 4,46 (d, <i>J</i> =5,22 Гц, 2 H) 4,65 (br. s., 2 H) 4,92 (br. s., 1 H) 5,30 (s, 2 H) 5,54 (s, 1 H) 6,22 (d, <i>J</i> =3,02 Гц, 1 H) 6,89 - 7,01 (m, 2 H) 7,03 (d, <i>J</i> =3,16 Гц, 1 H) 7,21 - 7,27 (m, 3 H)	A, 1,97	335
49		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 3,79 (s, 3 H) 4,44 (d, <i>J</i> =4,67 Гц, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 5,60 (br. s., 1 H) 5,84 (d, <i>J</i> =2,06 Гц, 1 H) 6,28 (d, <i>J</i> =3,02 Гц, 1 H) 6,43 (br. s., 2 H) 6,96 (dd, <i>J</i> =6,53, 2,82 Гц, 2 H) 7,02 (d, <i>J</i> =3,02 Гц, 1 H) 7,18 (d, <i>J</i> =2,20 Гц, 1 H) 7,21 - 7,28 (m, 3 H)	A, 1,83	334
50		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,83 - 0,91 (m, 3 H) 1,30 - 1,41 (m, 2 H) 1,57 - 1,67 (m, 2 H) 3,44 - 3,60 (m, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 6,22 (br. s, 2 H) 6,21 (d, <i>J</i> =3,02 Гц, 1 H) 7,05 (d, <i>J</i> =3,02 Гц, 1 H) 7,55 - 7,65 (m, 2 H) 7,70 (t, <i>J</i> =7,49 Гц, 1 H) 7,76 - 7,86 (m, 1 H) 7,95 (d, <i>J</i> =8,11 Гц, 1 H) 8,23 (br. s., 1 H) 9,12 (s, 1 H)	A, 2,52	347

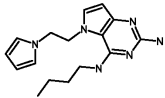
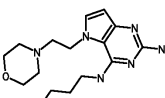
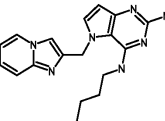
51		^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,71 (d, $J=6,32$ Гц, 6 H) 0,74 - 0,86 (m, 1 H) 0,93 - 1,05 (m, 2 H) 3,15 - 3,28 (m, 2 H) 4,59 (br. s., 1 H) 5,29 (s, 2 H) 6,18 (br. s., 2 H) 6,27 (d, $J=3,02$ Гц, 1 H) 6,97 - 7,01 (m, 2 H) 7,02 (br. s., 1 H) 7,26 - 7,42 (m, 3 H)	A, 2,45	310
52		^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,89 - 0,95 (m, 1 H) 0,92 (t, $J=7,35$ Гц, 3 H) 1,00 - 1,26 (m, 4 H) 1,31 - 1,44 (m, 2 H) 1,47 - 1,75 (m, 8 H) 3,43 - 3,59 (m, 2 H) 3,83 (d, $J=7,29$ Гц, 2 H) 4,73 (br. s., 1 H) 4,93 (br. s., 2 H) 6,08 (d, $J=3,02$ Гц, 1 H) 6,81 (d, $J=3,02$ Гц, 1 H)	A, 2,68	302
53		^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,19 - 0,35 (m, 2 H) 0,50 - 0,65 (m, 2 H) 0,69 - 0,86 (m, 1 H) 0,91 (t, $J=7,29$ Гц, 3 H) 1,33 - 1,45 (m, 2 H) 1,49 - 1,65 (m, 2 H) 3,50 (td, $J=7,11, 5,57$ Гц, 2 H) 4,00 (d, $J=6,05$ Гц, 2 H) 4,68 (br. s., 2 H) 4,80 (br. s., 1 H) 6,10 (d, $J=3,02$ Гц, 1 H) 6,93 (d, $J=3,02$ Гц, 1 H)	A, 2,19	260

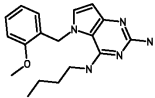
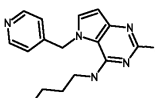
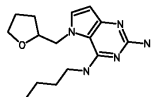
54		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,69 - 0,74 (m, 3 H) 0,89 - 0,97 (m, 2 H) 1,07 - 1,13 (m, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 3,14 - 3,27 (m, 2 H) 4,66 (br. s., 1 H) 5,24 (s, 2 H) 6,40 (br. s., 2 H) 6,78 - 6,86 (m, 1 H) 6,92 - 7,05 (m, 2 H) 7,26 - 7,41 (m, 3 H)	A, 2,46	310
55		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,96 (t, <i>J</i> =7,29 Гц, 3 H) 1,38 - 1,57 (m, 2 H) 1,58 - 1,75 (m, 2 H) 3,54 - 3,64 (m, 2 H) 4,29 - 4,42 (m, 2 H) 4,56 (t, <i>J</i> =4,88 Гц, 2 H) 4,59 (br. s., 2 H) 5,96 (br. s., 1 H) 6,26 (d, <i>J</i> =3,02 Гц, 1 H) 6,79 - 6,91 (m, 2 H) 6,99 (d, <i>J</i> =3,02 Гц, 1 H) 7,00 - 7,08 (m, 1 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H)	A, 2,47	326
56		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,93 (t, <i>J</i> =7,35 Гц, 3 H) 1,36 - 1,52 (m, 2 H) 1,52 - 1,71 (m, 2 H) 3,46 - 3,65 (m, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 6,06 (br. s., 2 H) 6,22 (d, <i>J</i> =3,02 Гц, 1 H) 7,13 (d, <i>J</i> =3,02 Гц, 1 H) 7,31 (t, <i>J</i> =5,02 Гц, 1 H) 8,02 (br. s., 1 H) 8,71 (d, <i>J</i> =5,09 Гц, 2 H)	C, 4,68	298

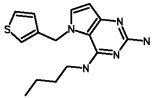
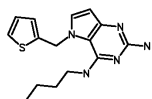
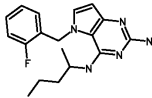
57		^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,79 (t, $J=7,29$ Гц, 3 H) 1,22 (dd, $J=15,19,$ 7,49 Гц, 2 H) 1,39 - 1,56 (m, 2 H) 3,29 - 3,45 (m, 2 H) 4,63 (br. s., 2 H) 5,44 (s, 2 H) 6,17 (d, $J=3,02$ Гц, 1 H) 7,00 (br. s., 1 H) 7,09 (d, $J=3,02$ Гц, 1 H) 7,18 - 7,28 (m, 1 H) 7,42 - 7,57 (m, 1 H) 7,62 - 7,83 (m, 2 H) 7,97 (d, $J=8,39$ Гц, 1 H) 8,10 (d, $J=8,39$ Гц, 1 H)	A, 2,49	347
58		^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,69 - 0,74 (m, 3 H) 0,89 - 0,97 (m, 2 H) 1,07 - 1,13 (m, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 3,14 - 3,27 (m, 2 H) 4,66 (br. s., 1 H) 5,24 (s, 2 H) 6,40 (br. s., 2 H) 6,78 - 6,86 (m, 1 H) 6,92 - 7,05 (m, 2 H) 7,26 - 7,41 (m, 3 H)	A, 2,56	310
59		^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,89 (t, $J=7,22$ Гц, 3 H) 1,26 - 1,40 (m, 2 H) 1,41 - 1,57 (m, 2 H) 1,70 - 1,77 (m, 6 H) 3,32 - 3,51 (m, 2 H) 4,47 (br. s., 2 H) 4,66 (d, $J=5,64$ Гц, 2 H) 4,98 (br. s., 1 H) 5,28 - 5,41 (m, 1 H) 6,06 (d, $J=3,02$ Гц, 1 H) 6,84 (d, $J=3,02$ Гц, 1 H)	A, 2,37	274

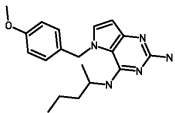
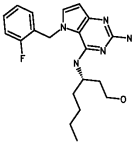
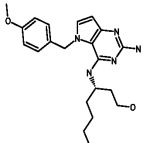
60		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 4,47 (br. s., 2 H) 4,74 (d, J=5,50 Гц, 2 H) 5,15 (t, J=5,16 Гц, 1 H) 5,32 (s, 2 H) 6,22 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 6,94 - 7,01 (m, 2 H) 7,03 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 7,14 (d, J=3,30 Гц, 1 H) 7,17 - 7,27 (m, 3 H) 7,58 (d, J=3,30 Гц, 1 H)	A, 1,86	337
61		¹ H ЯМР (300 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ ppm 4,38 (d, J=5,36 Гц, 2 H) 4,49 (br. s., 2 H) 4,54 - 4,66 (m, 1 H) 5,26 (s, 2 H) 6,21 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 6,84 - 6,92 (m, 2 H) 7,00 - 7,08 (m, 2 H) 7,08 - 7,14 (m, 1 H) 7,14 - 7,23 (m, 3 H) 8,15 - 8,23 (m, 1 H) 8,36 - 8,44 (m, 1 H)	A, 1,28	331
62		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,92 (t, J=7,35 Гц, 3 H) 1,37 (dq, J=14,90, 7,31 Гц, 2 H) 1,52 - 1,63 (m, 2 H) 1,65 - 1,78 (m, 2 H) 1,78 - 1,90 (m, 2 H) 1,91 - 2,05 (m, 2 H) 2,47 - 2,83 (m, 2 H) 3,41 - 3,54 (m, 1 H) 4,05 (d, J=7,01 Гц, 2 H) 4,73 (br. s., 1 H) 4,89 (br. s., 2 H) 6,09 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 6,85 (d, J=3,02 Гц, 1 H)	A, 2,33	274

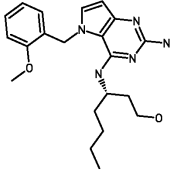
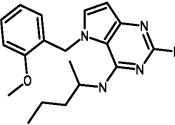
63		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,75 (t, J=7,3 Гц, 3 H), 0,98 - 1,06 (m, 2 H), 1,32 (quin, J=7,2 Гц, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 3,24 - 3,28 (m, 2 H), 5,25 (br. s., 6 2 H), 5,44 (s, 2 H), 5,75 (t, J=5,4 Гц, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,87 (d, J=7,0 Гц, 2 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 2 H)	B, 0,97	310
64		^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ ppm 0,75 (t, J=7,30 Гц, 3 H) 0,89 - 1,06 (m, 2 H) 1,11 - 1,29 (m, 2 H) 3,24 - 3,34 (m, 2 H) 5,16 (br. s., 1 H) 5,47 (s, 2 H) 5,96 (br. s., 2 H) 6,21 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 7,00 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 8,33 - 8,42 (m, 1 H) 8,49 - 8,59 (m, 1 H)	C, 4,21	297
65		^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ ppm 0,95 (t, J=7,29 Гц, 3 H) 1,30 - 1,54 (m, 2 H) 1,70 (quin, J=7,32 Гц, 2 H) 3,50 (td, J=7,11, 5,02 Гц, 2 H) 4,76 (br. s., 2 H) 5,77 (s, 2 H) 6,14 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 7,17 - 7,21 (m, 1 H) 7,62 - 7,73 (m, 3 H) 7,80 - 7,87 (m, 1 H) 8,25 - 8,34 (m, 1 H) 8,37 (d, J=5,77 Гц, 1 H) 8,59 (br. s., 1 H)	A, 2,61	347

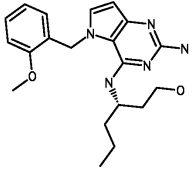
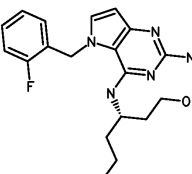
66		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,90 (t, J=7,22 Гц, 3 H) 1,25 - 1,40 (m, 2 H) 1,43 - 1,54 (m, 2 H) 3,29 (td, J=7,11, 5,57 Гц, 2 H) 3,87 (br. s., 1 H) 4,07 - 4,22 (m, 2 H) 4,23 - 4,31 (m, 2 H) 4,61 (br. s., 2 H) 6,06 (t, J=2,06 Гц, 2 H) 6,14 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 6,29 (t, J=2,06 Гц, 2 H) 6,70 (d, J=3,02 Гц, 1 H)	A, 2,15	299
67		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,92 (t, J=7,29 Гц, 3 H) 1,26 - 1,47 (m, 2 H) 1,49 - 1,67 (m, 2 H) 2,34 - 2,46 (m, 4 H) 2,72 - 2,81 (m, 2 H) 3,52 (td, J=7,22, 5,77 Гц, 2 H) 3,57 - 3,64 (m, 4 H) 4,17 - 4,24 (m, 2 H) 5,75 - 6,08 (m, 2 H) 6,19 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 6,87 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 8,19 (br. s., 1 H)	A, 1,16	319
68		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,90 (t, J=7,29 Гц, 3 H) 1,30 - 1,46 (m, 2 H) 1,58 - 1,73 (m, 2 H) 3,53 (td, J=7,01, 5,22 Гц, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 5,78 - 6,11 (m, 2 H) 6,18 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 6,78 - 6,84 (m, 1 H) 7,01 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H) 7,46 (d, J=9,07 Гц, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 8,06 (d, J=6,74 Гц, 1 H) 8,92 - 9,11 (m, 0 H)	A, 1,76	336

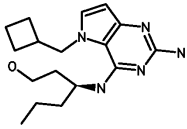
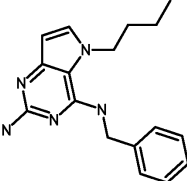
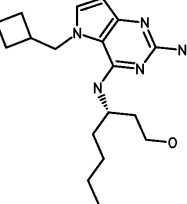
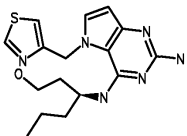
69		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,74 (t, J=7,30 Гц, 3 H) 0,90 - 1,12 (m, 2 H) 1,14 - 1,27 (m, 2 H) 3,20 - 3,28 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,55 (br. s., 3 H) 5,22 - 5,27 (m, 2 H) 6,18 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 6,62 (d, J=7,01 Гц, 1 H) 6,82 (t, J=7,56 Гц, 1 H) 6,87 (d, J=8,25 Гц, 1 H) 6,98 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 7,20 - 7,27 (m, 1 H)	A, 2,44	326
70		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,74 (t, J=7,40 Гц, 3 H) 0,88 - 1,09 (m, 2 H) 1,10 - 1,25 (m, 2 H) 3,18 - 3,28 (m, 2 H) 4,21 (br. s., 1 H) 4,66 (br. s., 2 H) 5,23 (s, 2 H) 6,22 (d, J=3,16 Гц, 2 H) 6,89 (d, J=5,77 Гц, 1 H) 6,96 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 8,51 - 8,59 (m, 2 H)	A, 1,14	297
71		¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,91 (t, J=7,29 Гц, 3 H) 1,27 - 1,45 (m, 2 H) 1,49 - 1,67 (m, 3 H) 1,85 (d, J=7,01 Гц, 1 H) 1,91 - 2,12 (m, 2 H) 3,39 - 3,49 (m, 2 H) 3,72 (t, J=6,67 Гц, 2 H) 4,02 (dd, J=15,81, 4,54 Гц, 1 H) 4,12 - 4,23 (m, 1 H) 4,42 (dd, J=15,74, 1,72 Гц, 1 H) 5,76 - 6,13 (m, 2 H) 6,23 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 6,82 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 7,61 - 7,79 (m, 1 H)	A, 2,17	290

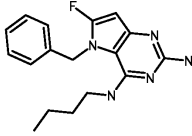
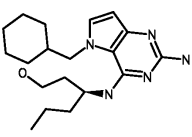
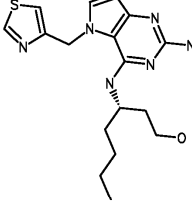
72		^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,78 (t, J=7,30 Гц, 3 H) 1,00 - 1,15 (m, 2 H) 1,16 - 1,29 (m, 2 H) 3,19 - 3,31 (m, 2 H) 4,46 (br. s., 1 H) 4,59 (br. s., 2 H) 5,27 (s, 2 H) 6,17 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 6,82 (dd, J=4,95, 1,10 Гц, 1 H) 6,91 - 6,95 (m, 1 H) 6,97 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 7,34 (dd, J=4,95, 2,89 Гц, 1 H)	A, 2,27	302
73		^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,79 (t, J=7,20 Гц, 3 H) 1,02 - 1,33 (m, 4 H) 1,90 - 2,08 (m, 2 H) 3,27 (td, J=6,80, 5,36 Гц, 2 H) 4,58 (br. s., 2 H) 5,41 (s, 2 H) 6,19 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 6,67 - 6,84 (m, 1 H) 6,93 (dd, J=5,02, 3,51 Гц, 1 H) 6,98 (d, J=3,16 Гц, 1 H) 7,26 (dd, J=5,09, 0,96 Гц, 1 H)	A, 2,28	302
74		^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,73 (t, J=7,20 Гц, 3 H) 0,89 (d, J=6,46 Гц, 3 H) 0,93 - 1,07 (m, 2 H) 1,07 - 1,29 (m, 2 H) 4,05 - 4,20 (m, 1 H) 4,43 (d, J=7,84 Гц, 1 H) 5,16 - 5,29 (m, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 6,25 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 6,68 (t, J=7,49 Гц, 1 H) 7,02 - 7,13 (m, 3 H) 7,23 - 7,34 (m, 1 H)	A, 2,53	328

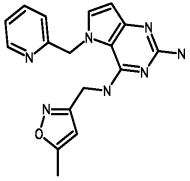
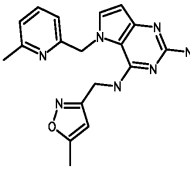
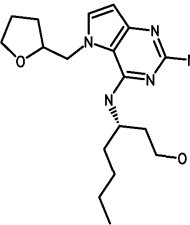
75		^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,72 (t, J=7,00 Гц, 3 H) 0,83 (d, J=6,46 Гц, 3 H) 0,86 - 1,07 (m, 2 H) 1,08 - 1,22 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,07 (s, 1 H) 4,57 - 4,62 (m, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 5,30 - 5,55 (m, 2 H) 6,24 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 6,82 - 6,89 (m, 2 H) 6,90 - 6,97 (m, 2 H) 7,02 (d, J=3,02 Гц, 1 H)	A, 2,58	340
76		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,68 (t, J=7,20 Гц, 1 H) 0,81 - 0,95 (m, 2 H) 0,96 - 1,14 (m, 2 H) 1,16 - 1,36 (m, 2 H) 1,36 - 1,62 (m, 2 H) 3,21 - 3,28 (m, 2 H) 4,09 - 4,25 (m, 1 H) 4,39 - 4,48 (m, 1 H) 5,15 - 5,26 (m, 2 H) 5,32 - 5,39 (m, 1 H) 5,40 - 5,50 (m, 1 H) 5,55 - 5,65 (m, 1 H) 5,96 (d, J=2,90 Гц, 1 H) 6,34 - 6,44 (m, 1 H) 6,97 - 7,05 (m, 1 H) 7,10 - 7,30 (m, 3 H)	A, 2,34	372
77		^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ ppm 0,73 (t, J=7,20 Гц, 3 H) 0,80 - 1,00 (m, 4 H) 1,00 - 1,33 (m, 2 H) 1,47 - 1,83 (m, 3 H) 3,15 - 3,26 (m, 1 H) 3,32 - 3,43 (m, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 4,01 - 4,14 (m, 1 H) 4,22 (d, J=8,25 Гц, 1 H) 4,40 (br. s., 2 H) 5,16 - 5,29 (m, 2 H) 6,18 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 6,80 - 6,95 (m, 4 H) 7,03 (d, J=3,02 Гц, 1 H)	A, 2,34	384

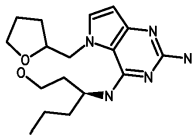
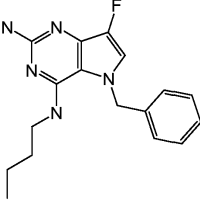
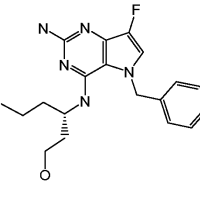
78		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,31 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 6,29 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 5,33 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,50 – 3,35 (m, 1H), 3,24 (td, $J = 11,6, 2,7$ Гц, 1H), 1,86 – 1,69 (m, 2H), 1,44 – 1,29 (m, 1H), 1,29 – 0,92 (m, 6H), 0,81 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).	A, 2,42	384
79		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,34 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,31 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,76 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,18 (dt, $J = 14,2, 6,9$ Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,24 – 0,95 (m, 6H), 0,91 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 0,79 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H).	A, 2,60	340

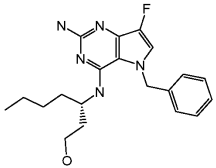
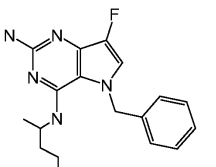
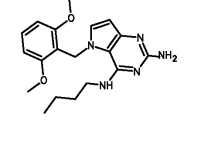
80		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,24 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,83 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,21 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 5,26 (2d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,52 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,17 (dd, J = 9,1, 6,4 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,36 (ddd, J = 11,8, 5,0, 2,7 Гц, 1H), 3,17 (td, J = 11,5, 2,7 Гц, 1H), 1,77 – 1,60 (m, 1H), 1,37 – 1,13 (m, 2H), 1,09 – 0,75 (m, 4H), 0,71 (t, J = 7,0 Гц, 3H).	A, 2,25	370
81		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,27 (dd, J = 13,6, 6,2 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,63 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6,24 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 5,42 – 5,25 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,48 – 3,36 (m, 1H), 3,25 (td, J = 11,6, 2,5 Гц, 1H), 1,82 – 1,65 (m, 2H), 1,39 – 0,86 (m, 5H), 0,71 (t, J = 7,1 Гц, 3H).	A, 2,19	358

