РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 408 581** (13) **C2**

(51) МПК

C07D 213/65	(2006.01)	*A61K 31/4725*	(2006.01)
C07D 213/80	(2006.01)	*A61K 31/4709*	(2006.01)
C07D 213/82	(2006.01)	*A61K 31/5377*	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	*A61K 31/55*	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	*A61P 13/00*	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
A61K 31/496	(2006.01)		

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: **2009121775/04, 16.02.2006**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.02.2006

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
17.02.2005 JP 2005-040197
18.10.2005 JP 2005-303065
(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки, из которой данная заявка выделена:
2007134441 16.02.2006

(43) Дата публикации заявки: **27.09.2010** Бюл. № 27

(45) Опубликовано: **10.01.2011** Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **EP 477903 A2, 17.09.1992. J. Med. Chem. vol.11., no.4 (1968), p.720-729. WO 00/59510, 12.10.2000. WO 95/26337, 05.10.1995. WO 96/21648, 18.07.1996. J. Pharm. Sci, vol.81, no.4, 1992, p.380-385. Chemische berichte, vol.118, no.2, 1985, p.468-482. RU 98105684, 10.02.2000.**

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):
ИСИИ Такахиро (JP),
СУГАНЕ Такаси (JP),
МАЕДА Дзун (JP),
НАРАЗАКИ Фумие (JP),
КАКЕФУДА Акио (JP),
САТО Кентаро (JP),
ТАКАХАСИ Тацухиса (JP),
КАНАЯМА Такатоси (JP),
САИТОХ Тикаси (JP),
СУЗУКИ Дзотаро (JP),
КАНАИ Тисато (JP)

(73) Патентообладатель(и):
АСТЕЛЛАС ФАРМА ИНК. (JP)

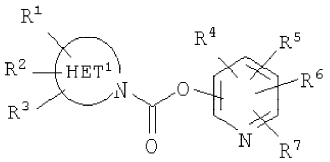
RU 2408581 C2

RU 2408581 C2

(54) **ПИРИДИЛЬНОЕ НЕАРОМАТИЧЕСКОЕ АЗОТСОДЕРЖАЩЕЕ ГЕТЕРОЦИКЛО-1-КАРБОКСИЛАТНОЕ ПРОИЗВОДНОЕ**

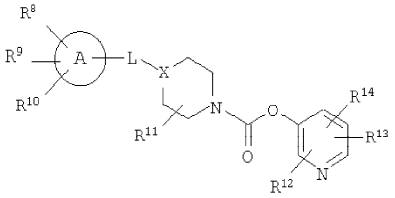
(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям с общими формулами I, III, IV и V



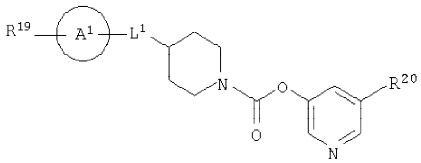
(I)

,



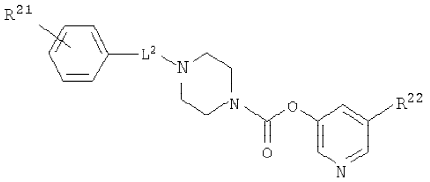
(III)

,



(IV)

,



(V)

, значения радикалов, такие, как представлено в формуле изобретения. Также представленное изобретение относится к фармацевтической композиции на основе вышеописанных соединений, к их применению, а также к способу лечения частого мочеиспускания, недержания мочи и повышенной активности мочевого пузыря, кроме того, к способу лечения боли. Технический результат: получены и описаны новые соединения, которые могут быть полезны для лечения заболеваний, связанных с жирнокислотной амид-гидролазой (FAAH), в частности, для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, повышенной активности мочевого пузыря и/или боли. 9 н. и 7 з.п., 73 табл.

RU 2408581 C2

RU 2408581 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 408 581** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

C07D 213/65	(2006.01)	*A61K 31/4725*	(2006.01)
C07D 213/80	(2006.01)	*A61K 31/4709*	(2006.01)
C07D 213/82	(2006.01)	*A61K 31/5377*	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	*A61K 31/55*	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	*A61P 13/00*	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
A61K 31/496	(2006.01)		

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2009121775/04, 16.02.2006**

(24) Effective date for property rights:
16.02.2006

Priority:
(30) Priority:
17.02.2005 JP 2005-040197
18.10.2005 JP 2005-303065

(62) Number and date of filing of the initial application, from which the given application is allocated: **2007134441 16.02.2006**

(43) Application published: **27.09.2010** Bull. 27

(45) Date of publication: **10.01.2011 Bull. 1**

Mail address:
129090, Moskva, ul.B.Spasskaja, 25, str.3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):
ISII Takakhiro (JP),
SUGANE Takasi (JP),
MAEDA Dzun (JP),
NARAZAKI Fumie (JP),
KAKEFUDA Akio (JP),
SATO Kentaro (JP),
TAKAKhASI Tatsukhisa (JP),
KANAJaMA Takatosi (JP),
SAITOKh Tikasi (JP),
SUZUKI Dzotaro (JP),
KANAI Tisato (JP)

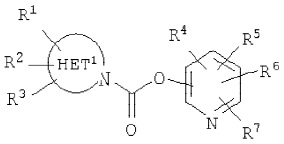
(73) Proprietor(s):
ASTELLAS FARMA INK. (JP)

(54) PYRIDYL NONAROMATIC NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLO-1-CARBOXYLATE DERIVATIVE

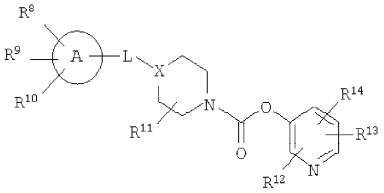
(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention relates to compounds with common formulae I, II, IV and V: (I),

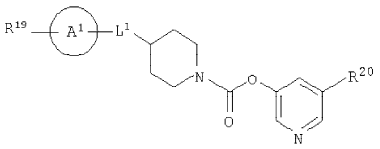


(I)



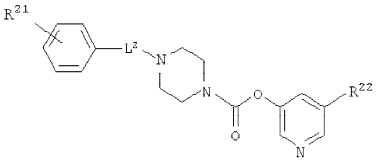
(III)

(III),



(IV)

(IV),



(V)

(V),

values of radicals, such as provided in invention formula. Besides, proposed invention relates to pharmaceutical composition on the basis of above-described compounds, to their application, and also to method for treatment of repeated urination, incontinence and higher activity of urinary bladder,

RU 2408581 C2

RU 2408581 C2

besides, to method to treat pain.

EFFECT: new compounds have been produced and described, which may be useful for treatment of diseases related to fatty-acid amide-hydrolase (FAAH), in particular to treat repeated urination and incontinence, higher activity of bladder and/or pain.

16 cl, 442 ex, 73 tbl

RU 2408581 C2

RU 2408581 C2

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к пиридильному неароматическому азотсодержащему гетероцикло-1-карбоксилатному производному или его фармацевтически приемлемой соли, полезным в качестве лекарственного средства, в частности в качестве лекарственного средства для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, лекарственного средства для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или лекарственного средства для лечения боли, обладающего активностью ингибирования жирнокислотной амид-гидролазы (далее указана как FAAH). Настоящее изобретение также относится к способу скрининга для определения ингибитора активности FAAH, служащего в качестве лекарственного средства для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, лекарственного средства для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или лекарственного средства для лечения боли; и к фармацевтической композиции для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или для лечения боли, которая содержит вещество, полученное в соответствии со способом скрининга по настоящему изобретению, или содержит вещество, которое ингибирует активность жирнокислотной амид-гидролазы.

Предпосылки изобретения

Известно, что жирнокислотная амид-гидролаза (FAAH) гидролизует эндоканнабиноид, инкактивируя его (см. непатентные ссылочные документы 1-4). Эндоканнабиноид - это родовой термин для обозначения биологического вещества, которое действует на каннабиноидный рецептор для проявления его физиологической активности. Типичные эндоканнабиноиды представляют собой анандамид, пальмитоилэтаноламид, олеамид, 2-арахидоноилглицерин; и известно, что они гидролизуются под действием FAAH с утратой их активности. Известно, что Δ9-тетрагидроканнабинол, который считается активным ингредиентом *Cannabis* (марихуана), активирует каннабиноидный рецептор (см. непатентный ссылочный документ 5).

У млекопитающих на сегодняшний день известны два типа каннабиноидных рецепторов - CB1 и CB2. CB1 экспрессируется в центральной и периферической нервной системе и при активации проявляет действие на психику и аналгетическое действие. CB2 экспрессируется в иммунной системе и при активации проявляет противовоспалительное действие и аналгетическое (и противовоспалительное) действие.

С другой стороны, в модели цистита у крыс агонист каннабиноидного рецептора увеличивает емкость мочевого пузыря и порог мочеиспускания (непатентный ссылочный документ 6 и непатентный ссылочный документ 7); и побочные эффекты, такие как галлюцинации, бред, тахикардия, ортостатическая гипотензия, наблюдаемые при введении агониста каннабиноидного рецептора животным, не наблюдаются при введении им ингибитора FAAH (непатентный ссылочный документ 8). Учитывая вышесказанное, ожидают, что ингибитор FAAH будет представлять собой лекарственное средство для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, лекарственное средство для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или лекарственное средство для лечения боли.

В качестве соединений, обладающих активностью ингибирования FAAH, известны соединения, которые могут служить в качестве аналгетического средства, средства против страха, антиэпилептического средства, антидепрессанта, противорвотного, сердечно-сосудистого средства или средства против глаукомы [C1-4 алкильные или

полициклические ароматические эфирные производные содержащих ароматическое кольцо или фенил-замещенный алифатический углеводород карбаминовых кислот (патентный ссылочный документ 1) и фенилциклогексилкарбамата (патентный ссылочный документ 2)]. Диоксан-2-алкилкарбаматные производные, которые представляют собой соединения, обладающие активностью ингибирования FAAH, описаны как лекарственные средства от недержания мочи, что является одним из вариантов большого количества расстройств, перечисленных в ссылочном документе (патентный ссылочный документ 3). Однако патентный ссылочный документ 3 не раскрывает результаты экспериментов, подтверждающие целительный эффект при лечении частого мочеиспускания и недержания мочи и/или лечении повышенной активности мочевого пузыря, в нем нет никакого предположения такого эффекта. 4-Аминопиридилпиперидин-1-карбоксилат, представляющий собой тип пиридильных неароматических азотсодержащих гетероцикло-1-карбоксилатов, описан как ингибитор ацетилхолинэстеразы (непатентный ссылочный документ 9); однако в этом ссылочном документе ничего не сказано о том, что соединение является лекарственным средством для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи и/или лекарственным средством для лечения повышенной активности мочевого пузыря.

Патентный ссылочный документ 1: WO2003/065989.

Патентный ссылочный документ 2: WO2004/033422.

Патентный ссылочный документ 3: JP-A 2003-192659.

Непатентный ссылочный документ 1: Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty acids, (England), 2002, Vol. 66, pp. 143-160.

Непатентный ссылочный документ 2: British Journal of Pharmacology (England), 2004, Vol. 141, pp. 253-262.

Непатентный ссылочный документ 3: Nature (England), 1996, Vol. 384, pp. 83-87.

Непатентный ссылочный документ 4: Biochemical Pharmacology, (USA), 2001, Vol. 62, pp. 517-526.

Непатентный ссылочный документ 5: Current Medicinal Chemistry (USA), 1999, Vol. 6, pp. 635-664.

Непатентный ссылочный документ 6: The Journal of Neuroscience, 2002, Vol. 22, pp. 7147-7153.

Непатентный ссылочный документ 7: Pain, 1998, Vol. 76, pp. 189-199.

Непатентный ссылочный документ 8: Nature Medicine, (England), 2003, Vol. 9, pp. 76-81.

Непатентный ссылочный документ 9: Journal of Pharmaceutical Science, 1992, Vol. 81, pp. 380-385.

Раскрытие изобретения

Задачи, решаемые настоящим изобретением

Целью настоящего изобретения является обеспечение лекарственного средства для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, лекарственного средства для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или лекарственного средства для лечения боли, которые не имеют или имеют значительно меньше связанных с каннабиноидом побочных эффектов и проблем зависимости. Другие цели состоят в обеспечении способа скрининга для определения вещества, обладающего активностью ингибирования FAAH, или лекарственного средства для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, лекарственного средства для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или лекарственного средства для лечения

боли; и в обеспечении фармацевтической композиции для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или для лечения боли, которая содержит вещество, полученное в соответствии со способом скрининга по настоящему изобретению, или вещество, способное ингибировать активность жирнокислотной амид-гидролазы.

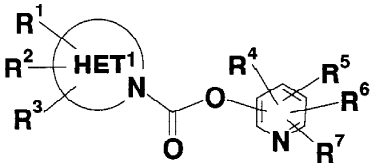
Средства для решения задач

Авторы настоящего изобретения тщательно исследовали проблему получения соединения, обладающего активностью ингибирования FAAH, и в результате были найдены новые пиридильные азотсодержащие гетероцикло-1-карбоксилатные производные.

Кроме того, авторами настоящего изобретения было впервые обнаружено, что, когда соединение, обладающее активностью ингибирования FAAH, вводят крысам, страдающим частым мочеиспусканием, индуцируемым циклофосфаамидом, тогда эффективная емкость мочевого пузыря крыс увеличивается, и, кроме того, было обнаружено, что соединение, обладающее активностью ингибирования FAAH, обладает отличным терапевтическим эффектом в модели боли у крыс, в результате был обеспечен способ скрининга лекарственного средства для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, лекарственного средства для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или лекарственного средства для лечения боли путем отбора ингибитора FAAH, таким образом, было создано настоящее изобретение.

Конкретно, настоящее изобретение относится к:

[1] Пиридильному неароматическому азотсодержащему гетероцикло-1-карбоксилатному производному общей формулы (I) и его фармацевтически приемлемой соли:



(I)

где:

HET^1 представляет собой 5-7-членное неароматическое азотсодержащее гетерокольцо,

R^1, R^2 и R^3 являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой

(1) H,

(2) OH,

(3) необязательно этерифицированный карбоксил,

(4) циано,

(5) низший алкил-CO-,

(6) оксо (=O),

(7) формулу $[R^{101}$-(O)m1]m2-[ALK^1, необязательно замещенный OH]-(O)n1-,

(m1 и n1 являются одинаковыми или отличными друг от друга, где каждый имеет значение 0 или 1,

m2 имеет значение от 1 до 5,

ALK^1 представляет собой низший алкилен, низший алкенилен или низший алкинилен,

R^{101} представляет собой

(i) H,

(ii) Ar^{1a}, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей:

(a) H_2N-,

(b) галоген,

(c) циано,

(d) необязательно этерифицированный карбоксил,

(e) группу $R^{1011a}R^{1012a}N$-CO-,

(f) HET^2,

(g) Ar^{1a}, необязательно замещенный галогеном, циано, OH, низшим алкил-O- или низшим алкилом,

Ar^{1a} представляет собой арил,

(h) низший алкил,

(j) OH,

(k) низший алкил-O-, необязательно замещенный группой Ar^{1a} или галоген-Ar^{1a},

(l) HET^2-CO-, необязательно замещенный галогеном, Ar^{1a} или $HETAr^{1a}$,

HET^2 представляет собой азотсодержащее гетерокольцо,

$HETAr^{1a}$ представляет собой азотсодержащий гетероарил,

(s) HET^2-$CONR^{1011a}$-,

(t) H_2NCONH-, и

(u) необязательно этерифицированный карбоксил-ALK^{2a},

ALK^{2a} представляет собой низший алкил или низший алкенил,

(iii) ALK^{2a}, необязательно замещенный группой $R^{1011a}R^{1012a}N$ или Ar^{1a},

R^{1011a} и R^{1012a} являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой

(a) H,

(b) cALK,

cALK представляет собой циклоалкил,

(c) ALK^{2a}, необязательно замещенный галогеном, cALK, OH, низший алкил-O- или Ar^{1a}, или

(d) Ar^{1a}-SO_2-, необязательно замещенный галогеном,

(iv) HET^2, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей

(a) ALK^{2a}, необязательно замещенный группой Ar^{1a} или галоген-Ar^{1a},

(b) Ar^{1a},

(c) $HETAr^{1a}$, необязательно замещенный низшим алкилом,

(d) Ar^{1a}-CO- или галоген-Ar^{1a}-CO-,

(v) cALK, необязательно замещенный ALK^{2a},

или

(vi) необязательно этерифицированный карбоксил,

(при этом когда m2 имеет значение от 2 до 5, тогда группы [R^{101}-(O)m1] могут быть одинаковыми или отличными друг от друга),

(8) группу R^{102}-ALK^1-N(R^{103})-CO-,

(R^{102} представляет собой

(i) H,

(ii) cALK,

(iii) $HETAr^{1a}$ или

(iv) Ar^{1a}, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей

(a) HO,

(b) ALK^{2a}-O-,

(c) cALK-ALK^{1}-O-,

(d) cALK-Ar^{1a}-ALK^{1}-O-, и

(e) Ar^{1a}-ALK^{1}-O-,

R^{103} представляет собой

(i) H,

(ii) cALK,

(iii) ALK^{2a}, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей

(a) HET^{2},

(b) Ar^{1a} и

(c) галоген-Ar^{1a},

(iv) $HETAr^{1a}$, или

(v) Ar^{1a}-[CO]m1, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей

(a) cALK,

(b) H_2N,

(c) группу $R^{1011a}R^{1012a}$N-CO- или

(d) ALK^{2a}),

(9) группу $R^{104a}R^{105a}$N-[CO]m1-ALK^{1}-,

(R^{104a} и R^{105a} являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой группу R^{103}),

(10) группу R^{106}-ALK^{3}-L^{1}-,

(R^{106} представляет собой

(i) группу R^{101}-(O)m1-,

(ii) группу $R^{104}R^{105}$N-,

(iii) группу ALK^{2a}-CONH- или

(iv) группу Ar^{1a}-CONH-,

ALK^{3} представляет собой низший алкилен, низший алкенилен или циклоалкилен,

L^{1}- представляет собой -C(=O)- или -SO_2-),

(11) ALK^{2a}-CONH-, необязательно замещенный группой Ar^{1a},

(12) Ar^{1a}, замещенный галогеном,

(13) группу [R^{107}-(O)m1]m2-Ar^{2}-(O)n1-,

(Ar^{2} представляет собой арилен,

R^{107} представляет собой

(i) H,

(ii) галоген,

(iii) ALK^{2a}, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей

(a) HO,

(b) cALK,

(c) HET^2,

(d) Ar^{1a}, необязательно замещенный галогеном, низшим алкилом, низший алкил-O-, группой $R^{1011a}R^{1012a}N$-[CO]p-, циано или необязательно этерифицированным карбоксилом,

(e) необязательно этерифицированный карбоксил,

(f) HET^2-[CO]p-, необязательно замещенный группой $R^{1011a}R^{1012a}N$-[CO]p-, и

(g) группу $R^{1011a}R^{1012a}N$-[CO]p-,

p имеет значение 0 или 1,

(iv) группу $R^{1011a}R^{1012a}N$-[CO]p- или

(v) группу $R^{1011a}R^{1012a}N$-[CO]p-Ar^{1a},

при этом когда m2 имеет значение от 2 до 5, тогда группы [R^{107}-(O)m1] могут быть одинаковыми или отличными друг от друга, и, кроме того, группа [R^{107}-(O)m1]m2 может представлять собой метилендиокси с образованием кольца),

(14) группу [R^{107}-(O)m1]m2-Ar^2-N(R^{103}) -CO-,

(при этом когда m2 имеет значение от 2 до 5, тогда группы [R^{107}-(O)m1] могут быть одинаковыми или отличными друг от друга),

(15) группу [$R^{1011a}R^{1012a}N$-[CO]m1]m2-Ar^2-(O)n1-,

(при этом когда m2 имеет значение от 2 до 5, тогда группы [$R^{1011a}R^{1012a}N$-[CO]m1] могут быть одинаковыми или отличными друг от друга),

(16) группу [R^{108}]m2-Ar^2-L^2-,

[R^{108} представляет собой

(i) H,

(ii) галоген,

(iii) HO,

(iv) cALK-O-,

(v) группу R^{109}-ALK^1-(O)m1-,

(R^{109} представляет собой

(a) H,

(b) cALK,

(c) Ar^{1a}, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей

(1') галоген,

(2') циано,

(3') N_2O,

(4') ALK^{2a}, необязательно замещенный галогеном,

(5') HO,

(6') ALK^{2a}-O-, необязательно замещенный галогеном,

(7') необязательно этерифицированный карбоксил или

(8') группу $R^{104}R^{105}N$,

(d) $HETAr^{1a}$ или

(e) группу $R^{104}R^{105}N$-[CO]m1-),

(vi) группу $R^{1013}R^{1014}N$-,

R^{1013} и R^{1014} являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый

представляет собой

(i) H,

(ii) ALK^{2a},

(iii) cALK-ALK^{1}- или

(iv) Ar^{1a}-ALK^{1}-, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей

(1') галоген,

(2') циано,

(3') ALK^{2a}, необязательно замещенный галогеном,

(4') ALK^{2a}-O-, необязательно замещенный галогеном,

(vii) HET^{2}-(O)m1-, необязательно замещенный низшим алкилом,

L^{2} представляет собой -CO- или -S(O)q-,

q имеет значение 0, 1 или 2,

при этом когда m2 имеет значение от 2 до 5, тогда группы [R^{108}] могут быть одинаковыми или отличными друг от друга],

(17) группу [R^{101}]m2-Ar^{2}-CONH-,

(при этом когда m2 имеет значение от 2 до 5, тогда группы [R^{101}] могут быть одинаковыми или отличными друг от друга),

(18) группу [R^{111}]m2-$HETAr^{2}$-(O)m1-,

(R^{111} представляет собой

(i) H,

(ii) галоген,

(iii) оксо (=O) или

(iv) группу R^{103a}-(O)n1-,

R^{103a} представляет собой

(i) H,

(ii) cALK,

(iii) ALK^{2a}, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей

(a) HET^{2},

(b) Ar^{1a},

(c) cALK и

(d) галоген-Ar^{1a},

(iv) $HETAr^{1a}$ или

(v) Ar^{1a}, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей (a) cALK, (b) H_2N и (c) группу $R^{1011a}R^{1012a}N$-CO-,

$HETAr^{2}$ представляет собой азотсодержащий гетероарилен,

при этом когда m2 имеет значение от 2 до 5, тогда группы [R^{111}] могут быть одинаковыми или отличными друг от друга),

(19) формулу [R^{112}]m2-$HETAr^{2}$-N(R^{103})-CO-,

(R^{112} представляет собой

(i) H,

(ii) cALK,

(iii) ALK^{2a} или

(iv) Ar^{1a}, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем,

выбранным из группы, включающей

(a) галоген,

(b) HO,

(c) ALK^{2a}-O- и

(d) Ar^{1a}-ALK^{1}-O-,

при этом когда m2 имеет значение от 2 до 5, тогда группы [R^{112}] могут быть одинаковыми или отличными друг от друга,

(20) формулу [R^{108}]m2-$HETAr^{2}$-L^{2}-,

(при этом когда m2 имеет значение от 2 до 5, тогда группы [R^{108}] могут быть одинаковыми или отличными друг от друга),

при условии, что, когда какая-либо из групп R^{1}, R^{2} и R^{3} представляет собой группу [R^{111}]m2-$HETAr^{2}$-(O)m1- и когда m1 имеет значение 0, тогда остальные группы R^{1}, R^{2} и R^{3} представляют собой H;

R^{4}, R^{5}, R^{6} и R^{7} являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой

(1) H,

(2) галоген,

(3) необязательно этерифицированный карбоксил,

(4) HO,

(5) группу R^{113}-ALK^{4}-(O)m3-,

(ALK^{4} представляет собой низший алкилен, низший алкенилен или низший алкинилен,

m3 имеет значение 0 или 1,

R^{113} представляет собой

(i) H,

(ii) HO,

(iii) низший алкил-O-, необязательно замещенный необязательно этерифицированным карбоксилом,

(iv) необязательно этерифицированный карбоксил,

(v) низший алкил-CO-O- или

(vi) группу $R^{104b}R^{105b}$N-[CO]m3- (R^{104b} и R^{105b} являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой группу R^{103}),

(6) $R^{114}R^{115}$N (R^{114} и R^{115} являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой

(i) H или

(ii) ALK^{2b}, необязательно замещенный группой $R^{104b}R^{105b}$N,

ALK^{2b} представляет собой низший алкил или низший алкенил),

(7) группу R^{116}-(ALK^{4})n2-N(R^{117})-CO-,

(n2 имеет значение 0 или 1,

R^{116} представляет собой

(i) H,

(ii) HO,

(iii) низший алкил-O-,

(iv) необязательно этерифицированный карбоксил,

(v) группу $R^{104b}R^{105b}$N-[CO]m3-,

(vi) Ar^{1b}, необязательно замещенный (a) OH или (b) ALK^{2b}-O-,

Ar^{1b} представляет собой арил,

(vii) HET^3, необязательно замещенный группой $R^{104b}R^{105b}N$-[CO]m3- или необязательно этерифицированным карбоксилом,

HET^3 представляет собой азотсодержащее гетерокольцо,

(viii) Ar^{1b}, необязательно замещенный группой $R^{104}R^{105}N$-[CO]m3-, или

(ix) SO_3H),

R^{117} представляет собой ALK^{2b}, необязательно замещенный (i) H или(ii) Ar^{1b}),

(8) Ar^{1b}, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей необязательно этерифицированный карбоксил и группу $R^{1011b}R^{1012b}N$-[(CO)]m3-,

R^{1011b} и R^{1012b} являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой

(i) H,

(ii) cALK,

(iii) ALK^{2b}, необязательно замещенный галогеном, cALK, OH, низший алкил-O- или Ar^{1b}, или

(iv) Ar^{1b}-SO_2-, необязательно замещенный галогеном,

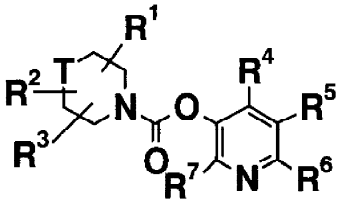
(9) HET^3, необязательно замещенный необязательно этерифицированным карбоксилом,

(10) HET^3-CO-, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей ALK^{2b} и группу $R^{104b}R^{105b}N$-[CO]m3-, или

(11) циано,

при условии, что 4-аминопиридин-3-ил пиперидин-1-карбоксилат исключается - это условие применяется к указанному ниже].

[2] Соединению [1], представленному общей формулой (II):



(II)

где:

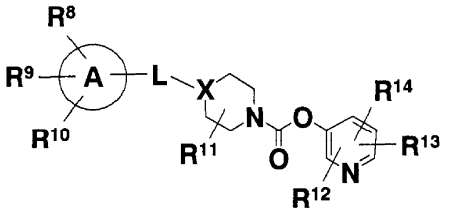
R^1-R^7 имеют значения, определенные в [1],

T представляет собой CH_2, NH, $NHCH_2$ или O,

и также включается случай, где водород в T замещен R^1-R^3 - то же относится и к описанному ниже].

[3] Соединению [2], где R^1-R^3 являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой группу [R^{101}-(O)m1]m2-[ALK^1, необязательно замещенный OH]-(O)n1-, группу R^{102}-ALK^1-N(R^{103})-CO-, группу R^{106}-ALK^3-L^1-, группу [R^{107}-(O)m1]m2-Ar^2-(O)n1-, группу [R^{107}-(O)m1]m2-Ar^2-N(R^{103})-CO- или группу [R^{108}]m2-Ar^2-L^2-.