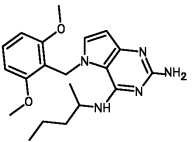
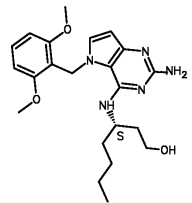
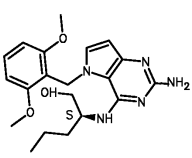
82		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,92 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 6,16 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,60 – 4,39 (m, 1H), 4,24 – 4,04 (m, 2H), 3,81 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,71 (dt, $J = 14,9, 7,5$ Гц, 1H), 2,15 – 1,32 (m, 13H), 0,97 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H).	A, 2,22	318
83		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,44 – 7,28 (m, 5H), 6,93 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 6,17 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,78 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4,03 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,85 – 1,59 (m, 2H), 1,35 – 1,10 (m, 2H), 0,84 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H).	A, 2,55	296
84		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,94 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 6,17 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,27 – 3,99 (m, 2H), 3,72 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 8,12 – -0,50 (m, 60H), 2,71 (dd, $J = 14,9, 7,4$ Гц, 1H), 2,13 – 1,31 (m, 16H), 0,92 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H).	A, 2,65	332
85		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,75 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,19 (s, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J = 3,0$ Гц, 2H), 6,19 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,22 – 4,88 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,48 (dd, $J = 23,1, 14,8$ Гц, 3H), 2,03 – 1,83 (m, 2H), 1,81 – 1,05 (m, 5H), 0,82 (dt, $J = 19,4, 7,1$ Гц, 3H).	A, 1,35	347

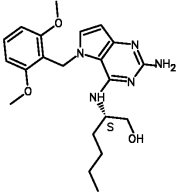
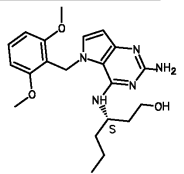
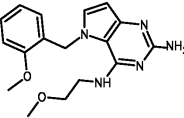
86		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,48 – 7,28 (m, 3H), 7,15 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 5,72 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,23 (dd, J = 12,0, 6,8 Гц, 2H), 1,18 (dd, J = 14,4, 7,1 Гц, 2H), 1,03 (dd, J = 15,0, 7,1 Гц, 2H), 0,79 (t, J = 7,1 Гц, 3H).	A, 2,58	314
87		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,88 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 6,13 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,57 – 4,45 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 15,0, 6,2 Гц, 1H), 3,89 – 3,69 (m, 3H), 2,10 – 1,91 (m, 2H), 1,85 – 1,06 (m, 16H), 0,95 (dd, J = 15,9, 8,6 Гц, 3H).	A, 1,89	346
88		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,79 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,25 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,22 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 5,43 (d, J = 1,3 Гц, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,34 (ddd, J = 11,0, 5,5, 2,9 Гц, 1H), 3,57 (dd, J = 11,8, 2,6 Гц, 1H), 3,44 (td, J = 11,7, 2,4 Гц, 2H), 2,03 – 1,87 (m, 2H), 1,70 – 1,45 (m, 2H), 1,41 – 1,18 (m, 4H), 0,87 (t, J = 6,5 Гц, 3H).	A, 1,51	361

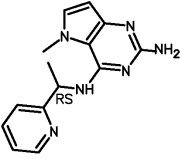
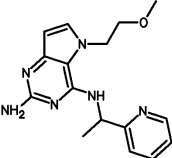
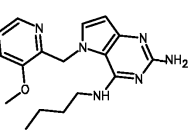
89		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,55 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 7,70 (td, $J = 7,7$, 1,7 Гц, 1H), 7,30 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,23 (dd, $J = 7,0$, 5,1 Гц, 1H), 7,04 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 6,21 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 5,92 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 4,75 (d, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,32 (s, 3H).	A, 1,25	336
90		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,39 (s, 1H), 7,63 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 6,24 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,83 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).	A, 1,37	350
91		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,90 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 6,26 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,34 (d, $J = 23,9$ Гц, 2H), 4,55 – 4,31 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,09 (dd, $J = 15,8$, 4,2 Гц, 1H), 3,85 – 3,49 (m, 4H), 2,15 – 1,81 (m, 6H), 1,75 – 1,54 (m, 4H), 1,54 – 1,30 (m, 3H), 0,89 (dd, $J = 14,3$, 7,3 Гц, 3H).	A, 2,22	348

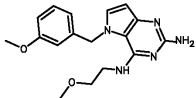
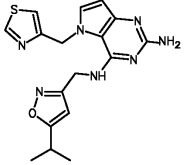
92		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,70 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 6,06 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,26 (t, $J = 12,8$ Гц, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,89 (dd, $J = 15,8, 4,3$ Гц, 1H), 3,69 – 3,24 (m, 4H), 2,09 – 1,61 (m, 4H), 1,60 – 1,33 (m, 4H), 1,31 – 1,09 (m, 3H), 0,74 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).	A, 2,00	334
93		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,37 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H), 7,08 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 6,90 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,25 (dd, $J = 12,1, 6,8$ Гц, 2H), 1,32 – 1,13 (m, 2H), 1,04 (dq, $J = 13,9, 7,1$ Гц, 2H), 0,79 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).	A, 2,40	314
94		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,38 (q, $J = 6,2$ Гц, 3H), 7,07 (d, $J = 6,5$ Гц, 2H), 6,97 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,26 (d, $J = 2,4$ Гц, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,20 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 3,42 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 3,22 (td, $J = 11,7, 2,4$ Гц, 2H), 1,85 – 1,66 (m, 2H), 1,24 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 0,95 (ddd, $J = 24,8, 13,8, 9,0$ Гц, 3H), 0,75 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H).	A, 2,24	358

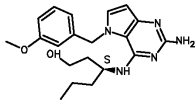
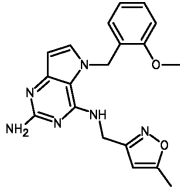
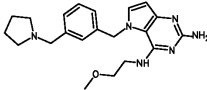
95		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,46 – 7,31 (m, 3H), 7,07 (d, $J = 6,5$ Гц, 2H), 6,97 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,26 (d, $J = 3,3$ Гц, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,32 – 4,02 (m, 1H), 3,53 – 3,33 (m, 1H), 3,22 (td, $J = 11,7, 2,5$ Гц, 2H), 1,74 (ddd, $J = 14,3, 8,6, 4,1$ Гц, 2H), 1,38 – 1,08 (m, 3H), 0,93 (ddd, $J = 13,8, 11,7, 4,3$ Гц, 4H), 0,80 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).	A, 2,44	372
96		^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,49 – 7,30 (m, 3H), 7,08 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 6,91 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,28 – 3,96 (m, 1H), 1,08 (dddd, $J = 18,0, 16,8, 13,6, 10,8$ Гц, 7H), 0,85 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 0,77 (dd, $J = 9,4, 4,5$ Гц, 3H).	A, 2,55	328
97		^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,94 (t, $J=7,4$ Гц, 3 H), 1,29 - 1,47 (m, 2 H), 1,61 (t, $J=7,1$ Гц, 2 H), 3,46 (q, $J=6,7$ Гц, 2 H), 3,80 (s, 6 H), 5,17 (s, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 5,80 (d, $J=2,9$ Гц, 1 H), 6,33 (t, $J=5,4$ Гц, 1 H), 6,66 - 6,83 (m, 3 H), 7,38 (t, $J=8,5$ Гц, 1 H)	A, 2,79	356

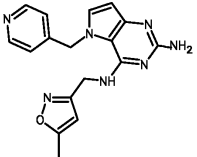
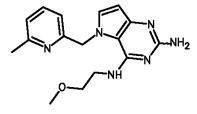
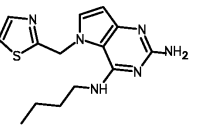
98		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,91 (t, J=7,29 Гц, 3 H) 1,14 - 1,43 (m, 5 H) 1,46 - 1,72 (m, 2 H) 3,79 (s, 6 H) 4,41 - 4,60 (m, 1 H) 5,32 - 5,49 (m, 2 H) 6,02 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 6,72 - 6,88 (m, 5 H) 6,92 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 7,40 (t, J=8,39 Гц, 1 H)	A, 2,97	370
99		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,79 - 0,93 (m, 3 H) 1,18 - 1,39 (m, 4 H) 1,49 - 1,86 (m, 4 H) 3,41 - 3,54 (m, 2 H) 3,78 (s, 6 H) 4,30 - 4,48 (m, 1 H) 4,56 - 4,70 (m, 1 H) 5,10 - 5,24 (m, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 5,78 - 5,83 (m, 1 H) 5,85 - 5,93 (m, 1 H) 6,76 (s, 3 H) 7,30 - 7,44 (m, 1 H)	A, 2,70	414
100		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,74 - 1,01 (m, 3 H) 1,19 - 1,44 (m, 2 H) 1,46 - 1,74 (m, 2 H) 3,45 - 3,58 (m, 2 H) 3,80 (s, 6 H) 4,24 - 4,43 (m, 1 H) 4,75 - 4,88 (m, 1 H) 5,11 - 5,22 (m, 2 H) 5,23 - 5,36 (m, 2 H) 5,74 - 5,81 (m, 1 H) 5,81 - 5,85 (m, 1 H) 6,78 (s, 3 H) 7,29 - 7,44 (m, 1 H)	A, 2,49	386

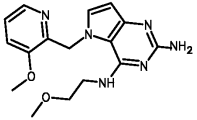
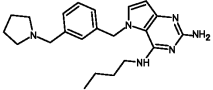
101		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,75 - 0,93 (m, 3 H) 1,19 - 1,40 (m, 4 H) 1,45 - 1,61 (m, 1 H) 1,61 - 1,78 (m, 1 H) 3,44 - 3,63 (m, 2 H) 3,80 (s, 6 H) 4,31 (d, J=4,95 Гц, 1 H) 4,81 (br. s., 1 H) 5,17 (s, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 5,78 (d, J=8,52 Гц, 1 H) 5,83 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 6,69 - 6,82 (m, 1 H) 6,69 - 6,82 (m, 2 H) 7,37 (t, J=8,39 Гц, 1 H)	A, 2,69	400
102		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,89 (t, J=7,40 Гц, 3 H) 1,20 - 1,42 (m, 2 H) 1,44 - 1,85 (m, 4 H) 3,42 - 3,54 (m, 2 H) 3,78 (s, 6 H) 4,32 - 4,51 (m, 1 H) 4,56 - 4,69 (m, 1 H) 5,12 - 5,23 (m, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 5,81 (d, J=2,90 Гц, 1 H) 5,85 - 5,93 (m, 1 H) 6,71 - 6,79 (m, 3 H) 7,31 - 7,44 (m, 1 H)	A, 2,57	400
103		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 3,17 (s, 3 H) 3,31 - 3,42 (m, 3 H) 3,45 - 3,56 (m, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 5,11 (br. s., 2 H) 5,35 (s, 2 H) 5,62 (t, J=5,05 Гц, 1 H) 5,97 (d, J=2,83 Гц, 1 H) 6,60 - 6,69 (m, 1 H) 6,84 (td, J=7,47, 0,81 Гц, 1 H) 7,05 (d, J=8,07 Гц, 1 H) 7,18 (d, J=3,23 Гц, 1 H) 7,22 - 7,33 (m, 1 H)	D, 0,74	328

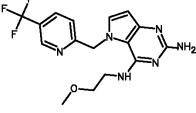
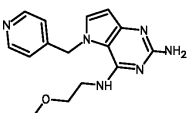
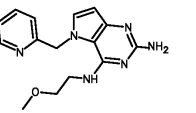
104		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,56 (d, J=6,87 Гц, 3 H) 4,01 (s, 3 H) 5,26 (s, 2 H) 5,49 (t, J=7,01 Гц, 1 H) 5,89 (d, J=2,89 Гц, 1 H) 6,67 (d, J=7,42 Гц, 1 H) 7,14 (d, J=2,89 Гц, 1 H) 7,28 (dd, J=7,01, 5,22 Гц, 1 H) 7,50 (d, J=7,84 Гц, 1 H) 7,78 (td, J=7,70, 1,65 Гц, 1 H) 8,56 (d, J=4,67 Гц, 1 H)	A, 1,23	269
105		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,53 (d, J=6,87 Гц, 3 H) 3,24 (s, 3 H) 3,68 (t, J=4,81 Гц, 2 H) 4,42 (t, J=4,81 Гц, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 5,47 (t, J=7,01 Гц, 1 H) 5,94 (d, J=2,89 Гц, 1 H) 6,93 (d, J=7,42 Гц, 1 H) 7,20 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 7,26 (dd, J=7,22, 5,02 Гц, 1 H) 7,47 (d, J=7,84 Гц, 1 H) 7,75 (td, J=7,63, 1,37 Гц, 1 H) 8,55 (d, J=4,81 Гц, 1 H)	A, 1,45	313
106		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,95 (t, J=7,37 Гц, 3 H) 1,37 - 1,46 (m, 2 H) 1,64 (quin, J=7,26 Гц, 2 H) 3,42 (td, J=6,93, 5,28 Гц, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 5,18 (s, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 5,89 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,21 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,42 (dd, J=8,47, 4,73 Гц, 1 H) 7,54 - 7,60 (m, 2 H) 8,11 (dd, J=4,73, 1,21 Гц, 1 H)	D, 0,90	327

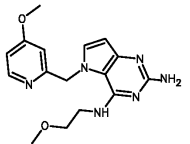
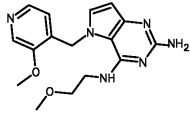
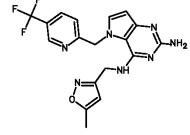
107		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,20 (s, 3 H) 3,36 (t, J=6,05 Гц, 2 H) 3,47 - 3,54 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 5,29 (s, 2 H) 5,42 (s, 2 H) 5,88 (t, J=5,50 Гц, 1 H) 6,00 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 6,61 (d, J=7,48 Гц, 1 H) 6,63 - 6,66 (m, 1 H) 6,83 (dd, J=8,14, 2,20 Гц, 1 H) 7,23 (t, J=7,92 Гц, 1 H) 7,35 (d, J=3,08 Гц, 1 H)	D, 0,71	328
108		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,21 (d, J=7,04 Гц, 6 H) 3,02 (m, J=6,60, 6,60, 6,60, 6,60, 6,60, 6,60 Гц, 0 H) 4,64 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 5,56 (s, 2 H) 5,97 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 6,01 (d, J=0,66 Гц, 1 H) 7,24 (t, J=5,83 Гц, 1 H) 7,32 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,40 (d, J=1,98 Гц, 1 H) 9,03 (d, J=1,76 Гц, 1 H)	D, 0,77	370

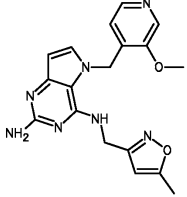
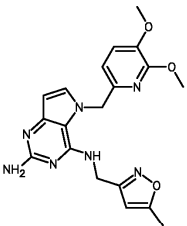
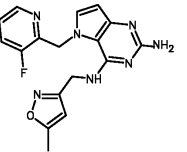
109		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,70 (t, J=7,04 Гц, 3 H) 0,84 - 0,95 (m, 2 H) 1,17 - 1,35 (m, 2 H) 1,38 - 1,46 (m, 1 H) 1,53 - 1,62 (m, 1 H) 3,23 - 3,34 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 4,22 (dt, J=8,53, 4,43 Гц, 1 H) 4,49 (t, J=5,50 Гц, 1 H) 5,14 (d, J=8,58 Гц, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 5,45 (q, J=16,95 Гц, 2 H) 5,98 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 6,48 (d, J=7,70 Гц, 1 H) 6,56 - 6,58 (m, 1 H) 6,82 (dd, J=8,14, 2,20 Гц, 1 H) 7,21 (t, J=7,92 Гц, 1 H) 7,34 (d, J=3,08 Гц, 1 H)	D, 0,8	370
110		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 4,55 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 5,71 (d, J=0,88 Гц, 1 H) 5,99 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 6,44 (dd, J=7,59, 1,43 Гц, 1 H) 6,50 (t, J=5,83 Гц, 1 H) 6,80 (td, J=7,43, 0,99 Гц, 1 H) 7,01 (d, J=7,48 Гц, 1 H) 7,21 - 7,27 (m, 2 H)	D, 0,79	365
111		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,59 - 1,70 (m, 4 H) 2,28 - 2,39 (m, 4 H) 3,18 (s, 3 H) 3,32 (t, J=6,46 Гц, 2 H) 3,44 - 3,50 (m, 4 H) 5,26 (s, 2 H) 5,43 (s, 2 H) 5,86 (t, J=4,84 Гц, 1 H) 5,97 (d, J=2,83 Гц, 1 H) 6,84 - 6,90 (m, 0 H) 7,03 (s, 1 H) 7,15 (m, J=7,67 Гц, 1 H) 7,22 (t, J=7,30 Гц, 1 H) 7,32 (d, J=3,23 Гц, 1 H)	E, 1,18	381

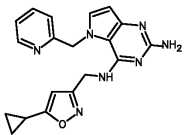
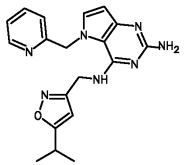
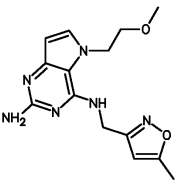
112		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 4,55 (d, J=5,50 Гц, 2 H) 5,55 (s, 1 H) 5,61 (s, 2 H) 5,68 (br. s., 2 H) 6,11 (d, J=2,89 Гц, 1 H) 6,83 (d, J=5,64 Гц, 2 H) 6,92 (t, J=5,43 Гц, 1 H) 7,43 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 8,44 (d, J=5,77 Гц, 2 H)	A, 0,994	336
113		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,60 (s, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 3,52 (t, J=5,70 Гц, 2 H) 3,72 (q, J=5,58 Гц, 2 H) 5,71 (br. s., 2 H) 6,26 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,21 (d, J=7,48 Гц, 1 H) 7,34 - 7,58 (m, 3 H) 7,72 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,94 (t, J=7,70 Гц, 1 H) 8,81 - 8,97 (m, 1 H) 12,60 (br. s., 1 H)	E, 1,28	313
114		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,87 (t, J=7,37 Гц, 3 H) 1,18 - 1,32 (m, 2 H) 1,50 (quin, J=7,21 Гц, 2 H) 3,33 - 3,38 (m, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 5,79 (s, 2 H) 5,99 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 6,47 (t, J=5,28 Гц, 1 H) 7,35 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,67 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,77 (d, J=3,30 Гц, 1 H)	E, 1,6	303

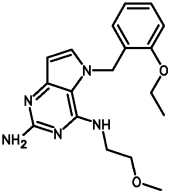
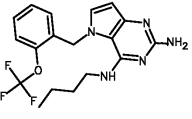
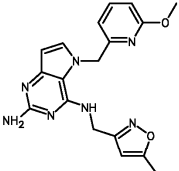
115		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 3,30 (s, 3 H) 3,52 - 3,57 (m, 2 H) 3,57 - 3,64 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 5,23 (s, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 5,90 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,21 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,41 (dd, J=8,36, 4,62 Гц, 1 H) 7,54 (dd, J=8,58, 1,10 Гц, 1 H) 7,80 (t, J=4,95 Гц, 1 H) 8,12 (dd, J=4,73, 1,21 Гц, 1 H)	D, 0,68	329
116		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,78 (t, J=7,30 Гц, 3 H) 1,01 - 1,11 (m, 2 H) 1,33 (quin, J=7,26 Гц, 2 H) 1,62 - 1,68 (m, 4 H) 2,31 - 2,37 (m, 4 H) 3,25 - 3,29 (m, 2 H) 3,48 (s, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 5,47 (s, 2 H) 5,69 (t, J=5,39 Гц, 1 H) 5,97 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 6,79 (d, J=7,48 Гц, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,15 (d, J=7,70 Гц, 1 H) 7,21 (t, J=7,59 Гц, 1 H) 7,31 (d, J=2,86 Гц, 1 H)	D, 0,73	379

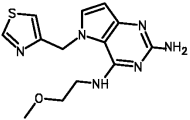
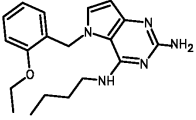
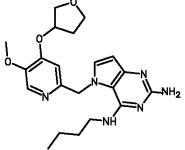
117		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 3,15 (s, 3 H) 3,35 (t, J=5,83 Гц, 2 H) 3,50 (q, J=5,65 Гц, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 5,63 (s, 2 H) 6,01 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 6,56 (t, J=5,39 Гц, 1 H) 7,17 (d, J=8,36 Гц, 1 H) 7,39 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 8,21 (dd, J=8,36, 1,98 Гц, 1 H) 8,91 - 8,94 (m, 1 H)	D, 0,77	367
118		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 3,15 (s, 3 H) 3,25 - 3,31 (m, 2 H) 3,47 (d, J=5,77 Гц, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 5,53 (s, 2 H) 5,97 (s, 1 H) 6,03 (d, J=2,89 Гц, 1 H) 6,91 (d, J=5,91 Гц, 2 H) 7,36 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 8,47 (d, J=5,91 Гц, 2 H)	A, 0,83	299
119		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 3,26 (s, 3 H) 3,44 - 3,52 (m, 2 H) 3,52 - 3,62 (m, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 5,44 (s, 2 H) 5,96 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 7,29 (d, J=7,70 Гц, 1 H) 7,33 - 7,45 (m, 1 H) 7,33 - 7,45 (m, 2 H) 7,83 (td, J=7,70, 1,65 Гц, 1 H) 8,56 (d, J=4,26 Гц, 1 H)	A, 0,83	299

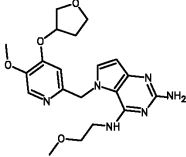
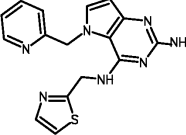
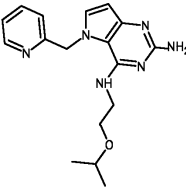
120		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,25 - 3,29 (m, 3 H) 3,47 - 3,54 (m, 2 H) 3,54 - 3,61 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 5,25 (s, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 5,94 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 6,95 (dd, J=5,72, 2,64 Гц, 1 H) 6,98 (d, J=2,42 Гц, 1 H) 7,39 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,74 (t, J=5,06 Гц, 1 H) 8,37 (d, J=5,72 Гц, 1 H)	D, 0,65	329
121		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,18 (s, 3 H) 3,38 (t, J=5,70 Гц, 2 H) 3,51 (q, J=5,65 Гц, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 5,31 (s, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 5,95 - 6,00 (m, 2 H) 7,08 (d, J=5,72 Гц, 1 H) 7,21 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 8,38 (d, J=5,72 Гц, 1 H)	D, 0,52	329
122		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 4,56 (d, J=5,94 Гц, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 5,68 (s, 2 H) 5,76 (d, J=0,88 Гц, 1 H) 6,05 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,04 (d, J=8,36 Гц, 1 H) 7,08 (t, J=5,83 Гц, 1 H) 7,41 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 8,16 (dd, J=8,36, 1,98 Гц, 1 H) 8,82 - 8,85 (m, 1 H)	D, 0,80	404

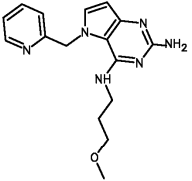
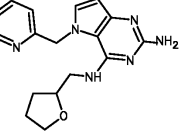
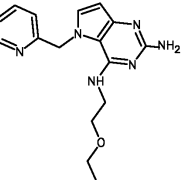
123		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 4,56 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 5,44 (s, 2 H) 5,82 (s, 1 H) 6,01 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 6,70 (t, J=5,72 Гц, 1 H) 7,05 (d, J=5,72 Гц, 1 H) 7,22 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 8,37 (d, J=5,50 Гц, 1 H)	D, 0,58	366
124		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 4,60 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,32 - 5,37 (m, 4 H) 5,86 (s, 1 H) 5,99 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 6,55 (d, J=7,92 Гц, 1 H) 6,83 (t, J=5,83 Гц, 1 H) 7,19 (d, J=7,92 Гц, 1 H) 7,34 (d, J=2,86 Гц, 1 H)	D, 0,70	396
125		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 4,63 (d, J=5,50 Гц, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 5,58 (d, J=1,76 Гц, 2 H) 5,97 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 6,06 (d, J=0,88 Гц, 1 H) 7,26 (dd, J=3,08, 0,88 Гц, 1 H) 7,44 - 7,49 (m, 1 H) 7,62 (t, J=5,72 Гц, 1 H) 7,78 (ddd, J=9,90, 8,47, 1,21 Гц, 1 H) 8,21 - 8,24 (m, 1 H)	D, 0,67	354

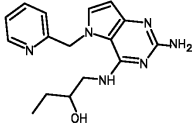
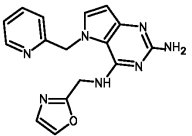
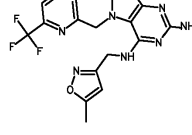
126		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,76 - 0,83 (m, 2 H) 0,99 - 1,04 (m, 2 H) 2,06 (tt, J=8,47, 4,95 Гц, 1 H) 4,59 (d, J=5,50 Гц, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 5,90 (s, 1 H) 5,99 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,14 - 7,17 (m, 1 H) 7,31 - 7,35 (m, 1 H) 7,40 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,74 (t, J=5,61 Гц, 1 H) 7,76 - 7,82 (m, 1 H) 8,40 - 8,43 (m, 1 H)	D, 0,74	362
127		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,19 (d, J=7,04 Гц, 6 H) 2,94 - 3,08 (m, 1 H) 4,63 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 5,49 (s, 2 H) 5,93 (s, 1 H) 5,99 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,15 (d, J=7,92 Гц, 1 H) 7,32 (dd, J=7,04, 5,06 Гц, 1 H) 7,41 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,74 (t, J=5,61 Гц, 1 H) 7,78 (td, J=7,70, 1,76 Гц, 1 H) 8,40 (d, J=4,18 Гц, 1 H)	D, 0,79	364
128		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,35 (d, J=0,66 Гц, 3 H) 3,15 (s, 3 H) 3,55 (t, J=5,06 Гц, 2 H) 4,36 (t, J=4,95 Гц, 2 H) 4,62 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,31 (s, 2 H) 5,92 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 6,18 (d, J=0,88 Гц, 1 H) 6,84 (t, J=5,83 Гц, 1 H) 7,17 (d, J=3,08 Гц, 1 H)	E, 1,09	303

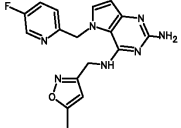
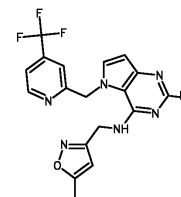
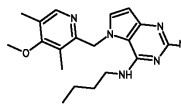
129		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,38 (t, J=6,9 Гц, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 3,27 - 3,33 (m, 2 H), 3,47 (q, J=5,6 Гц, 2 H), 4,10 (q, J=7,0 Гц, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 5,72 (t, J=5,4 Гц, 1 H), 5,97 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 6,59 (dd, J=7,5, 1,5 Гц, 1 H), 6,79 - 6,85 (m, 1 H), 7,02 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 7,20 - 7,27 (m, 2 H)	E, 1,52	342
130		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,71 - 0,78 (m, 3 H), 0,96 - 1,08 (m, 2 H), 1,28 - 1,38 (m, 2 H), 3,22 - 3,29 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 5,59 (s, 2 H), 5,77 6 (t, J=5,4 Гц, 1 H), 6,03 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 6,35 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 7,28 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 7,35 - 7,40 (m, 2 H) SLAST_1343_1,1.esp	E, 1,84	380
131		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,29 - 2,33 (m, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 4,59 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 5,44 (s, 2 H) 5,82 - 5,85 (m, 1 H) 6,01 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 6,50 (d, J=7,26 Гц, 1 H) 6,70 (d, J=8,14 Гц, 1 H) 6,90 (t, J=5,72 Гц, 1 H) 7,36 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,62 (dd, J=8,25, 7,37 Гц, 1 H)	D, 0,74	366

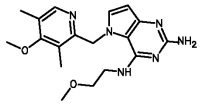
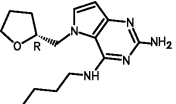
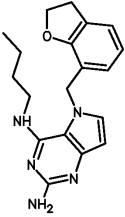
132		¹ H ЯМР (300 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ ppm 3,30 (s, 3 H) 3,47 - 3,60 (m, 2 H) 3,68 (m, J=5,10, 5,10, 5,10 Гц, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 5,77 (br. s., 2 H) 6,20 (d, J=3,02 Гц, 1 H) 7,02 (d, J=3,16 Гц, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 1 H) 7,85 (br. s., 1 H) 8,78 (d, J=1,79 Гц, 1 H)	A, 1,61	305
133		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,79 (t, J=7,3 Гц, 3 H), 1,09 (dq, J=15,0, 7,4 Гц, 2 H), 1,30 - 1,35 (m, 2 H), 1,38 (t, J=6,9 Гц, 3 H), 3,24 - 3,29 (m, 2 H), 4,10 (q, J=6,9 Гц, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 5,50 (t, J=5,4 Гц, 1 H), 5,96 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 6,48 (dd, J=7,5, 1,3 Гц, 1 H), 6,77 - 6,84 (m, 1 H), 7,03 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 2 H)	D, 1,0	340
134		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,91 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 1,29 - 1,39 (m, 2 H), 1,54 - 1,65 (m, 2 H), 1,84 - 1,94 (m, 1 H), 2,17 - 2,30 (m, 1 H), 3,37 - 3,44 (m, 2 H), 3,70 - 3,79 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,83 - 3,90 (m, 2 H), 4,97 - 5,04 (m, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 5,93 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,40 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 7,47 (t, J=5,1 Гц, 1 H), 8,10 (s, 1 H)	D, 0,82	413

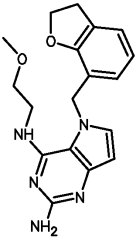
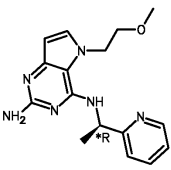
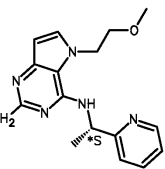
135		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,91 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 1,29 - 1,39 (m, 2 H), 1,54 - 1,65 (m, 2 H), 1,84 - 1,94 (m, 1 H), 2,17 - 2,30 (m, 1 H), 3,37 - 6 3,44 (m, 2 H), 3,70 - 3,79 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,83 - 3,90 (m, 2 H), 4,97 - 5,04 (m, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 5,93 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,40 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 7,47 (t, J=5,1 Гц, 1 H), 8,10 (s, 1 H)	D, 0,64	415
136		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 4,94 (d, J=5,9 Гц, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 5,53 (s, 2 H), 6,01 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 7,15 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 7,31 (ddd, J=7,7, 6 4,8, 1,1 Гц, 1 H), 7,43 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 7,52 (d, J=3,3 Гц, 1 H), 7,71 (d, J=3,3 Гц, 1 H), 7,78 (td, J=7,7, 2,0 Гц, 1 H), 8,10 (t, J=5,8 Гц, 1 H), 8,42 - 8,46 (m, 1 H)	D, 0,60	338
137		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,05 (d, J=6,2 Гц, 6 H), 3,46 - 3,59 (m, 5 H), 5,27 (s, 2 H), 5,44 (s, 2 H), 5,96 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 2 H), 6 7,31 - 7,39 (m, 2 H), 7,77 - 7,85 (m, 1 H), 8,51 - 8,59 (m, 1 H)	D, 0,73	327

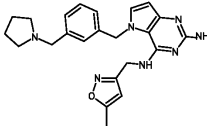
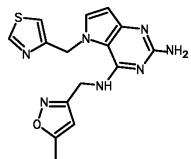
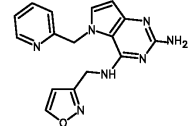
138		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,78 (quin, J=6,6 Гц, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,28 - 3,32 (m, 2 H), 3,37 - 3,44 (m, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 5,47 (s, 2 H), 5,96 (d, 6 J=2,9 Гц, 1 H), 7,01 (t, J=5,2 Гц, 1 H), 7,16 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 2 H), 7,81 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H), 8,53 - 8,56 (m, 1 H)	D, 0,63	313
139		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,47 - 1,58 (m, 1 H), 1,72 - 1,88 (m, 3 H), 3,39 - 3,54 (m, 2 H), 3,58 - 3,66 (m, 1 H), 3,70 - 3,78 (m, 1 H), 4,00 (quin, 6 J=6,2 Гц, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 5,38 - 5,50 (m, 2 H), 5,96 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 7,24 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 7,30 (t, J=5,4 Гц, 1 H), 7,35 (ddd, J=7,6, 5,0, 1,1 Гц, 1 H), 7,39 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 7,82 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H), 8,55 (ddd, J=4,8, 1,5, 0,9 Гц, 1 H)	D, 0,65	325
140		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,08 (t, J=7,0 Гц, 3 H), 3,43 (q, J=7,0 Гц, 2 H), 3,48 - 3,59 (m, 4 H), 5,27 (s, 2 H), 5,44 (s, 2 H), 5,96 (d, J=3,1 Гц, 1 6 H), 7,23 - 7,31 (m, 2 H), 7,35 (ddd, J=7,6, 5,0, 1,1 Гц, 1 H), 7,38 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 7,81 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H), 8,53 - 8,57 (m, 1 H)	D, 0,66	313

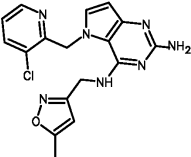
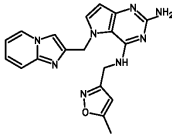
141		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,87 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 1,21 - 1,33 (m, 1 H), 1,33 - 1,45 (m, 1 H), 3,26 - 3,33 (m, 1 H), 3,45 (dt, J=13,1, 5,4 Гц, 1 H), 6 3,50 - 3,60 (m, 1 H), 4,81 (br. s., 1 H), 5,27 (s, 2 H), 5,47 (s, 2 H), 5,96 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 7,17 - 7,26 (m, 2 H), 7,34 (ddd, J=7,7, 4,8, 1,1 Гц, 1 H), 7,38 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 7,81 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H), 8,52 - 8,56 (m, 1 H)	D,0,58	313
142		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 4,79 (d, J=5,7 Гц, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 5,47 (s, 2 H), 5,99 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 7,14 (d, J=0,7 Гц, 1 H), 7,28 - 7,36 (m, 2 H), 7,42 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 7,81 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H), 7,99 (d, J=0,9 Гц, 1 H), 8,06 (t, J=5,6 Гц, 1 H), 8,40 - 8,45 (m, 1 H)	D,0,57	322
143		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,23 - 2,32 (m, 3 H) 4,53 (d, J=5,94 Гц, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 5,67 - 5,71 (m, 3 H) 6,07 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 6,90 (d, J=7,92 Гц, 1 H) 6,96 (t, J=5,83 Гц, 1 H) 7,41 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,81 (d, J=7,70 Гц, 1 H) 8,01 (t, J=7,92 Гц, 1 H)	E,1,43	404

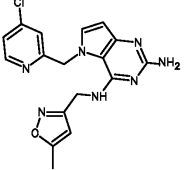
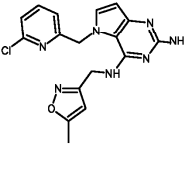
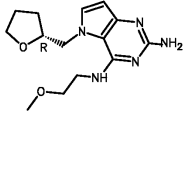
144		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,31 - 2,35 (m, 3 H) 4,59 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 5,52 (s, 2 H) 5,89 (d, J=0,88 Гц, 1 H) 6,00 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,11 (dd, J=8,69, 4,51 Гц, 1 H) 7,28 (t, J=5,83 Гц, 1 H) 7,39 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,70 (td, J=8,80, 2,86 Гц, 1 H) 8,42 (d, J=2,86 Гц, 1 H)	E,1,49	354
145		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,31 (d, J=0,66 Гц, 3 H) 4,59 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 5,64 (s, 2 H) 5,84 (d, J=0,66 Гц, 1 H) 6,02 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,29 (t, J=5,72 Гц, 1 H) 7,42 - 7,45 (m, 2 H) 7,69 - 7,72 (m, 1 H) 8,71 (d, J=5,06 Гц, 1 H)	D,0,79	404
146		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (t, J=7,3 Гц, 3 H), 1,37 (dq, J=15,0, 7,3 Гц, 2 H), 1,56 - 1,66 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 3,36 - 3,42 (m, 6 3 H), 3,72 (s, 3 H), 5,21 (s, 2 H), 5,44 (s, 2 H), 5,92 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 7,30 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 7,85 (t, J=5,1 Гц, 1 H), 8,21 (s, 1 H) SLAST_1354_1,1.esp M07(s)	E,1,83	355

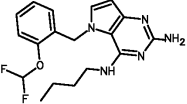
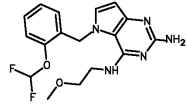
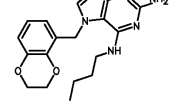
147		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,21 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 3,28 (s, 3 H), 3,50 - 3,60 (m, 4 H), 3,72 (s, 3 H), 5,25 (s, 2 H), 5,42 (s, 2 H), 5,92 (d, J=3,16 Гц, 1 H), 7,31 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 8,14 (t, J=4,7 Гц, 1 H), 8,22 (s, 1 H) SLAST_1354_2,1.esp M04(m)	E,1,45	357
148		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,93 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 1,38 (dq, J=14,9, 7,4 Гц, 2 H), 1,47 - 1,67 (m, 4 H), 1,69 - 1,84 (m, 1 H), 1,85 - 1,99 (m, 1 H), 6,334 - 3,42 (m, 2 H), 3,56 - 3,74 (m, 2 H), 4,01 - 4,11 (m, 1 H), 4,17 (dd, J=15,2, 6,2 Гц, 1 H), 4,37 (dd, J=15,2, 2,9 Гц, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 5,91 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 6,51 (t, J=5,2 Гц, 1 H), 7,14 (d, J=2,9 Гц, 1 H)	D,0,81	290
149		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,83 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 1,17 (dq, J=14,9, 7,4 Гц, 2 H), 1,42 (quin, J=7,3 Гц, 2 H), 3,21 (t, J=8,7 Гц, 2 H), 3,29 - 3,356 (m, 2 H), 4,60 (t, J=8,7 Гц, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 5,71 (t, J=5,3 Гц, 1 H), 5,95 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 6,46 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 6,72 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 7,14 (d, J=6,6 Гц, 1 H), 7,23 (d, J=3,1 Гц, 1 H)	E,1,72	338

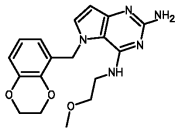
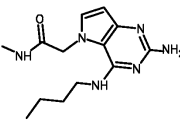
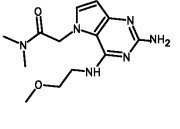
150		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,16 - 3,24 (m, 5 H), 3,40 (t, J=5,8 Гц, 2 H), 3,52 (q, J=5,6 Гц, 2 H), 4,60 (t, J=8,7 Гц, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 5,92 (t, J=5,5 Гц, 1 H), 5,95 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 6,58 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 6,73 (t, J=7,5 Гц, 1 H), 7,14 (d, J=6,6 Гц, 1 H), 7,22 (d, J=2,9 Гц, 1 H)	E,1,4	340
151		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ ppm 1,58 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 3,29 (s, 3 H), 3,70 - 3,79 (m, 2 H), 4,32 - 4,41 (m, 2 H), 4,50 (br. s., 2 H), 5,49 (t, J=6,8 Гц, 1 H), 6,17 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 6,91 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 7,14 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,1 Гц, 2 H), 7,33 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 7,61 (td, J=7,6, 1,8 Гц, 1 H), 8,50 - 8,60 (m, 1 H)	E,1,2	313
152		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ ppm 1,59 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 3,71 - 3,82 (m, 2 H), 4,39 (d, J=5,1 Гц, 2 H), 4,42 (br. s., 2 H), 5,50 (t, J=6,7 Гц, 1 H), 6,18 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 6,93 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 7,10 - 7,20 (m, 2 H), 7,35 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 7,63 (td, J=7,6, 1,8 Гц, 1 H), 8,53 - 8,60 (m, 1 H)	E,1,44	313

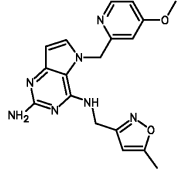
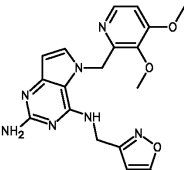
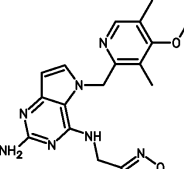
153		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,63 (dt, $J=6,66$, 3,16 Гц, 4 H) 2,27 (s, 3 H) 2,28 - 2,34 (m, 4 H) 3,44 (s, 2 H) 4,54 (d, $J=5,72$ Гц, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 5,56 (d, $J=0,88$ Гц, 1 H) 6,01 (d, $J=2,86$ Гц, 1 H) 6,61 (t, $J=5,94$ Гц, 1 H) 6,76 (d, $J=7,26$ Гц, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,12 - 7,20 (m, 2 H) 7,35 (d, $J=2,86$ Гц, 1 H)	E,1,07	418
154		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 4,62 (d, $J=5,72$ Гц, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 5,55 (s, 2 H) 5,97 (d, $J=3,08$ Гц, 1 H) 6,02 (s, 1 H) 7,28 (t, $J=5,83$ Гц, 1 H) 7,32 (d, $J=2,86$ Гц, 1 H) 7,40 (d, $J=1,98$ Гц, 1 H) 9,04 (d, $J=1,98$ Гц, 1 H)	E,1,14	342
155		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 4,70 (d, $J=5,72$ Гц, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 5,98 (d, $J=3,08$ Гц, 1 H) 6,38 (d, $J=1,76$ Гц, 1 H) 7,20 (d, $J=7,70$ Гц, 1 H) 7,32 (ddd, $J=7,54$, 5,01, 1,10 Гц, 1 H) 7,41 (d, $J=3,08$ Гц, 1 H) 7,79 (td, $J=7,70$, 1,76 Гц, 1 H) 7,87 (t, $J=5,61$ Гц, 1 H) 8,39 - 8,42 (m, 1 H) 8,77 (d, $J=1,76$ Гц, 1 H)	E,1,34	322