[4] Пиридильному неароматическому азотсодержащему гетероцикло-1-карбоксилатному производному общей формулы (III) и его фармацевтически приемлемой соли:



(III)

где:

кольцо A представляет собой бензольное кольцо, циклопентановое кольцо, циклогексановое кольцо, циклогептановое кольцо или 5-7-членное азотсодержащее гетерокольцо;

L представляет собой простую связь, низший алкилен, низший алкенилен, -N(R^{15})-C(=O)-, -C(=O)-N(R^{15})-, -(низший алкенилен)-C(=O)-, -O- или -C(=O)-,

R^{15} представляет собой H или низший алкил,

X представляет собой CH или N,

R^8-R^{10} являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой

группу, выбранную из представленной ниже группы G,

арил, необязательно замещенный одинаковыми или отличными друг от друга группами, выбранными из представленной ниже группы G,

азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный одинаковыми или отличными друг от друга группами, выбранными из представленной ниже группы G,

R^{16}-(низший алкилен)-O-,

R^{16}-(низший алкилен)-N(R^{15})- или

$R^{17}R^{18}$N-C(=O)-,

R^{16} представляет собой

арил, необязательно замещенный одинаковыми или отличными друг от друга группами, выбранными из представленной ниже группы G,

азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный одинаковыми или отличными друг от друга группами, выбранными из представленной ниже группы G, или

3-8-членный циклоалкил,

R^{17} и R^{18} являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой H, низший алкил или 3-8-членный циклоалкил,

(кроме того, R^{17} и R^{18} могут образовывать, вместе с атомом N, связанным с ними, 3-8-членное азотсодержащее гетерокольцо),

группа G включает H, галоген, -CN, -CF_3, низший алкил или -O-низший алкил,

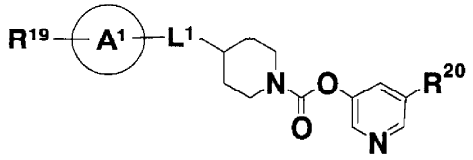
R^{11} представляет собой H, низший алкил или оксо (=O),

R^{12}-R^{14} являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой H, низший алкил, -C(=O)-O-(низший алкил), -CO_2H или -$CONH_2$].

[5] Соединению [4], где кольцо A представляет собой бензольное кольцо, циклогексановое кольцо, пиперидиновое кольцо или пиперазиновое кольцо.

[6] Соединению [5], где R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} и R^{13} представляют собой H.

[7] Пиридильному неароматическому азотсодержащему гетероцикло-1-карбоксилатному производному общей формулы (IV) и его фармацевтически приемлемой соли:



(IV)

где:

кольцо A^1 представляет собой бензольное кольцо, пиперидиновое кольцо или пиперазиновое кольцо;

L^1 представляет собой низший алкилен, низший алкенилен, -N(R^{15})-C(=O)- или -O-;

R^{15} представляет собой H или низший алкил,

R^{19} представляет собой

группу, выбранную из представленной ниже группы G,

азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный одинаковыми или отличными друг от друга группами, выбранными из представленной ниже группы G,

R^{16}-(низший алкилен)-O- или $R^{17}R^{18}$N-C(=O)-,

R^{16} представляет собой

арил, необязательно замещенный одинаковыми или отличными друг от друга группами, выбранными из представленной ниже группы G,

азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный одинаковыми или отличными друг от друга группами, выбранными из представленной ниже группы G, или

3-8-членный циклоалкил,

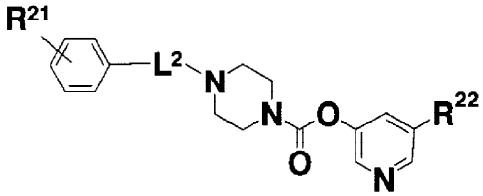
R^{17} и R^{18} являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой H или низший алкил,

(кроме того, R^{17} и R^{18} могут образовывать, вместе с атомом N, связанным с ними, 5- или 6-членное азотсодержащее гетерокольцо),

группа G включает H, галоген, -CN, -CF_3, низший алкил или -O-низший алкил,

R^{20} представляет собой H, -C(=O)-O-(низший алкил), -CO_2H или -$CONH_2$].

[8] Пиридильному неароматическому азотсодержащему гетероцикло-1-карбоксилатному производному общей формулы (V) и его фармацевтически приемлемой соли:



(V)

где:

L^2 представляет собой низший алкилен, низший алкенилен или -(низший алкенилен)-C(=O)-,

R^{21} представляет собой H, галоген, -CN, -CF_3, низший алкил или -O-низший алкил,

R^{22} представляет собой H, -C(=O)-O-(низший алкил), -CO_2H или -$CONH_2$].

[9] Соединению [1], выбранному из следующей группы:

пиридин-3-ил 4-{4-[(3-фторбензил)окси]фенокси}пиперидин-1-карбоксилат,

5-{[(4-{4-[(3-фторбензил)окси]фенокси}пиперидин-1-ил)карбонил]окси} никотиновая кислота,

5-({[4-(2-фенилэтил)пиперидин-1-ил]карбонил}окси)-никотиновая кислота,

5-[({4-[4-(2-циклогексилэтокси)фенокси]пиперидин-1-ил}карбонил)окси]

никотиновая кислота,

5-[({4-[(E)-2-фенилвинил]пиперидин-1-ил}карбонил)-окси]никотиновая кислота,

5-{[(4-[3-[1-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]пропил}пиперидин-1-ил)карбонил]окси}никотиновая кислота,

5-(аминокарбонил)пиридин-3-ил 4-{2-[3-(аминокарбонил)фенил]этил}пиперидин-1-карбоксилат,

5-(аминокарбонил)пиридин-3-ил 4-(2-{3-[(диметиламино)карбонил]фенил}этил)пиперидин-1-карбоксилат,

5-(аминокарбонил)пиридин-3-ил 4-{2-[3-(пиперидин-1-илкарбонил)фенил]этил}пиперидин-1-карбоксилат,

5-(аминокарбонил)пиридин-3-ил 4-{2-[3-(пирролидин-1-илкарбонил)фенил]этил}пиперидин-1-карбоксилат,

пиридин-3-ил 4-[(2E)-3-фенилпроп-2-еноил]пиперазин-1-карбоксилат,

пиридин-3-ил 4-(анилинокарбонил)пиперидин-1-карбоксилат,

5-(аминокарбонил)пиридин-3-ил 4-(2-фенилэтил)пиперидин-1-карбоксилат,

пиридин-3-ил 4-(2-фенилэтил)пиперазин-1-карбоксилат,

5-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил 4-(2-фенилэтил)пиперазин-1-карбоксилат,

5-(аминокарбонил)пиридин-3-ил 4-[2-(3-фторфенил)этил]пиперидин-1-карбоксилат,

5-(аминокарбонил)пиридин-3-ил 4-[2-(3-цианофенил)этил]пиперидин-1-карбоксилат.

[10] Фармацевтической композиции, включающей соединение [1] в качестве ее активного ингредиента.

[11] Фармацевтической композиции [10], которая представляет собой ингибитор FAAH.

[12] Фармацевтической композиции [10], которая представляет собой лекарственное средство для лечения частого мочеиспускания, недержания мочи и/или повышенной активности мочевого пузыря.

[13] Фармацевтической композиции [10], которая представляет собой лекарственное средство для лечения боли.

[14] Применению соединения [1] для получения ингибитора FAAH или лекарственного средства для лечения частого мочеиспускания, недержания мочи и/или повышенной активности мочевого пузыря.

[15] Применению соединения [1] для получения ингибитора FAAH или лекарственного средства для лечения боли.

[16] Способу лечения частого мочеиспускания, недержания мочи и/или повышенной активности мочевого пузыря, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения [1].

[17] Способу лечения боли, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения [1].

[18] Способу скрининга для определения лекарственного средства для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, лекарственного средства для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или лекарственного средства для лечения боли, включающему (1) стадию контактирования испытываемого вещества с полипептидом, который содержит (a) аминокислотную последовательность, представленную SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:8, (b) аминокислотную последовательность, полученную из аминокислотой последовательности, представленной SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:8 путем делеции, замещения и/или вставки в эту последовательность от 1 до 10 аминокислот, (c) аминокислотную последовательность, имеющую гомологию, по

меньшей мере, 70% с аминокислотой последовательностью, представленной SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:8, или (d) аминокислотную последовательность полной аминокислотной последовательности, кодируемой полинуклеотидом, представленным SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5 или SEQ ID NO:7, или полинуклеотидом, способным гибридизоваться с ее комплементарной последовательностью в жестких условиях, или ее частью, не содержащей, по меньшей мере, содержащего трансмембранную область амино-концевого участка этой последовательности, и который может гидролизовать субстрат, (2) стадию анализа полипептида на изменение его активности, и (3) стадию выбора вещества, способного ингибировать активность полипептида,

(где "субстрат", с которым контактирует FAAH или функциональная FAAH, может представлять собой любой эндоканнабиноид, способный гибридизоваться под действием FAAH или функциональной FAAH; и конкретно, он включает анандамид, пальмитоилэтаноламид, 2-арахидоноилглицерин и олеамид; и субстрат, меченный ^{3}H или ^{14}C, а также можно использовать смесь меченого субстрата и немеченого субстрата - то же относится и к указанному ниже).

[19] Способу скрининга для определения лекарственного средства для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, лекарственного средства для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или лекарственного средства для лечения боли, включающему (1) стадию контактирования испытываемого вещества с полипептидом, который содержит (a) аминокислотную последовательность, представленную SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:8, (b) аминокислотную последовательность, полученную из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:8 путем делеции, замещения и/или вставки в эту последовательность от 1 до 10 аминокислот, (c) аминокислотную последовательность, имеющую гомологию, по меньшей мере, 70% с аминокислотной последовательностью, представленной SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:8, или (d) аминокислотную последовательность полной аминокислотной последовательности, кодируемой полинуклеотидом, представленным SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5 или SEQ ID NO:7, или полинуклеотидом, способным гибридизоваться с ее комплементарной последовательностью в жестких условиях или ее частью, не содержащей, по меньшей мере, трансмембранную область амино-концевого участка этой последовательности, и который может гидролизовать субстрат, в присутствии субстрата полипептида, (2) стадию измерения количества гидролизованного продукта, преобразованного из субстрата, и (3) стадию выбора вещества, способного ингибировать гидролиз субстрата.

[20] Способу скрининга для определения лекарственного средства для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, лекарственного средства для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или лекарственного средства для лечения боли, включающему (1) стадию контактирования испытываемого вещества с клеткой или тканью, экспрессирующей полипептид, который содержит (a) аминокислотную последовательность, представленную SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:8, (b) аминокислотную последовательность, полученную из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:8 путем делеции, замещения и/или вставки в эту последовательность от 1 до 10 аминокислот, (c) аминокислотную последовательность, имеющую гомологию, по меньшей мере, 70% с аминокислотной последовательностью, представленной SEQ ID

NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:8, или (d) аминокислотную последовательность полной аминокислотной последовательности, кодируемой полинуклеотидом, представленным SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5 или SEQ ID NO:7, или полинуклеотидом, способным гибридизоваться с ее комплементарной последовательностью в жестких условиях или ее частью, не содержащей, по меньшей мере, содержащего трансмембранную область амино-концевого участка этой последовательности, и который может гидролизовать субстрат, или с лизатом или гомогенатом клетки или ткани, в присутствии субстрата полипептида, (2) стадию измерения количества гидролизованного продукта, преобразованного из субстрата, и (3) стадию выбора вещества, способного ингибировать гидролиз субстрата.

[21] Способу скрининга для определения лекарственного средства для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, лекарственного средства для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или лекарственного средства для лечения боли, включающему (1) стадию контактирования испытываемого вещества с жирнокислотной амид-гидролазой, (2) стадию анализа фермента на изменение его активности и (3) стадию выбора вещества, способного ингибировать активность фермента.

Результаты изобретения

Фармакологические испытания Примеров 438 - 442 подтвердили эффективность соединений по настоящему изобретению. Например, типичные соединения, представленные в Таблице 64, обладают отличным эффектом ингибирования FAAH; типичные соединения, представленные в Примере 441, являются полезными в качестве лекарственного средства для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, а также лекарственного средства для лечения повышенной активности мочевого пузыря; и типичные соединения, представленные в Примере 442, являются полезными в качестве лекарственного средства для лечения боли. Кроме того, соединения по настоящему изобретению являются высокостабильными в водных растворах и обладают отличными качествами как лекарственные средства.

Изобретение, описанное в патентном ссылочном документе 2, является полезным в качестве аналгетического средства, средства против страха, антиэпилептического средства, антидепрессанта, противорвотного, сердечно-сосудистого средства или средства против глаукомы; однако авторы настоящего изобретения обнаружили, что настоящее изобретение является полезным для лекарственного средства для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи и/или лекарственного средства для лечения повышенной активности мочевого пузыря, отличного от патентного ссылочного документа 2. Кроме того, соединения по настоящему изобретению обладают отличным эффектом ингибирования FAAH и поэтому являются полезными для лекарственных средств для лечения (1) нейропсихиатрических расстройств (например, страха, депрессии, эпилепсии), (2) психических расстройств, нейродегенеративных расстройств (например, травмы головы, церебральной ишемии, деменции), (3) иммунологических и воспалительных заболеваний, (4) рвоты, (5) расстройств питания, (6) синдрома раздраженной толстой кишки, язвенного колита, (7) гипертензии, (8) глаукомы или (9) расстройств сна. Кроме того, соединения не имеют или имеют значительно меньше связанных с каннабиноидом побочных эффектов и проблем зависимости.

Кроме того, в соответствии со способом скрининга по настоящему изобретению, лекарственное средство для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, лекарственное средство для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или

лекарственное средство для лечения боли, которые не имеют или имеют значительно меньше связанных с каннабиноидом побочных эффектов и проблем зависимости, могут быть выбраны на основании активности ингибирования FAAH. Вещества, полученные в соответствии со способом скрининга и вещества, обладающие активностью ингибирования FAAH, могут образовывать фармацевтические композиции, полезные для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или для лечения боли.

Лучший способ осуществления изобретения

Ниже представлено подробное описание настоящего изобретения.

Соединения по настоящему изобретению описаны подробно ниже.

Определения

Если специально не указано иное, термин "низший" в определении структурных формул в настоящем описании означает линейную или разветвленную углеродную цепь, содержащую от 1 до 6 атомов углерода.

"Низший алкил" включает, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, гексил, изогексил; предпочтительно - метил, этил, пропил, бутил, трет-бутил.

"Низший алкенил" означает алифатическую углеводородную группу, содержащую, по меньшей мере, одну двойную связь, включая, например, винил, пропенил, аллил, изопропенил, 1,3-бутадиенил, гексенил.

"Циклоалкил" означает моно - три-циклическую алифатическую насыщенную углеводородную кольцевую группу, содержащую от 3 до 14 атомов углерода, включая, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бициклогептил, бициклооктил, трициклододеканил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, предпочтительно - циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил.

"Арил" означает моно- три-циклическую ароматическую углеводородную кольцевую группу, содержащую от 6 до 14 атомов углерода, в которой фенил может быть конденсирован с циклоалкилом. Например, такая группа включает фенил, инденил, нафтил, антрил, фенантрил, инданил, тетрагидронафтил, предпочтительно - фенил, нафтил.

"Гетероциклический" означает 4-16-членное, моноциклическое, бициклическое или трициклическое, насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, S и O. Гетероциклическая группа может быть поперечно связанной или иметь спироструктуру. Ненасыщенное кольцо включает ароматическое кольцо (гетероарил) и неароматическое кольцо. Моноциклическая группа включает азетидинил, оксетанил, пирролидинил, 1,3-диоксоланил, пиразолидинил, пиперазинил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, фурил, тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, оксазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, триазолил, тиадиазолил, пиридазинил, оксадиазолил, тетразолил; бициклическая группа включает индолил, изоиндолил, 3,4-метилендиоксифенил, 3,4-этилендиоксифенил, бензофуранил, бензотиенил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, индолил, изоиндолил, хинолил, изохинолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолил, декагидроизохинолил, хиноксалинил; трициклическая группа включает карбазолил, акридинил, фенотиазинил. Поперечно связанная гетероциклическая группа включает хинуклидинил, 2,5-диазабицикло[2.2,1]гептил, 8-азабицикло[3.2.1]октил, 7-азабицикло[2.2.1]гептил. Имеющая спироструктуру гетероциклическая группа

включает 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]деканил.

"Азотсодержащий гетероарил" означает 4-10-членный, моно- или би-циклический ароматический азотсодержащий гетероарил, содержащий от 1 до 3 атомов азота в указанной выше гетероциклической группе. Такая группа включает, например, пирролил, имидазолил, тиазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолил, изоиндолил, бензимидазолил, бензопиразолил, хинолил, изохинолил, хиноксалинил, предпочтительно - имидазолил, тиазолил, пиридил, бензимидазолил, хинолил.

"Азотсодержащая насыщенная гетероциклическая группа" означает 3-10-членную, моно- или би-циклическую азотсодержащую гетероциклоалкильную группу, содержащую от 1 до 3 атомов азота в указанной выше гетероциклической группе. Такая группа включает, например, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил, гексагидроазепинил, 1,4-диазепинил, 1,4-оксазепинил, хинуклидинил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептил, азабициклооктил (например, азабицикло[3.2,1]октил), диазабициклооктил, азабициклононил, азабициклодеканил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]деканил, предпочтительно - пирролидинил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил, гексагидроазепинил, 1,4-диазепинил, 1,4-оксазепинил, хинуклидинил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептил, азабицикло[3.2.1]октил.

"Азотсодержащее гетерокольцо" означает указанную выше азотсодержащую гетероарильную группу, указанную выше азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу или конденсированную группу азотсодержащего гетероарила и азотсодержащего гетероциклоалкила. Предпочтительно, она представляет собой пирролидинил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил, гексагидроазепинил, азабицикло[3.2.1]октил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]деканил, имидазолил, пиридил, хинолил.

"Неароматическое азотсодержащее гетерокольцо" означает азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу и ненасыщенную азотсодержащую гетероциклическую группу, за исключением азотсодержащего гетероарила из указанной выше азотсодержащей гетероциклической группы. Предпочтительно, такая группа представляет собой 5-7-членную неароматическую азотсодержащую гетероциклическую группу.

"Низший алкилен", "низший алкенилен", "циклоалкилен", "арилен" и "азотсодержащий гетероарилен" представляют собой двухвалентные группы, полученные из указанных выше низшего алкила, низшего алкенила, циклоалкила, арила и азотсодержащего гетероарила путем удаления из них любого атома водорода.

"Этерифицированный карбоксил" означает низший алкил-O-CO-, арил-низший алкил-O-CO- или H_2N-CO-арил-низший алкил-O-CO-.

"Галоген" означает группу галогена, конкретно включающую фтор, хлор, бром, иод, предпочтительно - фтор, хлор.

"Необязательно замещенный" означает "незамещенный" или "замещенный одинаковыми или отличными друг от друга 1-5 заместителями".

В зависимости от типа заместителей в таком соединении, соединение (I) по настоящему изобретению может содержать оптические изомеры (оптически активные изомеры, диастереомеры) или геометрические изомеры. Соответственно, соединение (I) по настоящему изобретению включает смеси или выделенные соединения таких оптических изомеров или геометрических изомеров.

Соединение (I) по настоящему изобретению может образовывать фармацевтически

приемлемые соли, такие как кислотно-аддитивные соли или соли с основаниями. Например, соли включают кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганической кислотой, такой как хлористо-водородная кислота, бромисто-водородная кислота, иодисто-водородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота; или органической кислотой, такой как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, лимонная кислота, винная кислота, угольная кислота, пикриновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, глутаминовая кислота; а также соли с неорганическим основанием, такие как соли натрия, калия, магния, кальция, алюминия; или органическим основанием, таким как метиламин, этиламин, моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, циклогексиламин, лизин, орнитин. Кроме того, соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению могут образовывать гидраты, сольваты с этанолом или т.п. и кристаллические полиморфы.

Кроме того, соединение (I) по настоящему изобретению включает все соединения, способные метаболизоваться в условиях организма с преобразованием в соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль по настоящему изобретению, которые представляют собой пролекарства. Группа, образующая пролекарства соединения (I) по настоящему изобретению, включает соединения, описанные в Prog. Med., 5:2157-2161 (1985), и соединения, описанные в “PHARMACEUTICAL RESEARCH and DEVELOPMENT”, VOLUME 7 Drug Design, pp. 163-198 by Hirokawa Publishing, 1990. Конкретно, это группы, способные преобразовываться в первичный амин или вторичный амин или HO-, HO-CO- или т.п. в настоящем изобретении через гидролиз или сольволиз или в физиологических условиях. Пролекарства HO- представляют собой, например, необязательно замещенный низший алкил-CO-O-, необязательно замещенный арил-CO-O-, необязательно замещенный гетероарил-CO-O-, RO-CO-необязательно замещенный низший алкилен-CO-O- (R означает H- или низший алкил, то же относится и к указанному ниже), RO-CO-необязательно замещенный низший алкенилен-CO-O-, RO-CO-низший алкилен-O-низший алкилен-CO-O-, RO-CO-CO-O-, $ROS(=O)_2$-необязательно замещенный низший алкенилен-CO-O-, фталидил-O-, 5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил-метилокси.

"Частое мочеиспускание", как этот термин используется в настоящем описании, означает состояние, при котором частота мочеиспускания увеличивается по сравнению с нормальными пределами. "Недержание мочи" означает непроизвольное мочеиспускание, которое представляет социальную и гигиеническую проблему.

"Повышенная активность мочевого пузыря", как этот термин используется в настоящем описании, означает синдром, диагностируемый как субъективный симптом, такой как частое мочеиспускание или позывы на мочеиспускание (Neurourology and Urodynamics, USA, 2002, Vol. 21, pp. 167-178). Патогенная причина включает, например, невропатию (например, вызванную нейрогенным мочевым пузырем, церебральным инфарктом), непроходимость нижних мочевых путей (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы) и старение; и в качестве патогенного механизма, общего для указанных состояний, гиперактивность капсаицин-чувствительных афферентных нейронов.

Повышенную активность мочевого пузыря можно лечить путем облегчения состояния частого мочеиспускания, недержания мочи и позывов на мочеиспускание.

Это очевидно, например, из того факта, что введение антихолестеринергического средства, оксибутинин гидрохлорида (Japan Standard Product Classification Number 87259; by Aventis Pharma) пациенту, страдающему повышенной активностью мочевого пузыря, при дозе от 2 до 3 мг/введение и три раза в день может облегчить состояние частого мочеиспускания, недержания мочи и позывов на мочеиспускание, и такое введение поэтому является эффективным для лечения повышенной активности мочевого пузыря.

Наличие эффекта лечения частого мочеиспускания и недержания мочи и/или эффекта лечения повышенной активности мочевого пузыря может быть подтверждено способами, известными специалистам в данной области, или способами, являющимися модификацией таких способов. Например, в данной области техники часто используют патогенную модель, индуцируемую введением от 50 до 200 мг циклофосфаамида (CPA) крысам, морским свинкам, собакам или т.п. (Ozawa et al., The Journal of Urology, Vol. 162, pp. 2211-2216, 1999; Boucher et al., The Journal of Urology, Vol. 164, pp. 203-208, 2000). Это патогенная модель, которая сопутствует геморрагическому циститу, и поскольку капсаицин-чувствительный афферентный нейрон участвует в патогенном механизме частого мочеиспускания, можно считать, что эта модель может быть подходящей патологической моделью для различных типов повышенной активности мочевого пузыря, включая невропатический мочевой пузырь (Carlo Alberto Maggi et al., Journal of the Autonomic Nervous System, Vol. 38, pp. 201-208, 1992). Состояние частого мочеиспускания можно подтвердить уменьшением эффективной емкости мочевого пузыря. Патологической модели животного эффективную дозу фармацевтической композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно, один или несколько раз; и когда эффективная емкость мочевого пузыря животного увеличивается, тогда может быть подтвержден эффект фармацевтической композиции для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи и/или для лечения повышенной активности мочевого пузыря.

"Боль", как этот термин используется в настоящем описании, представляет собой родовой термин для невропатической боли, ноцисептивной боли и воспалительной боли, из которых "невропатическая боль" означает боль, вызванную нарушением функции периферической или центральной нервной системы, и включает диабетическую невропатическую боль, боль при раке, невралгию тройничного нерва, фантомную боль, постгерпетическую боль и таламическую боль. Основной клинический симптом невропатической боли включает боль как будто сжимающую, боль типа жжения, гиперальгезию и аллодинию.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства и наркотические аналгетики, такие как морфин, являются обычными аналгетиками, известными как слабо эффективные при невропатической боли. В медицинских учреждениях для облегчения боли используют антиэпилептическое средство, такое как габапентин, и средство против аритмии, такое как мексилетин, но их аналгетическая активность не является достаточной.

Наличие эффекта лечения невропатической боли может быть подтверждено способами, известными специалистам в данной области, или способами, являющимися модификацией таких способов. Например, используя крыс L5/L6 с лигированным спинным нервом, что осуществляют в соответствии с частично модифицированным способом Kim и Chung (Pain, Vol. 50, pp. 355-363, 1992), оценивают облегчающий эффект соединения, выражающийся в значительном снижении порога ответа на тактильную стимуляцию (аллодиния), и на основании этого может быть подтвержден

эффект испытываемого соединения для лечения невропатической боли.

Соединение по настоящему изобретению включает соединения, эффективные для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, а также повышенной активности мочевого пузыря; соединения, эффективные для лечения боли, в частности невропатической боли; и соединения, эффективные в обоих вышеуказанных случаях.

Способы получения

Соединение и его фармацевтически приемлемую соль по настоящему изобретению можно получить с применением различных известных способов получения, используя характеристики, исходя из основной структуры соединения или типа заместителей в этом соединении.

В зависимости от типа функциональной группы в соединении, часто может быть эффективным, с точки зрения технологии его получения, замещение функциональной группы подходящей защитной группой (способной легко преобразовываться в функциональную группу) на стадии его исходного вещества или промежуточного соединения. Функциональная група включает, например, аминогруппу, гидроксильную группу и карбоксильную группу; и их защитные группы представляют собой, например, группы, описанные в “Protective groups in Organic Synthesis (2nd Ed)” by Greene & Wuts. Такие группы можно подходящим образом выбрать и использовать в зависимости от реакционных условий.

В данном способе защитные группы удаляют, если это необходимо, после их введения и осуществления реакции с получением желаемого соединения.

Типичные способы получения соединений по настоящему изобретению и их промежуточных соединений описаны ниже.

(Аббревиатуры, используемые ниже в описании, означают следующее:

ДМФА: N,N-диметилформамид,

ДМСО: диметилсульфоксид,

ТГФ: тетрагидрофуран,

ТФУ: трифторуксусную кислоту,

Tol: толуол,

EtOAc: этилацетат,

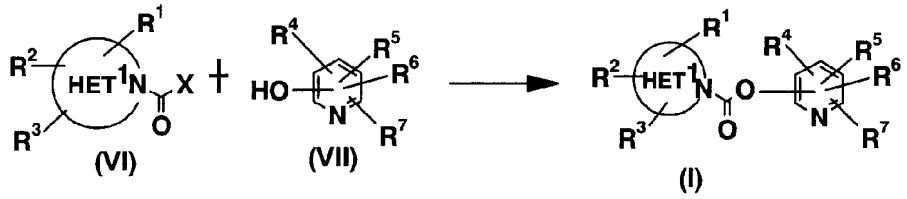
DCE: 1,2-дихлорэтан,

TEA: триэтиламин)

Типичные способы получении соединений по настоящему изобретению описаны ниже, однако настоящее изобретение не органичивается ими.

В случае, когда в определенном положении соединения по настоящему изобретению существует подобный заместитель, а не такой, как указан в формуле реакции в способе получения соединения, соединение, охватываемое настоящим изобретением, легко можно получить через модификацию заместителя.

Способ получения 1 (Образование карбамата):

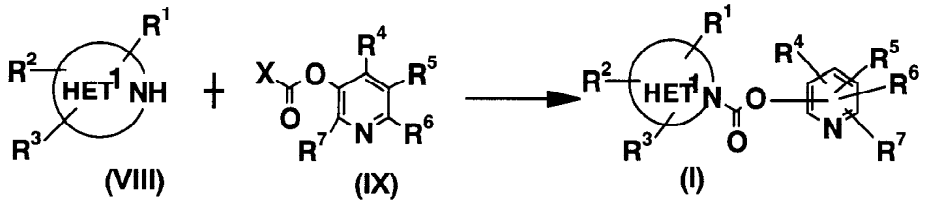


где X представляет собой удаляемую группу, выгодную для реакции, то же относится и к указанному ниже.

Эта реакция представляет собой этерификацию кетонового производного общей формулы (VI) и соответствующего для данной реакции количества

гидроксипиридинового производного общей формулы (VII), в растворителе, инертном к реакции, при перемешивании, при охлаждении, или при комнатной температуре, или при нагревании. Удаляемая группа X включает, например, атом галогена, низшую алкоксигруппу, феноксигруппу, имидазолильную группу. Инертный растворитель включает, например, ДМФА, диметилацетамид, ТГФ, диоксан, диметоксиэтан, диэтоксиэтан, бензол, Tol, ксилол и смеси таких растворителей. Для промотирования реакции, предпочтительно, к реакционной смеси добавляют основание (например, натрий, гидрид натрия, метоксид натрия, этоксид натрия).

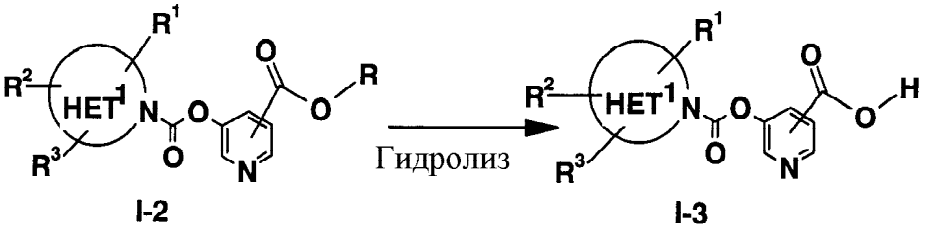
Способ получения 2 (Образование карбамата):



Эту реакцию осуществляют путем перемешивания азотсодержащего гетероциклического соединения общей формулы (VIII) и соответствующего для данной реакции количества пиридинового производного общей формулы (IX) в растворителе, инертном к реакции, при охлаждении, или при комнатной температуре, или при нагревании. Для промотирования реакции, предпочтительно, к реакционной смеси добавляют основание (например, натрий, гидрид натрия, метоксид натрия, этоксид натрия, TEA, пиридин).

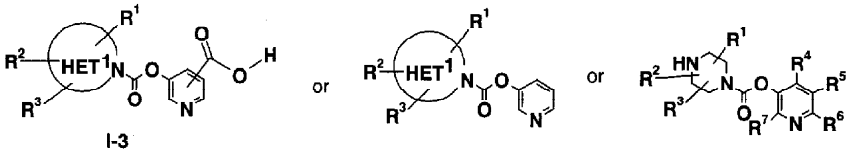
Способ получения 3 (Гидролиз):

Соединение (I-3) по настоящему изобретению, содержащее карбоксильную группу, можно получить через гидролиз соответствующего соединения, содержащего этерифицированную карбоксильную группу, например, в соответствии с удалением защитной группы, описанным в “Protective groups in Organic Synthesis (2nd Ed)” by Greene & Wuts.



где ROCO- означает этерифицированную карбоксильную группу, то же относится и к указанному ниже.

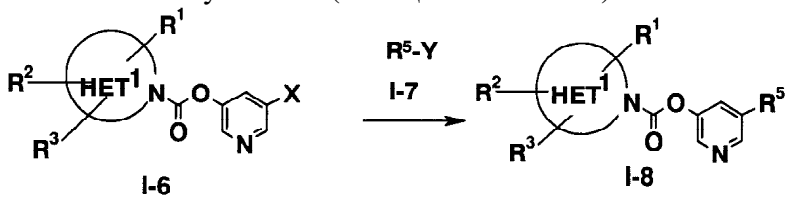
Способ получения 4 (Амидирование):



Соединение (I-3) или соединение, где R^1 представляет собой карбоновую кислоту, может взаимодействовать с амином, а соединение, где R^1 представляет собой амин, может взаимодействовать с карбоновой кислотой, таким образом, могут быть получены различные амидные соединения. Когда азотсодержащее гетероциклическое соединение представляет собой пиперидин, тогда его можно подвергнуть взаимодействию с карбоновой кислотой или сульфоновой кислотой или их реакционно-способным производным с получением различных типов амидных соединений. Реакцию можно осуществлять в присутствии агента конденсации (например,

дициклогексилкарбодиимида (DCC), диизопропилкарбодиимида (DIPC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (WSC), 1,1'-карбонилбис-1H-имидазола (CDI)) и, необязательно, кроме того, в присутствии добавки (например, N-гидроксисукцинимида (HONSu) 1-гидроксибензотриазола (HOBt), диметиламинопиридина (DMAP)). Реакционно-способное производное карбоновой кислоты или сульфоновой кислоты включает галогенангидриды кислот, ангидриды кислот, активные сложные эфиры. Реакцию также можно осуществлять, например, в соответствии со способами, описанными в “Jikken Kagaku koza (Courses in Experimental Chemistry, 4th Ed)”, Vol. 22, edited by the Chemical Society of Japan, Maruzen, 1992.

Способ получения 5 (Реакция сочетания):



где X представляет собой галоген или $-O-SO_2CF_3$, и Y представляет собой $-B(OH)_2$, диалкилбор, диалкоксибор или триалкилолово. X может представлять собой $-B(OH)_2$, диалкилбор, диалкоксибор или триалкилолово, и Y может представляет собой галоген или $-O-SO_2CF_3$.

Два ароматических кольца или, в частности, комбинацию соединения (I-6) и соединения (I-7), подвергают взаимодействию, предпочтительно, в присутствии катализатора на основе переходного металла и подходящей добавки, таким образом, получая биарильное соединение (I-8). Типичные способы получения описаны в “Jikken Kagaku koza (Courses in Experimental Chemistry, 4th Ed)”, Vol. 25, Organic Synthesis VII, pp. 353-366, pp. 396-427, 1991 (Maruzen). Предпочтительный катализатор на основе переходного металла для использования в настоящем изобретении включает различные комплексы палладия, такие как тетракис(трифенилфосфин)палладий, и различные комплексы никеля, такие как дибромбис(трифенилфосфин)никель. Также предпочтительная для использования в настоящем изобретении добавка включает трифенилфосфин, карбонат натрия, цинк; и их соответственно выбирают в засисимости от способа, в котором их используют. Как правило, реакцию осуществляют в растворителе при комнатной температуре или при нагревании. Помимо описанной реакции, также предпочтительно использовать реакцию образования биарильной структуры, например реакцию галогенированного арильного соединения с арильным реагентом Гриньяра в присутствии подходящего катализатора на основе переходного металла.

Способы получения исходных соединений

Исходные соединения, используемые для получения соединений по настоящему изобретению, могут представлять собой известные соединения или могут быть получены путем необязательной обработки известных соединений в соответствии с указанными выше способами получения или в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области (J. March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY (John WILEY & SONS (1992)) (например, ацилирования, алкилирования, образования мочевины, окисления, восстановления (предпочтительно, COMPREHENSIVE ORGANIC SYNTHESIS 8 REDUCTION (Pergamon Press) (1991)), галогенирования).

Способ получения (i):

Реакция Мицунобу:

Исходное соединение (X) можно получить через реакцию Мицунобу спиртов общей формулы (XI) и (XII). Эту реакцию осуществляют путем перемешивания соединений (XI) и (XII) в присутствии эквивалентного или избыточного количества трифенилфосфина и диэтилазодикарбоксилата, в инертном растворителе, как в способе получения 1, в условиях от охлаждения до нагревания.

где:

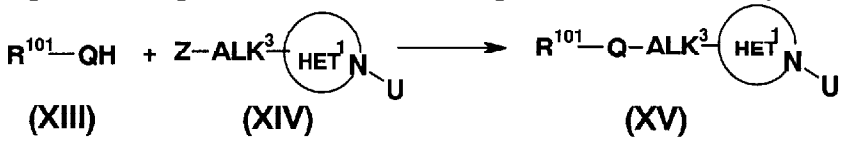
U представляет собой амино-защитную группу,

ALK^3 представляет собой ALK^1, необязательно замещенный HO, и то же относится и к указанному ниже.

Способ получения (ii):

Реакция замещения:

Эта реакция представляет собой алкилирование. Первичный амин, вторичный амин, спирт, тиол, первичный амид или вторичный амид подвергают взаимодействию с соответствующим для данной реакции количеством соединения, содержащего удаляемую группу, в растворителе, инертном к реакции, в эквивалентом соотношении этих двух компонентов или в таком соотношении, когда какой-либо из них находится в избыточном количестве, при перемешивании, в условиях от охлаждения до нагревания. Бывают случаи, когда реакцию выгодно осуществлять в присутствии основания (например, неорганического основания, такого как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия; органического основания, такого как TEA, диизопропилэтиламин; алкоксида металла, такого как трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия; гидрида натрия, гидрида лития) и добавки (иодида тетра-н-бутиламмония, иодида калия, иодида натрия) для ровного промотирования реакции. Растворитель, инертный к реакции, включает, например, дихлорметан, DCE, хлороформ, бензол, Tol, ксилол, простой эфир, ТГФ, диоксан, EtOAc, этанол, метанол, 2-пропанол, ацетонитрил, ДМФА, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, диметилимидазолидинон, ДМСО, ацетон, метилэтилкетон, воду, а также гомогенные или гетерогенные смеси таких растворителей. Растворитель можно соответствующим образом выбрать в зависимости от различных используемых реакционных условий.



где:

Q представляет собой O, S или NH,

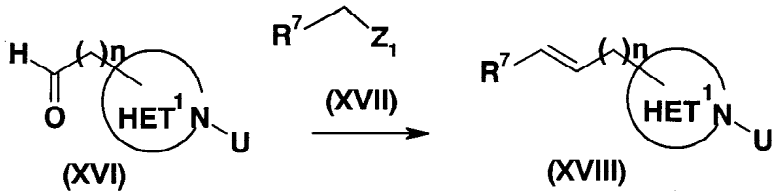
Z представляет собой удаляемую группу (например, Cl, Br, I или OMs).

Способ получения (iii):

Этот способ получения включает взаимодействие альдегида или кетона общей формулы (XVI) с реагентом Виттига (Wittig) или с реагентом Хорнера-Эммонса общей формулы (XVII) с получением, таким образом, соединения (XVIII).

Эту реакцию осуществляют в присутствии эквивалентного или избыточного количества основания (например, органического основания, такого как TEA, диизопропилэтиламин; неорганического основания, такого как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия), путем перемешивания соединения (XVI) и соединения (XVII) в указанном выше инертном растворителе, в эквивалентом

соотношении этих двух компонентов или в таком соотношении, когда какой-либо из них находится в избыточном количестве, в условиях от охлаждения до нагревания. Бывают случаи, когда выгодно добавление в систему добавки (например, иодида тетра-н-бутиламмония, иодида калия) для ровного промотирования реакции.



Z_1 представляет собой группу, используемую в реагенте Виттига или в реагенте Хорнера-Эммонса (например, соль фосфония или диэфир фосфорной кислоты),

n имеет значение 0 или 1.

[1] Способ скрининга по настоящему изобретению:

Жирнокислотная амид-гидролаза (далее может быть указана как FAAH) включает ферменты, обладающие активностью гидролизации анандамида, пальмитоилэтаноламида, олеамида и/или 2-арахидоноилглицерина, и поскольку они идентифицированы как вещества одного молекулярного вида, их можно выделить из любых видов, например, млекопитающих, таких как человек (GenBank Accession Number NM_001441), мышь (GenBank Accession Number NM__010173), крыса (GenBank Accession Number NM__024132), свинья (GenBank Accession Number AB027132), кролик, овца, курица, собака, кошка, хомяк, белка, медведь, олень, обезьяна. Кроме того, она не ограничена природным полипептидом и может включать искусственно полученные мутанты.

Относительно (a) полипептида, который содержит аминокислотную последовательность полной аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:8, или часть такой аминокислотной последовательности, не содержащую, по меньшей мере, содержащего трансмембранную область амино-концевого участка этой последовательности, и который может гидролизовать анандамид, пальмитоилэтаноламид, олеамид и/или 2-арахидоноилглицерин;

(b) полипептида, который содержит аминокислотную последовательность полной аминокислотной последовательности, выделенной из аминокислотной последовательности, представленной SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:8, путем делеции, замещения и/или вставки от 1 до 10, предпочтительно от 1 до 7, более предпочтительно от 1 до 5 содержащихся в ней аминокислот, или часть такой аминокислотной последовательности, не содержащую, по меньшей мере, содержащего трансмембранную область амино-концевого участка этой последовательности, и который может гидролизовать анандамид, пальмитоилэтаноламид, олеамид и/или 2-арахидоноил глицерин;

(c) полипептида, который содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию, по меньшей мере, 70%, предпочтительно, по меньшей мере, 80%, более предпочтительно, по меньшей мере, 90%, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, 95% с аминокислотной последовательностью, представленной SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:8, и который может гидролизовать анандамид, пальмитоилэтаноламид, олеамид и/или 2-арахидоноил глицерин;

(d) полипептида, который содержит аминокислотную последовательность полной аминокислотной последовательности, кодируемой полинуклеотидом, представленным SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5 или SEQ ID NO:7, или

полинуклеотидом, способным гибридизоваться с ее комплементарной последовательностью в жестких условиях или ее частью, не содержащей, по меньшей мере, содержащего трансмембранную область амино-концевого участка этой последовательности, и который может гидролизовать анандамид, пальмитоилэтаноламид, олеамид и/или 2-арахидоноилглицерин;

указанный выше (a)-(d) имеет родовое название "функциональная FAAH".

Указанный выше "содержащий трансмембранную область амино-концевой участок", как указано в настоящем описании, означает амино-концевой участок, который включает внеклеточную область по амино-концу и трансмембранную область, находящуюся в клеточной мембране, с образованием сэндвичевой конструкции между внеклеточной областью и внутриклеточной областью. Существование и местоположение трансмембранной области может быть предсказано на основании аминокислотной последовательности белка с использованием программы предопределения мембранной структуры белка, TMpred, PSORT, SOSUI. Конкретно, "содержащий трансмембранную область амино-концевой участок" представляет собой, например, участок от 1-й до 30-й в SEQ ID NO:2 и участок от 1-й до 29-й в SEQ ID NO:6. Известно, что полипептид, представленный аминокислотами от 30-й до 579-й в SEQ ID NO:6, с исключением участка от 1-й до 29-й в SEQ ID NO:6, также обладает такой же ферментативной активностью, как и полипептид, у которого не исключен этот участок (Matthew et al., Biochemistry, Vol. 37, pp. 15177-15178, 1998).

"Гомология", как указано в настоящем описании, означает идентичность величин, полученных путем использования параметров, подготовленных в недостаточном количестве через поиск при помощи программы Clustal V (Higgins & Sharp, Gene, Vol. 73, pp. 237-244, 1998; Thompson et al., Nucleic Acid Res., Vol. 22, pp. 4673-7680, 1994). Эти параметры следующие:

Попарно выстроенные параметры,

K tuple 1

Gap Penalty 3

Window 5

Diagonals Saved 5.

Указанные выше "жесткие условия" для гибридизации, как указано в настоящем описании, означают условия, не вызывающие какого-либо неспецифического связывания. Конкретно, например, гибридизацию осуществляют в растворе, включающем 50% формамида, 5×SSC (0,75 M NaCl, 0,075 M цитрата натрия, pH 7), 5× раствор Denhardt (0,1% Ficoll 400, 0,1% поливинилпирролидона, 0,1% BSA), ДНК модифицированной спермы лосося (50 г/мл), 0,1% SDS и 10% сульфата декстрана, в температурных условиях от 37 до 42°C, в течение от около 12 до 18 часов, и затем, необязательно, после предварительной промывки осуществляют промывку промывочным раствором (0,2×SSC, 0,1% SDS) в температурных условиях от 50 до 60°C.

Указанный выше "гидролиз анандамида, пальмитоилэтаноламида, олеамида и/или 2-арахидоноилглицерина", как указано в настоящем описании, конкретно означает, что в соответствии со способом, описанным в Примерах 1-4, анандамид (N-арахидоноилэтаноламин) разлагается на арахидоновую кислоту и этаноламин; пальмитоилэтаноламид (N-пальмитоил этаноламин) - на пальмитиновую кислоту и этаноламин; олеамид (цис-9,10-октадеценамид) - на олеиновую кислоту и аммиак, а 2-арахидоноилглицерин - на арахидоновую кислоту и глицерин, в результате гидролиза в буфере, имеющем pH от 7 до 9, при температуре от 4°C до 37°C, в течение времени

от 30 минут до 90 минут.

Способ скрининга по настоящему изобретению включает способ скрининга для определения лекарственного средства для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, лекарственного средства для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или лекарственного средства для лечения боли, включающий (1) стадию контактирования испытываемого вещества с FAAH или функциональной FAAH, (2) стадию анализа этого вещества на активность FAAH или функциональной FAAH и (3) стадию отбора вещества, которое ингибирует активность FAAH или функциональной FAAH.

(1) Стадия контактирования испытываемого вещества с FAAH или функциональной FAAH:

Для контактирования испытываемого вещества с FAAH или функциональной FAAH испытываемое вещество можно добавлять к любому из следующих:

a) клетке или ткани, экспрессирующей FAAH или функциональную FAAH,

b) трансформанту, трансформированному вектором экспрессии, содержащим полинуклеотид, который кодирует FAAH или функциональную FAAH,

c) лизату или гомогенату a) или b),

d) очищенному продукту FAAH или функциональной FAAH, очищенному из c) и инкубированному в течение заданного периода времени; или

e) тканевому гомогенату или крови испытываемого животного, которому вводили испытываемое вещество.

a) Клетка или ткань, экспрессирующая FAAH или функциональную FAAH:

Конкретно, клетка экспрессирующая FAAH или функциональную FAAH, включает нейроны, глиальные клетки, эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, лимфоциты, макрофаги, тромбоциты, тучные клетки, моноциты, дендритные клетки, гепатоциты, клетки почек, энтероциты, панкреатические клетки, клетки мочи, плацентальные клетки, клетки мочевого пузыря, клетки предстательной железы, кератинизирующие клетки и мышечные клетки. При условии, что они экспрессирует FAAH или функциональную FAAH, эти клетки могут быть выделены из любых видов; и, например, в данном изобретении используют клетки, выделенные у млекопитающих, таких как человек, мышь, крыса, свинья, кролик, овца, курица, собака, кошка, хомяк, белка, медведь, олень, обезьяна.

Для используемых клеток установлены клеточные линии; и также можно использовать клетки, отшелушенные или выделенные из тканей животных. Установленные клеточные линии, используемые в настоящем изобретении, включают клетки 5673 клеточной линии рака эпителия мочевого пузыря человека, клетки PC-3 клеточной линии рака предстательной железы человека, клетки RBL-2H3 базофильной клеточной линии лейкоза крысы, клетки N18TG2 клеточной линии нейробластомы крысы, клетки C6 клеточной линии глиомы крысы, клетки J774 клеточной линии макрофагов крысы, клетки PC-12 выделенной из мозгового вещества надпочечников клеточной линии феохромоцитомы крысы, клетки U937 клеточной линии моноцитов человека, клетки MFC-7 клеточной линии рака молочной железы человека, клетки EFM-19 клеточной линии рака молочной железы человека, клетки CaCo-2 клеточной линии рака толстой кишки человека (эти клеточные линии доступны от American Type Culture Collection (ATCC)), клетки HaCaT клеточной линии эпидермальных кератиноцитов человека и клетки CHP100 клеточной линии нейробластомы человека. Предпочтительными являются клетки 5673 клеточной линии рака эпителия мочевого пузыря человека и клетки RBL-2H3 базофильной клеточной

линии лейкоза крысы.

Ткань, экспрессирующая FAAH или функциональную FAAH, конкретно включает головной мозг, мочевой пузырь, предстательную железу, почку, печень, яички, мышцы, сосуды, поджелудочную железу, пищеварительный тракт, легкое, матку, плаценту, кожу, лимфоцит, тромбоцит, макрофаг, моноцит, тучную клетку и предстательную железу. Предпочтительно, используют головной мозг, печень и моноцит. При условии, что они экспрессирует FAAH или функциональную FAAH, эти ткани могут быть выделены из любых видов. Например, можно использовать ткани, выделенные у млекопитающих, таких как человек, мышь, крыса, свинья, кролик, овца, курица, собака, кошка, хомяк, белка, медведь, олень, обезьяна.

Для определения экспрессирует или нет клетка или ткань FAAH или функциональную FAAH, клеточный или тканевый экстракт можно использовать и анализировать при помощи анализа вестерн-блоттинга с использованием антитела, способного к детекции представляющего интерес полипептида, или путем ПЦР (полимеразной цепной реакции) с использованием праймеров, способных к специфической детекции полинуклеотида, который кодирует представляющий интерес полипептид. Кроме того, лизат или гомогенат клетки или ткани подвергают взаимодействию с субстратом, таким как анандамид, пальмитоилэтаноламид, олеамид и/или 2-арахидоноилглицерин, в буфере, имеющем pH от 7 до 9, при температуре 4°C до 37°C, в течение времени от 30 минут до 90 минут, после чего в системе определяют, гидролизован или нет субстрат для предназначенного определения.

b) Трансформант, трансформированный при помощи вектора экспрессии, содержащего полинуклеотид, который кодирует FAAH или функциональную FAAH:

Полинуклеотид, который кодирует FAAH или функциональную FAAH, может быть выделен из библиотеки кДНК путем скрининга при помощи ПЦР или гибридизации с использованием праймеров и зонда, сконструированных и синтезированных на основании информации об известных аминокислотных последовательностях и последовательностях оснований.

Фрагмент, который содержит выделенный полинуклеотид, вставляют в подходящий вектор экспрессии, и его можно трансфицировать в клетку хозяина эукариота или прокариота; и в клетке хозяина полипептид, кодируемый трансфицированным полинуклеотидом, может, таким образом, экспрессироваться. Вектор экспрессии может быть любым известным вектором, выбранным в засисимости от клетки хозяина, для которой также можно использовать векторную плазмиду, подходящим образом выбранную в засисимости от клетки хозяина и содержащую вставленную в нее подходящую промоторную и связанную с экспрессией фенотипа последовательность. Также можно использовать вектор экспрессии со специфической последовательностью, вставленной в него таким образом, чтобы полипептид, кодируемый вставленным полинуклеотидом, мог экспрессироваться как слитый с глутатион-S-трансферазой (GST) или с меткой, такой как Flag или His. В случае, когда одна клетка одновременно трансформируется некоторыми другими типами полинуклеотидов, тогда используемый один вектор экспрессии может быть сконструирован таким образом, чтобы он включал такие разные типы полинуклеотидов, или такие полинуклеотиды могут присутствовать отдельно в разных векторах экспрессии. Альтернативно, можно получить клетку с хромосомной ДНК с такого типа строением, и ее можно использовать.

Вектор экспрессии с желаемым полинуклеотидом, вставленным в него, может быть введен в клетку хозяина в соответствии со способом DEAE-декстран (Luthman et al.,

Nucleic Acids Res., Vol. 11, pp. 1295-1308, 1983), способом соосаждения фосфата кальция-ДНК (Graham et al., Virology, Vol. 52, pp. 456-457, 1973), способом с использованием коммерчески доступного реагента для трансфекции, Lipofectamine 2000 (от Invitrogen) или FeGENE 6 (от Roche Molecular Biochemicals) или способом электропорации (Neumann et al., EMBO J., Vol. 1, pp. 841-845, 1982) для желаемой трансформации. В случае, когда в качестве клетки хозяина используют *E. coli*, компетентную клетку *E. coli* получают в присутствии одновременно $CaCl_2$, $MgCl_2$ или RbCl, в соответствии со способом Hanahan (Hanahan et al., Mol. Biol. Vol. 166, pp. 557-580, 1983), и вектор экспрессии с вставленным в него желаемым полинуклеотидом вводят в нее для трансформации клетки.

c) Лизат или гомогенат a) или b):

Клеточный гомогенат можно получить путем промывки клетки несколько раз при помощи буфера с последующей гомогенизацией с использованием гомогенизатора Potter-Elvehjem или т.п., с получением, таким образом, однородного раствора. Тканевый гомогенат можно получить добавлением буфера, охлажденного льдом, к ткани в 5-10-кратном объеме в расчете на массу ткани, с последующей гомогенизацией с использованием гомогенизатора Potter-Elvehjem во льду с получением, таким образом, однородного раствора, а затем подвергая его дальнейшей ультразвуковой гомогенизации в течение нескольких секунд. Буфер может представлять собой буфер Tris (50 мМ Трис-HCl (pH 8,0), 1 мМ EDTA) или буфер Hepes (1 мМ EDTA, 100 мМ NaCl, 12,5 мМ Hepes, pH 8,0). Например, в данном случае применимы способы испытаний Примера 265 и Примера 266. Лизат *E. coli*, трансформированной вектором экспрессии, который содержит полинуклеотид, кодирующий FAAH или функциональную FAAH, можно получить путем сбора клеток *E. coli* при помощи центрифугирования, а затем растворения их в буфере для лизиса (например, 20 мМ Трис-HCl (pH 8,0), 500 мМ NaCl, 10% глицерина, 0,2 мМ EDTA, 0,5 мМ DTT, 10 мМ имидазола, 1% н-октил-β-D-глюкопиранозид).

d) Очищенный продукт FAAH или функциональной FAAH, очищенный из c):

Очищенный продукт FAAH или функциональной FAAH можно получить из a) клетки или ткани, экспрессирующей FAAH или функциональную FAAH, или b) лизата или гомогената трансформанта, трансформированного вектором экспрессии, который содержит полинуклеотид, кодирующий FAAH или функциональную FAAH, в соответствии с обычным способом очистки, таким как аффинная хроматография, электрохроматография, гель-фильтрационная хроматография, ионообменная хроматография или хроматография разделения.

Конкретно, очистка представляет собой следующее: Клетку или ткань, экспрессирующую FAAH или функциональную FAAH, гомогенизируют в растворителе, содержащем сахарозу, а затем подвергают центрифугированию и сверхвысокоскоростному центрифугированию с получением фракции микросом, затем ее растворяют в растворителе, содержащем Triton-X, и снова центрифугируют для удаления осадка и полученный белок-лизат обрабатывают в системе жидкостной экспресс-хроматографии белков (FPLC) (от Pharmacia) (Ueda et al., J. Biol. Chem., Vol. 270, pp. 23813-23827, 1995).

Альтернативно, *E. coli*, трансформированную таким образом, чтобы она экспрессировала слитую с His меткой FAAH или функциональную FAAH, растворяют в буфере для лизиса, затем обрабатывают ультразвуком и центрифугируют (например, при 10000 × g в течение 20 минут) и полученную надосадочную жидкость смешивают со смолой, предварительно уравновешенной с буфером для лизиса и имеющей высокое сродство с His меткой, при низкой температуре, в течение, по меньшей мере, 12 часов.