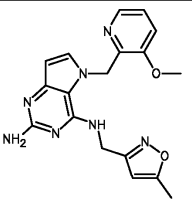
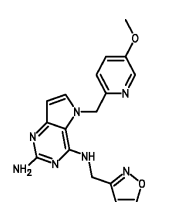
156		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,34 (d, $J=0,66$ Гц, 3 H) 4,62 (d, $J=5,50$ Гц, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 5,62 (s, 2 H) 5,97 (d, $J=3,08$ Гц, 1 H) 6,03 (d, $J=0,66$ Гц, 1 H) 7,29 (d, $J=3,08$ Гц, 1 H) 7,42 (dd, $J=8,14$, 4,84 Гц, 1 H) 7,68 (t, $J=5,72$ Гц, 1 H) 8,00 (dd, $J=8,14$, 1,54 Гц, 1 H) 8,32 (dd, $J=4,73$, 1,43 Гц, 1 H)	D,0,74	370
157		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 4,68 (d, $J=5,72$ Гц, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 5,94 (d, $J=2,86$ Гц, 1 H) 6,01 (s, 1 H) 6,89 (td, $J=6,77$, 1,21 Гц, 1 H) 7,26 (ddd, $J=9,08$, 6,66, 1,21 Гц, 1 H) 7,35 - 7,38 (m, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 8,30 (t, $J=5,72$ Гц, 1 H) 8,51 (dt, $J=6,82$, 1,10 Гц, 1 H)	D,0,65	375

158		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 4,60 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 5,52 (s, 2 H) 5,89 (s, 1 H) 6,01 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,18 - 7,22 (m, 1 H) 7,39 - 7,50 (m, 3 H) 8,41 (d, J=5,50 Гц, 1 H)	E,1,35	370
159		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 4,56 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,39 (s, 2 H) 5,56 (s, 2 H) 5,75 (s, 1 H) 6,05 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 6,68 (d, J=7,48 Гц, 1 H) 6,99 (t, J=5,83 Гц, 1 H) 7,38 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,41 (d, J=7,92 Гц, 1 H) 7,78 (t, J=7,81 Гц, 1 H)	D,0,73	370
160		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,46 - 1,70 (m, 2 H), 1,70 - 1,83 (m, 1 H), 1,87 - 1,99 (m, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 3,48 - 3,56 (m, 3 H), 3,56 - 3,65 (m, 2 H), 6 3,68 - 3,77 (m, 1 H), 4,05 (qd, J=6,7, 2,8 Гц, 1 H), 4,14 (dd, J=15,1, 6,5 Гц, 1 H), 4,35 (dd, J=15,1, 2,8 Гц, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 5,92 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 6,61 (t, J=4,8 Гц, 1 H), 7,15 (d, J=3,1 Гц, 1 H)	D,0,58	292

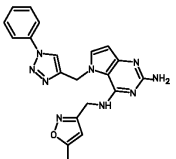
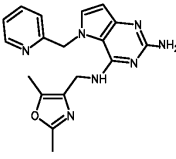
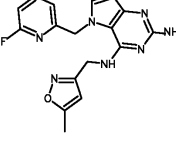
161		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,76 (t, J=7,3 Гц, 3 H), 1,05 (dq, J=15,0, 7,3 Гц, 2 H), 1,30 - 1,40 (m, 2 H), 3,24 - 3,30 (m, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 5,51 (s, 6 2 H), 5,70 (t, J=5,5 Гц, 1 H), 6,00 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 6,36 - 6,41 (m, 1 H), 7,06 - 7,12 (m, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 2 H), 7,29 (t, J=73,8 Гц, 1 H), 7,30 - 7,36 (m, 1 H)	D,0,94	362
162		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 3,13 (s, 3 H), 3,32 - 3,35 (m, 2 H), 3,46 (q, J=5,6 Гц, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 5,48 (s, 2 H), 5,80 (t, J=5,4 Гц, 1 H), 6,01 (d, 6 J=3,1 Гц, 1 H), 6,51 (dd, J=7,7, 1,3 Гц, 1 H), 7,08 - 7,14 (m, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 2 H), 7,28 (t, J=73,8 Гц, 1 H), 7,31 - 7,36 (m, 1 H)	D,0,78	364
163		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,80 (t, J=7,3 Гц, 3 H), 1,12 (dq, J=15,0, 7,4 Гц, 2 H), 1,34 - 1,44 (m, 2 H), 3,26 - 3,31 (m, 2 H), 4,23 - 4,30 (m, 2 H), 6 4,30 - 4,37 (m, 2 H), 5,24 (s, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 5,59 (t, J=5,4 Гц, 1 H), 5,96 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 6,02 (dd, J=7,6, 1,4 Гц, 1 H), 6,68 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 6,77 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1 H), 7,20 (d, J=2,9 Гц, 1 H)	D,0,9	354

164		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 3,16 (s, 3 H), 3,35 - 3,40 (m, 2 H), 3,51 (q, J=5,6 Гц, 2 H), 4,24 - 4,31 (m, 2 H), 4,31 - 4,37 (m, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 6 5,37 (br. s., 2 H), 5,78 (t, J=5,4 Гц, 1 H), 5,97 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 6,16 (dd, J=7,7, 1,5 Гц, 1 H), 6,70 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 6,76 - 6,81 (m, 1 H), 7,22 (d, J=2,9 Гц, 1 H)	D,0,74	356
165		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 3,16 (s, 3 H), 3,35 - 3,40 (m, 2 H), 3,51 (q, J=5,6 Гц, 2 H), 4,24 - 4,31 (m, 2 H), 4,31 - 4,37 (m, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 6 5,37 (br. s., 2 H), 5,78 (t, J=5,4 Гц, 1 H), 5,97 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 6,16 (dd, J=7,7, 1,5 Гц, 1 H), 6,70 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 6,76 - 6,81 (m, 1 H), 7,22 (d, J=2,9 Гц, 1 H)	D,0,6	277
166		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,92 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 1,37 (dq, J=15,0, 7,3 Гц, 2 H), 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 2,63 (d, J=4,6 Гц, 3 H), 3,33 - 3,41 (m, 2 6 H), 4,74 (s, 2 H), 5,40 (br. s., 2 H), 5,94 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 6,93 (t, J=5,2 Гц, 1 H), 7,11 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 8,31 (d, J=4,4 Гц, 1 H)	D,0,42	293

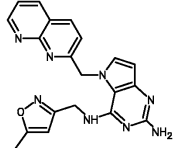
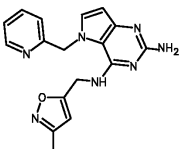
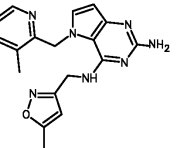
167		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 4,63 (d, J=5,50 Гц, 2 H) 5,33 - 5,39 (m, 4 H) 5,97 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 6,02 (s, 1 H) 6,90 (d, J=2,42 Гц, 1 H) 6,93 (dd, J=5,72, 2,42 Гц, 1 H) 7,41 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 8,16 (t, J=5,61 Гц, 1 H) 8,22 (d, J=5,94 Гц, 1 H)	D,0,7	366
168		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 4,66 (d, J=5,50 Гц, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 5,94 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 7,14 (d, J=5,72 Гц, 1 H) 7,23 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 8,00 (d, J=5,50 Гц, 1 H) 8,50 (t, J=5,50 Гц, 1 H)	E,1,62	396
169		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 4,63 (d, J=5,50 Гц, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 5,44 (s, 2 H) 5,94 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 6,10 (s, 1 H) 7,33 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,49 (t, J=5,50 Гц, 1 H)	E,1,76	394

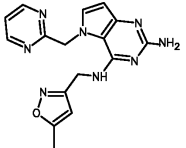
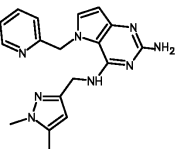
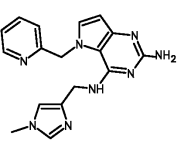
170		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 4,66 (d, J=5,50 Гц, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 5,93 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 6,13 (s, 1 H) 7,23 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,38 (dd, J=8,36, 4,62 Гц, 1 H) 7,52 (d, J=7,92 Гц, 1 H) 7,92 (dd, J=4,62, 1,10 Гц, 1 H) 8,19 (t, J=5,50 Гц, 1 H)	E, 1,59	366
171		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 4,63 (d, J=5,50 Гц, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 5,96 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 5,98 (d, J=0,88 Гц, 1 H) 7,20 (d, J=8,58 Гц, 1 H) 7,37 - 7,41 (m, 2 H) 7,79 (t, J=5,72 Гц, 1 H) 8,09 (d, J=2,64 Гц, 1 H)	E, 1,53	366

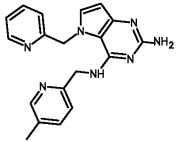
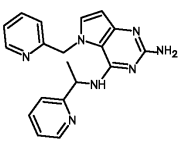
172		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 4,56 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 5,59 - 5,64 (m, 3 H) 6,04 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 6,84 (t, J=5,83 Гц, 1 H) 7,03 (dd, J=6,05, 2,75 Гц, 1 H) 7,45 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,65 (br. s., 1 H) 7,80 (br. s., 1 H) 7,86 - 7,92 (m, 2 H)	E,1,1	379
173		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,55 (s, 3 H) 4,76 (d, J=5,50 Гц, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 5,46 (s, 2 H) 5,98 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,31 - 7,36 (m, 2 H) 7,42 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,81 (td, J=7,70, 1,76 Гц, 1 H) 8,06 (t, J=5,61 Гц, 1 H) 8,44 - 8,47 (m, 1 H)	E,1,34	337
174		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,63 (s, 3 H) 4,67 (d, J=5,28 Гц, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 5,49 (s, 2 H) 5,98 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,23 (d, J=7,70 Гц, 1 H) 7,33 (dd, J=6,93, 5,17 Гц, 1 H) 7,40 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 2 H) 8,43 (d, J=4,40 Гц, 1 H)	D,0,66	352
175		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 4,62 (d, J=5,50 Гц, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 5,42 (s, 2 H) 5,96 - 5,99 (m, 2 H) 7,12 (d, J=7,92 Гц, 1 H) 7,39 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,60 (dd, J=8,03, 2,09 Гц, 1 H) 7,84 (t, J=5,61 Гц, 1 H) 8,22 - 8,25 (m, 1 H)	D,0,72	350

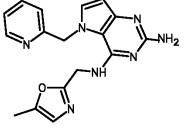
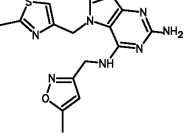
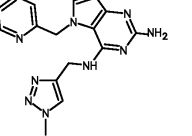
176		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 4,67 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 5,63 (s, 2 H) 5,98 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 6,07 - 6,09 (m, 1 H) 7,07 (t, J=5,83 Гц, 1 H) 7,34 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,46 - 7,51 (m, 1 H) 7,55 - 7,61 (m, 2 H) 7,79 - 7,84 (m, 2 H) 8,57 (s, 1 H)	E,1,35	402
177		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 4,37 (d, J=5,06 Гц, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 5,95 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,31 - 7,37 (m, 2 H) 7,39 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,77 - 7,82 (m, 2 H) 8,45 - 8,48 (m, 1 H)	E,1,23	350
178		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 4,56 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 5,54 (s, 2 H) 5,75 - 5,80 (m, 1 H) 6,04 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 6,66 (dd, J=7,37, 2,31 Гц, 1 H) 6,87 (t, J=5,83 Гц, 1 H) 7,06 (dd, J=8,14, 2,20 Гц, 1 H) 7,36 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,85 - 7,92 (m, 1 H)	F,4	354

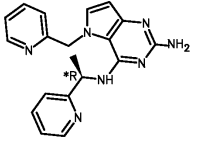
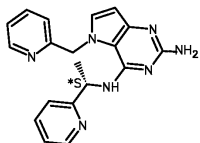
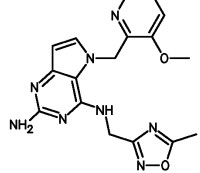
179		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 4,53 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 5,42 (s, 2 H) 5,72 (s, 1 H) 6,03 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 6,60 - 6,65 (m, 2 H) 6,84 (dd, J=7,26, 5,06 Гц, 1 H) 7,27 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 8,05 (dd, J=4,95, 1,65 Гц, 1 H)	E,1,27	366
180		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,69 (s, 6 H) 4,58 (d, J=5,50 Гц, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 5,43 (s, 2 H) 5,92 (s, 1 H) 5,99 (d, J=2,64 Гц, 1 H) 6,11 (s, 1 H) 6,80 (t, J=5,61 Гц, 1 H) 7,27 (d, J=2,64 Гц, 1 H)	E,1,34	397
181		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 4,61 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 5,52 (s, 2 H) 5,83 (s, 1 H) 6,00 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 6,04 (s, 1 H) 6,85 (t, J=5,72 Гц, 1 H) 7,29 (d, J=3,08 Гц, 1 H)	E,1,17	340
182		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,20 (s, 3 H) 4,63 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 5,64 (s, 2 H) 5,82 (s, 1 H) 6,01 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,45 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,66 - 7,70 (m, 1 H) 7,75 - 7,80 (m, 2 H) 7,85 - 7,89 (m, 1 H) 8,13 (d, J=8,14 Гц, 1 H) 9,20 (s, 1 H)	E,1,47	386

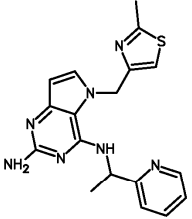
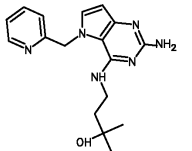
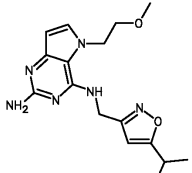
183		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,07 (s, 1 H) 2,14 (s, 3 H) 4,57 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,35 (s, 1 H) 5,77 - 5,82 (m, 3 H) 6,06 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,18 (d, J=8,36 Гц, 1 H) 7,51 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,56 (t, J=5,72 Гц, 1 H) 7,64 (dd, J=8,14, 4,18 Гц, 1 H) 8,45 (d, J=8,36 Гц, 2 H) 9,09 (dd, J=4,07, 1,65 Гц, 1 H)	E, 1,03	387
184		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 4,71 (d, J=5,50 Гц, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 5,50 (s, 2 H) 5,95 (s, 1 H) 5,99 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,18 (d, J=7,70 Гц, 1 H) 7,35 (dd, J=6,82, 5,06 Гц, 1 H) 7,42 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,81 (td, J=7,65, 1,65 Гц, 1 H) 7,88 (t, J=5,50 Гц, 1 H) 8,47 (d, J=4,40 Гц, 1 H)	E, 1,11	336
185		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 4,63 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 5,49 (s, 2 H) 5,95 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 6,07 (s, 1 H) 7,27 (dd, J=7,70, 4,84 Гц, 1 H) 7,32 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,66 (d, J=7,48 Гц, 1 H) 8,17 (dd, J=4,73, 0,99 Гц, 1 H) 8,35 (t, J=5,61 Гц, 1 H)	E, 1,35	350

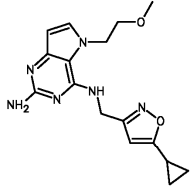
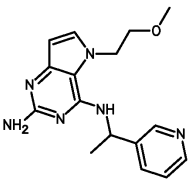
186		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,31 - 2,36 (m, 3 H) 4,58 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 5,62 (s, 2 H) 5,93 (d, J=0,66 Гц, 1 H) 5,97 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,13 (t, J=5,61 Гц, 1 H) 7,30 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,43 (t, J=4,95 Гц, 1 H) 8,72 (d, J=5,06 Гц, 2 H)	E,0,98	337
187		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 3,65 (s, 3 H) 4,46 (d, J=5,28 Гц, 2 H) 5,29 (s, 2 H) 5,44 (s, 2 H) 5,76 (s, 1 H) 5,96 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,20 (d, J=7,92 Гц, 1 H) 7,30 - 7,34 (m, 1 H) 7,38 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,51 (t, J=5,28 Гц, 1 H) 7,78 (td, J=7,70, 1,76 Гц, 1 H) 8,39 (d, J=4,18 Гц, 1 H)	E,1,16	349
188		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 3,57 (s, 3 H) 4,45 (d, J=5,06 Гц, 2 H) 5,34 (br. s., 2 H) 5,44 (s, 2 H) 5,97 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 7,24 (d, J=7,70 Гц, 1 H) 7,33 (dd, J=7,04, 5,28 Гц, 1 H) 7,39 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,64 (t, J=4,84 Гц, 1 H) 7,77 - 7,83 (m, 1 H) 8,43 (d, J=4,40 Гц, 1 H)	E,0,92	335

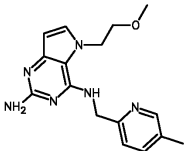
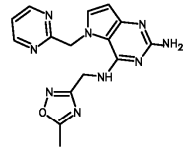
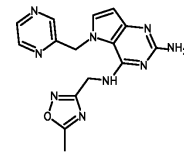
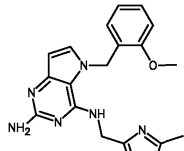
189		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 4,67 (d, J=5,50 Гц, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 5,54 (s, 2 H) 5,99 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 6,97 (d, J=7,92 Гц, 1 H) 7,13 (d, J=7,92 Гц, 1 H) 7,32 (ddd, J=6,93, 5,61, 0,88 Гц, 1 H) 7,41 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,43 (dd, J=8,14, 1,98 Гц, 1 H) 7,62 (t, J=5,61 Гц, 1 H) 7,79 (td, J=7,70, 1,76 Гц, 1 H) 8,30 - 8,32 (m, 1 H) 8,43 (dd, J=4,95, 0,77 Гц, 1 H)	E, 1,27	346
190		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,52 (d, J=6,82 Гц, 3 H) 5,21 (s, 2 H) 5,43 (quin, J=6,82 Гц, 1 H) 5,48 - 5,60 (m, 2 H) 5,97 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 7,27 - 7,39 (m, 3 H) 7,44 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 1 H) 7,76 (d, J=7,26 Гц, 1 H) 7,80 - 7,88 (m, 1 H) 8,46 - 8,52 (m, 2 H)	E, 1,31	346

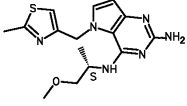
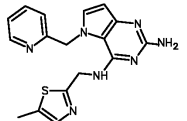
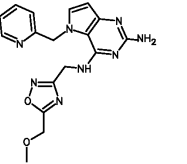
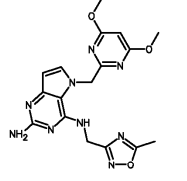
191		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,23 (d, J=1,10 Гц, 3 H) 4,72 (d, J=5,50 Гц, 2 H) 5,31 (s, 2 H) 5,47 (s, 2 H) 5,98 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 6,73 (d, J=1,10 Гц, 1 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,42 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,81 (td, J=7,70, 1,76 Гц, 1 H) 7,99 (t, J=5,50 Гц, 1 H) 8,40 - 8,44 (m, 1 H)	E,1,11	336
192		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,34 (d, J=0,7 Гц, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 4,64 (d, J=5,7 Гц, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 5,95 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 6 6,08 (d, J=0,7 Гц, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,31 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 7,57 (t, J=5,7 Гц, 1 H)	D,0,7	356
193		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 3,98 (s, 3 H) 4,62 (d, J=5,28 Гц, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 5,44 (s, 2 H) 5,96 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,25 (d, J=7,70 Гц, 1 H) 7,31 - 7,35 (m, 1 H) 7,38 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,77 - 7,83 (m, 2 H) 7,89 (t, J=5,39 Гц, 1 H) 8,41 (dd, J=4,84, 0,66 Гц, 1 H)	E,0,93	336

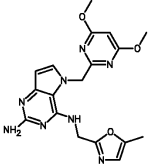
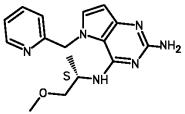
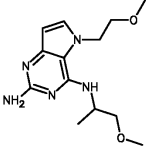
194		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,52 (d, $J=7,04$ Гц, 3 H) 5,21 (s, 2 H) 5,43 (quin, $J=7,04$ Гц, 1 H) 5,47 - 5,58 (m, 2 H) 5,97 (d, $J=2,86$ Гц, 1 H) 7,19 - 7,23 (m, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 3 H) 7,44 (d, $J=3,08$ Гц, 1 H) 7,66 (td, $J=7,70$, 1,76 Гц, 1 H) 7,76 (d, $J=7,26$ Гц, 1 H) 7,84 (td, $J=7,70$, 1,76 Гц, 1 H) 8,47 - 8,51 (m, 2 H).	E,1,27	346
195		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,52 (d, $J=6,82$ Гц, 3 H) 5,21 (s, 2 H) 5,42 (quin, $J=6,99$ Гц, 1 H) 5,47 - 5,58 (m, 2 H) 5,97 (d, $J=2,86$ Гц, 1 H) 7,19 - 7,23 (m, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 3 H) 7,44 (d, $J=3,08$ Гц, 1 H) 7,66 (td, $J=7,65$, 1,65 Гц, 1 H) 7,77 (d, $J=7,26$ Гц, 1 H) 7,84 (td, $J=7,59$, 1,32 Гц, 1 H) 8,47 - 8,51 (m, 2 H)	E,1,27	346
196		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 4,81 (d, $J=5,72$ Гц, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 5,93 (d, $J=3,08$ Гц, 1 H) 7,25 (d, $J=3,08$ Гц, 1 H) 7,40 (dd, $J=8,36$, 4,84 Гц, 1 H) 7,52 - 7,56 (m, 1 H) 7,98 (dd, $J=4,84$, 1,10 Гц, 1 H) 8,41 (t, $J=5,50$ Гц, 1 H)	E,1,24	367