Затем смолу промывают, и слитую с His меткой FAAH или функциональную FAAH высвобождают из смолы с получением ее очищенного продукта.

Для контактирования испытываемого вещества с указанной выше клеткой или тканью, или клеточным или тканевым лизатом или гомогенатом, полученным указанным выше способом, или очищенным продуктом FAAH или функциональной FAAH можно применить способ инкубации в течение заданного периода времени с добавлением к ним, или без добавления, испытываемого вещества. Конкретно, испытываемое вещество растворяют в растворе, выбранном соответствующим образом в засисимости от растворимости в нем этого вещества, таком как дистиллированная вода или диметилсульфоксид (ДМСО), и добавляют к указанной выше клетке или ткани, или клеточному или тканевому лизату или гомогенату, или очищенному продукту FAAH или функциональной FAAH с получением концентраций от 0,003 нМ до 10 мкМ. Клеточный или тканевый образец инкубируют в CO_2 инкубаторе при температуре 37°С в течение от 30 до 60 минут; а остальные вещества при температуре от 4°С до 37°С в течение от 30 до 90 минут, достигая таким образом, желаемый контакт с испытываемым веществом.

е) Тканевый гомогенат или кровь испытываемого животного, которому вводили испытываемое вещество:

Когда испытываемое вещество вводят испытываемому животному, тогда испытываемое вещество может контактировать с FAAH или функциональной FAAH, существующей в ткани или крови испытываемого животного. Испытываемое животное включает, например, млекопитающих, таких как мышь, крыса, собака. Испытываемое вещество можно вводить испытываемому животному следующим образом. Испытываемое вещество суспендируют или растворяют в носителе, который обычно используют в соответствии со свойствами испытываемого вещества, таком как физиологический водный раствор, раствор диметилформамида или 10% раствор метилцеллюлозы, и его можно вводить испытываемому животному перорально, подкожно, внутрибрюшинно или внутривенно. После введения ткань извлекают и эту ткань гомогенизируют в соответствии со способом, описанным выше в с), таким образом, получая тканевый гомогенат. Конкретно, например, от 1 до 3 мг/кг испытываемого вещества перорально вводят 9-недельным крысам и извлеченные у них через 30 минут после этого головной мозг, печень или моноциты гомогенизируют с получением тканевого гомогената. Альтернативно, от 0,3 до 3 мг/кг испытываемого вещества внутривенно вводят 13-18-месячным собакам и извлеченные у них через 30 минут после этого головной мозг, печень или моноциты гомогенизируют с получением тканевого гомогената. Более конкретно, например, тканевый гомогенат может быть получен в соответствии со способом, описанным в Примере 267. Кровь можно брать из сердца или нисходящей аорты испытываемого животного, которому вводили испытываемое вещество.

(2) Стадия анализа изменения активности FAAH или функциональной FAAH:

Для анализа изменения активности FAAH или функциональной FAAH можно использовать способ определения изменения ферментативной активности FAAH или функциональной FAAH, основанный на наличии или отсутствии контакта с испытываемым веществом. Ферментативную активность FAAH или функциональной FAAH можно определить путем контактирования FAAH или функциональной FAAH с субстратом в течение заданного периода времени и измерения количества разложившегося продукта субстрата. Альтернативно, это также можно определить путем измерения количества эндоканнабиноида, который является

эндогенным субстратом для FAAH, содержащейся в ткани или крови испытываемого животного.

Для анализа зависимого от испытываемого вещества изменения ферментативной активности FAAH или функциональной FAAH субстрат подвергают контакту с FAAH или функциональной FAAH в течение заданного периода времени в присутствии или в отсутствие испытываемого вещества и получают отношение количества разложившегося продукта субстрата в присутствии испытываемого вещества к количеству разложившегося продукта субстрата в отсутствие испытываемого вещества для предлагаемого анализа.

Альтернативно, FAAH или функциональную FAAH, которую предварительно подвергали контактированию с испытываемым веществом, и FAAH или функциональную FAAH, которая не контактировала с испытываемым веществом, по отдельности подвергают контакту с субстратом в течение заданного периода времени и получают отношение количества разложившегося продукта субстрата в результате действия FAAH или функциональной FAAH, которую предварительно подвергали контактированию с испытываемым веществом, к количеству разложившегося продукта субстрата в результате действия FAAH или функциональной FAAH, которая не контактировала с испытываемым веществом, посредством чего можно определить зависимое от испытываемого вещества изменение ферментативной активности.

Кроме того, зависимое от испытываемого вещества изменение ферментативной активности также можно определить путем измерения количества эндоканнабиноида в ткани или крови испытываемого животного до и после введения испытываемого вещества испытываемому животному с последующим получением отношения количества эндоканнабиноида после введения испытываемого вещества к количеству эндоканнабиноида до введения испытываемого вещества; или путем измерения количества эндоканнабиноида в ткани или крови испытываемого животного, которому вводили или которому не вводили испытываемое вещество с последующим получением отношения количества эндоканнабиноида в ткани или крови испытываемого животного, которому вводили испытываемое вещество, к количеству эндоканнабиноида в ткани или крови испытываемого животного, которому не вводили испытываемое вещество, посредством чего можно определить зависимое от испытываемого вещества изменение ферментативной активности.

FAAH и функциональную FAAH можно подвергнуть контактированию с субстратом в условиях, указанных ниже, в соответствии с состоянием FAAH или функциональной FAAH.

Для контактирования FAAH или функциональной FAAH, экспрессируемой в клетке или ткани a) или b) в (1) выше, с субстратом можно использовать способ добавления субстрата к культивируемым клеткам или ткани в буфере, имеющем pH от 7 до 9, и взаимодействия их в CO_2 инкубаторе при температуре 37°C или комнатной температуре, предпочтительно, в течение от 30 до 60 минут. Реакцию можно остановить путем перенесения клеток или ткани на лед для их быстрого охлаждения, после чего ингибитор FAAH можно подвергнуть контактированию с ними при его достаточной концентрации; или путем добавления 1:1 (по объему) раствора хлороформа и метанола. Клетки или ткань лизируют или гомогенизируют в соответствии со способом, описанным в (1)c) выше, таким образом, получая их лизат или гомогенат.

Для контактирования FAAH или функциональной FAAH в лизате или гомогенате, клетки или ткани в c) или e) из (1) выше с субстратом можно использовать способ

добавления субстрата к лизату или гомогенату, который был разбавлен буфером, имеющим pH от 7 до 9, таким образом, чтобы концентрация белка, предпочтительно, составляла от 10 до 100 мкг/мл, и взаимодействия их в температурных условиях от 4°C до 37°C. Время реакции можно подходящим образом определить в засисимости от условий, таких как количество добавленного фермента, количество добавленного субстрата и температуры реакции. Например, когда осуществляют взаимодействие при комнатной температуре, время реакции может быть от 30 до 90 минут.

Для контактирования очищенной FAAH или функциональной FAAH в (1)d) выше с субстратом можно использовать способ добавления субстрата к лизату или гомогенату, который был разбавлен буфером, имеющим pH от 7 до 9, и взаимодействия их в температурных условиях от 4°C до 37°C. Время реакции можно соответствующим образом определить в засисимости от условий, таких как количество добавленного фермента, количество добавленного субстрата и температуры реакции. Например, когда осуществляют взаимодействие при комнатной температуре, время реакции может быть от 30 до 90 минут.

Для измерения количества разложившегося продукта субстрата непрореагировавший субстрат и разложившийся продукт в ферментном реакционном растворе отделяют друг от друга, и можно измерять количество разложившегося продукта. Для отделения непрореагировавшего субстрата от разложившегося продукта можно использовать водорастворимость разложившегося продукта, этаноламин. Например, 1:1 (по объему) раствор хлороформа и метанола добавляют к реакционному раствору фермента в количестве в 2 раза больше, чем количество реакционного раствора, с последующим перемешиванием, а затем центрифугированием, в результате чего содержащий разложившийся продукт верхний слой, водно/этанольный слой можно отделить от непрореагировавшего субстрата, содержащегося в нижнем слое - хлороформном слое. Альтернативно, систему можно смешать с жидким агентом, представляющим собой сцинтилляционную жидкость, который не абсорбирует воду, при этом жирорастворимый непрореагировавший радиоактивный субстрат может быть помещен в такую жидкость, и разложившийся продукт можно, таким образом, отделить от непрореагировавшего субстрата. Еще в одном альтернативном способе непрореагировавший субстрат можно отделить от разложившегося продукта при помощи тонкослойной хроматографии или высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В случае, когда используют ^{3}H- или ^{14}C-меченный субстрат или смесь меченого субстрата и немеченого субстрата, количество разложившегося продукта или количество непрореагировавшего субстрата можно измерить при помощи жидкостного сцинтилляционного счетчика, или его можно получить в виде рентгеновского латентного снимка на фотографической пластине и измерить при помощи считывающего устройства для фотографических пластин.

В случае, когда используют немеченый субстрат, поглощение в системе при 205 нМ можно отслеживать методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и, таким образом, можно измерить количество разложившегося продукта или количество непрореагировавшего субстрата (Lang et al., Anal. Biochem., Vol. 238, pp. 40-45, 1996).

Когда измерено количество непрореагировавшего субстрата, тогда количество непрореагировавшего субстрата можно вычесть из количества субстрата, добавленного до реакции, и, таким образом, можно получить количество разложившегося продукта. Альтернативно, количество разложившегося продукта

субстрата, измеренное в буфере, не содержащем FAAH или функциональную FAAH, в качестве контроля, можно вычесть из количества разложившегося продукта субстрата с FAAH или функциональной FAAH, таким образом, можно получить чистое количество разложившегося продукта субстрата с FAAH или функциональной FAAH.

Количество эндоканнабиноида в тканевом гомогенате можно измерить, например, путем гомогенизации образца ткани с 2:1:1 (по объему) раствором хлороформа, метанола и 50 мМ Tris (pH 8,0), а затем измерения количества эндоканнабиноида, содержащегося в органическом слое (хлороформный слой) при помощи жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии с использованием изотопа (Cravatt et al., Proc., Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 98, pp. 9371-9376, 2001).

Количество эндоканнабиноида в крови можно измерить, например, следующим образом. Плазму отделяют от образца крови и белок плазмы удаляют при помощи центрифугирования вместе с таким же количеством добавленного ацетона (-20°C). Ацетон выпаривают при помощи струи азота, прилагаемой к системе, добавляют 1:2 (по объему) раствор метанола и хлороформа и измеряют количество эндоканнабиноида, содержащегося в органическом слое (хлороформный слой) при помощи жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии с использованием изотопа (Giuffraida et al., Eur. J. Pharmacol., Vol. 408, pp. 161-168, 2000).

(3) Стадия выбора вещества, которое ингибирует активность FAAH или функциональной FAAH:

Вещество, которое ингибирует активность FAAH или функциональной FAAH, можно выбрать следующим образом: Испытываемое вещество подвергают контактированию с FAAH или функциональной FAAH, результат сравнивают со случаем, когда они не контактировали с испытываемым веществом, и можно выбрать вещество, которое снижает количество разложившегося продукта субстрата.

Конкретно, испытываемое вещество подвергают контактированию с FAAH или функциональной FAAH и результат сравнивают со случаем, когда они не контактировали с испытываемым веществом. При этом, вещество, в присутствии которого количество разложившегося продукта фермента снижается, предпочтительно, до 1/2 или меньше, можно скринировать на лекарственное средство для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, лекарственное средство для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или лекарственное средство для лечения боли.

Альтернативно, испытываемое вещество в различных концентрациях подвергают контактированию с FAAH или функциональной FAAH; и на основании количества разложившегося продукта субстрата, не контактировавшего с испытываемым веществом, взятого за 100%, получают относительную величину (%) разложившегося продукта субстрата, контактировавшего с испытываемым веществом, используемым в различных концентрациях; или на основании количества разложившегося продукта субстрата, не контактировавшего с испытываемым веществом, взятого за 100%, и на основании количества разложившегося продукта субстрата в случае, когда известный ингибитор FAAH, имеющий достаточную концентрацию, контактирует с FAAH или функциональной FAAH в течение достаточного периода времени, взятого за 0%, получают относительную величину (%) разложившегося продукта субстрата, контактировавшего с испытываемым веществом, используемым в различных концентрациях. С использованием кривой ингибирования на графике, где относительная величина (%) разложившегося продукта субстрата представлена по вертикальной оси, а концентрация испытываемого вещества по горизонатльной оси,

рассчитывают концентрацию испытываемого вещества, которая дает относительную величину, 50%, разложившегося продукта субстрата (значение $ИК_{50}$); и вещество, у которого значение $ИК_{50}$ составляет, предпочтительно, не более 1 мкМ, более предпочтительно, не более 100 нМ, скринируют на лекарственное средство для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, лекарственное средство для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или лекарственное средство для лечения боли. Например, см. испытания в Примере 438 - Примере 440.

Еще в одном альтернативном варианте испытываемое вещество вводят испытываемому животному и количество эндоканнабиноида в ткани или крови животного сравнивают до и после введения испытываемого вещества; и вещество, которое увеличивает количество, предпочтительно, до 1,5 раз, может быть выбрано в качестве вещества, которое ингибирует активность FAAH или функциональной FAAH, а именно, это вещество можно скринировать на лекарственное средство для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, лекарственное средство для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или лекарственное средство для лечения боли.

[2] Испытываемое вещество:

Специальным образом не определенное, испытываемое вещество для использования в способе скрининга по настоящему изобретению включает, например, коммерчески доступные продукты (включая пептиды), различные известные соединения, зарегистрированные в Chemical File (включая пептиды), группы соединений, полученных в соответствии с методами комбинаторной химии (Terrett et al., J. Steele. Tetrahedron, Vol. 51, pp. 8135-8173, 1995), культуральные супернатанты, выделенные из микроорганизмов, полученные из растений или морских организмов природные компоненты, экстракты тканей животных, а также соединения (включая пептиды), полученные путем химической или биологической модификации соединений (включая пептиды), выбранных в соответствии со способом скрининга по настоящему изобретению.

[3] Фармацевтическая композиция для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или для лечения боли:

В качестве активного ингредиента фармацевтической композиции по настоящему изобретению используют вещество, которое ингибирует активность FAAH или функциональной FAAH, где ингибирующее вещество может быть выбрано, например, в соответствии со способом скрининга по настоящему изобретению.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению не ограничивается фармацевтической композицией, которая содержит, в качестве ее активного ингредиента, вещество, полученное в соответствии со способом скрининга по настоящему изобретению, но может включать любую и каждую фармацевтическую композицию для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или для лечения боли, которая содержит, в качестве ее активного ингредиента, вещество для ингибирования активности FAAH или функциональной FAAH; и предпочтительно, она представляет собой фармацевтическую композицию для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или для лечения боли.

Эффект лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, эффект лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или эффект лечения боли может быть подтвержден, как указано выше.

Композиция, содержащая, в качестве ее активного ингредиента, вещество, которое ингибирует активность FAAH или функциональной FAAH, например, ДНК, белок (включая антитело или фрагмент антитела), пептид или любое другое соединение, может быть получена в виде фармацевтической композиции с использованием фармацевтически приемлемого носителя, эксципиента и/или любой другой добавки, обычно используемой для получения фармацевтических композиций, в зависимости от типа их активного ингредиента.

Введение композиции можно осуществить, например, путем перорального введения в форме таблеток, пилюль, капсул, гранул, тонкодисперсных гранул, порошков или пероральных жидкостей; или парентерального введения путем инъекций, таких как внутривенная, внутримышечная или внутрисуставная инъекции, суппозиториев, чрескожных препаратов или препаратов для введения в слизистую оболочку. В частности, для пептидов, которые перевариваются в желудке, парентеральное введение, такое как внутривенная инъекция, является предпочтительным.

Твердые композиции для перорального введения могут включать смесь, по меньшей мере, одного или нескольких активных ингредиентов и, по меньшей мере, одного инертного разбавителя, например лактозы, маннита, глюкозы, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, крахмала, поливинилпирролидона или алюминометасиликата магния. Помимо инертных разбавителей, твердые композиции могут содержать другие добавки, что является обычным, например смазочные вещества, разрыхлители, стабилизаторы, солюбилизирующие вещества или вещества, способствующие солюбилизации. Таблетки и пилюли, необязательно, могут иметь сахарное покрытие или могут иметь гастро- или энтеросолюбильное покрытие.

Жидкая композиция для перорального введения включает, например, эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры и могут содержать обычные инертные разбавители, например дистиллированную воду или этанол. Помимо инертных разбавителей, жидкая композиция также может содержать, например, смачивающие вещества, суспендирующие вещества, подсластители, ароматизаторы или антисептики.

Инъекции для парентерального введения включают асептические водные или неводные растворы, суспензии или эмульсии. Водорастворимые растворы или суспензии могут содержать, например, дистиллированную воду для инъекций или физиологический раствор, в качестве разбавителя. Разбавители для нерастворимых в воде растворов или суспензий включают, например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительное масло (например, оливковое масло), спирты (например, этанол) или Polysorbate 80. Такие композиции могут, кроме того, содержать смачивающие вещества, эмульгаторы, диспергирующие вещества, стабилизаторы, солюбилизирующие вещества или вещества, способствующие солюбилизации, или антисептики. Такие композиции можно стерилизовать, например, фильтрованием через бактериальный фильтр или путем добавления к ним гермицида или путем облучения. Если желательно, могут быть получены твердые композиции, не содержащие патогенных микроорганизмов, перед применением их растворяли в не содержащей патогенных микроорганизмов воде или любой другой не содержащей патогенных микроорганизмов среде для инъекций.

Дозу композиции соответственно определяют в засисимости от уровня активности активного ингредиента или, конкретно, вещества, полученного в соответствии со способом скрининга по настоящему изобретению, и от симптома, возраста, пола субъекта, которому ее вводят.

Например, при пероральном введении доза, как правило, может составлять от около 0,1 до 100 мг/день, предпочтительно от 0,1 до 50 мг/день для взрослого (масса тела 60 кг). При парентеральном введении доза инъекции может составлять от 0,01 до 50 мг/день, предпочтительно от 0,01 до 10 мг/день.

ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение описывается более подробно со ссылкой на следующие Примеры. Соединения по настоящему изобретению не должны ограничиваться соединениями, описанными в представленных ниже Примерах. Способы получения исходных соединений представлены в Ссылочных Примерах. Некоторые соединения по настоящему изобретению также могут быть исходными соединениями для других; и для удобства способы их получения могут быть представлены в настоящей заявке как Ссылочные Примеры. Химические структурные формулы и физико-химические свойства соединений, полученнных в Ссылочных Примерах, представлены в Таблицах 1-15. Химические структурные формулы соединений, полученных в Примерах, представлены в Таблицах 16-34; и их физико-химические свойства представлены в Таблицах 35-63. Структуры других соединений по настоящему изобретению представлены в Таблицах 65-73. Эти соединения могут быть легко получены в соответствии с указанными выше способами получения или способами, описанными в представленных ниже Ссылочных Примерах и Примерах, или в соответствии со способами, являющимися очевидными для специалистов в данной области, или в соответствии с модификациями таких способов.

Когда используют коммерчески доступные наборы, можно ссылаться на письменные инструкции, прилагаемые к ним.

Используемые в настоящем описании аббревиатуры имеют следующие значения:

Rex: Ссылочный Пример

Ex: Пример

Str: структурная формула

DAT: физико-химические свойства

^{1}H-ЯМР δ(м.д.), растворитель: спектр ядерного магнитного резонанса

В физико-химических данных соединений Примеров:

ДМСО: ДМСО-d6

MS m/z: данные масс-спектрометрии

Com: соединение

NC: циано

Ph: фенил

Me: метил

diMe: диметил

Et: этил

Pr: пропил

iPr: изопропил

Bu: бутил

tBu: трет-бутил

iBu: изобутил

Pen: пентил

Hex: гексил

Hep: гептил

Oct: октил

cPr: циклопропил

cPen: циклопентил
cHex: циклогексил
cHep: циклогептил
cOct: циклооктил
Ac: ацетил
Cl: хлор
diCl: дихлор
CN: циано
F: фтор
diF: дифтор
FPh фторфенил
NCPh: цианофенил
diFPh: дифторфенил
O_2N: нитро
MeO: метокси
diMeO: диметокси
Br: бром
diBr: дибром
BrPh: бромфенил
F_3C: трифторметил
AcO: ацетокси
MeOCO или COOMe: метоксикарбонил
tBuOCO или COOtBu: трет-бутоксикарбонил
HO: гидрокси
HOPh: гидроксифенил
H_2N: амино
PhCONH: бензоиламино
EtCONH: этилкарбониламино
Me_2N: диметиламино
Et_2N: диэтиламино
BIP2: 2-бифенил
BIP3: 3-бифенил
BIP4: 4-бифенил
BIP5: 5-бифенил
BIP6: 6-бифенил
Thiop2: тиофен-2-ил
Thiop3: тиофен-3-ил
Thiop4: тиофен-4-ил
Thiop5: тиофен-5-ил
PYRR1: пирролидин-1-ил
PYRR2: пирролидин-2-ил
PYRR3: пирролидин-3-ил
PYRR4: пирролидин-4-ил
PYRR5: пирролидин-5-ил
Py2: пиридин-2-ил
Py3: пиридин-3-ил
Py4: пиридин-4-ил
Py5: пиридин-5-ил

IM1: имидазол-1-ил
IM2: имидазол-2-ил
IM3: имидазол-3-ил
IM4: имидазол-4-ил
BenzIM1: бензимидазол-1-ил
BenzIM2: бензимидазол-2-ил
BenzIM3: бензимидазол-3-ил
BenzIM4: бензимидазол-4-ил
BenzIM5: бензимидазол-5-ил
BenzIM6: бензимидазол-6-ил
Pyrazi1: пиразин-1-ил
Pyrazi2: пиразин-2-ил
Pyrazi3: пиразин-3-ил
Pyrazi4: пиразин-4-ил
Pyrazi5: пиразин-5-ил
Pyrazi6: пиразин-6-ил
PIPE1: пиперидин-1-ил
PIPE2: пиперидин-2-ил
PIPE3: пиперидин-3-ил
PIPE4: пиперидин-4-ил
PIPE5: пиперидин-5-ил
PIPE6: пиперидин-6-ил
PIPERA: пиперазин
PIPERA1: пиперазин-1-ил
PIPERA2: пиперазин-2-ил
PIPERA3: пиперазин-3-ил
PIPERA4: пиперазин-4-ил
PIPERA5: пиперазин-5-ил
Pyrazo1: пиразол-1-ил
Pyrazo2: пиразол-2-ил
Pyrazo3: пиразол-3-ил
Pyrazo4: пиразол-4-ил
Pyrazo5: пиразол-5-ил
Mo: морфолин
Mo2: морфолин-2-ил
Mo3: морфолин-3-ил
Mo4: морфолин-4-ил
Mo5: морфолин-5-ил
Azep: азепин
Azep1: азепин-1-ил
Azep2: азепин-2-ил
Azep3: азепин-3-ил
Azep4: азепин-4-ил
Thiaz2: тиазол-2-ил
Thiaz3: тиазол-3-ил
Thiaz4: тиазол-4-ил
Thiaz5: тиазол-5-ил
QUI1: хинолин-1-ил

QUI2: хинолин-2-ил
QUI3: хинолин-3-ил
QUI4: хинолин-4-ил
QUI5: хинолин-5-ил
QUI6: хинолин-6-ил
QUI7: хинолин-7-ил
QUI8: хинолин-8-ил
ISOQUI2: изохинолин-2-ил
ISOQUI3: изохинолин-3-ил
ISOQUI4: изохинолин-4-ил
ISOQUI5: изохинолин-5-ил
ISOQUI6: изохинолин-6-ил
ISOQUI7: изохинолин-7-ил
ISOQUI8: изохинолин-8-ил
NAPH1: нафталин-1-ил
NAPH2: нафталин-2-ил
NAPH3: нафталин-3-ил
NAPH4: нафталин-4-ил
NAPH5: нафталин-5-ил
TEA: триэтиламин
Sal: дополнительная соль
HCl: гидрохлорид
oxal: оксалат
fum: фумарат
p-tol: g-толуолсульфонат

Ссылочный Пример 1:

Раствор в ТГФ (10 мл), содержащий фенол (471 мг) и диэтилазодикарбоксилат (2,83 г, 40% Tol раствор), добавляли по каплям к раствору в ТГФ (15 мл), содержащему трет-бутил 4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (1,57 г) и трифенилфосфин (1,70 г), при температуре 0°C с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 24 часов. К реакционному раствору добавляли воду (40 мл) с последующей экстракцией при помощи EtOAc. Органический слой промывали водным раствором 1 М гидроксида натрия и насыщенным солевым раствором, в указанном порядке, и затем сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=4:1 (об/об)) с получением бесцветного масла (1,14 г). Полученное соединение растворяли в EtOAc, добавляли раствор 4 М хлористый водород/EtOAc (9,6 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 часов с получением гидрохлорида 4-(феноксиметил)пиперидина (680 мг) в виде бесцветного порошка.

Таким же способом, как в Ссылочном Примере 1, получали соединения Ссылочных Примеров 2 до 27.

Ссылочный Пример 28:

Воду (10 мл), карбонат натрия (4,76 г) и тетракистрифенилфосфинпалладий (866 мг) добавляли в указанном порядке к раствору в диметоксиэтане (50 мл), содержащему 3-бромбензамид (3,0 г) и (3-гидроксифенил)борную кислоту (2,27 г), с последующим перемешиванием при температуре 60°C в течение 24 часов. Реакционный раствор охлаждали, разбавляли EtOAc и органический слой промывали водой и сушили над

безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc) с получением бледно-желтого порошка (2,74 г). С использованием полученного соединения и такого же способа, как в Ссылочном Примере 1, получали соединение Ссылочного примера 28.

Ссылочный Пример 29:

Раствор в ТГФ (80 мл), содержащий 4-(бензилокси)фенол (8,0 г) и диэтилазодикарбоксилат (26 мл, 40% Tol раствор), добавляли по каплям к раствору в ТГФ (80 мл), содержащему трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (12 г) и трифенилфосфин (16 г), при температуре 0^0C с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 24 часов. К реакционному раствору добавляли воду (40 мл) с последующей экстракцией при помощи EtOAc. Органический слой промывали водным раствором 1 М гидроксида натрия и насыщенным солевым раствором, в указанном порядке, и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=8:1 (об/об)) с получением бесцветного масла (12,4 г).

10% Палладий на углероде (каталитическое количество) добавляли к этанольному (100 мл) раствору, содержащему полученное соединение (5,18 г), с последующим перемешиванием в атмосфере газообразного водорода при комнатной температуре при нормальном давлении в течение 16 часов. Катализатор удаляли фильтрованием и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-коричневого твердого вещества (4,0 г).

1-(Бромметил)-3-фторбензол (2,5 мл) и карбонат калия (2,8 г) добавляли к раствору в ацетонитриле (100 мл), содержащему полученное соединение (4,0 г), с последующим нагреванием при температуре 80°C в течение 22 часов. Твердые вещества удаляли фильтрованием, полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=8:1 (об/об)) с получением бесцветного твердого вещества (5,15 г).

Полученное соединение (5,15 г) растворяли в EtOAc (20 мл), добавляли раствор 4М хлористый водород/EtOAc (20 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде, нейтрализовали водным раствором 1 М гидроксида натрия и образовавшееся твердое вещество сушили с получением 4-{4-[(3-фторбензил)окси]фенокси}пиперидина (3,70 г).

Таким же способом, как в Ссылочном Примере 29, получали соединения Ссылочных Примеров 30-36.

Ссылочный Пример 37:

Диэтилазодикарбоксилат (11 мл, 40% Tol раствор) добавляли по каплям к раствору в ТГФ (30 мл), содержащему трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (4,6 г), трифенилфосфин (6,1 г) и 6-хлор-2-пиридинол (2,0 г) при температуре 0°C с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 24 часов. К реакционному раствору добавляли воду с последующей экстракцией при помощи EtOAc. Органический слой промывали водным раствором 1М гидроксида натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=10:1 (об/об)) с получением трет-бутил 4-[(6-хлор-2-пиридинил)окси]-1-пиперидинкарбоксилата (3,8 г).

(3-Фторфенил)метанол (220 мг) и трет-бутоксид калия (200 мг) добавляли к раствору в ДМФА (5 мл), содержащему трет-бутил 4-[(6-хлор-2-пиридинил)окси]-1-пиперидинкарбоксилат (500 мг), с последующим нагреванием при температуре 100°C в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли (3-фторфенил)метанол (220 мг) и трет-бутоксид калия (200 мг) с последующим нагреванием при температуре 110°C в течение 30 минут. К реакционному раствору добавляли воду, а затем экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=10:1 (об/об)) с получением белого твердого вещества (420 мг).

Полученное соединение (400 мг) растворяли в EtOAc (5 мл), добавляли раствор 4M хлористый водород/EtOAc (3 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOAc и сушили при пониженном давлении с получением гидрохлорида 2-[(3-фторбензил)окси]-6-(4-пиперидинокси)пиридина (310 мг).

Таким же способом, как в Ссылочном Примере 37, получали соединение Ссылочного примера 38.

Ссылочный Пример 39:

Воду (4 мл), карбонат натрия (610 мг) и тетракистрифенилфосфинпалладий (110 мг) добавляли в указанном порядке к раствору в Tol (10 мл), содержащему трет-бутил 4-[(6-хлор-2-пиридинил)окси]-1-пиперидинкарбоксилат (500 мг) и [3-(аминокарбонил)фенил]борную кислоту (320 мг), с последующим нагреванием в течение ночи при температуре 100°C. Реакционный раствор охлаждали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водным раствором безводного гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=1:2 (об/об)) с получением бледно-желтого порошка (590 мг).

Полученное соединение (590 мг) растворяли в EtOAc (5 мл) и добавляли раствор 4M хлористый водород/EtOAc (5 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOAc и сушили при пониженном давлении с получением гидрохлорида 3-[6-(4-пиперидинилокси)-2-пиридинил]бензамида (440 мг).

Ссылочный Пример 40:

TEA (4,6 мл) и метансульфонилхлорид (2,0 мл) добавляли по каплям к раствору в метиленхлориде (80 мл), содержащему трет-бутил 4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат (5,0 г), при температуре 0°C с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционному раствору добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия и метанол с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь экстрагировали хлороформом и органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ: метанол=10:1 (об/об)) с получением бесцветного твердого вещества (6,1 г).

Гидрид натрия (541 мг, 60% в масле) добавляли к раствору в ДМФА (80 мл), содержащему полученное соединение (2,0 г) и фенилпропанол (1,3 г), при температуре 0°C с последующим нагреванием при температуре 100°C в течение 20

часов. Реакционный раствор охлаждали, добавляли воду с последующей экстракцией при помощи EtOAc. Смесь промывали водным раствором 1 М хлористо-водородной кислоты, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, в указанном порядке, и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ:метанол=20:1 (об/об)) с получением желтого масла (1,96 г).

Полученное соединение (1,96 г) растворяли в EtOAc (5 мл) и добавляли раствор 4М хлористый водород/EtOAc (10 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Образовавшееся твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением гидрохлорида 4-[2-(3-фенилпропокси)этил] пиперидин (1,55 г).

Ссылочный Пример 41:

TEA (2,30 мл) и метансульфонилхлорид (1,22 мл) добавляли по каплям к раствору в ТГФ (40 мл), содержащему трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (3,02 г), при температуре 0°С с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционному раствору добавляли EtOAc (50 мл) и воду (50 мл). Органический слой промывали водным 5% раствором лимонной кислоты, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, в указанном порядке, и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением бледно-оранжевого масла. Полученное масло растворяли в DMA (25 мл) и карбонат цезия (5,38 г) и к смеси добавляли 4-сульфанилфенол (1,89 г) с последующим нагреванием при температуре 50°С в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали, добавляли воду с последующей экстракцией при помощи EtOAc. Органический слой промывали водным раствором 1 М хлористо-водородной кислоты и насыщенным солевым раствором, в указанном порядке, и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=4:1 (об/об)) с получением трет-бутил 4-[(4-гидроксифенил)сульфанил]пиперидин-1-карбоксилата (3,40 г) в виде бесцветного порошка.

1-(Бромметил)-3-фторбензол (0,436 мл) и карбонат калия (670 мг) добавляли к раствору в ацетонитриле (15 мл), содержащему трет-бутил 4-[(4-гидроксифенил)сульфанил]пиперидин-1-карбоксилат (1,00 г), с последующим нагреванием при температуре 80°С в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали, добавляли к нему насыщенный солевой раствор с последующей экстракцией хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=8:1 (об/об)) с получением трет-бутил 4-({4-[(3-фторбензил)окси]фенил} сульфанил)пиперидин-1-карбоксилата (1,50 г) в виде бесцветного порошка.

Трет-бутил 4-({4-[(3-фторбензил)окси]фенил}-сульфанил)пиперидин-1-карбоксилат (501 мг) растворяли в EtOAc (5 мл) и добавляли раствор 4М хлористый водород/EtOAc (3 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде, нейтрализовали водным раствором 1М гидроксида натрия с последующей экстракцией хлороформом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель

выпаривали при пониженном давлении с получением 4-({4-[(3-фторбензил)окси]фенил} сульфанил)пиперидина (328 мг).

Таким же способом, как в Ссылочном Примере 41, получали соединение Ссылочного Примера 42.

Ссылочный Пример 43:

mCPBA (1,64 г) добавляли к раствору в хлороформе (20 мл), содержащему трет-бутил 4-({4-[(3-фторбензил)окси]фенил}сульфанил)пиперидин-1-карбоксилат (1,50 г), полученный в способе Ссылочного примера 41, при температуре 0°C с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 17 часов. Твердое вещество удаляли фильтрованием и к фильтрату добавляли 10% водный раствор сульфата натрия с последующей экстракцией хлороформом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=2:1 (об/об)) с получением бесцветного порошка (1,58 г). Полученный порошок (1,56 г) растворяли в EtOAc (10 мл), добавляли раствор 4M хлористый водород/EtOAc (8 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем твердое вещество собирали фильтрованием и промывали EtOAc с получением гидрохлорида 4-({4-[(3-фторбензил)окси]фенил}сульфонил)пиперидина (1,13 г) в виде бесцветного порошка.

Таким же способом, как в Ссылочном Примере 43, получали соединения Ссылочных Примеров 44-46.

Ссылочный Пример 47:

Раствор в ТГФ (5 мл) трет-бутил 4-[(4-гидроксифенил)сульфанил]пиперидин-1-карбоксилата (495 мг), полученного в способе Ссылочного Примера 41, и диэтилазодикарбоксилат (1,04 г, 40% Tol раствор) добавляли по каплям к раствору в ТГФ (5 мл), содержащему циклогексилметанол и трифенилфосфин (629 мг), при температуре 0°C с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 24 часов. К реакционному раствору добавляли воду (40 мл) с последующей экстракцией при помощи EtOAc. Органический слой промывали водным раствором 1M гидроксида натрия и насыщенным солевым раствором, в указанном порядке, и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=9:1 (об/об)) с получением трет-бутил 4-{[4-(циклогексилметокси)фенил] сульфонил}пиперидин-1-карбоксилата (744 мг) в виде бледно-желтого масла.

Полученный трет-бутил 4-{[4-(циклогексилметокси)фенил]сульфонил}пиперидин-1-карбоксилат (635 мг) растворяли в EtOAc (7 мл) и добавляли раствор 4M хлористый водород/EtOAc (3,6 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 6 часов. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали EtOAc с получением гидрохлорида 4-{[4-(циклогексилметокси)фенил]-сульфонил} пиперидина (485 мг) в виде бесцветного порошка.

Таким же способом, как в Ссылочном Примере 47, получали соединение Ссылочного Примера 48.

Ссылочный Пример 49:

Гидрид натрия (355 мг, 60% в масле) и бензил бромид (1,0 мл) добавляли к раствору в ТГФ (40 мл), содержащему трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (1,5 г), с последующим нагреванием при температуре 60°C в течение 13 часов. Реакционный раствор охлаждали, добавляли воду с последующей экстракцией при помощи EtOAc.

Смесь промывали водным раствором 1 М хлористо-водородной кислоты, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, в указанном порядке, и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=10:1 (об/об)) с получением бесцветного масла (1,91 г).

Полученное соединение (1,8 г) растворяли в EtOAc (5 мл) и добавляли раствор 4М хлористый водород/EtOAc (15 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор разбавляли простым изопропиловым эфиром и образовавшееся твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением гидрохлорида 4-(бензилокси)пиперидина (1,32 г).

Таким же способом, как в Ссылочном Примере 49, получали соединения Ссылочных Примеров 50-53.

Ссылочный Пример 54:

Диэтилазодикарбоксилат (2,6 мл, 40% Tol раствор) добавляли по каплям к раствору в ТГФ (10 мл), содержащему (3-фторфенил)метанол (730 мг), трифенилфосфин (1,5 г) и 6-хлор-3-пиридинол (500 мг), при температуре 0°С с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционный раствор разбавляли при помощи EtOAc. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=8:1 (об/об)) с получением белого твердого вещества (810 мг).

Трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (1,0 г) и трет-бутоксид калия (570 мг) добавляли к раствору в ДМФА (10 мл), содержащему полученное белое твердое вещество (800 мг), с последующим нагреванием при температуре 130°С в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли трет-бутоксид калия (400 мг), а затем продолжали нагревание при температуре 130°С в течение 1 часа. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли при помощи EtOAc, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=7:1 (об/об)) с получением белого твердого вещества (350 мг).

Полученное соединение (345 мг) растворяли в EtOAc (3 мл) и добавляли раствор 4М хлористый водород/EtOAc (2 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOAc и сушили при пониженном давлении с получением гидрохлорида 6-[(3-фторбензил)окси]-2-(4-пиперидинокси)пиридина (260 мг).

Ссылочный Пример 55:

[1-(Трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]уксусную кислоту (0,60 г) растворяли в диметилформамиде (12 мл) и к смеси добавляли 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (0,89 г), 1-гидроксибензотриазол (0,50 г) и бензиламин (0,40 г) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 15 часов. К реакционному раствору добавляли воду и перемешивали в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли раствор гидрокарбоната натрия с последующей экстракцией при помощи EtOAc. Органический слой промывали раствором 0,5 М хлористо-водородной кислоты и насыщенным солевым раствором, в указанном порядке. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния,

растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=1:2 (об/об)) с получением бесцветного порошка (0,69 г).

Полученное соединение (0,69 г) растворяли в EtOAc (10 мл) и добавляли раствор 4М хлористый водород/EtOAc (2,2 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционный раствор концентрировали до сухого твердого вещества с получением гидрохлорида N-бензил-2-пиперидин-4-илацетамида (0,62 г).

Ссылочный Пример 56:

Фосфорную кислоту (7 мл) и дифосфорпентоксид (14 г) нагревали при температуре 150°C в течение 30 минут, к смеси добавляли N-метилбензол-1,2-диамин (1,3 г) и гидрохлорид 4-пиперидин-4-илбутановой кислоты (1,5 г) с последующим нагреванием при температуре 120°C в течение 3 часов. Реакционный раствор выливали в воду, нейтрализовали водным раствором гидроксида натрия и затем экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ:метанол: водный аммиак=10:1:0,1 (об/об/об)) с получением 1-метил-2-(3-пиперидин-4-илпропил)-1Н-бензимидазола (1,61 г).

Ссылочный Пример 57 и Ссылочный Пример 58:

трет-Бутоксид калия (1,72 г) добавляли к раствору в ТГФ (30 мл), содержащему [4-(метоксикарбонил)бензил](трифенил)фосфонийбромид (7,51 г), при температуре 0°C с последующим перемешиванием в течение 1 часа. К реакционному раствору добавляли по каплям раствор в ТГФ (20 мл), содержащий трет-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилат (Beilstein Registry No. 7704210, 2,96 г), при температуре 0°C с последующим перемешиванием в течение 14 часов. К реакционному раствору добавляли воду с последующей экстракцией при помощи EtOAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=9:1 (об/об)) с получением желтого масла (3,77 г).

Полученное соединение (3,75 г) растворяли в метаноле (20 мл) и ТГФ (10 мл) и добавляли водный раствор 1 М гидроксида натрия (16,3 мл) с последующим перемешиванием при температуре 50°C в течение 4 часов. Реакционный раствор охлаждали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Смесь подкисляли добавлением раствора 1 М хлористо-водородной кислоты и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой с получением бледно-коричневого порошка (2,82 г).

Хлорид аммония (2,26 г), гидрохлорид 1-этил-3-(диметиламинопропил)карбодиимида (3,24 г), 1-гидроксибензотриазол (1,14 г) и ТЕА (5,88 мл) добавляли к раствору, содержащему полученное соединение (2,80 г), в ДМФА (30 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 32 часов. К реакционному раствору добавляли воду и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой с получением бледно-коричневого порошка (2,61 г).

Полученное соединение (2,58 г) растворяли в EtOAc (15 мл) и добавляли раствор 4М хлористый водород/EtOAc (15 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 8 часов. Образовавшееся твердое вещество собирали

фильтрованием, промывали EtOAc и сушили с получением гидрохлорида 4-[(E)-2-пиперидин-4-илвинил]бензамида (1,92 г) (Ссылочный Пример 57).

10% Палладий на углероде (каталитическое количество) добавляли к раствору, содержащему гидрохлорид 4-[(E)-2-пиперидин-4-илвинил]бензамида (800 мг), в метаноле (15 мл)/воде (5 мл) с последующим перемешиванием в атмосфере газообразного водорода при комнатной температуре при нормальном давлении в течение 4 часов. Катализатор удаляли фильтрованием и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из этанола/ацетонитрила с получением гидрохлорида 4-(2-пиперидин-4-илэтил)бензамида (451 мг) (Ссылочный Пример 58).

Ссылочный Пример 59:

Триацетоксиборогидрид натрия (2,2 г) добавляли к раствору в дихлорметане (30 мл), содержащему трет-бутил 4-(4-аминофенокси)-1-пиперидинкарбоксилат (2,0 г, Beilstein Registry No. 9262581), циклогексанкарбальдегид (770 мг) и уксусную кислоту (1,25 г), при температуре 0°C с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия с последующей экстракцией хлороформом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученное твердое вещество перекристаллизовывали из EtOAc/гексана с получением бледно-коричневых кристаллов (2,0 г).

Триацетоксиборогидрид натрия (1,1 г) добавляли к раствору в дихлорметане (20 мл), содержащему полученное кристаллическое вещество (970 мг), водный 37% раствор формальдегида (0,94 мл) и уксусную кислоту (0,75 г), при температуре 0°C с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия с последующей экстракцией хлороформом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученное масло растворяли в EtOAc (15 мл). Добавляли раствор 4M хлористый водород/EtOAc (5 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOAc и сушили при пониженном давлении с получением гидрохлорида N-(циклогексилметил)-N-метил-4-(4-пиперидинилокси)анилина (820 мг).

Ссылочный Пример 60:

В атмосфере потока аргона трис(дибензилиденацетон)дипалладий (95 мг) добавляли к раствору в Tol (10 мл), содержащему бензил 3-иодфениловый простой эфир (1,1 г), трет-бутил 1-пиперазинкарбоксилат (640 мг), трет-бутоксид натрия (500 мг) и 2-бифенилил(дициклогексил)фосфин (70 мг), с последующим нагреванием при температуре 80°C в течение 1 часа. Реакционный раствор охлаждали, разбавляли при помощи EtOAc и органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=5:1 (об/об)) с получением коричневого твердого вещества (950 мг).

Полученное твердое вещество (940 мг) растворяли в EtOAc (5 мл) и добавляли раствор 4M хлористый водород/EtOAc (5 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOAc и сушили при пониженном давлении с получением

дигидрохлорида 1-[3-(бензилокси)фенил]пиперазина (840 мг).

Ссылочный Пример 61:

Диэтилазодикарбоксилат (4,8 мл, 40% Tol раствор) добавляли по каплям к раствору в ТГФ (60 мл), содержащему 4-(бензилокси)-2-хлорфенол (1,7 г, Beilstein Registry No. 6582932), трифенилфосфин (2,8 г) и трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (2,1 г) при температуре 0°C с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционный раствор разбавляли при помощи EtOAc. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=5:1 (об/об)) с получением белого твердого вещества (2,3 г).

Полученное соединение (1,0 г) растворяли в EtOAc (10 мл) и добавляли раствор 4М хлористый водород/EtOAc (10 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOAc и сушили при пониженном давлении с получением гидрохлорида 4-[4-(бензилокси)-2-хлорфенокси]пиперидина (690 мг).

Ссылочный Пример 62:

Тионилхлорид (10 мл) добавляли по каплям к раствору 4-гидроксибензолсульфоната натрия (1,00 г) в ДМФА (5 мл) с последующим нагреванием при температуре 65°C в течение 3 часов. Реакционный раствор охлаждали и добавляли Tol (10 мл). Растворитель выпаривали при пониженном давлении, добавляли воду с последующей экстракцией хлороформом. Органический слой промывали водным насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением бесцветного твердого вещества (587 мг).

При температуре 0°C, раствор полученного на предыдущей стадии соединения (579 мг) в ацетонитриле (10 мл) добавляли к раствору в ацетонитриле (10 мл), содержащему 1-трет-бутоксикарбонилпиперидин (672 мг) и пиридин (0,58 мл), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, добавляли Tol (10 мл) и подвергали азеотропной перегонке. Затем добавляли воду с последующей экстракцией при помощи EtOAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением бесцветного твердого вещества (0,41 г).

Карбонат калия (248 мг) добавляли к раствору в ацетонитриле (20 мл), содержащему полученное соединение (0,41 г) и 1-(бромметил)-3-фторбензол (340 мг), с последующим нагреванием при температуре 80°C в течение 3 часов. Твердое вещество удаляли фильтрованием, полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=5:1 (об/об)) с получением бесцветного твердого вещества (469 мг).

Полученное соединение (460 мг) растворяли в смешанном растворе EtOAc (5 мл) и ТГФ (5 мл) и добавляли раствор 4 М хлористый водород/EtOAc (20 мл) с последующим перемешиванием при температуре 70°C в течение 3 часов. Затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде, нейтрализовали водным раствором 1М гидроксида натрия и образовавшееся твердое вещество сушили с получением 4-{4-[(3-фторбензил)окси]бензолсульфонил} пиперазина (304 мг).

Ссылочный Пример 63

Диэтилазодикарбоксилат (3,3 мл, 40% Tol раствор) добавляли по каплям к раствору в ТГФ (30 мл), содержащему 4-(бензилокси)-3-хлорфенол (1,2 г, Beilstein Registry No. 5527577), трифенилфосфин (1,9 г) и трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (1,5 г), при температуре 0°C с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционный раствор разбавляли при помощи EtOAc и органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=5:1 (об/об)) с получением белого твердого вещества (1,7 г).

Полученное соединение (1,6 г) растворяли в EtOAc (20 мл) и добавляли раствор 4M хлористый водород/EtOAc (15 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOAc и сушили при пониженном давлении с получением гидрохлорида 4-[4-(бензилокси)-3-хлорфенокси]пиперидина (1,3 г).

Ссылочный Пример 64:

3-Фторбензолсульфонилхлорид (3,2 г) добавляли к раствору в пиридине (30 мл), содержащему трет-бутил 4-(4-аминофенокси)-1-пиперидинкарбоксилат (4,0 г, Beilstein Registry No. 9262581), при температуре 0°C с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и разбавляли хлороформом. Органический слой промывали водным 10% раствором лимонной кислоты, водой и насыщенным солевым раствором, в указанном порядке, и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ:метанол=60:1 (об/об)) с получением белого твердого вещества (5,3 г).

Карбонат калия (280 мг) и метилиодид (0,28 мл) добавляли к раствору в ацетонитриле (10 мл), содержащему полученное соединение (700 мг), с последующим перемешиванием при температуре 50°C в течение 3 часов. Реакционный раствор разбавляли при помощи EtOAc, органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=3:1 (об/об)) с получением бесцветного масла (700 мг).

Полученное масло (700 мг) растворяли в EtOAc (10 мл) и добавляли раствор 4M хлористый водород/EtOAc (5 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOAc и сушили при пониженном давлении с получением гидрохлорида 3-фтор-N-метил-N-[4-(4-пиперидинилокси)фенил]бензолсульфонамида (480 мг).

Ссылочный Пример 65:

Гидрохлорид 1-этил-3-(диметиламинопропил)карбодиимида (630 мг) и 1-гидроксибензотриазол (440 мг) добавляли к раствору в ДМФА (10 мл), содержащему 1-[(бензилокси)карбонил]-4-(трет-бутоксикарбонил)-2-пиперидинкарбоновую кислоту (1,0 г), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли концентрированный водный раствор аммиака (2 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционному раствору добавляли воду и

осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и сушили при пониженном давлении с получением бесцветного твердого вещества (870 мг).

Полученное твердое вещество (860 мг) растворяли в EtOAc (10 мл) и добавляли раствор 4М хлористый водород/EtOAc (5 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOAc и сушили при пониженном давлении с получением гидрохлорида бензил 2-(аминокарбонил)-1-пиперазинкарбоксилата (700 мг).

Ссылочный Пример 66:

Пиридин (1,62 мл) и 4-нитрофенилхлоридкарбонат (2,22 г) добавляли к раствору в ацетонитриле (20 мл), содержащему метил 4-(гидроксиметил)бензоат при температуре 0°С с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли 5% водный раствор лимонной кислоты, а затем экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=4:1 (об/об)) с получением бледно-коричневого порошка (2,39 г).

Трет-бутил пиперидин-1-карбоксилат (1,47 г) добавляли к раствору в ацетонитриле (30 мл), содержащему полученное соединение (2,37 г), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 8 часов. Реакционный раствор разбавляли при помощи EtOAc и промывали водным раствором 0,5 М гидроксида натрия. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=2:1 (об/об)) с получением бесцветного твердого вещества (3,32 г).

К раствору в ТГФ (30 мл), содержащему полученное соединение (3,30 г), добавляли метанол (0,34 мл) и водный раствор 1 М гидроксида натрия (8,52 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 26 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, к остатку добавляли водный раствор 1 М хлористо-водородной кислоты с последующей экстракцией хлороформом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизовывали из гексана/EtOAc с получением бесцветного порошка (2,37 г).

Хлорид аммония (321 мг), гидрохлорид 1-этил-3-(диметиламинопропил)карбодиимида (767 мг), 1-гидроксибензотриазол (270 мг) и ТЕА (0,83 мл) добавляли к раствору в ДМФА (10 мл), содержащему полученное соединение (729 мг), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционному раствору добавляли воду и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой с получением бледно-коричневого порошка (722 мг).

Полученное соединение (700 мг) растворяли в EtOAc (6 мл), добавляли раствор 4М хлористый водород/EtOAc (4,8 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 часов. Образовавшееся твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOAc и сушили с получением гидрохлорида 4-(аминокарбонил)бензил пиперидин-1-карбоксилата (541 мг).

Ссылочный Пример 67:

Раствор в ТГФ (5 мл), содержащий метил 4-гидроксибензоат (460 мг) и

диэтилазодикарбоксилат (0,71 мл), добавляли по каплям к раствору в ТГФ (5 мл), содержащему циклогексилметанол (510 мг) и трифенилфосфин (1,18 г), при температуре 0°С с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 24 часов. К реакционному раствору добавляли водный раствор 1 М гидроксида натрия (40 мл) с последующей экстракцией при помощи EtOAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=4:1 (об/об)) с получением бесцветного твердого вещества (930 мг).

Водный раствор 1 М гидроксида натрия (4,4 мл) добавляли к раствору в метаноле (5 мл)/ТГФ (3 мл), содержащему полученное соединение (920 мг), с последующим перемешиванием при температуре 50°С в течение 6 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли EtOAc (40 мл) и воду (30 мл) с последующим перемешиванием. Органический слой экстрагировали водным раствором 1М гидроксида натрия. Водные слои объединяли и доводили до pH 1 при помощи концентрированной хлористо-водородной кислоты. Затем водный слой экстрагировали хлороформом и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток перекристаллизовывали из гексана/EtOAc с получением 4-(циклогексилметокси)бензойной кислоты (600 мг).

Гидрохлорид 1-этил-3-(диметиламинопропил)карбодиимида (359 мг) и 1-гидроксибензотриазол (254 мг) добавляли к раствору в ДМФА (10 мл), содержащему полученное соединение (370 мг), и добавляли трет-бутил 1-пиперазинкарбоксилат (350 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 12 часов. К реакционному раствору добавляли воду и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и сушили при пониженном давлении с получением бесцветного твердого вещества (610 мг).

Полученное соединение (600 мг) растворяли в EtOAc (6 мл) и добавляли раствор 4М хлористый водород/EtOAc (4 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOAc и сушили при пониженном давлении с получением гидрохлорида 1-[4-(циклогексилметокси)бензоил]пиперазина (580 мг).

Таким же способом, как в Ссылочном Примере 67, получали соединения Ссылочных Примеров 68-72.

Ссылочный Пример 73:

При -70°С раствор 1,59 М нормального-бутиллития/ТГФ (14,6 мл) добавляли к раствору 2 М диметиламина/ТГФ (11,6 мл) с последующим перемешиванием в течение 10 минут. Смесь нагревали до 0°С и добавляли 3-хлор-5-гидроксипиридин (1,00 г) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли этанол (15 мл) и растворитель выпаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду с последующей экстракцией хлороформом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ:метанол=10:1 (об/об)) с получением 3-диметиламино-5-гидроксипиридиан (176 мг).

Ссылочный Пример 74:

Трис-дибензилиденацетонпалладий (21 мг), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-

бинафтил (124 мг) и трет-бутоксид натрия (160 мг) добавляли, в указанном порядке, к раствору в Tol (10 мл), содержащему 3-бензилокси-5-бромпиридин (400 мг) и морфолин (158 мг), с последующим нагреванием при температуре 85°C в течение 4 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматограффией на силикагеле (элюент: хлороформ:метанол=20:1 (об/об)) с получением бесцветного масла (372 мг).

10% Палладий на углероде (каталитическое количество) добавляли к этанольному раствору (20 мл), содержащему полученное соединение (370 мг), и в атмосфере газообразного водорода смесь перемешивали при комнатной температуре и при нормальном давлении в течение 1,5 часов. Катализатор удаляли фильтрованием и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-гидрокси-3-морфолинилпиридина (248 мг).

Таким же способом, как в Ссылочном Примере 74, получали соединения Ссылочных Примеров 75 и 76.

Ссылочный Пример 77:

Метоксид натрия (393 мг) добавляли к метанольному раствору (20 мл), содержащему 5-(бензолсульфонилокси)-2-(бромметил)пиридин (Beilstein Registry No. 7430370, 800 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 4 часов. К реакционному раствору добавляли воду с последующей экстракцией при помощи EtOAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc) с получением 6-(метоксиметил)пиридин-3-ола (200 мг).