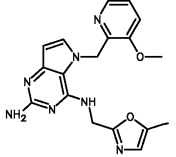
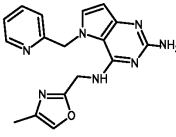
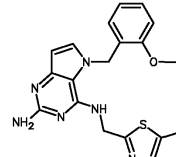
197		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 (d, $J=7,0$ Гц, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 5,22 (s, 2 H), 5,41 - 5,49 (m, 1 H), 5,46 (d, $J=6,8$ Гц, 2 H), 5,94 (d, $J=3,1$ Гц, 1 H) 7,23 (ddd, $J=7,5,$ 4,8, 0,9 Гц, 1 H), 7,34 (d, $J=3,1$ Гц, 1 H), 7,38 (d, $J=8,1$ Гц, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,47 (d, $J=7,5$ Гц, 1 H), 7,69 (td, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1 H), 8,47 - 8,54 (m, 1 H)	E,1,37	366
198		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,15 (s, 6 H) 1,69 - 1,74 (m, 2 H) 3,57 - 3,64 (m, 2 H) 5,62 (s, 2 H) 6,22 (d, $J=2,86$ Гц, 1 H) 7,34 - 7,48 (m, 4 H) 7,67 (d, $J=3,08$ Гц, 1 H) 7,91 (td, $J=7,70,$ 1,76 Гц, 1 H) 8,56 - 8,59 (m, 1 H) 8,79 (t, $J=4,80$ Гц, 1 H) 12,51 (br. s., 1 H)	E,1,09	327
199		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,21 (d, $J=7,04$ Гц, 6 H) 2,97 - 3,10 (m, 1 H) 3,14 - 3,18 (m, 3 H) 3,56 (t, $J=4,95$ Гц, 2 H) 4,37 (t, $J=5,06$ Гц, 2 H) 4,65 (d, $J=5,72$ Гц, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 5,93 (d, $J=3,08$ Гц, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 6,86 (t, $J=5,61$ Гц, 1 H) 7,17 (d, $J=3,08$ Гц, 1 H)	D,0,74	331

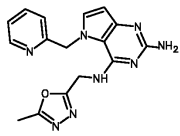
200		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,78 - 0,90 (m, 2 H) 0,94 - 1,06 (m, 2 H) 2,03 - 2,17 (m, 1 H) 3,11 - 3,18 (m, 3 H) 3,55 (t, J=5,06 Гц, 2 H) 4,36 (t, J=5,06 Гц, 2 H) 4,61 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 5,92 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 6,15 (s, 1 H) 6,84 (t, J=5,72 Гц, 1 H) 7,17 (d, J=3,08 Гц, 1 H)	D,0,69	329
201		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,54 (d, J=7,04 Гц, 3 H) 3,20 (s, 3 H) 3,63 (dt, J=5,94, 3,19 Гц, 2 H) 4,32 - 4,50 (m, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 5,42 (t, J=7,04 Гц, 1 H) 5,92 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 6,68 (d, J=7,04 Гц, 1 H) 7,18 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,34 (ddd, J=7,87, 4,68, 0,66 Гц, 1 H) 7,84 (dt, J=7,92, 1,76 Гц, 1 H) 8,42 (dd, J=4,62, 1,54 Гц, 1 H) 8,68 (d, J=2,20 Гц, 1 H)	D,0,6	313

202		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,17 - 3,19 (m, 3 H) 3,61 (t, J=5,06 Гц, 2 H) 4,40 (t, J=5,06 Гц, 2 H) 4,70 (d, J=5,50 Гц, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 5,92 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 6,96 (t, J=5,61 Гц, 1 H) 7,17 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,27 (d, J=7,92 Гц, 1 H) 7,55 (dd, J=8,03, 1,65 Гц, 1 H) 8,26 - 8,42 (m, 1 H)	D,0,64	313
203		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,54 (s, 3 H) 4,72 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 5,59 (s, 2 H) 5,98 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,30 - 7,35 (m, 2 H) 7,45 (t, J=4,95 Гц, 1 H) 8,75 (d, J=4,84 Гц, 2 H)	D,0,48	338
204		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,54 (s, 3 H) 4,71 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 5,63 (s, 2 H) 6,02 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H) 7,41 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,52 (dd, J=2,42, 1,54 Гц, 1 H) 8,56 (d, J=2,42 Гц, 1 H)	E,0,92	338
205		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,57 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 4,85 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,56 (s, 2 H) 6,24 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 6,84 - 6,90 (m, 2 H) 7,03 (d, J=8,14 Гц, 1 H) 7,28 - 7,34 (m, 1 H) 7,40 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,49 (br. s., 2 H) 8,22 - 8,28 (m, 1 H) 12,89 (br. s., 1 H)	E,1,31	366

206		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,21 (d, J=6,6 Гц, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 3,32 - 3,35 (m, 1 H), 3,47 (dd, J=9,2, 5,1 Гц, 1 H), 4,35 - 4,55 (m, 6 1 H), 5,25 (s, 2 H), 5,36 (d, J=4,8 Гц, 2 H), 5,92 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 6,76 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 7,30 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 7,40 (s, 1 H)	E,1,33	333
207		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 4,97 (d, J=5,06 Гц, 2 H) 5,81 (s, 2 H) 6,31 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 7,37 (d, J=7,70 Гц, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,47 - 7,52 (m, 1 H) 7,57 (br. s., 1 H) 7,75 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,97 (t, J=7,70 Гц, 1 H) 8,53 (d, J=4,62 Гц, 1 H) 9,50 (br. s., 1 H) 12,88 (br. s., 1 H)	E,1,21	352
208		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 3,37 (s, 3 H) 4,72 (s, 2 H) 4,82 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,29 (s, 2 H) 5,46 (s, 2 H) 5,96 - 6,00 (m, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 2 H) 7,42 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,81 (td, J=8,00, 1,50 Гц, 1 H) 8,12 (t, J=6,16 Гц, 1 H) 8,45 - 8,50 (m, 1 H)	E,1,15	367
209		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,49 (s, 3 H) 3,71 (s, 6 H) 4,70 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 5,98 (d, J=2,86 Гц, 1 H) 6,11 (s, 1 H) 6,79 (t, J=5,61 Гц, 1 H) 7,28 (d, J=2,86 Гц, 1 H)	E,1,23	398

210		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,19 (d, $J=1,10$ Гц, 3 H) 3,68 (s, 6 H) 4,77 (d, $J=5,72$ Гц, 2 H) 5,68 (s, 2 H) 6,12 (s, 1 H) 6,28 (d, $J=3,08$ Гц, 1 H) 6,70 (d, $J=1,32$ Гц, 1 H) 7,45 (br. s., 1 H) 7,59 (d, $J=3,08$ Гц, 1 H) 8,12 (t, $J=5,50$ Гц, 1 H) 12,59 - 12,72 (m, 1 H)	E,1,27	397
211		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (d, $J=6,60$ Гц, 3 H) 3,23 - 3,30 (m, 4 H) 3,43 (dd, $J=9,02, 5,06$ Гц, 1 H) 4,36 - 4,44 (m, 1 H) 5,27 (br. s., 2 H) 5,36 - 5,47 (m, 2 H) 5,95 (d, $J=2,64$ Гц, 1 H) 7,19 (d, $J=7,04$ Гц, 1 H) 7,33 - 7,43 (m, 3 H) 7,85 (t, $J=7,37$ Гц, 1 H) 8,55 (d, $J=3,96$ Гц, 1 H)	E,1,21	313
212		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 (d, $J=6,60$ Гц, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 3,32 - 3,35 (m, 1 H) 3,45 (dd, $J=9,35, 5,17$ Гц, 1 H) 3,61 (t, $J=4,73$ Гц, 2 H) 4,28 - 4,39 (m, 2 H) 4,44 (dt, $J=12,71, 6,30$ Гц, 1 H) 5,32 (br. s., 2 H) 5,93 (br. s., 1 H) 6,24 (d, $J=7,70$ Гц, 1 H) 7,16 (s, 1 H)	E,1,21	280

213		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,25 (d, $J=1,10$ Гц, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 4,76 (d, $J=5,50$ Гц, 2 H) 5,29 (s, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 5,93 (d, $J=3,08$ Гц, 1 H) 6,76 (d, $J=1,10$ Гц, 1 H) 7,25 (d, $J=3,08$ Гц, 1 H) 7,39 (dd, $J=8,36, 4,62$ Гц, 1 H) 7,53 (dd, $J=8,36, 1,10$ Гц, 1 H) 7,94 (dd, $J=4,73, 1,21$ Гц, 1 H) 8,36 (t, $J=5,61$ Гц, 1 H)	E,1,29	366
214		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,05 (d, $J=1,32$ Гц, 3 H) 4,73 (d, $J=5,72$ Гц, 2 H) 5,31 (s, 2 H) 5,47 (s, 2 H) 5,98 (d, $J=3,08$ Гц, 1 H) 7,29 - 7,35 (m, 2 H) 7,42 (d, $J=3,08$ Гц, 1 H) 7,67 (d, $J=1,10$ Гц, 1 H) 7,81 (td, $J=7,70, 1,76$ Гц, 1 H) 7,99 (t, $J=5,61$ Гц, 1 H) 8,41 - 8,45 (m, 1 H)	E,1,17	336
215		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 4,77 (d, $J=5,72$ Гц, 2 H) 5,34 (s, 2 H) 5,43 (s, 2 H) 6,01 (d, $J=2,86$ Гц, 1 H) 6,46 - 6,50 (m, 1 H) 6,80 (t, $J=7,26$ Гц, 1 H) 6,90 (t, $J=5,83$ Гц, 1 H) 7,00 (d, $J=8,14$ Гц, 1 H) 7,20 - 7,27 (m, 2 H) 7,31 (d, $J=1,10$ Гц, 1 H)	E,1,42	381

216		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 4,85 (d, J=5,72 Гц, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 5,49 (s, 2 H) 5,99 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,24 (d, J=7,70 Гц, 1 H) 7,34 (ddd, J=7,54, 4,90, 0,99 Гц, 1 H) 7,43 (d, J=3,08 Гц, 1 H) 7,80 (td, J=7,70, 1,76 Гц, 1 H) 8,03 (t, J=5,61 Гц, 1 H) 8,44 - 8,47 (m, 1 H)	E,0,98	337
-----	---	---	--------	-----

Аналитические способы.

Характеристики всех соединений были получены с помощью LC-MS в соответствии со следующими способами LC-MS.

Способ А. Использовали колонку Phenomenex Kinetex (XB-C18, 50×4,6 мм, внутренний диаметр 2,6 мкм), поддерживаемую при 35°C. MS-определение: API-ES в режиме положительной ионизации, диапазон масс 100-1200. PDA-определение (λ=190-400 нм). Использовали следующий градиент с вводимым объемом 2 мкл.

Растворитель А	H ₂ O + 0,1% муравьиная кислота			
Растворитель В	Ацетонитрил			
Время (мин.)	%А	%В	Поток (мл/мин.)	
0,0	95	5	3,0	
4,2	5	95	3,0	
4,9	5	95	3,0	
5,0	95	5	3,0	

Способ В. Обращенно-фазовую UPLC (сверхпроизводительную жидкостную хроматографию) проводили на колонке C18 с мостиковым гибридом этилсилиоксан/диоксид кремния (ВЕН) (1,7 мкм, 2,1×50 мм; Waters Acquity) со скоростью потока 0,8 мл/мин. Две подвижные фазы (10 мМ ацетата аммония в H₂O/ацетонитриле 95/5; подвижная фаза В: ацетонитрил) использовали для выполнения условия градиента от 95% А и 5% В до 5% А и 95% В за 1,3 мин при удерживании в течение 0,7 мин. Использовали объем вводимой пробы 0,75 мкл. Напряжение на конусе составляло 30 В для режима положительной ионизации и 30 В для режима отрицательной ионизации.

Способ С. Анализ выполняли на колонке Waters XTerra C18 (100×4,6 мм, внутренний диаметр частиц 3,5 мкм) при 40°C, со скоростью потока 1,6 мл/мин. Элюирование с градиентом выполняли следующим образом: 100% раствор ацетата аммония (25 мМ) в вода/ацетонитрил 90:10 - смесь ацетонитрил/метанол 50:50 за 7,5 мин; полученная в результате композиция - 100% ацетонитрил за 1,0 мин; 100% ацетонитрил за 1,5 мин; 100% ацетонитрил - 100% раствор ацетата аммония (25 мМ) в вода/ацетонитрил 90:10 (25 мМ) за 3,0 мин. Стандартный объем вводимой пробы составлял 3 мкл. Диапазоны определения устанавливали на 200-400 нм для УФ.

Способ Д. Измерения с помощью LC осуществляли с использованием системы Acquity UPLC (Waters), содержащей насос для двухкомпонентных смесей, камеру для образцов, нагреватель колонки (установленный на 55°C), диодно-матричный детектор (DAD) и колонку, как определено в соответствующих способах ниже. Поток из колонки разделяли для MS-спектрометра. MS-детектор был оснащен источником ионизации электрораспылением. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,18 с, используя время выдержки 0,02 с. Напряжение капиллярной иглы составляло 3,5 кВ, и температуру источника поддерживали при 140°C. В качестве газа-распылителя использовали азот. Обращенно-фазовую UPLC (сверхэффективную жидкостную хроматографию) осуществляли на колонке C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм; Waters Acquity) с мостиковым гибридом этилсилиоксан/диоксид кремния (ВЕН) при скорости потока 0,8 мл/мин. Две подвижные фазы (10 мМ ацетата аммония в H₂O/ацетонитриле 95/5; подвижная фаза В:

ацетонитрил) использовали для выполнения условия градиента от 95% А и 5% В до 5% А и 95% В за 1,3 мин при удерживании в течение 0,3 мин. Использовали объем вводимой пробы 0,5 мкл. Напряжение на конусе составляло 10 В для режима положительной ионизации и 20 В для режима отрицательной ионизации.

Способ Е.

Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток	Время анализа
				Температура колонки	
Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	А: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,8	3,5
				55	

Способ F.

Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток	Время анализа
				Температура колонки	
Waters: Alliance®-DAD – ZQ и ELSD 2000	Waters: Xterra MS C18 (3,5 мкм, 4,6*100 мм)	А: 25 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN, В: CH ₃ CN, С: CH ₃ CN, D: (40% CH ₃ CN, и 40% CH ₃ OH, и 20% H ₂ O с 0,25% CH ₃ COOH	От 100% А до 1% А, 49% В и 50% С за 6,5 мин., до 1% А и 99% В за 0,5 мин., до 100% D за 1 мин. с поддержанием в течение 1,0 мин. до 100% А за 0,5 мин. и поддержанием в течение 1,5 мин.	1,6	11
				40	

Биологическая активность соединений формулы (I).

Описание анализов биологической активности.

Оценка активности TLR7 и TLR8.

Способность соединений активировать TLR7 и TLR8 человека оценивали в анализе репортерного гена с использованием клеток HEK293, временно трансфицированных вектором экспрессии TLR7 или TLR8 и репортерной конструкцией NFκB-luc.

Вкратце, клетки HEK293 выращивали в культуральной среде (DMEM, дополненной 10% FCS и 2 мМ глутамина). Для трансфекции клеток в 10-см чашках клетки отслаивали трипсином-EDTA, трансфицировали смесью CMV-TLR7 или плазмиды TLR8 (750 нг), плазмиды NFκB-люцифераза (375 нг) и трансфекционного реагента и инкубировали 24 ч при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO₂. Трансфицированные клетки затем отделяли трипсином-EDTA, промывали в PBS и ресуспендировали в среде до плотности $1,67 \times 10^5$ клеток/мл. Тридцать микролитров клеток затем распределяли в каждую лунку в 384-луночных планшетах, где уже содержалось 10 мкл соединения в 4% DMSO. После 6 ч инкубации при 37°C, 5% CO₂, определяли люциферазную активность путем добавления 15 мкл субстрата Steady Lite Plus (Perkin Elmer) в каждую лунку и считывали показания, полученные на устройстве для считывания микропланшетов ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Кривые зависимости доза-эффект были построены на основе измерений, выполненных в четырех повторах. Для каждого соединения определяли значения наиболее низких эффективных концентраций (LEC), определяемых как концентрация, которая вызывает эффект, который по меньшей мере в два раза превышает допустимое отклонение анализа.

Токсичность соединений определяли параллельно с использованием одинаковых серий разведений соединения с 30 мкл на лунку с клетками, трансфицированными только конструкцией CMV-TLR7 ($1,67 \times 10^5$ клеток/мл), в 384-луночных планшетах. Жизнеспособность клеток измеряли после 6 ч инкубирования при 37°C, 5% CO₂ путем добавления 15 мкл ATP lite (Perkin Elmer) на лунку и считывания показаний устройством для считывания микропланшетов ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Данные указыва-

ли как CC_{50} ,

Параллельно использовали подобные серии разведений соединения (10 мкл соединения в 4% DMSO) с 30 мкл на лунку клеток, трансфицированных только репортерной конструкцией NFkB-luc ($1,67 \times 10^5$ клеток/мл). Через 6 ч после инкубации при 37°C, 5% CO₂, определяли люциферазную активность путем добавления 15 мкл субстрата Steady Lite Plus (Perkin Elmer) в каждую лунку и считывали показания, полученные на устройстве для считывания микропланшетов ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Данные обратного скрининга регистрировали как LEC.

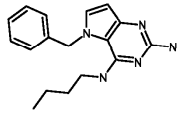
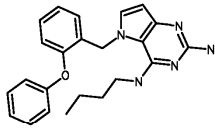
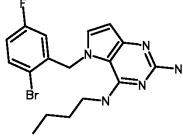
Активация промоторных элементов ISRE.

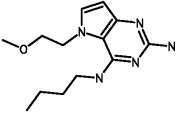
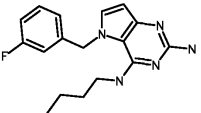
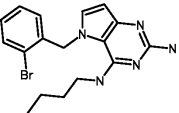
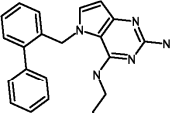
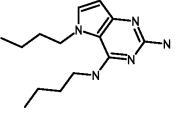
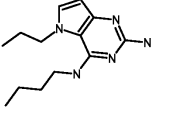
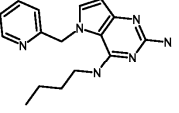
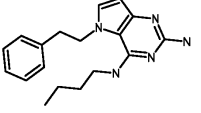
Способность соединений индуцировать IFN-I также оценивали посредством определения активации интерферон-зависимых регуляторных элементов (ISRE) при использовании сред, кондиционированных PBMC (моноклеарные клетки периферической крови). Элемент ISRE последовательности GAAACTGAAACT высокочувствителен к фактору транскрипции STAT1-STAT2-IRF9, активированному при связывании IFN-I с его рецептором IFNAR (Clontech, PT3372-5W). Плазмида pISRE-Luc от Clontech (образец 631913) содержит 5 копий данного элемента ISRE, за которыми следует ORF люциферазы светлячка. Получали устойчивую клеточную линию HEK293, стабильно трансфицированную pISRE-Luc (HEK-ISRELuc) для выращивания в средах, кондиционированных культурой клеток PBMC.

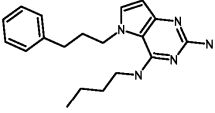
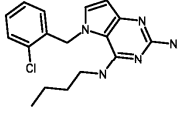
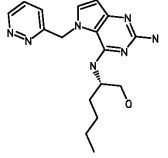
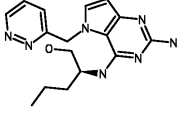
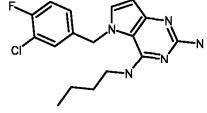
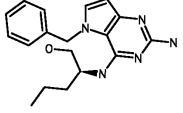
Вкратце, PBMC получали из лейкоцитарных пленок от по меньшей мере двух доноров с использованием стандартного протокола центрифугирования с фиколлом. Выделенные PBMC ресуспендировали в среде RPMI, дополненной 10% сывороткой АВ человека, и 2×10^5 клеток/на лунку распределяли в 384-луночных планшетах, содержащих соединения (общий объем 70 мкл). После инкубации в течение ночи 10 мкл надосадочной жидкости переносили в 384-луночные планшеты, содержащие 5×10^3 HEK-ISRELuc клеток/лунка в 30 мкл (высеянных за день до этого). После 24 ч инкубации активацию элементов ISRE определяли посредством проведения анализа люциферазной активности с использованием 40 мкл/лунка субстрата Steady Lite Plus (Perkin Elmer) и определяли с помощью устройства для считывания микропланшетов ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Стимулирующую активность каждого соединения в отношении клеток HEK-ISRELuc отмечали в виде величины LEC, определенной как концентрация соединения, используемого в отношении PBMC, которая обуславливает люциферазную активность, превышающую по меньшей мере в два раза допустимое отклонение анализа. LEC в свою очередь указывает степень активации ISRE при переносе определенного количества культуральной среды PBMC. Рекомбинантный интерферон @-2a (Rofegon-A) использовали в качестве стандартного контрольного соединения.