Ссылочный Пример 78:

TEA (0,21 мл) и ди-трет-бутил дикарбонат (463 мг) добавляли в указанном порядке к раствору в ТГФ (10 мл) 3-бензилокси-5-аминопиридина (250 мг) с последующим нагреванием при температуре 60°C в течение 3 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, добавляли воду с последующей экстракцией при помощи EtOAc. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором и затем сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=1:1 (об/об)) с получением бесцветного твердого вещества (153 мг).

10% Палладий на углероде (каталитическое количество) добавляли к этанольному раствору (20 мл), содержащему полученное соединение (240 мг), и в атмосфере газообразного водорода смесь перемешивали при комнатной температуре при нормальном давлении в течение 1,5 часов. Катализатор удаляли фильтрованием и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (5-гидроксипиридин-3-ил)карбамата (167 мг).

Ссылочный Пример 79:

При температуре 0°C раствор гидрида натрия (60% масляная смесь, 139 мг) в ТГФ (10 мл) добавляли к раствору в ТГФ (10 мл) метилдиэтилфосфоноацетата (732 мг) с последующим перемешиванием в течение 15 минут. Затем добавляли 5-(бензилокси)никотинальдегид (495 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 4 часов. К реакционному раствору добавляли воду с последующей экстракцией при помощи EtOAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением бесцветного твердого вещества (680 мг).

10% Палладий на углероде (каталитическое количество) добавляли к этанольному раствору (20 мл), содержащему полученное соединение (330 мг), и в атмосфере газообразного водорода смесь перемешивали при комнатной температуре при нормальном давлении в течение 2 часов. Катализатор удаляли фильтрованием и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил 3-(5-гидроксипиридин-3-ил)пропаноата (150 мг).

Ссылочный Пример 80:

При температуре -78°C раствор в ТГФ (30 мл) метил 5-(бензилокси)никотината (3,52 г) добавляли к раствору в ТГФ (100 мл) литийалюминийгидрида (1,49 г) с последующим перемешиванием в течение 15 минут и затем перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до 0°C и затем добавляли воду (1,49 мл), 15% водный раствор гидроксида натрия (1,49 мл) и воду (4,47 мл), в указанном порядке. Твердое вещество удаляли фильтрованием и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ:метанол=10:1 (об/об)) с получением бесцветного твердого вещества (1,41 г).

Трет-бутил бромацетат (609 мг), бисульфат тетрабутиламмония (35 мг) и 50% водный раствор гидроксида натрия (2 мл) добавляли, в указанном порядке, к бензольному раствору (20 мл), содержащему полученное соединение (450 мг), с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Смесь нейтрализовали водным раствором 1 М хлористо-водородной кислоты с последующей экстракцией при помощи EtOAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=6:4 (об/об)) с получением бесцветного масла (576 мг).

10% палладий на углероде (каталитическое количество) добавляли к этанольному раствору (20 мл), содержащему полученное соединение (570 мг), и в атмосфере газообразного водорода смесь перемешивали при комнатной температуре при нормальном давлении в течение 1 часа. Катализатор удаляли фильтрованием и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ:метанол=15:1 (об/об)) с получением трет-бутил [(5-гидроксипиридин-3-ил)метокси]ацетата (400 мг).

Ссылочный Пример 81:

Пентаметилбензол (826 мг) добавляли к раствору в ТФУ (10 мл), содержащему метил (2E)-3-[5-(бензилокси)пиридин-3-ил]акрилат (300 мг), с последующим перемешиванием в течение ночи при температуре 60°C. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ:метанол=10:1 (об/об)) с получением трет-бутил (5-гидроксипиридин-3-ил)ацетата (180 мг).

Ссылочный Пример 82:

Диизопропилэтиламин (2,05 мл) и метоксиметилхлорид (0,89 мл) добавляли в указанном порядке к раствору в ТГФ (60 мл) метил 3-гидроксиникотината (1,50 г) и затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, добавляли воду, а затем экстрагировали

хлороформом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением бесцветного масла (2,01 г).

При температуре -78°C раствор в ТГФ (20 мл) полученного соединения (1,98 г) добавляли к раствору в ТГФ (50 мл) литийалюминийгидрида (838 мг) с последующим перемешиванием в течение 30 минут и затем перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до 0°C и добавляли воду (0,84 мл), 15% водный раствор гидроксида натрия (0,84 мл) и воду (2,52 мл), в указанном порядке. Твердое вещество удаляли фильтрованием и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc) с получением бесцветного масла (838 г).

К раствору в пиридине (10 мл), содержащему полученное соединение (828 мг), добавляли уксусный ангидрид (1,39 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, добавляли Tol (10 мл) и подвергали азеотропной перегонке с получением бесцветного масла (1,01 г).

Раствор 4 М хлористый водород/диоксан (3,58 мл) добавляли к раствору полученного соединения (1,01 г) в диоксане (10 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением гидрохлорида (5-гидроксипиридин-3-ил)метилацетата (973 мг).

Ссылочный Пример 95:

Трифенилфосфин (2,8 г) добавляли к раствору в Tol (50 мл) 3-цианобензилбромида (2,0 г) с последующим перемешиванием при температуре 80°C в течение 5 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали Tol. Смесь сушили при пониженном давлении с получением (3-цианобензил)(трифенил)фосфонийбромида (3,4 г).

При охлаждении льдом, гидрид натрия (60% в масле, 141 мг) добавляли к раствору в ДМФА (20 мл) (3-цианобензил)(трифенил)фосфонийбромида (1,6 г) и трет-бутил 4-формил-1-пиперидинкарбоксилата (0,75 г) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную жидкость разбавляли при помощи EtOAc, промывали водой и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=6:1 (об/об)) с получением масла. 10% Палладий на углероде (100 мг) добавляли к раствору полученного масла в EtOAc (30 мл) с последующим перемешиванием в атмосфере потока водорода в течение 2 часов. Катализатор удаляли через целит и растворитель концентрировали с получением масла. Полученное масло растворяли в EtOAc (10 мл) и к смеси добавляли раствор 4 М хлористый водород/EtOAc (5 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, а затем концентрировали. Полученное твердое вещество промывали простым эфиром и сушили при пониженном давлении с получением гидрохлорида 3-[2-(4-пиперидинил)этил]бензонитрила (506 мг).

Таким же способом, как в Ссылочном Примере 95, получали соединения Ссылочных Примеров 96-101.

Ссылочный Пример 102:

Трифенилфосфин (85,8 г) добавляли к раствору в Tol (400 мл) метил 3-бромметилбензоата (50,0 г) с последующим перемешиванием при температуре 80°C в

течение 10 часов. После охлаждения смеси до комнатной температуры, осажденные кристаллы собирали фильтрованием и промывали Tol. Смесь сушили при пониженном давлении с получением (3-метоксикарбонилбензил)(трифенил)фосфонийбромида (107,6 г).

При охлаждении льдом, трет-бутоксид калия (22,5 г) добавляли к раствору в ДМФА (250 мл) (3-метоксикарбонилбензил)(трифенил)фосфонийбромида (84,6 г) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к смеси при охлаждении льдом добавляли раствор трет-бутил 4-формил-1-пиперидинкарбоксилат (30,6 г) в ДМФА (50 мл) и затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной жидкости добавляли уксусную кислоту (11,5 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь разбавляли при помощи EtOAc, промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=7:1 (об/об)). Остаток растворяли в EtOAc, к смеси добавляли активированный уголь с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Активированный уголь удаляли через целит и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением бесцветного масла.

10% Палладий на углероде (4,58 г) добавляли к раствору полученного масла в EtOAc (400 мл) с последующим перемешиванием в атмосфере потока водорода в течение 2 часов. Катализатор удаляли через целит и растворитель концентрировали с получением трет-бутил 4-{2-[3-(метоксикарбонил)фенил]этил}-1-пиперидина (45,4 г).

Таким же способом, как в Ссылочном Примере 102, получали соединение Ссылочного Примера 103.

Ссылочный Пример 104:

Водный раствор 1 М гидроксида натрия (196 мл) добавляли к раствору трет-бутил 4-{2-[3-(метоксикарбонил)фенил]этил}-1-пиперидина (45,4 г) в ТГФ (200 мл)/метаноле (50 мл) с последующим перемешиванием при температуре 60°С в течение 2 часов. Органический растворитель выпаривали при пониженном давлении и при охлаждении льдом к остатку добавляли 0,5 М раствор хлористо-водородной кислоты (400 мл). Реакционную жидкость разбавляли при помощи EtOAc, промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали с получением 3-{2-[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинил]этил}бензойной кислоты (43,5 г).

Таким же способом, как в Ссылочном Примере 104, получали соединение Ссылочного Примера 105.

Ссылочный Пример 106:

3-{2-[1-(Трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинил]этил}-бензойную кислоту (17,8 г) растворяли в ДМФА (200 мл) и к смеси добавляли гидрохлорид 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида (15,4 г) и 1-гидроксибензотриазол (10,8 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли аммонийхлорид (8,57 г) и ТЕА (22,3 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, осажденные кристаллы собирали фильтрованием и сушили с получением трет-бутил 4-{2-[3-(аминокарбонил)фенил]этил}-1-пиперидина (10,8 г).

Таким же способом, как в Ссылочном Примере 106, получали соединения

Ссылочных Примеров 107-118.

Ссылочный Пример 119:

Трет-бутил 4-[2-(4-{[(2-гидроксиэтил)амино]карбонил}-фенил)этил]пиперидин-1-карбоксилат (280 мг), тетрабромида углерод (247 мг) и 2,6-лутидин (103 ≡l) растворяли в дихлорметане (5,6 мл) и при охлаждении льдом добавляли трифенилфосфин (195 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=3:7 (об/об)) с получением трет-бутил 4-{2-[4-(1-азиридинилкарбонил)фенил]этил}-1-пиперидинкарбоксилата (136 мг) в виде бесцветного масла.

Ссылочный Пример 120:

Трет-бутил 4-{2-[3-(аминокарбонил)фенил]этил}-1-пиперидин (13,8 г) растворяли в EtOAc (200 мл) и добавляли раствор 4 М хлористый водород/EtOAc (130 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 4 часов, а затем концентрировали. К полученному остатку добавляли ацетонитрил с последующим нагреванием и осажденные кристаллы собирали фильтрованием, промывали EtOAc и сушили при пониженном давлении с получением гидрохлорида 3-[2-(4-пиперидинил)этил]бензамида (11,2 г).

Таким же способом, как в Ссылочном Примере 120, получали соединения Ссылочных Примеров 121-139.

Ссылочный Пример 140:

В атмосфере потока аргона карбонат натрия (0,43 г) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (80 мг) добавляли к раствору в Tol (6 мл)/воде (2 мл) трет-бутил 4-[2-(3-бромфенил)этил]-1-пиперидинкарбоксилата (0,50 г) и фенилбороновой кислоты (0,20 г) с последующим нагреванием при перемешивании при температуре 100°C в течение 7 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли при помощи EtOAc и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом магния, затем растворитель выпаривали и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=10:1 (об/об)) с получением трет-бутил 4-[2-(3-бифенил)этил]-1-пиперидинкарбоксилата (0,41 г).

Раствор 4 М хлористый водород/EtOAc (1,5 мл) добавляли к раствору трет-бутил 4-[2-(3-бифенил)этил]-1-пиперидинкарбоксилата (0,41 г) в EtOAc (4 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Осажденные кристаллы собирали фильтрованием, промывали EtOAc/гексаном и сушили при пониженном давлении с получением гидрохлорида 4-[2-(3-бифенил)этил]пиперидина (0,31 г).

Таким же способом, как в Ссылочном Примере 140, получали соединения Ссылочных Примеров 141 и 142.

Ссылочный Пример 143:

При охлаждении льдом ди-трет-бутилдикарбонат (2,6 г) добавляли к раствору 4,4'-(1,3-пропан-диил)дипиперидина (5,0 г) в дихлорметане (50 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную жидкость разбавляли хлороформом, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ:метанол: водный концентрированный раствор аммиака=4:1:0,1 (об/об)) с получением трет-бутил 4-[3-(4-пиперидинил)пропил]-1-пиперидинкарбоксилата (2,2 г).

В атмосфере аргона трет-бутоксид натрия, (0,52 г),

трис(дибензилиденацетон)дипалладий (100 мг) и 2-(дициклогексилфосфино)бифенил (76 мг) добавляли к раствору в Tol (22 мл) 2-хлор-6-метилпиридина (0,56 г) и трет-бутил 4-[3-(4-пиперидинил)пропил]-1-пиперидинкарбоксилата (1,1 г) с последующим нагреванием при перемешивании при температуре 100°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли при помощи EtOAc и промывали водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Смесь сушили над безводным сульфатом магния, растворитель выпаривали и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=10:1 (об/об)) с получением трет-бутил 4-{3-[1-(6-метил-2-пиридинил)-4-пиперидил]пропил}-1-пиперидиндикарбоксилата (1,3 г).

Раствор 4 М хлористый водород/EtOAc (10 мл) добавляли к раствору трет-бутил 4-{3-[1-(6-метил-2-пиридинил)-4-пиперидинил]пропил}-1-пиперидиндикарбоксилата (1,3 г) в EtOAc (25 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную жидкость концентрировали, затем добавляли 2-пропанол/диэтиловый простой эфир с последующим перемешиванием. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении с получением дигидрохлорида 2-метил-6-{4-[3-(4-пиперидинил)пропил]-1-пиперидил} пиридина (1,1 г).

Таким же способом, как в Ссылочном Примере 143, получали соединения Ссылочных Примеров 144 и 145.

Ссылочный Пример 146:

Метансульфонилхлорид (2,7 мл) добавляли по каплям к раствору трет-бутил 4-(3-гидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилата (8,00 г) и TEA (4,8 мл) в метиленхлориде (200 мл) при температуре 0°C с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную жидкость промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, затем сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc:гексан=1:3 (об/об)) с получением трет-бутил 4-{3-[(метилсульфонил)окси] пропил}пиперидин-1-карбоксилата (10,1 г).

Суспензию трет-бутил 4-{3-[(метилсульфонил)окси]пропил}пиперидин-1-карбоксилат (1,00 г), дигидрохлорида 1-пиперазин-1-ил-изохинолина (980 мг), карбоната цезия (1,02 г) и иодида натрия (467 мг) в DMI (20 мл) перемешивали при температуре 140°C в течение 1 часа. К реакционной жидкости добавляли EtOAc, промывали водой и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, в указанном порядке, затем сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=1:1 (об/об)) с получением трет-бутил 4-[3-(4-изохинолин-1-илпиперазин-1-ил)пропил]пиперидин-1-карбоксилата (1,07 г) в виде бледно-желтого масла.

Раствор 4 М хлористый водород/EtOAc раствор (5,0 мл) добавляли по каплям к раствору трет-бутил 4-[3-(4-изохинолин-1-илпиперазин-1-ил)пропил]пиперидин-1-карбоксилата (1,44 г) в EtOAc (15 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи. Растворитель выпаривали, твердое вещество промывали EtOAc и собирали фильтрованием с получением дигидрохлорида 1-[4-(3-пиперидин-4-илпропил)пиперазин-1-ил]изохинолина (1,32 г) в виде белого твердого вещества.

Таким же способом, как в Ссылочном Примере 146, получали соединение

Ссылочного Примера 154.

Ссылочный Пример 147:

4-Нитрофенилхлорформиат (7,0 г) добавляли к раствору метил 5-гидроксиникотината (5,3 г) и диизопропилэтиламина (6,1 мл) в дихлорметане (100 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную жидкость промывали водой и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали и полученное твердое вещество промывали EtOAc/гексаном и сушили при пониженном давлении с получением метил 5-{[(4-нитрофенокси)карбонил]окси}никотината (8,4 г).

Таким же способом, как в Ссылочном Примере 147, получали соединение Ссылочного Примера 148.

Ссылочный Пример 151:

Раствор в ДМФА (15 мл) 3-{2-[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинил]этил] бензойной кислоты (1,25 г), гидрохлорида 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида (863 мг) и 1-гидроксибензотриазола (608 мг) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем добавляли раствор гидробромида 2-бромэтиламина (2,30 г) в ТЕА (1,6 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи. К реакционной жидкости добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия с последующей экстракцией при помощи EtOAc, затем промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта трет-бутил 4-[2-(3-{[(2-бромэтил)амино]карбонил}фенил)этил]пиперидин-1-карбоксилата.

Раствор 4 М хлористый водород/EtOAc (5 мл) добавляли к раствору неочищенного трет-бутил 4-[2-(3-{[(2-бромэтил)амино]карбонил}фенил)этил]пиперидин-1-карбоксилат в EtOAc (15 мл) при комнатной температуре с последующим перемешиванием в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением гидрохлорида N-(2-бромэтил)-3-(2-пиперидин-4-илэтил)бензамида (1,27 г) в виде белого твердого вещества.

ТЕА (0,90 мл) добавляли по каплям к суспензии N-(2-бромэтил)-3-(2-пиперидин-4-илэтил)бензамид гидрохлорида (1,20 г) и метил 5-{[(4-нитрофенокси)карбонил]окси} никотината (1,02 г) в ацетонитриле (30 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель реакционной смеси выпаривали при пониженном давлении, затем к смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, экстрагировали при помощи EtOAc и сушили над безводным сульфатом магния. Смесь фильтровали, растворитель выпаривали и остаток очищали два раза колоночной хроматографией на силикагеле (основной диоксид кремния с элюентом: гексан:EtOAc=1:2 (об/об), затем нейтральный диоксид кремния с элюентом: хлороформ:метанол=19:1 (об/об)) с получением метил 5-[{(4-[2-(3-{[(2-бромэтил)амино]карбонил}фенил)этил]пиперидин-1-ил}карбонил)окси] никотината (762 мг) в виде белого порошка.

Суспензию метил 5-[{(4-[2-(3-{[(2-бромэтил)амино]карбонил}фенил)этил] пиперидин-1-ил}карбонил)окси]никотината (750 мг), карбоната калия (300 мг) и иодида калия (361 мг) в ДМФА (10 мл) перемешивали при температуре 80°С в течение 1 часа. Реакционную жидкость оставляли для охлаждения, затем к смеси добавляли EtOAc, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, в указанном порядке, сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ:

метанол=20:1 (об/об)) с получением метил 5-{[(4-{2-[3-(азиридин-1-илкарбонил)фенил]этил}пиперидин-1-ил)карбонил]окси}никотината (630 мг) в виде бесцветного масла.

Ссылочный Пример 152:

При охлаждении льдом дифенилфосфорилазид (540 мг) добавляли к раствору 3-{2-[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидил]этил]бензойной кислоты (600 мг) и TEA (0,3 мл) в Tol (10 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли EtOAc, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением бесцветного масла (630 мг). Раствор полученного масла (400 мл) в Tol (10 мл) перемешивали при температуре 110°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли водный 30% раствор аммиака (0,2 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 15 часов. К реакционному раствору добавляли EtOAc, затем промывали 1 н водным раствором хлористо-водородной кислоты и насыщенным солевым раствором, в указанном порядке, и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ:метанол=95:5 (об/об)) с получением трет-бутил 4-(2-{3-[(аминокарбонил)амино]фенил}этил)-1-пиперидинкарбоксилата (227 мг).

Раствор 4 М хлористый водород/EtOAc (4 мл) добавляли к раствору трет-бутил 4-(2-{3-[(аминокарбонил)амино]фенил}этил)-1-пиперидинкарбоксилата (227 мг) в EtOAc (9 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением гидрохлорида 1-{3-[2-(4-пиперидил)этил]фенил}мочевины (185 мг).

Метил 5-{[(4-нитрофенокси)карбонил]окси}никотинат (228 мг) добавляли к раствору в ацетонитриле (5 мл) гидрохлорида 1-{3-[2-(4-пиперидинил)этил]фенил}мочевины (185 мг) и TEA (0,2 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную жидкость разбавляли при помощи EtOAc, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, в указанном порядке, и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ:метанол=10:1 (об/об)) с получением метил 5-({[4-(2-{3-[(аминокарбонил)амино]фенил}-этил)-1-пиперидил]карбонил}окси)никотината (183 мг).

Таким же способом, как в Ссылочном Примере 152, получали соединение Ссылочного Примера 153.

Ссылочный Пример 155:

Трет-бутил 4-этинилпиперидин-1-карбоксилат (12,5 г) и иодбензол (12,8 г) растворяли в смеси растворителей ТГФ:TEA=1:1 (об/об) (125 мл), затем при комнатной температуре к смеси добавляли иодид меди (455 мг) и комплекс палладий-тетракистрифенилфосфин (1,38 г), в указанном порядке, с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель выпаривали, к смеси добавляли EtOAc и промывали водным раствором 1 М хлористо-водородной кислоты, водой и насыщенным солевым раствором, в указанном порядке. Смесь сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали с получением светло-коричневого масла. Смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=19:1 (об/об)) с получением трет-бутил 4-(фенилэтинил)пиперидин-1-карбоксилата (15,5 г) в виде светло-коричневого масла.

Раствор 4 М хлористый водород/EtOAc (70 мл) добавляли к трет-бутил 4-(фенилэтинил)пиперидин-1-карбоксилату (7,0 г) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель выпаривали с получением гидрохлорида 4-(фенилэтинил)пиперидина (5,4 г) в виде белого порошка.

Пример 1:

3-Гидроксипиридин (400 мг), TEA (1,17 мл) и DMAP (каталитическое количество) добавляли в указанном порядке к раствору в ТГФ (10 мл), содержащему пиперидин-1-карбонилхлорид (745 мг), и затем нагревали при температуре 60°С в течение 5 часов. Реакционный раствор охлаждали, затем добавляли воду (3 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc. Экстракт промывали водой и затем сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=1:1 (об/об)) с получением бесцветного масла. Полученное масло растворяли в этаноле и к смеси добавляли этанольный раствор щавелевой кислоты (378 мг) с получением бесцветного порошка. Смесь перекристаллизовывали из гексана/этанола с получением (пиридин-3-ил) пиперидин-1-карбоксилатоксалата (761 мг).

Пример 2:

Раствор в метиленхлориде (20 мл), содержащий 3-гидроксипиридин (568 мг) и пиридин (724 мкл), добавляли по каплям к раствору в метиленхлориде (25 мл), содержащему трифосген (590 мг), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в пиридине (30 мл), затем к смеси добавляли соединение (1,2 г), полученное в Ссылочном Примере 22, с последующим нагреванием при температуре 70°С в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли хлороформ и водный раствор гидрокарбоната натрия и органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=1:2 (об/об)) с получением бесцветного порошка. Смесь перекристаллизовывали из гексана/EtOAc с получением (пиридин-3-ил) 4-{4-[(3-фторбензил)окси]фенокси}пиперидин-1-карбоксилата (861 мг).

Таким же способом, как в Примере 2, получали соединения Примеров 3-118, 389-391, 416 и 417 и Ссылочных Примеров 83-93.

Пример 119:

Раствор в метиленхлориде (20 мл), содержащий 3-гидроксипиридин (1,43 г) и пиридин (1,46 мл), добавляли по каплям к раствору в метиленхлориде (30 мл), содержащему трифосген (1,48 г), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционному раствору добавляли по каплям раствор в метиленхлориде (5 мл), содержащий трет-бутил 1-пиперазинкарбоксилат (2,0 г) и пиридин (0,97 мл), затем к смеси добавляли пиридин (20 мл) с последующим нагреванием при температуре 70°С в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, разбавляли при помощи EtOAc и органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, а затем сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на основном силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=4:1 (об/об)) с получением бесцветного твердого вещества (3,0 г).

Полученное соединение (3,0 г) растворяли в EtOAc (20 мл)/2-пропаноле (10 мл),

затем к смеси добавляли раствор 4 М хлористый водород/EtOAc (10 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество промывали EtOAc и сушили при пониженном давлении с получением дигидрохлорида 3-пиридил 1-пиперидинкарбоксилата (2,66 г).

Гидрохлорид 1-этил-3-(диметиламинопропил)карбодиимида (150 мг), 1-гидроксибензотриазол (110 мг) и диизопропилэтиламин (0,23 мл) добавляли к раствору в ДМФА (5 мл), содержащему полученное соединение (190 мг) и 4-(циклооктилметокси)бензойную кислоту (176 мг), полученную из циклооктилметанола в соответствии со Ссылочным Примером 70, с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавляли при помощи EtOAc, органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток перекристаллизовывали из EtOAc/гексана с получением 3-пиридил 4-[4-(циклооктилметокси)бензоил]-1-пиперазинкарбоксилата (240 мг).

Таким же способом, как в Примере 119, получали соединения Примеров 120-136.

Пример 137:

трет-Бутоксид калия (810 мг) добавляли к раствору в ДМФА (10 мл), содержащему 6-хлорникотинонитрил (1,0 г) и 3-хлорбензиловый спирт (1,0 г), с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли воду и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и гексаном, в указанном порядке, и сушили при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества (1,3 г).

К этанольному раствору (10 мл), содержащему полученное соединение (1,3 г), добавляли водный раствор 5 М гидроксида натрия (10 мл) с последующим перемешиванием при температуре 100°С в течение 4 часов. После охлаждения смеси до комнатной температуры добавляли 1 н раствор хлористо-водородной кислоты (56 мл) и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и сушили при пониженном давлении с получением бесцветного твердого вещества (0,82 г).

К раствору в ДМФА (5 мл), содержащему полученное соединение (176 мг) и дигидрохлорид 3-пиридил 1-пиперазинкарбоксилата (166 мг), добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(диметиламинопропил)карбодиимида (150 мг), 1-гидроксибензотриазол (110 мг) и диизопропилэтиламин (0,23 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавляли при помощи EtOAc, органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на основном силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=1:2 (об/об)) с получением бесцветного масла (140 мг).

К раствору в 2-пропаноле, содержащему полученное соединение (140 мг), добавляли щавелевую кислоту (35 мг) с последующим перемешиванием в течение 30 минут. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали 2-пропанолом/гексаном и сушили при пониженном давлении с получением 3-пиридил 4-({6-[(3-хлорбензил)окси]-3-пиридил}карбонил)-1-пиперазинкарбоксилат 0,5-оксалата (120 мг).

Таким же способом, как в Примере 137, получали соединение Примера 138.

Пример 139:

Карбонат калия (1,04 г) и бром EtOAc (0,610 мл) добавляли к раствору в ацетонитриле (15 мл), содержащему 4-гидроксибензамид (686 мг), с последующим нагреванием при температуре 80°C в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали, добавляли воду (45 мл) и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и сушили с получением этил [4-(аминокарбонил)фенокси]ацетата (893 мг) в виде бледно-коричневого порошка.

Полученное соединение (870 мг) растворяли в ТГФ (10 мл) и к смеси добавляли этанол (0,274 мл) и водный раствор 1 М гидроксида натрия (4,68 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, подкисляли водным раствором 1 М хлористо-водородной кислоты и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением бледно-коричневого порошка [4-(аминокарбонил)фенокси]уксусной кислоты (714 мг).

ТЕА (0,251 мл), гидрохлорид 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида (259 мг), 1-гидроксибензотриазол (122 мг) и полученную выше [4-(аминокарбонил)фенокси] уксусную кислоту (184 мг) добавляли к раствору в ДМФА (5 мл), содержащему дигидрохлорид 3-пиридил 1-пиперидинкарбоксилата (252 мг), полученный в способе Примера 121, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 часов. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия с последующей экстракцией хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ:метанол=95:5 (об/об)) и полученное твердое вещество перекристаллизовывали из EtOAc/ацетонитрила с получением пиридин-3-ил 4-{[4-(аминокарбонил)фенокси]ацетил}пиперидин-1-карбоксилата (274 мг).