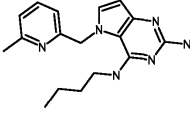
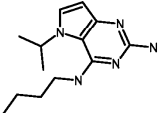
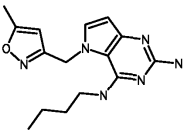
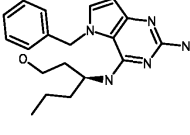
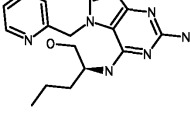
Таблица 2

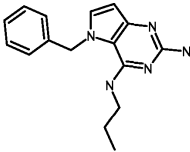
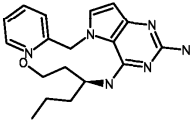
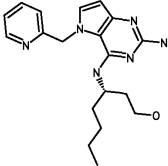
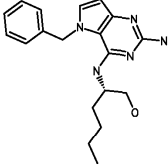
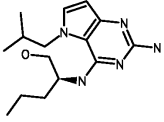
Активность соединений формулы (I). Все соединения показали отсутствие активности (LEC >25 мкМ) в анализе обратного скрининга на HEK293 NF-kB, описанном выше

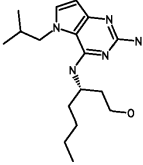
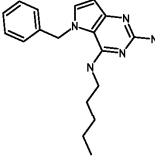
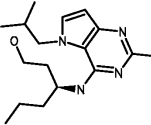
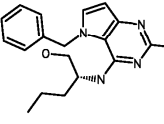
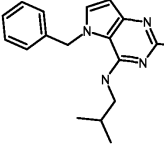
№	Структура	LEC		
		TLR7 (мкМ)	TLR8 (мкМ)	PBMC (мкМ)
1		0,20	>25	0,20
2		0,50	>25	0,60
3		2,6	>25	1,2

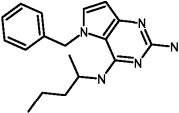
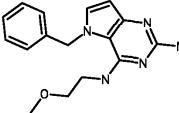
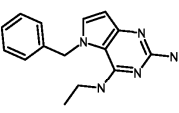
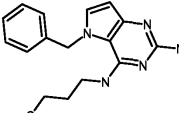
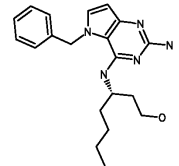
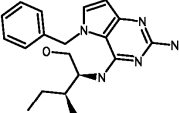
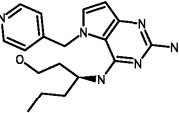
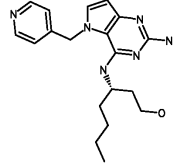
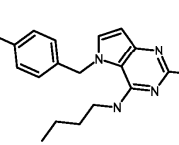
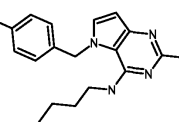
4		0,60	13,5	0,4
5		0,30	>25	0,2
6		1,3	>25	0,7
7		0,61	>25	0,8
8		0,49	1,7	0,15
9		0,53	2,1	0,22
10		0,15	>25	0,06
11		1,5	3,5	0,56

12		0,14	0,7	0,05
13		0,80	>25	0,89
14		0,52	6,57	0,01
15		5,84	>25	0,1
16		0,89	>25	0,6
17		0,07	12,5	0,01

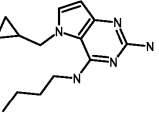
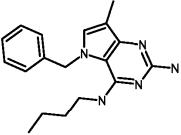
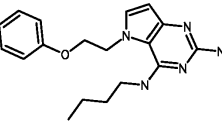
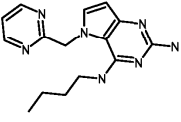
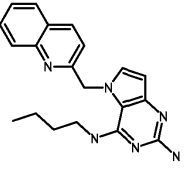
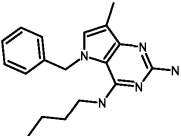
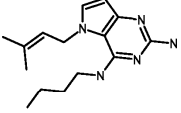
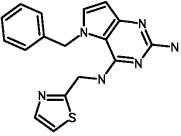
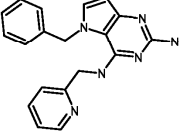
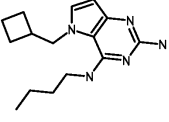
18		0,07	>25	0,01
19		2,5	7,06	0,62
20		0,14	1,3	0,02
21		0,009	7,4	0,0007
22		0,48	9,2	0,02

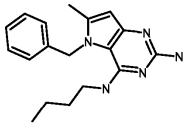
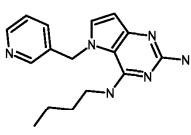
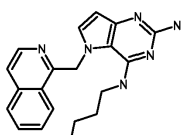
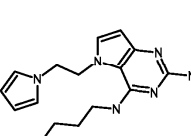
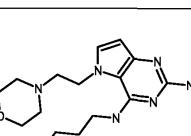
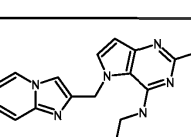
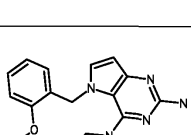
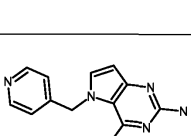
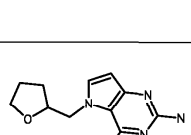
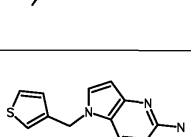
23		0,83	>25	0,27
24		0,02	6,47	0,0007
25		0,01	2,84	0,001
26		0,03	1,95	0,002
27		0,15	0,85	0,17

28		0,11	1,1	0,03
29		0,15	>25	0,04
30		0,16	0,67	0,05
31		0,22	>25	0,16
32		0,91	>25	0,52

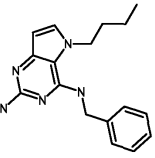
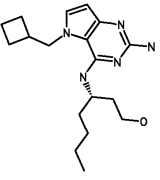
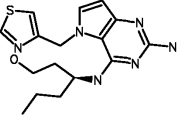
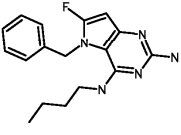
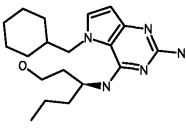
33		0,03	>25	0,04
34		0,91	>25	0,54
35		1,49	>25	0,70
36		1,06	>25	0,59
37		0,005	>25	0,007
38		0,54	>25	0,63
39		0,17	>25	0,009
40		0,12	24,61	0,004
41		0,09	>25	0,11
42		0,28	>25	0,16

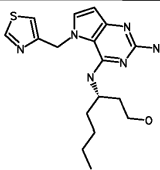
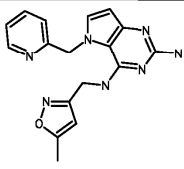
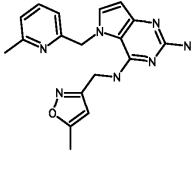
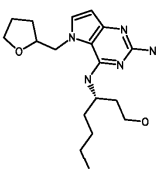
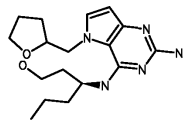
43		0,11	>25	0,17
44		1,51	>25	2,45
45		19,9	>25	0,74
46		0,83	>25	0,17
47		17,5	>25	1,79
48		0,05	>25	0,03
49		22,43	>25	2,34
50		1,01	>25	0,13
51		5,14	>25	0,59
52		0,12	>25	0,09

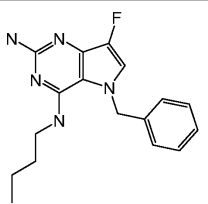
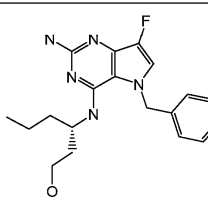
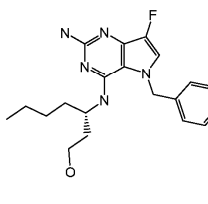
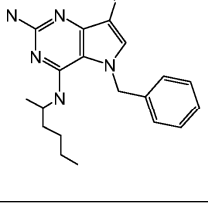
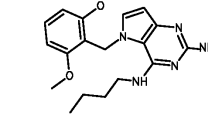
53		0,38	2,78	0,07
54		1,68	>25	0,90
55		0,08	0,81	0,06
56		0,99	17,5	0,07
57		0,33	>25	0,28
58		0,24	>25	0,90
59		0,37	>25	0,22
60		0,39	>25	0,33
61		1,01	>25	1,95
62		0,06	0,993 4	0,06

63		0,67	>25	0,18
64		1,36	>25	0,26
65		0,1687	>25	0,08
66		2,57	3,96	0,91
67		0,056	6,71	0,04
68		0,19	>25	0,04
69		0,004	0,71	0,002
70		1,53	>25	0,75
71		0,32	4,68	0,24
72		0,13	>25	0,04

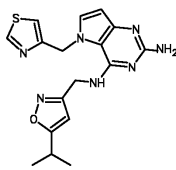
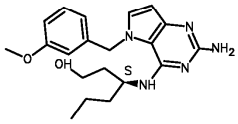
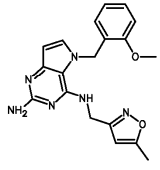
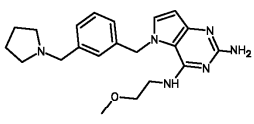
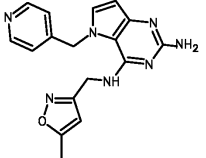
73		0,28	>25	0,13
74		0,10	>25	0,04
75		0,04	>25	0,04
76		0,01	4,09	0,007
77		0,008	2,62	0,002
78		0,0004	0,557 7	<0,000 4
79		0,004	0,94	0,001
80		<0,000 6	0,689	<0,000 4
81		0,01	22,02	0,002
82		0,07	0,57	0,01

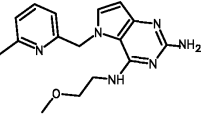
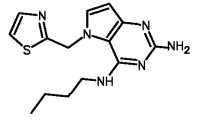
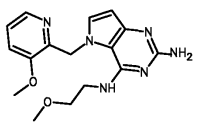
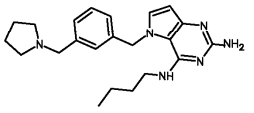
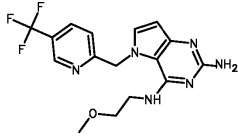
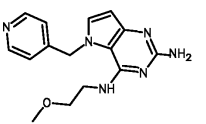
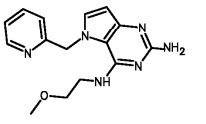
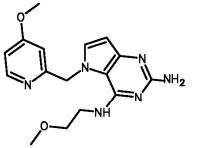
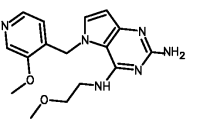
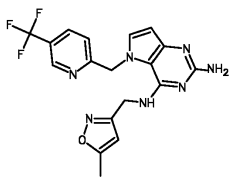
83		1,57	>25	2,3
84		0,04	1,14	0,01
85		0,03	10,14	0,002
86		1,63	>25	0,47
87		0,01	>25	0,008

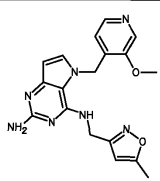
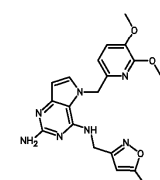
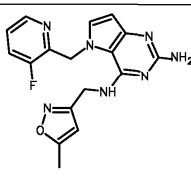
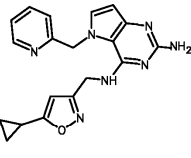
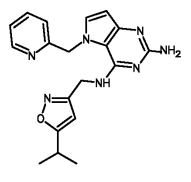
88		0,01	2,46	0,0006
89		0,04	>25	0,006
90		0,03	>25	0,01
91		0,05	2,17	0,02
92		0,10	4,46	0,02

93		0,26	>25	0,12
94		0,01	>25	0,01
95		0,01	3,26	0,007
96		0,05	>25	0,04
97		<0,01	0,23	0,001

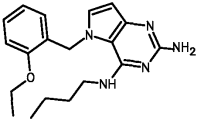
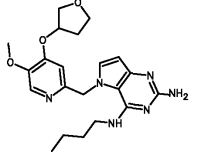
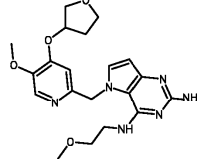
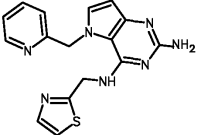
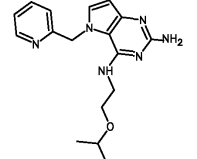
98		<0,01	0,22	0,001
99		<0,01	0,1	<0,001
100		<0,01	0,04	<0,001
101		<0,01	0,08	<0,001
102		<0,01	0,14	<0,001
103		0,032	>25	0,018
104		11,960	>25	1,980
105		0,827	>25	0,194
106		0,008	0,59	0,005
107		2,030	>25	2,130

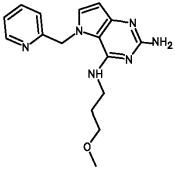
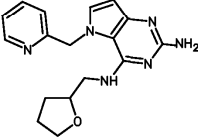
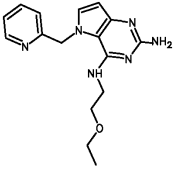
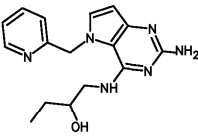
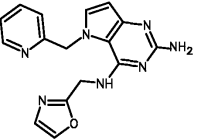
108		0,126	>25	0,070
109		0,005	7,17	0,003
110		0,002	>25	0,001
111		0,637	>25	0,293
112		0,741	>25	0,209

113		1,320	>25	0,807
114		0,186	2,27	0,133
115		0,241	7,93	0,079
116		0,049	>25	0,022
117		2,950	>22,7	1,430
118		1,650	>25	3,010
119		1,810	>25	2,180
120		3,220	>25	2,160
121		0,172	>25	0,046
122		0,050	>25	0,030

123		0,026	>25	0,002
124		0,003	>22	0,001
125		0,086	>25	0,009
126		0,054	>25	0,008
127		0,337	>25	0,019

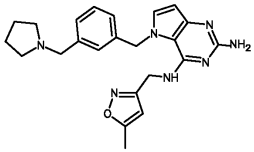
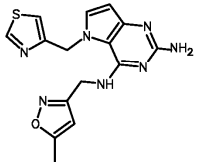
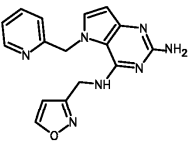
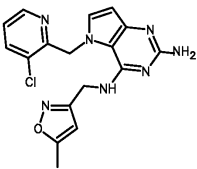
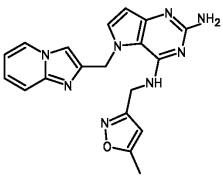
128		0,342	>25	0,062
129		0,670	>25	0,122
130		1,940	>25	0,804
131		0,004	24,6	0,001
132		5,99	>25	0,879

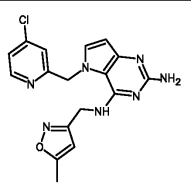
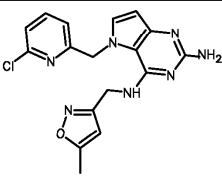
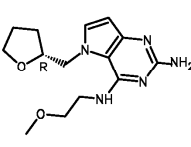
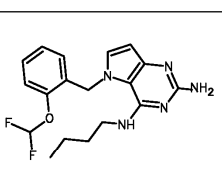
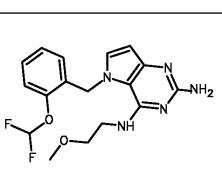
133		0,07	>25	0,023
134		1,20	>25	0,104
135		12,5	>25	4,050
136		3,04	>25	0,559
137		13,8	>25	2,030

138		4,45	>25	0,502
139		1,41	>25	0,588
140		1,24	>25	0,513
141		0,43	>25	0,048
142		0,52	>25	0,134

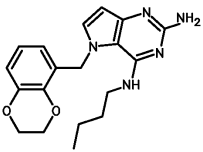
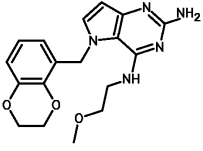
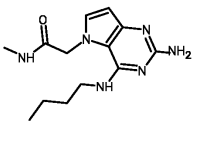
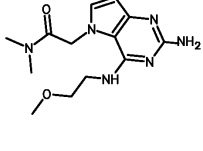
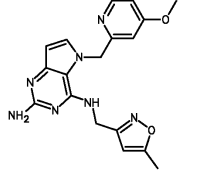
143		0,10	>25	0,016
144		0,07	>25	0,009
145		0,05	>25	0,021
146		0,20	>25	0,139
147		4,49	>25	2,020

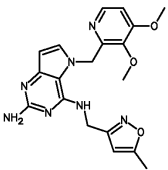
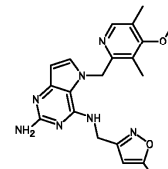
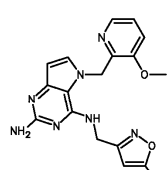
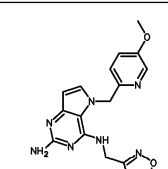
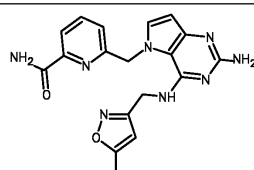
148		0,16	3,93	0,056
149		0,02	>25	0,006
150		0,25	>25	0,054
151		12,8	>25	2,580
152		0,73	>25	0,142

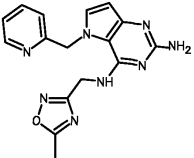
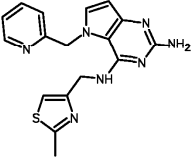
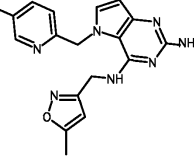
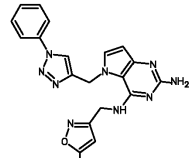
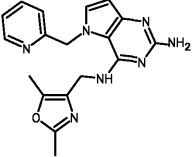
153		0,05	>25	0,002
154		0,08	>25	0,017
155		0,90	>25	0,415
156		0,05	>25	0,040
157		0,03	>25	0,003

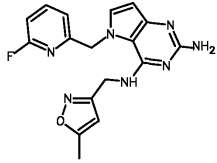
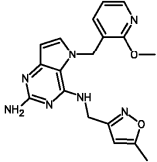
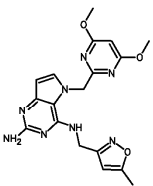
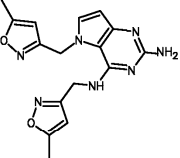
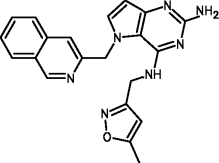
158		0,05	>25	0,020
159		0,05	>25	0,019
160		8,07	>25	1,810
161		0,02	>25	0,009
162		0,32	>25	0,128

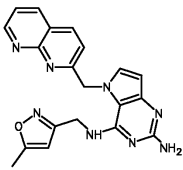
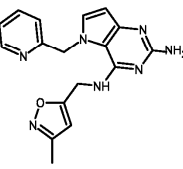
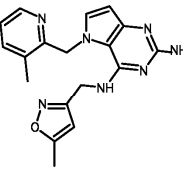
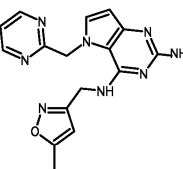
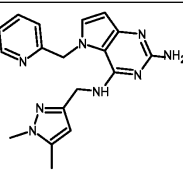
040263

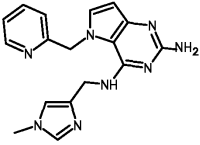
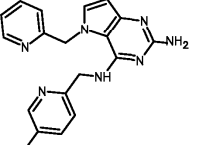
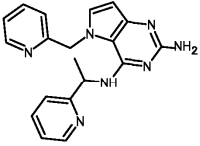
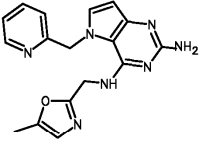
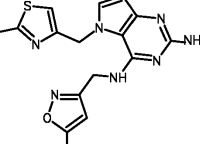
163		<0,01	0,75	0,001
164		0,04	15,93	0,025
165		4,94	>25	0,957
166		4,88	NA	NA
167		0,09	>25	0,008

168		0,09	>25	0,011
169		0,04	>25	0,011
170		0,01	>25	0,002
171		0,02	>25	NA
172		1,40	>25	0,017

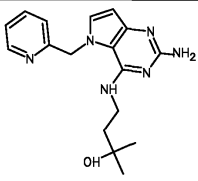
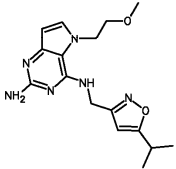
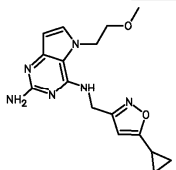
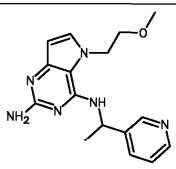
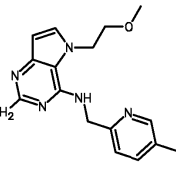
173		0,53	>25	0,066
174		6,13	>25	2,200
175		0,02	>25	0,009
176		0,04	>25	0,009
177		8,67	>25	3,930

178		0,15	>25	0,014
179		0,02	>25	0,003
180		0,01	>25	0,004
181		0,06	20,2	0,015
182		0,05	>25	0,018

183		0,59	>25	0,009
184		0,49	>25	0,131
185		0,07	>25	0,018
186		0,14	>25	0,035
187		4,78	>25	0,520

188		7,62	>25	0,047
189		0,40	>25	0,074
190		0,26	>25	0,038
191		0,06	>24	0,006
192		0,07	>25	0,030

193		11,3	>25	0,447
194		2,38	>25	0,507
195		0,16	>25	0,024
196		0,01	12,6	0,002
197		0,39	>25	0,040

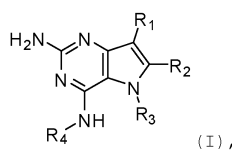
198		8,76	>25	0,617
199		0,60	23,5	0,032
200		0,17	11,4	0,035
201		7,30	>25	0,978
202		1,61	>25	0,580

203		1,04	>25	0,138
204		1,78	>25	0,188
205		<0,01	7,7	0,001
206		0,74	15	0,129
207		0,06	23	0,009

208		5,14	>25	0,402
209		0,04	>25	0,008
210		0,02	>25	0,003
211		6,94	22	0,470
212		7,60	>25	2,090
213		<0,01	>25	0,001
214		1,16	>25	0,151
215		<0,01	>25	0,001
216		1,24	>25	0,091

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли в лечении вирусных инфекций, в которые вовлечена модуляция толл-подобных рецепторов TLR7 и/или TLR8, где

R₁ представляет собой H, фтор или метил;

R₂ представляет собой H, галоген или C₁₋₃алкил;

R₃ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный арилом, где указанный арил необязательно дополнительно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, включающей арилокси, галоген, арил, C₁₋₆алкил, CO₂H, сложный эфир карбоновой кислоты, -CONH₂, -CN и C₁₋₆алкокси; или

R₃ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₂₋₆алкенилом, C₃₋₇циклоалкилом или C₃₋₇гетероциклоалкилом, или

R₃ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₁₋₆алкокси, где указанный алкокси необязательно дополнительно замещен арилом; и

R₄ представляет собой C₁₋₈алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, арила и C₃₋₇циклоалкила, где указанные арил и C₃₋₇циклоалкил необязательно замещены C₁₋₆алкилом;

где арил означает ароматическую кольцевую структуру, содержащую 5, 6 или 7 кольцевых атомов, необязательно содержащую один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, где указанная ароматическая кольцевая структура может быть конденсирована с другим арильным кольцом с образованием бициклической структуры;

а также при условии, что исключен 2-амино-4-(N-бутиламино)-5-(альфаметилбензил)пирроло[3,2-d]пиримидин.