Таким же способом, как в Примере 139, получали соединения Примеров 140 и 141.

Пример 142:

ТЕА (0,23 мл) и бензолсульфонилхлорид (0,075 мл) добавляли к раствору в дихлорметане (5 мл), содержащему дигидрохлорид 3-пиридил 1-пиперазинкарбоксилата (150 мг), с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавляли хлороформом, органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ) и полученное твердое вещество перекристаллизовывали из 2-пропанола с получением 3-пиридил 4-(фенилсульфонил)-1-пиперазинкарбоксилата (130 мг).

Таким же способом, как в Примере 142, получали соединение Примера 143.

Пример 144:

К раствору в пиридине (3 мл), содержащему дигидрохлорид 3-пиридил 1-пиперазинкарбоксилата (150 мг) добавляли бензилхлорформиат (91 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, разбавляли при помощи EtOAc и органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток разбавляли 2-пропанолом (3 мл) и добавляли гидрат толуолсульфоновой кислоты (100 мг) с последующим перемешиванием. Осажденные кристаллы собирали фильтрованием и

перекристаллизовывали из 2-пропанола с получением тозилата бензил 3-пиридил 1,4-пиперазиндикарбоксилата (98 мг).

Таким же способом, как в Примере 144, получали соединения Примеров 145 и 146.

Пример 147:

10% Палладий на углероде (каталитическое количество) добавляли к раствору в ТГФ (20 мл)/2-пропаноле (20 мл), содержащему 3-пиридил 4-[(4-бензилокси)бензоил]-1-пиперазинкарбоксилат (1,3 г), и в атмосфере газообразного водорода смесь перемешивали при комнатной температуре при нормальном давлении в течение 12 часов. Катализатор удаляли фильтрованием, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество перекристаллизовывали из EtOAc/гексана с получением 3-пиридил 4-(4-гидроксибензоил)-1-пиперазинкарбоксилата (950 мг).

Раствор В ТГФ (5 мл), содержащий 3-пиридил 4-(4-гидроксибензоил)-1-пиперазинкарбоксилат (300 мг) и диэтилазодикарбоксилат (0,62 мл, 40% Tol раствор), добавляли по каплям к раствору в ТГФ (5 мл), содержащему 3-хлорбензиловый спирт (200 мг) и трифенилфосфин (360 мг), при температуре 0°С с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционный раствор разбавляли хлороформом, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ:метанол=95:5 (об/об)) и полученное твердое вещество перекристаллизовывали из 2-пропанола с получением 3-пиридил 4-{4-[(3-хлорбензоил)окси]бензил}-1-пиперазинкарбоксилата (260 мг).

Таким же способом, как в Примере 147, получали соединения Примеров 148-166.

Пример 167:

Карбонат калия (270 мг) добавляли к раствору в ацетонитриле (10 мл), содержащему 3-пиридил 4-(4-гидроксибензоил)-1-пиперазинкарбоксилат (530 мг) и метил 3-(бромметил)бензоат (450 мг), с последующим перемешиванием при температуре 80°С в течение 1 часа. К реакционному раствору добавляли воду с последующей экстракцией при помощи EtOAc. Органический слой промывали водой и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=1:4 (об/об)) с получением бесцветного твердого вещества (470 мг).

Полученное твердое вещество (100 мг) перекристаллизовывали из EtOAc с получением 3-пиридил 4-(4-{[3-(метоксикарбонил)бензил]окси}бензоил)-1-пиперазинкарбоксилата (88 мг).

Пример 168:

4-Этил 1-пиридин-3-ил пиперидин-1,4-дикарбоксилат (0,732 г) растворяли в ТГФ (15 мл) и этаноле (8,0 мл) и при охлаждении льдом к смеси добавляли по каплям водный раствор 1 М гидроксида натрия (3,9 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и нейтрализовали при помощи 1 М хлористо-водородной кислоты (0,5 мл). Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли метанол и осажденную соль удаляли фильтрованием с отсосом. Фильтрат концентрировали с получением 1-[(пиридин-3-илокси)карбонил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (0,727 г) в виде бесцветного твердого вещества.

Полученное соединение (0,60 г) растворяли в диметилформамиде (10 мл) и к смеси добавляли гидрохлорид 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида (0,93 г), 1-

гидроксибензотриазол (0,51 г) и циклогексанметиламин (0,43 г) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 15 часов. К реакционному раствору добавляли воду, а затем снова перемешивали в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли раствор гидрокарбоната натрия с последующей экстракцией при помощи EtOAc. Органический слой промывали раствором 0,5 М хлористо-водородной кислоты и насыщенным солевым раствором, в указанном порядке. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=1:4 (об/об)) с получением бесцветного порошка (0,69 г). Смесь перекристаллизовывали из этанола и гексана с получением (пиридин-3-ил) 4-{[(циклогексилметил)амино]карбонил}пиперидин-1-карбоксилата (261 мг).

Таким же способом, как в Примере 168, получали соединения Примеров 169-192, 383-388 и Ссылочного Примера 94.

Пример 193:

3-Пиридинилхлоридкарбонат (330 мг) добавляли к раствору в пиридине (10 мл), содержащему 1-бензил 2-метил-1,2-пиперазиндикарбоксилат (660 мг, Beilstein Registry No. 4236331), с последующим перемешиванием при температуре 80°C в течение 7 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, разбавляли хлороформом и органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на основном силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=1:1 (об/об)) с получением бесцветного масла (700 мг).

К раствору в ТГФ (5 мл), содержащему полученное соединение (430 мг), добавляли водный раствор 1 М гидроксида натрия (1,2 мл) с последующим перемешиванием при температуре 50°C в течение 3 часов. К смеси добавляли водный раствор 1 М гидроксида натрия (0,8 мл) и продолжали нагревание при температуре 50°C в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1 н раствор хлористо-водородной кислоты (2 мл). Реакционный раствор экстрагировали при помощи EtOAc, органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и осажденное твердое вещество промывали EtOAc/гексаном и сушили при пониженном давлении с получением 1-[(бензилокси)карбонил]-4-[(3-пиридилокси)карбонил]-2-пиперадинкарбоновой кислоты (140 мг).

Таким же способом, как в Примере 193, получали соединения Примеров 194 и 195.

Пример 196:

Пиридин-3-ил 4-({[2-(метиламино)фенил]амино}карбонил)пиперидин-1-карбоксилат (0,41 г) растворяли в уксусной кислоте (10 мл) с последующим нагреванием при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. Растворитель выпаривали и остаток перекристаллизовывали из метанола и диэтилового эфира с получением (пиридин-3-ил) 4-(1-метил-1Н-бензимидазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (307 мг).

Пример 197:

Пиридин-3-ил 4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (0,249 г) растворяли в ТГФ (5,0 мл) и при охлаждении льдом к смеси добавляли раствор 4 М хлористый водород/EtOAc (2,10 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционный раствор концентрировали досуха с получением дигидрохлорида пиридин-3-ил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата (0,280 г).

Полученное соединение (0,28 г) растворяли в диметилформамиде (10 мл) и к смеси добавляли гидрохлорид 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида (0,28 г), 1-гидроксибензотриазол (0,16 г), TEA (0,54 мл) и 6-фенилгексановую кислоту (0,18 г) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 15 часов. К реакционному раствору добавляли воду и продолжали перемешивание в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли раствор гидрокарбоната натрия с последующей экстракцией при помощи EtOAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc) с получением бесцветного порошка. Смесь перекристаллизовывали из метанола и диэтилового эфира с получением (пиридин-3-ил) 4-[(6-фенилгексаноил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (108 мг).

Пример 198:

10% Палладий на углероде (каталитическое количество) добавляли к раствору в ТГФ (75 мл)/2-пропаноле (75 мл), содержащему 3-пиридил 4-[3-(бензилокси)фенокси]-1-пиперидинкарбоксилат (4,0 г), и в атмосфере газообразного водорода смесь перемешивали при комнатной температуре при нормальном давлении в течение 24 часов. Катализатор удаляли фильтрованием, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество промывали EtOAc/гексаном и сушили при пониженном давлении с получением 3-пиридил 4-(3-гидроксифенокси)-1-пиперидинкарбоксилата (2,2 г).

Пример 199:

10% Палладий на углероде (каталитическое количество) добавляли к раствору в ТГФ (75 мл)/2-пропаноле (75 мл), содержащему 3-пиридил 4-[4-(бензилокси)фенокси]-1-пиперидинкарбоксилат (3,7 г), и в атмосфере газообразного водорода смесь перемешивали при комнатной температуре при нормальном давлении в течение 24 часов. Катализатор удаляли фильтрованием, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество промывали EtOAc/гексаном и сушили при пониженном давлении с получением 3-пиридил 4-(4-гидроксифенокси)-1-пиперидинкарбоксилата (2,4 г).

Пример 200:

Диэтилазодикарбоксилат (0,35 мл, 40% Tol раствор) добавляли по каплям к раствору в ТГФ (5 мл), содержащему 3-пиридил 4-(3-гидроксифенокси)-1-пиперидинкарбоксилат (160 мг), циклогексилметанол (87 мг) и трифенилфосфин (200 м), при температуре 0°C с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционный раствор разбавляли хлороформом, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=1:1 (об/об)). Полученное масло растворяли в EtOAc (5 мл), добавляли раствор 4 М хлористый водород/EtOAc (1 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и осажденное твердое вещество промывали EtOAc/2-пропанолом и сушили при пониженном давлении с получением 3-пиридил гидрохлорида 4-[3-(циклогексилметокси)фенокси]-1-пиперидинкарбоксилата (94 мг).

Таким же способом, как в Примере 200, получали соединения Примеров 201 до 205.

Пример 206:

Диэтилазодикарбоксилат (0,35 мл, 40% Tol раствор) добавляли по каплям к

раствору в ТГФ (5 мл), содержащему 3-пиридил 4-(4-гидроксифенокси)-1-пиперидинкарбоксилат (160 мг), 3-хлорбензиловый спирт (110 мг) и трифенилфосфин (200 м), при температуре 0°С с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционный раствор разбавляли хлороформом, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=1:3 (об/об)). Полученное масло растворяли в EtOAc (5 мл) и добавляли раствор 4 М хлористый водород/EtOAc (1 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и осажденное твердое вещество перекристаллизовывали из EtOAc/2-пропанола с получением гидрохлорида 3-пиридил 4-{4-[(3-хлорбензил)окси]фенокси}-1-пиперидинкарбоксилата (45 мг).

Таким же способом, как в Примере 206, получали соединения Примеров 207-212.

Пример 213:

10% Палладий на углероде (каталитическое количество) добавляли к этанольному раствору (100 мл), содержащему метил 5-[({4-[4-(бензилокси)фенокси]пиперидин-1-ил}карбонил)окси]никотинат, и в атмосфере газообразного водорода смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре при нормальном давлении. Катализатор удаляли фильтрованием, полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ:метанол=15:1 (об/об)) с получением бесцветного масла (1,08 г).

К раствору в ТГФ (20 мл), содержащему полученное соединение (450 мг) и 3-циклогексил-1-пропанол (315 мг), добавляли 2,2 М диэтилазодикарбоксилат (1,01 мл) и трифенилфосфин (581 мг) с последующим нагреванием при температуре 50°С в течение 22 часов. К реакционному раствору добавляли воду и затем экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=2:1 (об/об)) с получением метил 5-[({4-[4[(3-циклогексилпропокси)фенокси]пиперидин-1-ил}карбонил)окси]-никотината (242 мг).

Таким же способом, как в Примере 213, получали соединения Примеров 214-216.

Пример 217:

10% Палладий на углероде (каталитическое количество) добавляли к раствору в ТГФ (10 мл), содержащему 5-[({4-[4-(бензилокси)фенокси]пиперидин-1-ил}карбонил)окси]никотиновую кислоту (200 мг), и в атмосфере газообразного водорода смесь перемешивали при комнатной температуре при нормальном давлении в течение 3 часов. Катализатор удаляли фильтрованием и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением оксалата 5-[({4-[4-(гидрокси)фенокси]пиперидин-1-ил}карбонил)окси]никотиновой кислоты (55 мг).

Пример 218:

Соединение (4,0 г) Примера 29, полученное таким же способом, как в Примере 2, растворяли в ТГФ (30 мл) и метаноле (15 мл) и к смеси добавляли по каплям при охлаждении льдом водный раствор 1 М гидроксида натрия (12 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем при охлаждении льдом, смесь нейтрализовали раствором 1 М хлористо-водородной кислоты (12 мл). Бесцветное осажденное твердое вещество собирали фильтрованием с получением 5-{[(4-{4-[(3-фторбензил)окси]фенокси}пиперидин-1-ил)карбонил]окси}-

никотиновой кислоты (3,52 г).

Таким же способом, как в Примере 218, получали соединения Примеров 219-224 и Примеров 226-243.

Пример 225:

Раствор в метиленхлориде (30 мл), содержащий метил 5-гидроксиникотинат (2,20 г) и пиридин (4 мл), добавляли по каплям к раствору в метиленхлориде (50 мл), содержащему трифосген (1,56 г), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в пиридине (50 мл) и к смеси добавляли гидрохлорид 4-(2-фенилэтил)пиперидина (2,70 г) с последующим нагреванием в течение ночи при температуре 80°С. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли EtOAc и водный раствор гидрокарбоната натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=1:1 (об/об)) с получением бесцветного порошка. Смесь перекристаллизовывали из гексана/EtOAc с получением метил 5-({[4-(2-фенилэтил)пиперидин-1-ил]карбонил}окси)никотината (3,95 г).

Метил 5-({[4-(2-фенилэтил)пиперидин-1-ил]карбонил}-окси)никотинат (3,95 г) растворяли в ТГФ (32 мл) и метаноле (16 мл) и при охлаждении льдом к смеси добавляли по каплям водный раствор 1 М гидроксида натрия (16 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и при охлаждении льдом смесь нейтрализовали раствором 1 М хлористо-водородной кислоты (16 мл). Бесцветное осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и перекристаллизовывали из метанола/воды с получением 5-({[4-(2-фенилэтил)пиперидин-1-ил]карбонил}окси)никотиновой кислоты (3,70 г).

Пример 244:

Соединение Примера 219, 5-{[(4-{4-[(3-фторбензил)окси]фенокси}пиперидин-1-ил)карбонил]окси}никотиновую кислоту (0,50 г), растворяли в ДМФА (8,0 мл) и к смеси добавляли гидрохлорид 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида (0,38 г), 1-гидроксибензотриазол (0,22 г) и трет-бутиловый эфир глицина (0,21 г) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 15 часов. К реакционному раствору добавляли воду с последующим перемешиванием в течение 1 часов. Затем к смеси добавляли раствор гидрокарбоната натрия с последующей экстракцией при помощи EtOAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=1:1 (об/об)) с получением бесцветного масла (0,444 г).

Полученное соединение (0,444 г) растворяли в метиленхлориде (5,0 мл) и при охлаждении льдом добавляли ТФУ (1,15 мл). Смесь перемешивали при указанной температуре в течение 24 часов и затем реакционную жидкость концентрировали с получением желтого твердого вещества. Смесь перекристаллизовывали из этанола и диэтилового эфира с получением {[(5-{[(4-{4-[(3-фторбензил)окси]фенокси}пиперидин-1-ил)карбонил]окси}пиридин-3-ил)карбонил]амино}уксусной кислоты (348 мг).

В соответствии со способом амидирования, как описано в Примере 244, получали соединения Примеров 245-257.

Пример 258:

Воду (4 мл), карбонат натрия (337 мг) и тетракистрифенилфосфин палладий (115 мг) добавляли, в указанном порядке, к раствору в диметоксиэтане (12 мл), содержащему соединение (400 мг) Примера 54 и [3-(аминокарбонил)фенил]бороновую кислоту (176 мг), с последующим нагреванием при температуре 80°C в течение 5 часов. Реакционный раствор охлаждали и разбавляли при помощи EtOAc. Органический слой промывали водой и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=1:5 (об/об)) с получением 5-[3-(аминокарбонил)фенил]пиридин-3-ил-4-бензилпиперидин-1-карбоксилата (205 мг).

Таким же способом, как в Примере 258, получали соединения Примеров 259, 265, 266 и 399.

Пример 260:

Раствор 4 М хлористый водород/диоксан (1,8 мл) добавляли к раствору в ТГФ (10 мл), содержащему 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиридин-3-ил 4-{4-[(3-фторбензил)окси]фенокси}пиперидин-1-карбоксилат (174 мг), с последующим перемешиванием при температуре 60°C в течение 4 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением гидрохлорида 5-аминопиперидин-3-ил 4-{4-[(3-фторбензил)окси]фенокси}пиридин-1-карбоксилата (74 мг).

Пример 261:

К раствору в ТГФ (10 мл), содержащему 5-[4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил]пиридин-3-ил оксалат 4-{4-[(3-фторбензил)окси]фенокси}пиперидин-1-карбоксилата (240 мг) добавляли водный раствор 1 М гидроксида натрия (3,24 мл) с последующим перемешиванием при температуре 60°C в течение 5 часов. К реакционному раствору добавляли раствор 1 М хлористо-водородной кислоты (3,24 мл) и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ:метанол=10:1 (об/об)). Полученное масло растворяли в этаноле/воде, затем к смеси добавляли щавелевую кислоту (24 мг) для кристаллизации с получением оксалата 1-(5-{[(4-{4-[(3-фторбензил)окси]фенокси}пиперидин-1-ил)карбонил]окси}пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (93 мг).

Пример 262:

К раствору в метиленхлориде (10 мл), содержащему 5-[(2-трет-бутокси-2-оксоэтокси)метил]пиридин-3-ил 4-{4-[(3-(3-фторбензил)окси]фенокси}пиперидин-1-карбоксилат (333 мг), добавляли ТФУ (1,0 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением [(5-{[(4-{4-[(3-фторбензил)окси]фенокси}пиперидин-1-ил)карбонил]окси}пиридин-3-ил}метокси]уксусной кислоты (232 мг).

Пример 263:

К раствору в ТГФ (20 мл), содержащему 5-[(ацетокси)метил]пиридин-3-ил оксалат 4-{4-[(3-фторбензил)окси]фенокси}пиперидин-1-карбоксилата (1,10 г) добавляли водный раствор 1 М гидроксида натрия (7,65 мл) с последующим перемешиванием при температуре 65°C в течение 3 часов. Реакционную жидкость нейтрализовали раствором 1 М хлористо-водородной кислоты с последующей экстракцией хлороформом и сушкой над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ:метанол=12:1 (об/об)) с получением 5-(гидроксиметил)пиперидин-3-ил 4-{4-[(3-фторбензил)окси]фенокси}пиперидин-1-карбоксилата (770 мг).

Пример 264:

К раствору в ТГФ (5 мл), содержащему 5-[(1E)-3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил] пиридин-3-ил 4-{4-[(3-фторбензил)окси]фенокси}пиперидин-1-карбоксилат (158 мг), добавляли водный раствор 1 М гидроксида натрия (1,11 мл) с последующим перемешиванием при температуре 60°С в течение 3 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ:метанол=10:1 (об/об)) с получением (2E)-3-(5-{[(4-{4-[(3-фторбензил)окси]фенокси}пиперидин-1-ил)карбонил]окси}пиридин-3-ил)акриловой кислоты (88 мг).

Пример 267:

(a) Метил 5-{[(4-нитрофенокси)карбонил]окси}никотинат (723 мг) добавляли к раствору гидрохлорида 3-[2-(4-пиперидил)этил]бензонитрила(475 мг) и TEA (0,58 мл) в ацетонитриле 10 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную жидкость разбавляли при помощи EtOAc, затем промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали, полученный остаток подвергали колоночной хроматографией на основном силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=1:1 (об/об)) и удаляли побочный продукт - нитрофенол. Затем смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=3:2 (об/об)) с получением метил 5-[({4-[2-(3-цианофенил)этил]-1-пиперидил} карбонил)окси]никотината (284 мг).

(b) К раствору метил 5-[({4-[2-(3-цианофенил)этил]-1-пиперидил}карбонил)окси] никотината (272 мг) в ТГФ (5 мл)/воде (4 мл) добавляли водный раствор 1 М гидроксида натрия (0,69 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной жидкости добавляли раствор 1 М хлористоводородной кислоты (0,69 мл) и осажденные кристаллы собирали фильтрованием. Кристаллы промывали горячим раствором метанол/вода и сушили с получением 5-[({4-[2-(3-цианофенил)этил]-1-пиперидил}карбонил)окси]никотиновой кислоты (240 мг).

Таким же способом, как на стадии (a) Примера 267, получали соединения Ссылочных Примеров 149-150 и Примеров 268-272, 392, 396, 400, 402, 413, 419, 421 и 422.

В соответствии с таким же способом, который содержит стадию (b) после стадии (a), как в Примере 267, получали соединения Примеров 273-317, 393-395, 401, 403, 405, 406, 414 и 418.

Пример 318:

Гидрохлорид 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида (62 мг), 1-гидроксибензотриазол (43 мг), хлорид аммония (43 мг) и TEA (0,038 мл) добавляли к раствору 5-[({4-[2-(3-цианофенил)этил]-1-пиперидил}карбонил)окси]никотиновой кислоты (102 мг) в ДМФА (3,0 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной жидкости добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и осажденные кристаллы собирали фильтрованием и сушили. Полученное кристаллическое вещество перекристаллизовывали из EtOAc/гексана с получением 5-(аминокарбонил)-3-пиридил 4-[2-(3-цианофенил)этил]-1-пиперидинкарбоксилата (81 мг).

Таким же способом получали соединения Примеров 319-382, 397, 398, 404, 408-412, 415, 420 и 423.

Пример 407:

При охлаждении льдом трет-бутоксид калия (2,73 г) добавляли к раствору

гидрохлорида трифенил (пиридин-4-илметил)фосфонийхлорида (4,75 г) и трет-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилата (1,91 г) в ДМФА (50 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную жидкость разбавляли при помощи EtOAc, промывали водой и насыщенным солевым раствором, в указанном порядке, и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=1:2 (об/об)) с получением белого твердого вещества (2,05 г).

Полученное твердое вещество (2,04 г) растворяли в EtOAc (30 мл) и к смеси добавляли 10% палладий на углероде (200 мг) с последующим перемешиванием в присутствии водорода при комнатной температуре в течение 3 часов. Катализатор удаляли фильтрованием, растворитель концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:этил ацетат=1:1 (об/об)) с получением трет-бутил 4-[(E)-2-пиридин-4-илвинил]пиперидин-1-карбоксилата (1,70 г) в виде белого твердого вещества.

Раствор 4М хлористый водород/EtOAc (0,88 мл) и оксид платины (100 мг) добавляли к этанольному (25 мл) раствору трет-бутил 4-[(E)-2-пиридин-4-илвинил] пиперидин-1-карбоксилата (1,02 г) с последующим перемешиванием в присутствии водорода (3,5 атм) в течение 24 часов. Смесь продували аргоном, разбавляли метанолом, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Осажденное твердое вещество промывали EtOAc/гексаном и сушили при пониженном давлении с получением гидрохлорида трет-бутил 4-(2-пиперидин-4-илэтил)пиперидин-1-карбоксилата (850 мг) в виде белого твердого вещества.

2-(Дициклогексилфосфино)бифенил (71 мг) и (1E,4E)-1,5-дифенил-1,4-пентадиен-3-он-палладий (93 мг) добавляли к раствору в толуоле (10 мл) гидрохлорида трет-бутил 4-(2-пиперидин-4-илэтил)пиперидин-1-карбоксилата (1,13 г), 2-хлор-6-метилпиридина (431 мг) и трет-бутоксида натрия (487 мг) с последующим перемешиванием при температуре 120°C в течение 1 часа. Реакционную жидкость оставляли для охлаждения, затем к смеси добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия с последующей экстракцией при помощи EtOAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Затем растворитель выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан:EtOAc=10:1 (об/об)) с получением трет-бутил 4-{2-[1-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]этил}пиперидин-1-карбоксилата (660 мг) в виде красного масла.

К раствору трет-бутил 4-{2-[1-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]этил} пиперидин-1-карбоксилата (650 мг)в EtOAc (10 мл) добавляли раствор 4М хлористый водород/EtOAc (2 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную жидкость концентрировали с получением дигидрохлорида 2-метил-6-[4-(2-пиперидин-4-илэтил)пиперидин-1-ил]пиридина (644 мг) в виде желтого аморфного вещества.

Метил 5-{[(4-нитрофенокси)карбонил]окси}никотинат (505 мг) добавляли к раствору в ацетонитриле (10 мл) дигидрохлорида 2-метил-6-[4-(2-пиперидин-4-илэтил)пиперидин-1-ил]пиридина (520 мг) и TEA (0,50 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную жидкость разбавляли при помощи EtOAc, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ:метанол=98:2 (об/об)) с

получением метил 5-{[(4-{2-[1-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]этил}пиперидин-1-ил}карбонил]окси}никотината (424 мг).

К раствору метил 5-{[(4-{2-[1-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]этил}пиперидин-1-ил)карбонил]окси}никотината (208 мг) в ТГФ (5 мл) добавляли водный раствор 1 М гидроксида натрия (0,45 мл) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную жидкость концентрировали с получением 5-{[(4-{2-[1-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]этил}пиперидин-1-ил)карбонил]окси}никотината натрия (158 мг).

Гидрохлорид 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида (103 мг), 1-гидроксибензотриазол (90 мг) и хлорид аммония (119 мг) добавляли к раствору в ДМФА (10 мл) 5-{[(4-{2-[1-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]этил}пиперидин-1-ил)карбонил]окси}никотината натрия (210 мг) с последующим перемешиванием в течение ночи при комнатной температуре.

Реакционную жидкость разбавляли при помощи EtOAc, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, в указанном порядке, и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток перекристаллизовывали из EtOAc/гексана с получением 5-(аминокарбонил)пиридин-3-ил 4-{2-[1-(6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]этил}пиперидин-1-карбоксилата (150 мг).

Пример 438:

Скрининг для определения вещества, обладающего активностью ингибирования FAAH с использованием гомогената головного мозга крысы:

(1) Приготовление гомогената головного мозга крысы:

Голову мужской особи 10-недельной крысы линии SD (Japan SLC) отсекали и головной мозг извлекали и взвешивали. Добавляли охлажденный льдом буфер (50 мМ Трис-HCl (pH 7,4), 0,32 М сахарозы) в пятикратном объеме в расчете на массу животного и смесь гомогенизировали с использованием гомогенизатора во льду с получением однородной суспензии. Смесь центрифугировали (1500×g, 4°C, 15 минут) и супернатант снова центрифугировали (15000×g, 4°C, 20 минут) с получением осадка. Затем, используя ультразвуковой генератор (UR-20P, Tommy Seiko), смесь обрабатывали ультразвуком (power dial 4) в течение 5 секунд. Концентрацию белка в полученном гомогенате измеряли в соответствии со способом окрашивания-связывания (protein assay CBB solution, Nacalai Tesque). Используя буфер (50 мМ Трис-HCl (pH 8,0), 1 мМ EDTA, 0,1 мг/мл BSA, 100 мМ NaCl), суспензию головного мозга крысы разбавляли так, чтобы концентрация белка была 60 мкг/мл, с получением, таким образом, раствора фермента.