2. Применение по п.1, где R₃ представляет собой метильную группу, необязательно замещенную арилом.

3. Применение по п.1, где R₃ и R₄ представляют собой C₁₋₃алкил, замещенный необязательно замещенным арилом.

4. Применение по п.1, где R₁ представляет собой фтор и R₂ представляет собой водород.

5. Применение по п.1, где

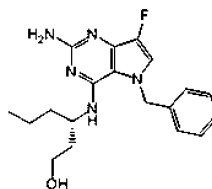
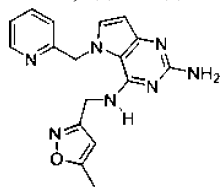
R₃ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный арилом, где указанный арил необязательно дополнительно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, включающей арилокси, галоген, арил, C₁₋₆алкил, -CN и C₁₋₆алкокси; или

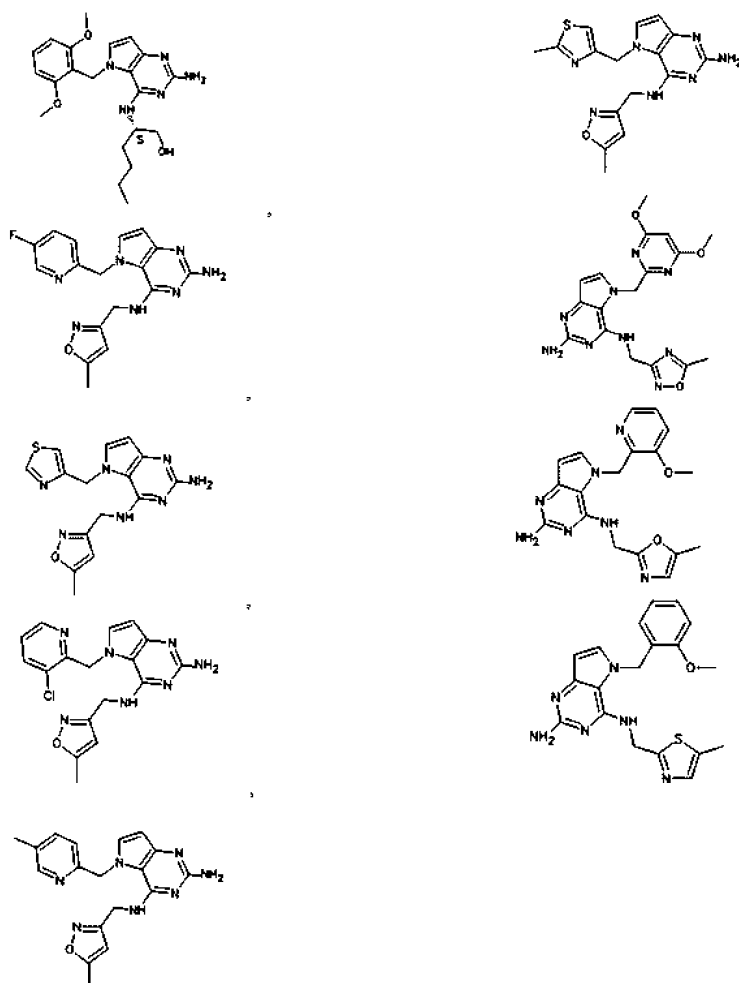
R₃ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₂₋₆алкенилом, C₃₋₇циклоалкилом или C₃₋₇гетероциклоалкилом; или

R₃ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный C₁₋₆алкокси, где указанный алкокси необязательно дополнительно замещен арилом.

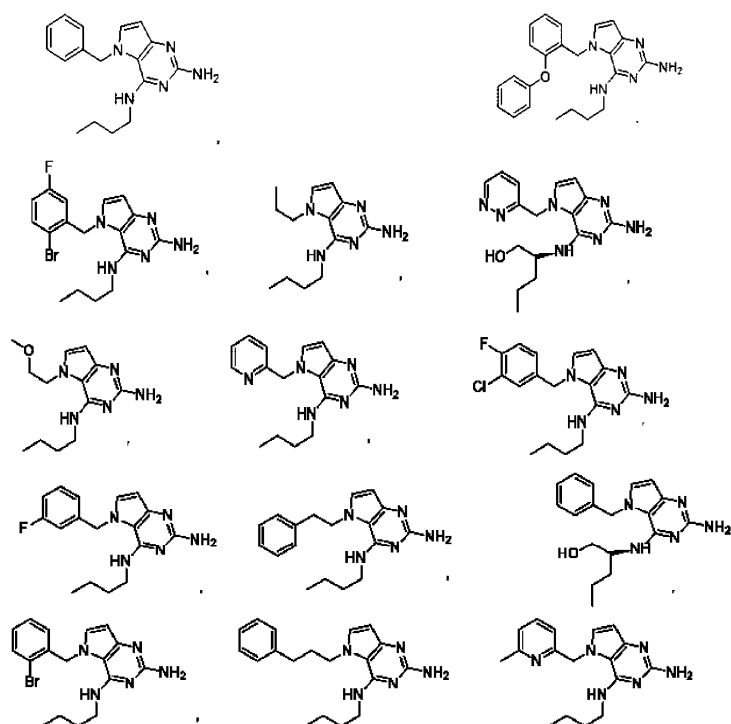
6. Применение по п.1, где R₄ представляет собой C₁₋₈алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, арила и C₃₋₇циклоалкила, где указанные арил и C₃₋₇циклоалкил необязательно замещены C₁₋₆алкилом.

7. Применение по п.1, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:

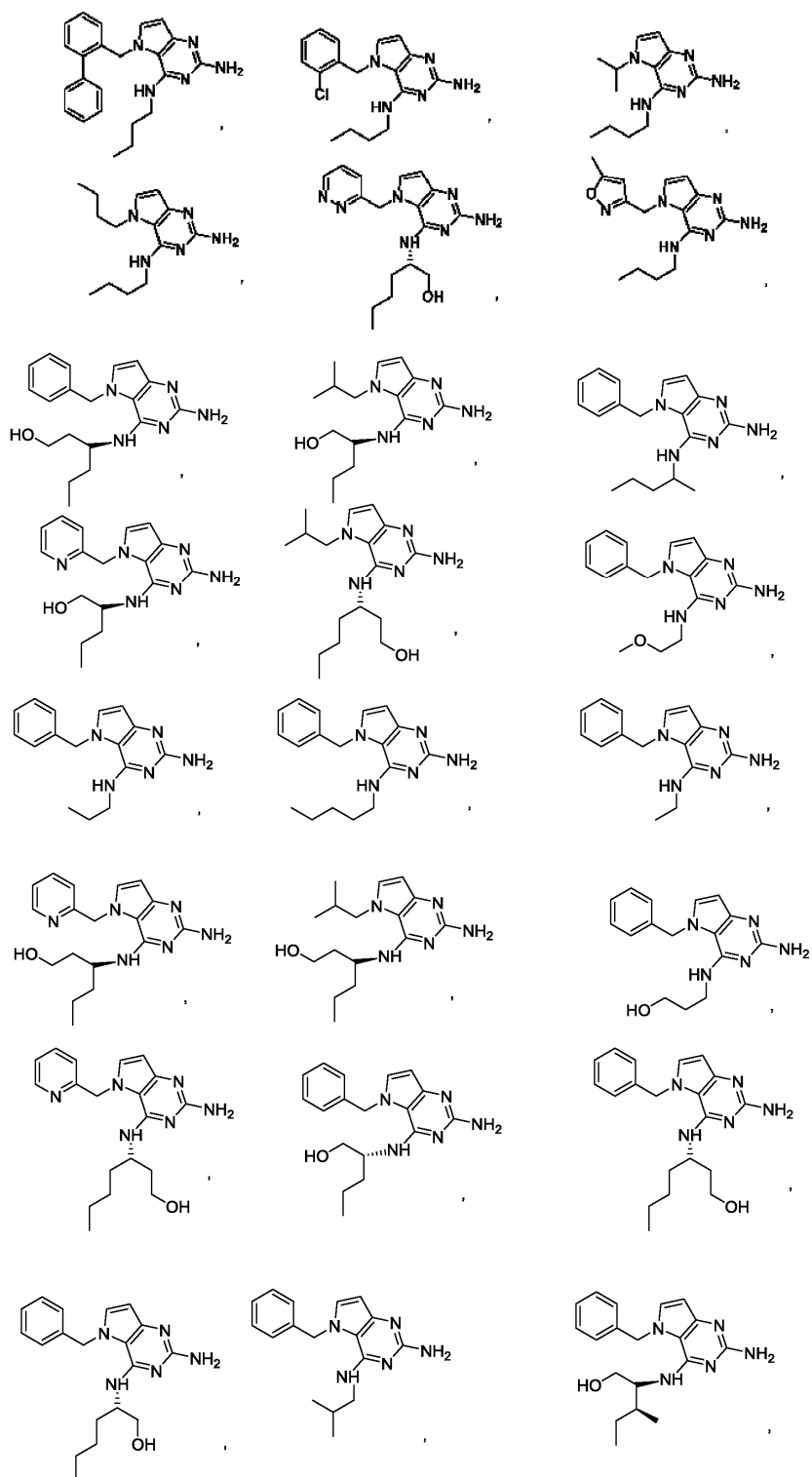




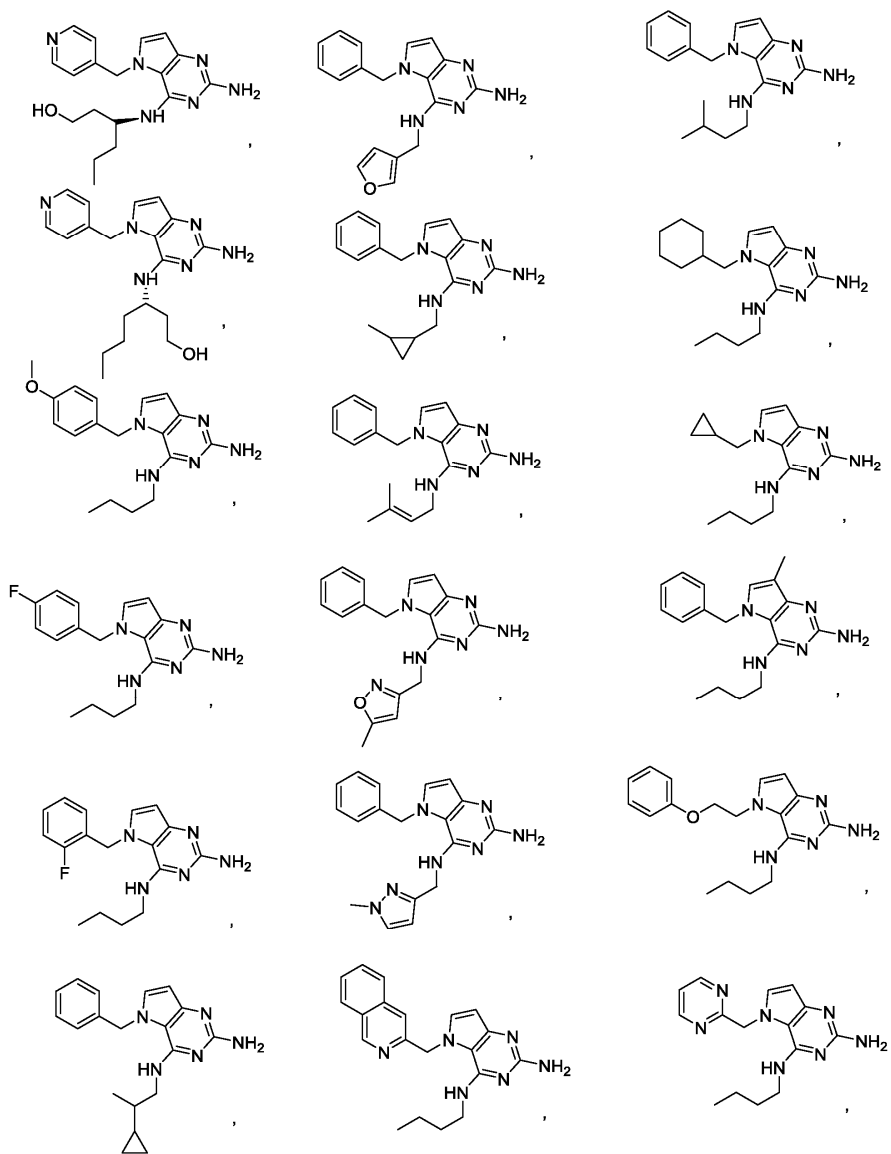
8. Применение соединения для лечения вирусных инфекций, в которые вовлечена модуляция толл-подобных рецепторов TLR7 и/или TLR8, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:

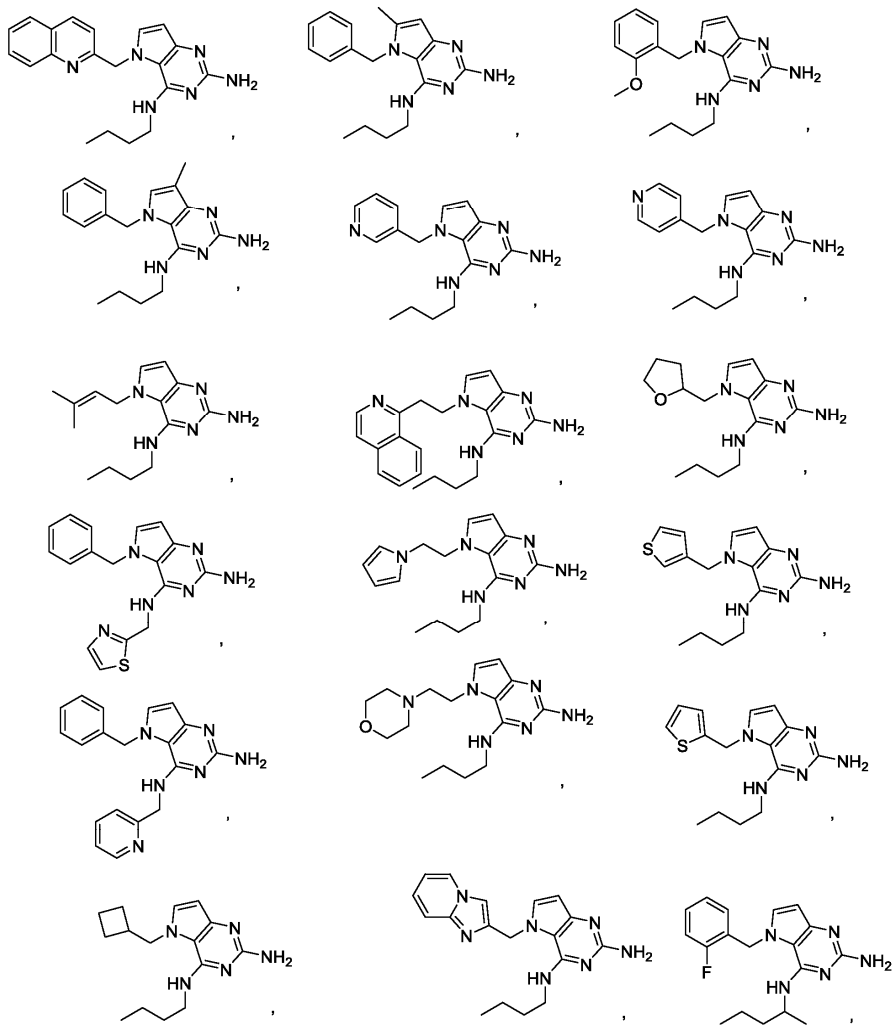


040263

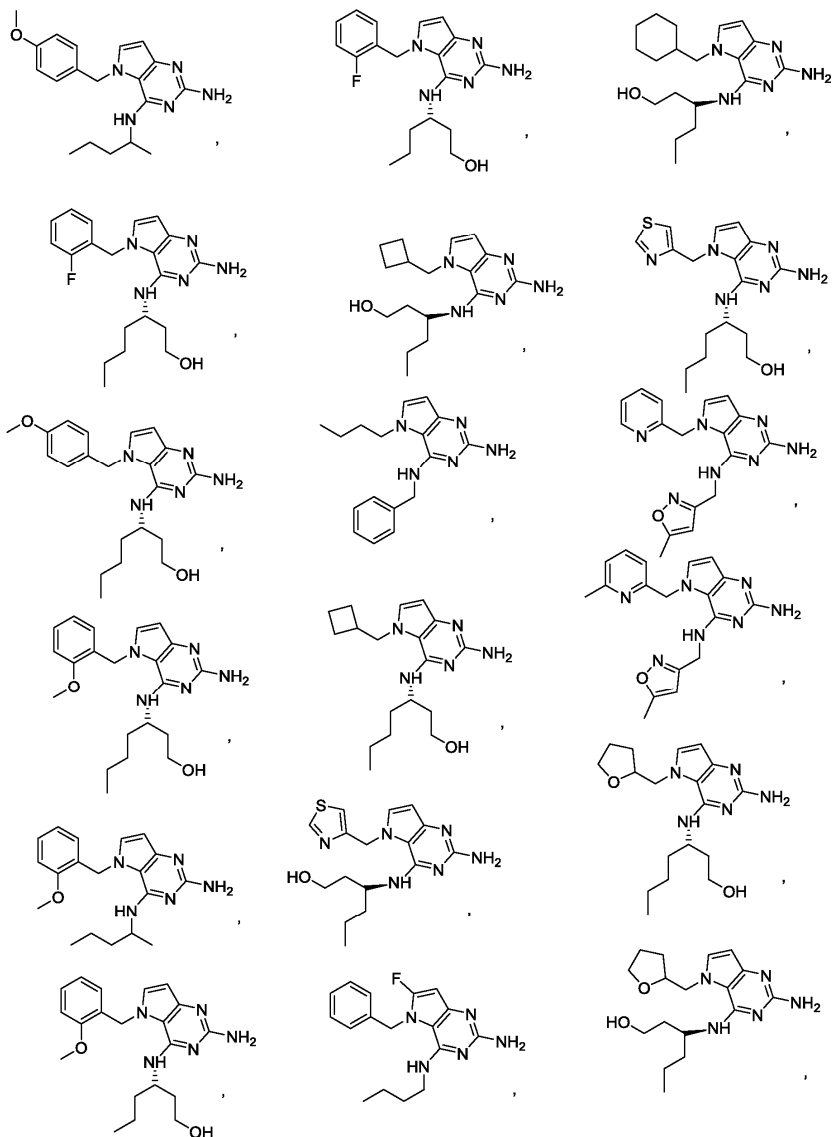


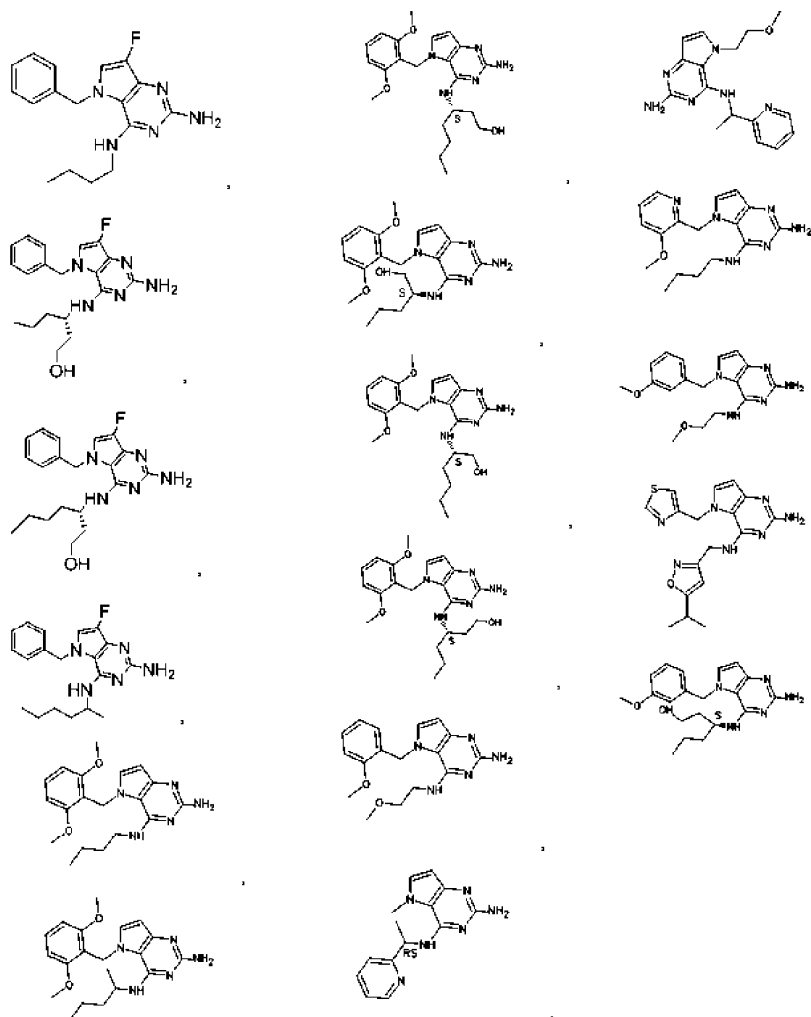
040263

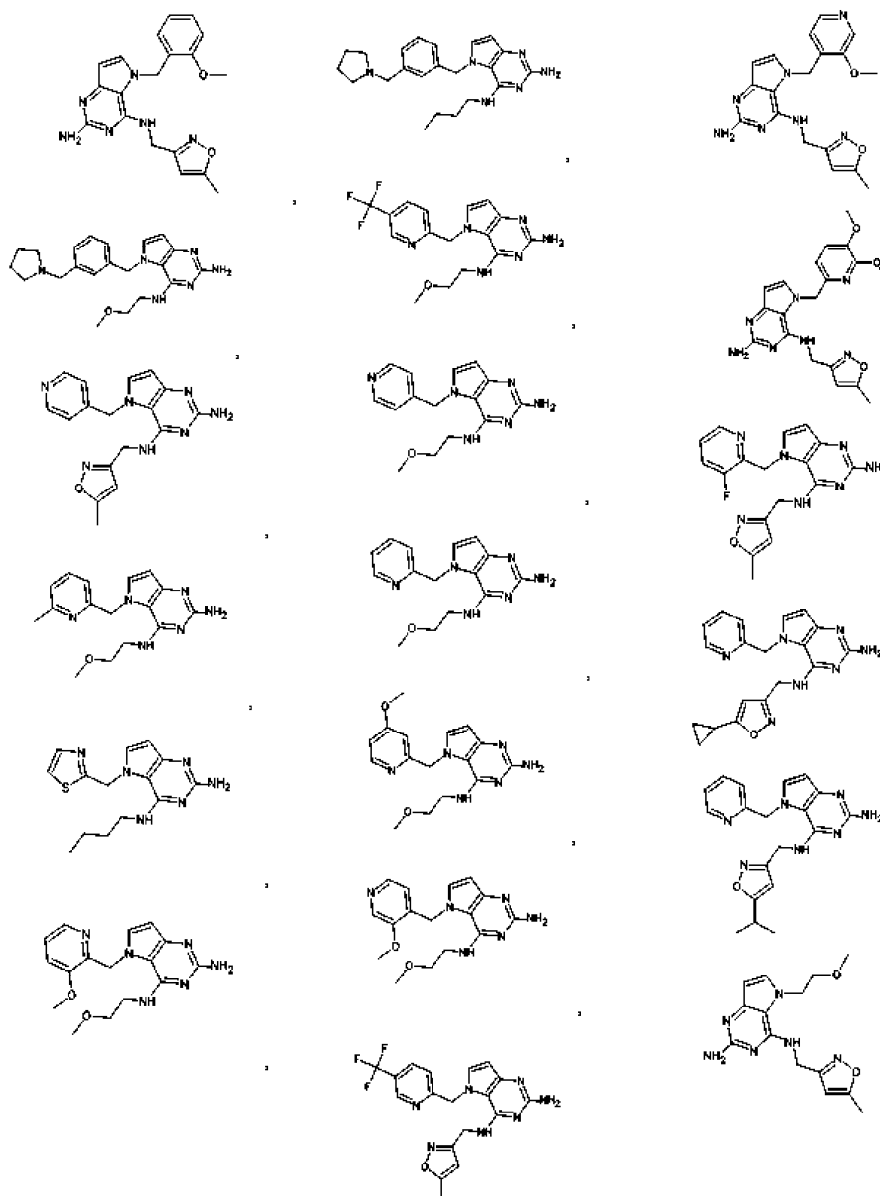


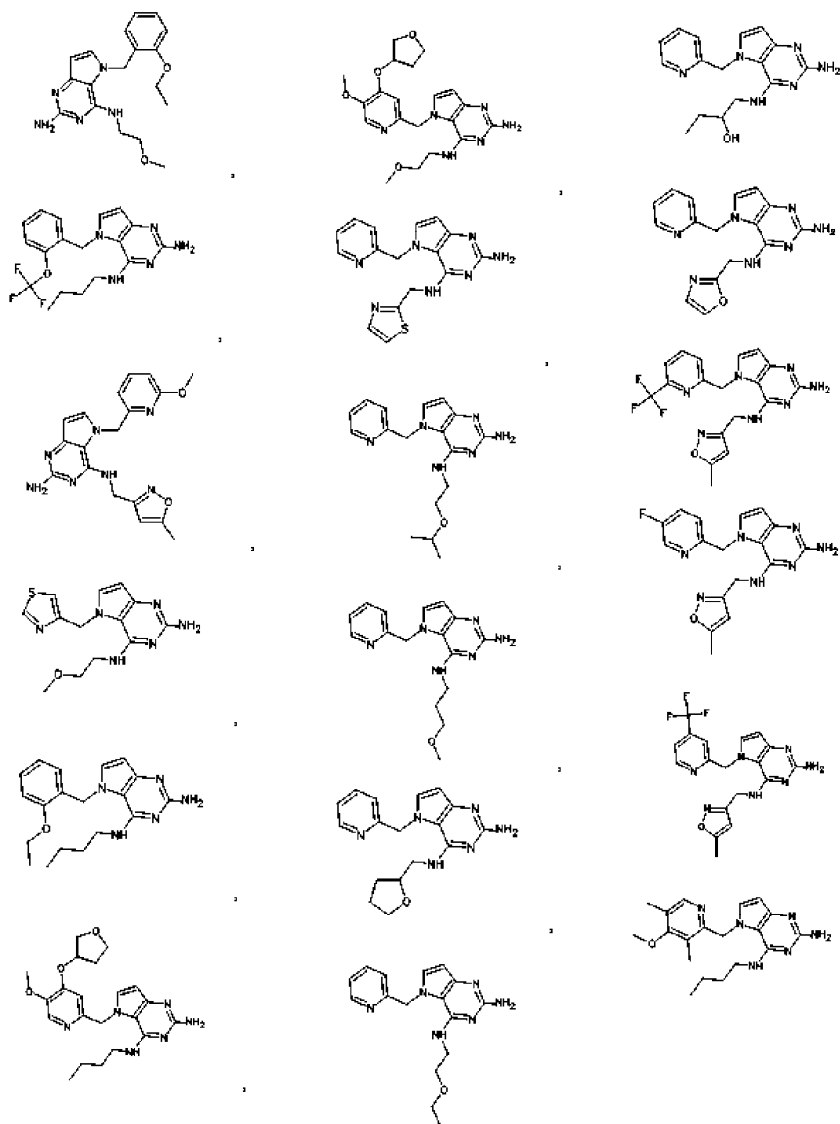


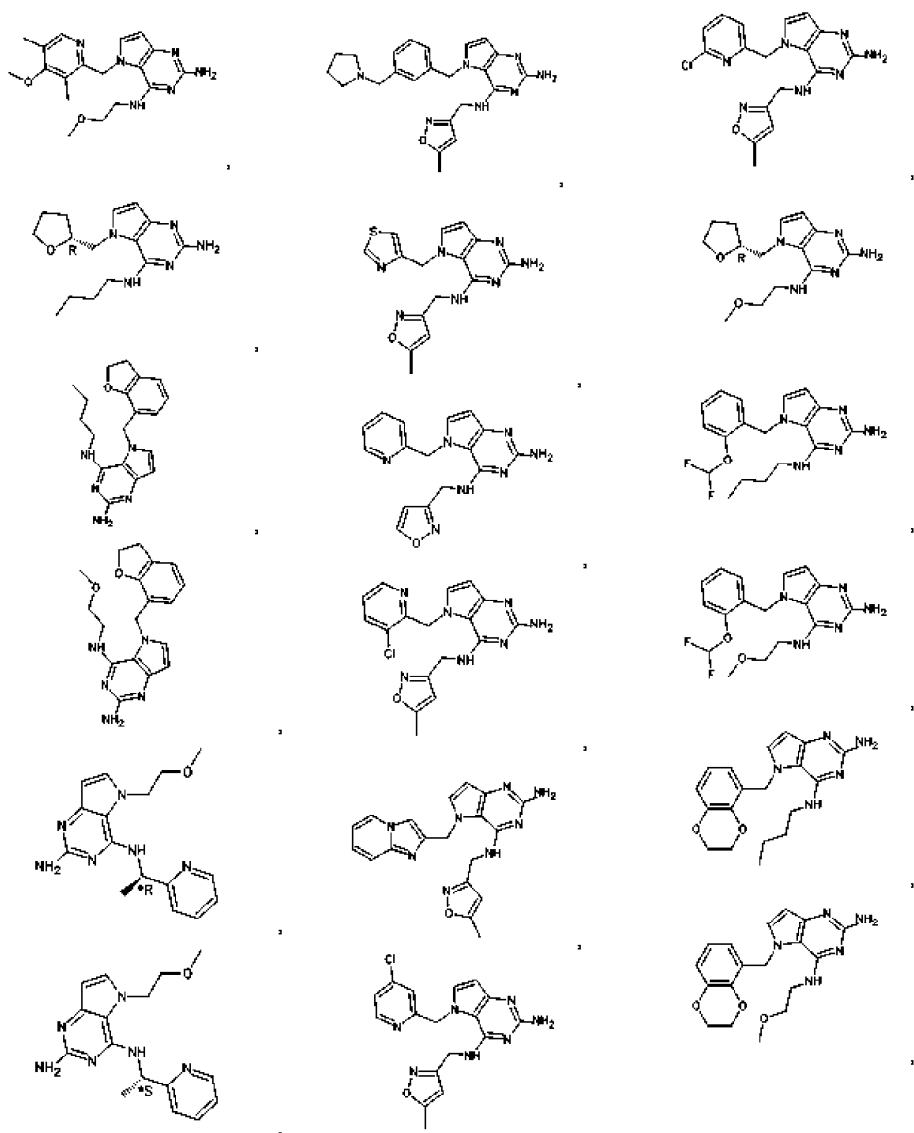
040263

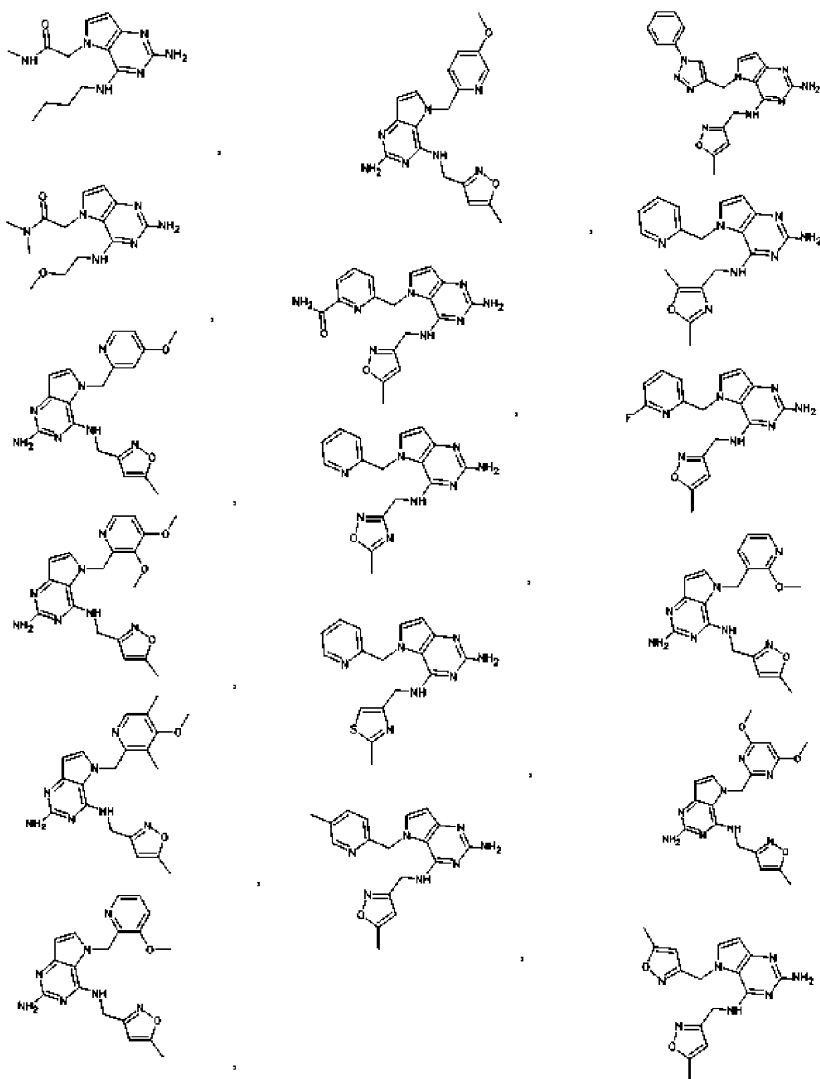


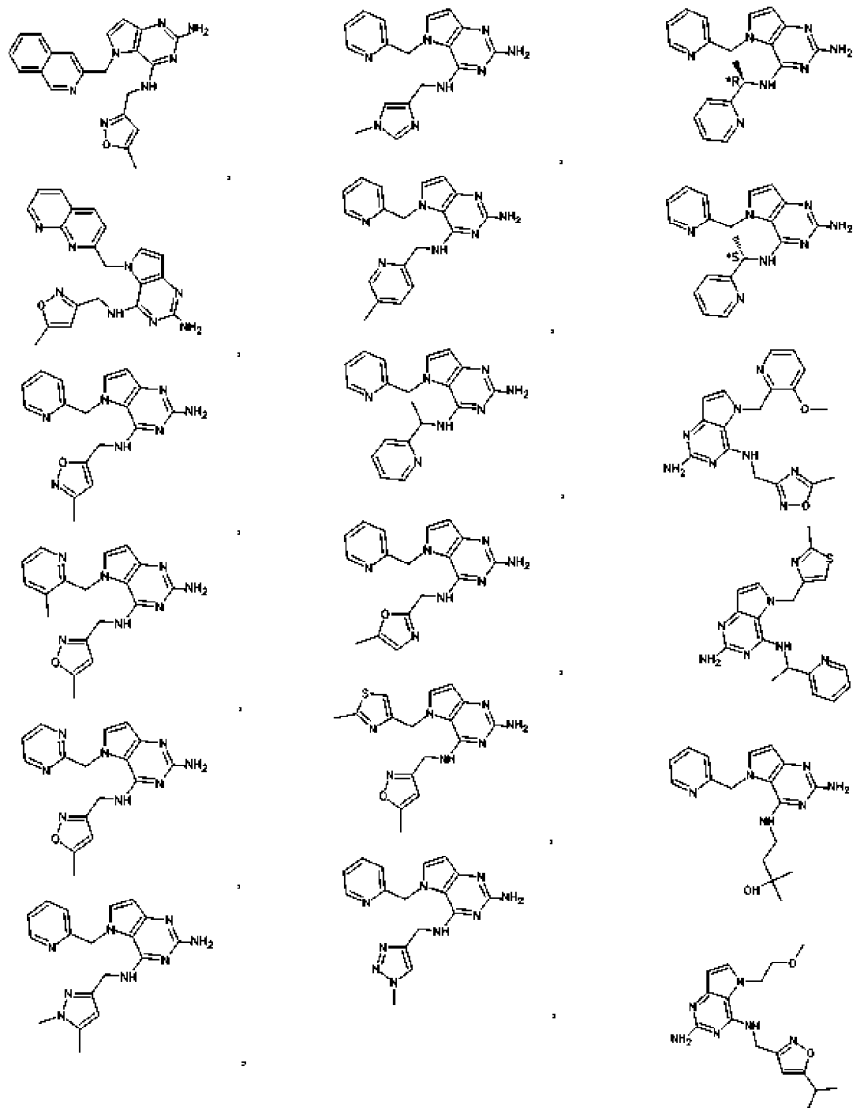


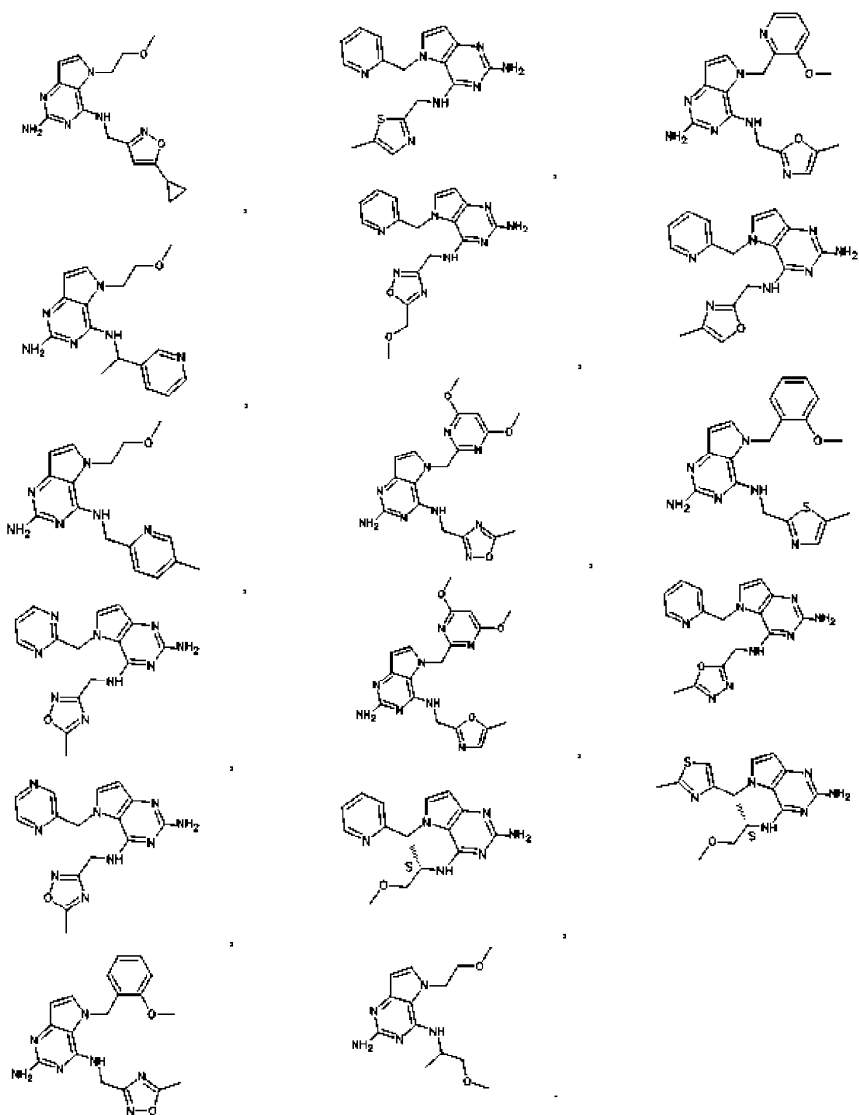












9. Применение соединения, определенного в любом из пп.1-8, для индуцирования интерферона.