(2) Скрининг для определения вещества, обладающего активностью ингибирования FAAH:

Получали раствор субстрата, включающий 2 мкКи/мл радиомеченого анандамида (Анандамид [этаноламин 1-^{3}H] (American Radiolabelled Chemical)), 8 мкМ анандамида (Funakoshi), 50 мМ Трис-HCl (pH 8,0), 1 мМ EDTA, 0,1 мг/мл BSA и 100 мМ NaCl. Получали растворы ипытываемых веществ, растворяли их в ДМСО с получением концентраций от 1 нМ до 100 мкМ. 50 мкл раствора субстрата и 1 мкм раствора испытываемого вещества добавляли к 50 мкл раствора фермента и оставляли на 1 час. В качестве контроля использовали ДМСО вместо раствора испытываемого вещества. К раствору добавляли 200 мкл 1:1 (по объему) раствор хлороформ/метанол, а затем перемешивали с завихрением. Смесь центрифугировали (15000 об/мин, 2 минуты), в результате чего разложившийся

продукт этаноламин (этаноламин 1-^{3}H) отделялся в верхнем слое (водно/метанольный слой), а непрореагировавший радиомеченый анандамид (Анандамид [этаноламин 1-^{3}H]) был в нижнем слое (хлороформный слой). 30 мкл верхнего слоя переносили в 96-луночный стойкий к органическим растворителям белый микропланшет (PicoPlate-96; Perkin Elmer), добавляли 150 мкл Microscint-20 (Perkin Elmer) и смесь измеряли при помощи сцинтилляционного счетчика для микропланшетов (TopCountTM; Beckman). По сравнению с контролем, вещество, дающее пониженное значение, выбирали в качестве вещества, ингибирующего активность FAAH.

(3) Измерение значения ИК$_{50}$ для вещества, ингибирующего активность FAAH:

Испытываемое соединение растворяли в ДМСО с получением различных концентраций от 1 нМ до 100 мкМ для получения растворов испытываемого вещества. В соответствии со способом, указанным выше, соединение анализировали на его влияние на активность FAAH. В качестве контроля использовали ДМСО. Измеренное значение для случая, когда буфер (50 мМ Трис-HCl (pH 8,0), 1 мМ EDTA, 0,1 мг/мл BSA, 100 мМ NaCl) подвергали взаимодействию вместо раствора фермента, вычитали из каждого измеренного значения. На основании измеренного значения контроля, 100%, получали значение ИК$_{50}$ для испытываемого вещества. Например, значение ИК$_{50}$ для соединений Примеров 2, 151, 225, 228, 273, 324, 325 и 359 составило 0,14 нМ, 27 нМ, 0,37 нМ, 0,19 нМ, 0,65 нМ, 0,54 нМ, 2,5 нМ и 1,3 нМ соответственно.

Представленные выше результаты подтверждают, что, когда испытываемое вещество контактирует с гомогенатом ткани, которая экспрессирует FAAH или функциональную FAAH, и когда можно измерить зависимое от испытываемого вещества изменение активности FAAH, тогда его можно скринировать на вещество, ингибирующее активность FAAH, или, иными словами, на лекарственное средство для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, лекарственное средство для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или лекарственное средство для лечения боли.

Пример 439:

Скрининг для определения вещества, обладающего активностью ингибирования FAAH с использованием раковой клетки эпителия мочевого пузыря человека:

(1) Скрининг для определения вещества, обладающего активностью ингибирования FAAH:

Клетки 5678 раковой клетки эпителия мочевого пузыря человека (HTB-9; ATCC) высевали в 48-луночный культуральный планшет в количестве 1×10^5 клеток/лунка с использованием среды RPMI1640 (Invitrogen), содержащей 10% фетальную бычью сыворотку (HyClone). После инкубирования при температуре 37°C в течение, по меньшей мере, 12 часов, клетки промывали 400 мкл/лунка буфером (сбалансированный солевой раствор Хэнка, 20 мМ Hepes-NaOH (pH 7,4)). Испытываемое вещество, растворенное в ДМСО, добавляли к раствору субстрата (указанный выше буфер, содержащий 3 мкКи/мл радиомеченого анандамида (Анандамид [этаноламин 1-^{3}H]) и 10 мкМ анандамида) таким образом, чтобы получить концентрацию от 0,003 нМ до 30 нМ. В качестве контроля добавляли только ДМСО. К указанным выше клеткам добавляли 100 мкл/лунка раствора субстрата и инкубировали в CO_2 инкубаторе при температуре 37°C в течение 30 минут. Затем культуральный планшет с клетками переносили на лед и раствор субстрата удаляли отсосом; и 75 (мкл/лунка цитолитического раствора (указанный выше буфер, содержащий 0,5% Triton X-100, и добавляли 10 мкМ соединения, обладающего

активностью ингибирования FAAH, 3'-карбамоилбифенил-3-ил циклогексилкарбамата (URB597; Cayman chemical; Kathuria et al., Nature Med., Vol. 9, pp. 76-81, 2003)), с последующим перемешиванием. Полученный клеточный лизат из каждой лунки отдельно переносили в 1,5-мл пробирку для образца, в которую добавляли 150 мкл раствора 1:1 (по объему) хлороформ/метанол, и затем перемешивали с завихрением. Смесь центрифугировали (15000 об/мин, 2 минут), в результате чего разложившийся продукт, этаноламин (этаноламин 1-^{3}H) отделялся в верхний слой (водно/метанольный слой), а непрореагировавший радиомеченный анандамид был в нижнем слое (хлороформный слой). 25 мкл верхнего слоя переносили в 96-луночный стойкий к органическим растворителям белый микропланшет (PicoPlate-96; Perkin Elmer), добавляли 150 мкл Microscint-20 (Perkin Elmer) и смесь измеряли при помощи сцинтилляционного счетчика для микропланшетов (TopCountTM; Beckman). По сравнению с контролем, вещество, дающее пониженное значение, выбирали в качестве вещества, ингибирующего активность FAAH.

(2) Измерение значения ИК$_{50}$ для вещества, ингибирующего активность FAAH:

Испытываемое соединение, растворенное в ДМСО с получением концентрации 10 мМ, растворяли в растворе субстрата так, чтобы получить различные концентрации от 0,003 нМ до 30 мкМ. В соответствии со способом, указанным выше, соединение анализировали на его влияние на активность FAAH. В качестве отрицательного контроля использовали ДМСО. В качестве положительного контроля к раствору субстрата добавляли URB597 с получением концентрации 10 мкМ. На основании измеренного значения положительного контроля, 0%, и измеренного значения отрицательного контроля, 100%, получали значение ИК$_{50}$ для испытываемого вещества. Результаты испытания представлены в Таблице 64.

Представленные выше результаты подтверждают отличную ингибиторную активность типичных соединений по настоящему изобретению в отношении FAAH. Кроме того, данные показывают, что, когда испытываемое вещество контактирует с клеткой, которая экспрессирует FAAH или функциональную FAAH, и когда можно измерить зависимое от испытываемого вещества изменение активности FAAH, тогда его можно скринировать на вещество, ингибирующее активность FAAH, или, иными словами, на лекарственное средство для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, лекарственное средство для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или лекарственное средство для лечения боли.

Пример 440:

Скрининг для определения вещества, обладающего активностью ингибирования FAAH, с использованием гомогената ткани крысы, которой вводили испытываемое вещество:

(1) Введение крысе и приготовление гомогената ткани:

Испытываемое вещество, суспендированное в 0,5% растворе метилцеллюлозы (МС), перорально вводили двум 9-недельным самцам крыс Wistar (Japan SLC) при дозе от 1 до 3 мг/кг. В качестве контроля двум другим крысам вводили 0,5% раствор МС. Через 30 минут у каждой крысы брали кровь под эфирной анестезией через аорту. При этом голову каждой крысы отсекали и извлекали головной мозг.

3 мл собранной крови разбавляли таким же количеством водного физиологического раствора и осторожно помещали на 3 мл гемоцит-отделяющего агента (Nycoplep; AXIS-SHIELD) в пробирку для центрифугирования. Смесь центрифугировали (400 x g, 20 минут) для сбора слоя моноцитов. Полученные

моноциты промывали два раза физиологическим раствором, замораживали и хранили при температуре -20°C до их использования для измерений.

К собранному мозгу крыс добавляли буфер (50 мМ Трис-HCl (pH 8,0), 1 мМ EDTA) в пятикратном объеме в расчете на массу животного и смесь гомогенизировали с использованием гомогенизатора во льду с получением однородной суспензии. Затем, используя ультразвуковой генератор (UR-20P, (power dial 4) Tommy Seiko), смесь обрабатывали ультразвуком в течение 5 секунд. К указанным замороженным моноцитам добавляли 100 мкл охлажденного льдом буфера (50 мМ Трис-HCl (pH 8,0), 1 мМ EDTA) и, используя ультразвуковой генератор (UR-20P, (power dial 4) Tommy Seiko), смесь обрабатывали ультразвуком в течение 5 секунд. Концентрацию белка в каждом гомогенате головного мозга и моноцитов измеряли в соответствии со способом окрашивания-связывания (protein assay CBB solution, Nacalai Tesque). Используя буфер (50 мМ Трис-HCl (pH 8,0), 1 мМ EDTA, 0,1 мг/мл BSA, 100 мМ NaCl), гомогенаты головного мозга и моноцитов разбавляли так, чтобы концентрация белка была 80 мкг/мл и 400 мкг/мл, с получением, таким образом, ферментных растворов.

(2) Измерение активности FAAH:

50 мкл ферментного раствора подвергали взаимодействию с 50 мкл раствора субстрата (2 мкКи/мл радиомеченого анандамида (Анандамид [этаноламин 1-^{3}H] (American Radiolabeled Chemical)), добавляли 8 мкМ анандамида (Funakoshi), 50 мМ Трис-HCl (pH 8,0), 1 мМ EDTA) при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли 200 мкл раствора 1:1 (по объему) хлороформа и метанола и затем перемешивали с завихрением. Смесь центрифугировали (12000 x g, 2 минут), в результате чего разложившийся продукт этаноламина (этаноламин 1-^{3}H) отделялся в верхний слой (водно/метанольный слой), а непрореагировавший радиомечнный анандамид (Анандамид [этаноламин 1-^{3}H]) был в нижнем слое (хлороформный слой). 25 мкл верхнего слоя переносили в 96-луночный стойкий к органическим растворителям белый микропланшет (PicoPlate-96; Perkin Elmer), добавляли 150 мкл Microscinti-20 (Perkin Elmer) и смесь измеряли при помощи сцинтилляционного счетчика для микропланшетов (TopCount^{TM}; Beckman).

На основании активности FAAH в контроле, не содержащем испытываемое вещество гомогенате головного мозга или моноцитов крысы, 100%, и на основании активности FAAH в не содержащем тканевый гомогенат буфере (50 мМ Трис-HCl (pH 8,0), 1 мМ EDTA, 0,1 мг/мл BSA, 100 мМ NaCl), 0%, получали относительное значение (%) активности FAAH в тканевом гомогенате крысы, которой вводили испытываемое вещество. Вещество, которое снижало относительную величину активности FAAH, было выбрано в качестве вещества, ингибирующего активность FAAH.

Представленные выше результаты подтверждают, что, когда испытываемое вещество вводят испытываемому животому и когда можно измерить зависимое от испытываемого вещества изменение активности FAAH в гомогенате ткани животного, тогда его можно скринировать на вещество, ингибирующее активность FAAH, или, иными словами, на лекарственное средство для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, лекарственное средство для лечения повышенной активности мочевого пузыря и/или лекарственное средство для лечения боли.

Пример 441:

Эффект соединения на циклофосфамид (CPA)-индуцируемое частое мочеиспускание у крыс:

Соединения испытывали на их действие по облегчению раздражения мочевого

пузыря, используя патологические модели. Известно, что системное введение циклофосфамида (CPA) преобразовывает соединение в его метаболит, акролеин, и, когда он присутствует в моче, он повреждает слизистую мочевого пузыря. У крыс введение CPA вызывает боль в мочевом пузыре или частое мочеиспускание, сопровождаемое геморрагическим циститом, и поэтому, используя таких крыс, можно оценить активность лекарственного средства в отношении этих симптомов. В данном эксперименте использовали 9-недельных самок крыс Wistar (Charles River). Крысам внутрибрюшинно вводили CPA (100 мг/кг) и через 2 дня крыс испытывали. Крысам вводили перорально (п.о.) испытываемое соединение; и через 15 минут перорально вводили принудительным образом дистиллированную воду (30 мл/кг). Крыс помещали в метаболическую клетку и постоянно измеряли количество мочи в течение 1 часа. Общее количество мочи делили на общее количество мочеиспусканий и, таким образом, рассчитывали эффективную емкость мочевого пузыря. В результате, в группе, которой вводили растворитель, 0,5% раствор метилцеллюлозы (MC), эффективная емкость мочевого пузыря уменьшалась, и крысы демонстрировали частое мочеиспускание. При пероральном введении эффективная доза соединений Примеров 2, 218 и 261 составила 3 мг/кг; а эффективная доза соединений Примеров 225, 228, 273, 313, 324, 325 и 359 составила 1 мг/кг. Эти соединения увеличивали уменьшенную эффективную емкость мочевого пузыря и облегчали состояние частого мочеиспускания.

Пример 442:

Эффект соединений против аллодинии у крыс с лигированным спинным нервом L5/L6 (модель невропатической боли):

5-6-недельных самцов крыс SD подвергали операции по лигированию левосторонних L5 и L6 спинных нервов с использованием шелковых нитей. Для оценки аналгетического эффекта испытываемого вещества использовали испытании иглой von Frey. Вкратце, заднюю лапу животного кололи иглой, в результате минимальную силу иглы, вызывающую отдергивание лапы, принимали за пороговое значение ответа (log gram) на механическую стимуляцию. В предварительном испытании было подтверждено, что порог ответа оперированной лапы животного заметно снижался в течение 7-14 дней после операции (при аллодинии), и эффект испытываемое соединение против аллодинии оценивали в любой день от 7 до 14 после операции. В день перед испытанием измеряли пороговое значение ответа перед введением испытываемого соединения. Испытываемых животных делили на группы таким образом, чтобы средняя разница и отклонение порогового значения до введения испытываемого соединения в группах были небольшими. В оценочном испытании испытываемых соединений измеряли пороговое значение ответа после введения испытываемых соединений. Испытываемое соединение перорально вводили за 60 минут до измерения порогового значения ответа. На основании порогового значения ответа оперированных и неоперированных лап в группе, которой вводили растворитель, 0% и 100% соответственно, рассчитывали активность испытываемого соединения на его эффект против аллодинии. В результате, при пероральном введении при дозе 10 мг/кг соединения Примера 126 это соединение показало активность против аллодинии 74%.

Таблица 1

№ Ссылочного примера	Структурная формула	MS m/z $(M+H)^+$

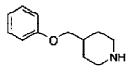
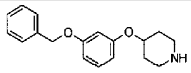
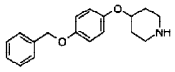
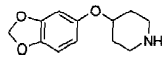
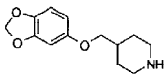
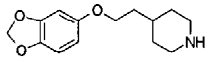
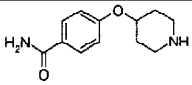
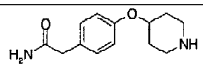
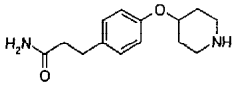
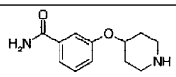
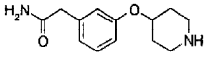
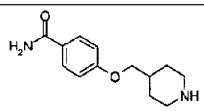
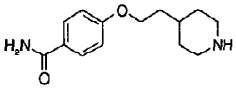
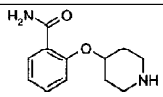
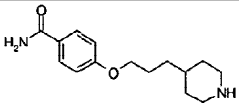
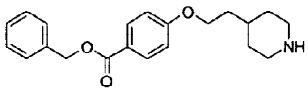
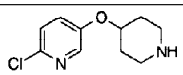
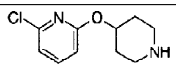
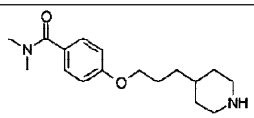
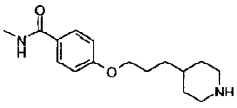
1		192:FAB
2		284:FAB
3		284:FAB
4		222:ESI
5		236:ESI
6		250:ESI
7		221:FAB
8		235:FAB
9		249:FAB
10		221:FAB
11		235:FAB

Таблица 2

№ Ссылочного примера	Структурная формула	MS m/z $(M+H)^+$
12		235:FAB
13		249:FAB
14		221:FAB
15		263:FAB
16		340:ESI
17		213:FAB
18		213:FAB
19		291:FAB
20		277:FAB

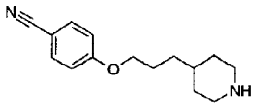
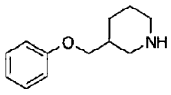
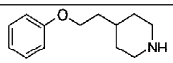
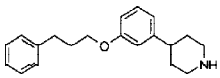
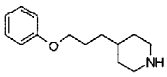
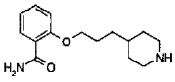
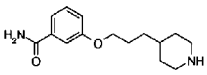
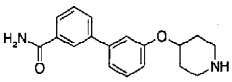
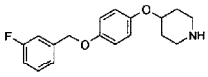
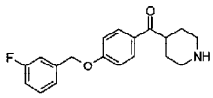
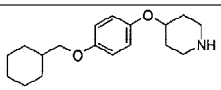
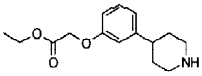
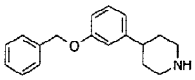
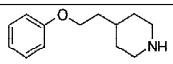
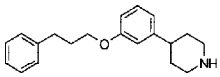
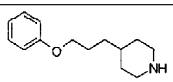
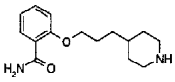
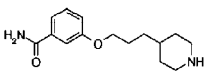
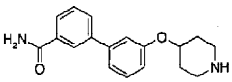
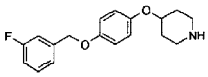
21		245:FAB
22		192:FAB

Таблица 3

№ Ссылочного примера	Структурная формула	MS m/z $(M+H)^+$
23		206:FAB
24		296:ESI
25		220:FAB
26		263:FAB
27		263:FAB
28		297:FAB
29		302:FAB
30		314:FAB
31		290:FAB
32		264:ESI
33		268:ESI
23		206:FAB
24		296:ESI
25		220:FAB
26		263:FAB
27		263:FAB
28		297:FAB
29		302:FAB

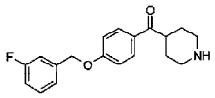
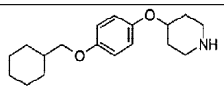
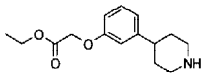
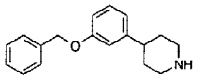
30		314:FAB
31		290:FAB
32		264:ESI
33		268:ESI

Таблица 4

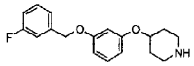
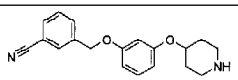
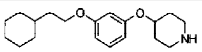
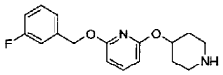
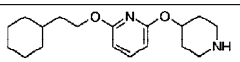
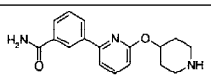
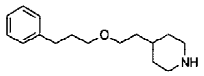
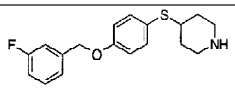
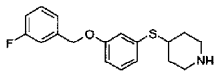
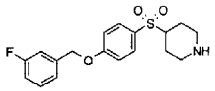
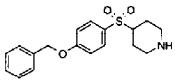
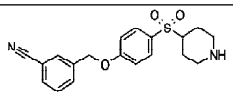
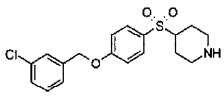
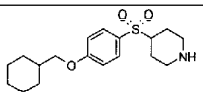
№ Ссылочного примера	Структурная формула	MS m/z $(M+H)^+$
34		302:FAB
35		309:FAB
36		304:FAB
37		303:FAB
38		305:FAB
39		298:FAB
40		248:ESI
41		318:FAB
42		318:FAB
43		350:FAB
44		332:FAB

Таблица 5

№ Ссылочного примера	Структурная формула	MS m/z $(M+H)^+$
45		357:FAB
46		366:FAB
47		338:FAB

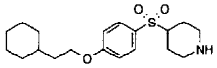
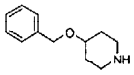
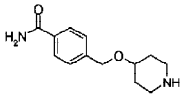
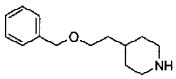
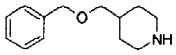
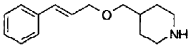
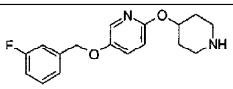
48		352:FAB
49		192:ESI
50		235:FAB
51		220:ESI
52		206:ESI
53		232:ESI
54		303:FAB

Таблица 6

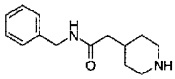
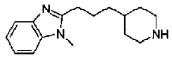
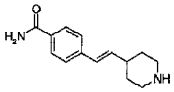
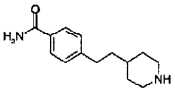
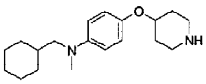
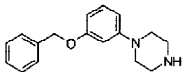
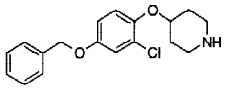
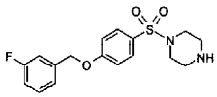
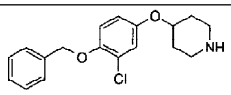
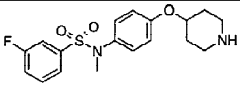
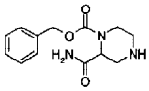
№ Ссылочного примера	Структурная формула	MS m/z $(M+H)^+$
55		233:ESI
56		232:ESI
57		258:FAB
58		233:FAB
59		303:FAB
60		269:FAB
61		318:FAB
62		351:ESI
63		318:FAB
64		365:FAB
65		264:FAB

Таблица 7

№ Ссылочного примера	Структурная формула	MS m/z $(M+H)^+$

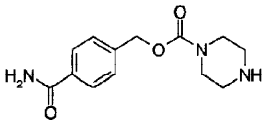
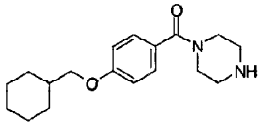
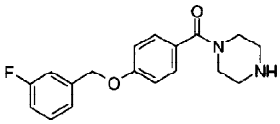
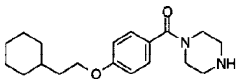
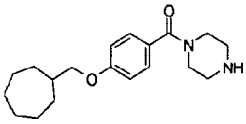
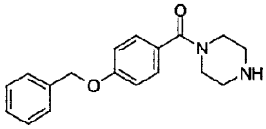
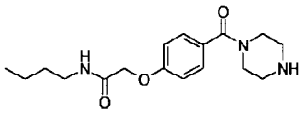
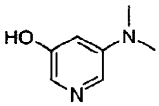
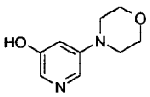
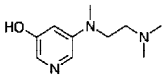
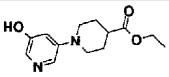
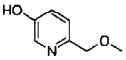
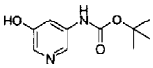
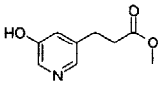
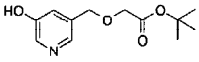
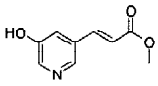
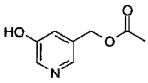
66		264:FAB
67		303:FAB
68		315:FAB
69		317:FAB
70		317:FAB
71		297:FAB
72		320:FAB
73		139:ESI
74		181:ESI

Таблица 8

№ Ссылочного примера	Структурная формула	MS m/z $(M+H)^+$
75		196:ESI
76		251:ESI
77		140:ESI
78		209:ESI
79		182:ESI
80		240:ESI
81		180:ESI
82		186:ESI

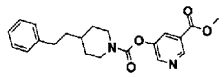
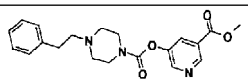
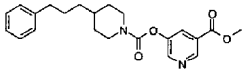
83		369:ESI
84		370:FAB
85		383:ESI

Таблица 9

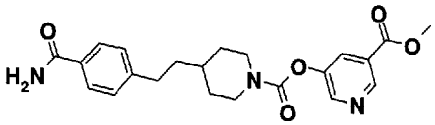
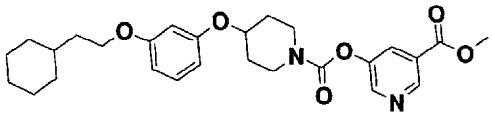
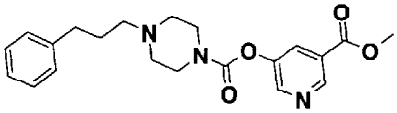
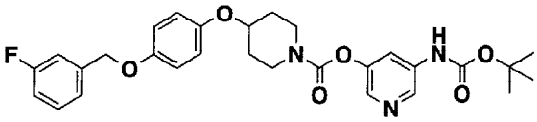
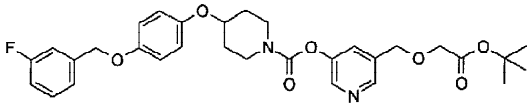
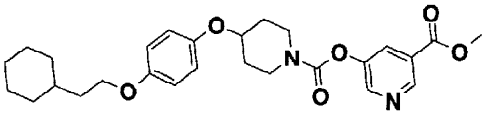
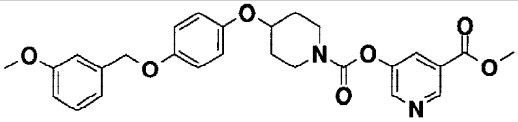
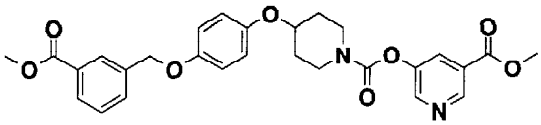
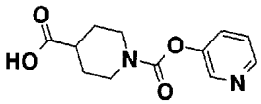
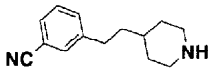
№ Ссылочного примера	Структурная формула	MS m/z $(M+H)^+$
86		412:FAB
87		483:FAB
88		384:FAB
89		538:ESI
90		567:ESI
91		483:ESI
92		493:ESI
93		522:ESI
94		251:ESI

Таблица 10

№ Ссылочного примера	Структурная формула	MS m/z $(M+H)^+$ или $(M-H)^-$ или $(M)^+$ FAB или ESI или EI
95		215 $(M+H)^+$ FAB

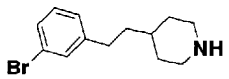
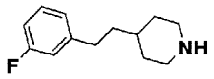
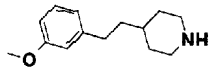
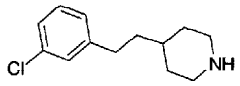
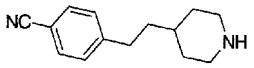
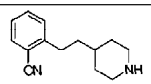
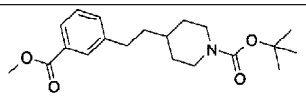
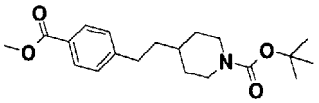
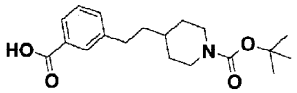
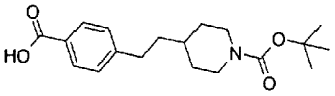
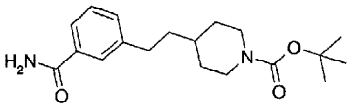
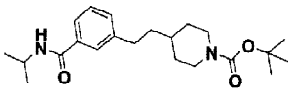
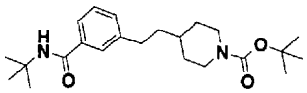
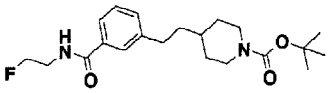
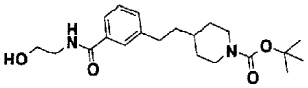
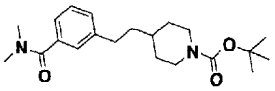
96		268, 270 $(M+H)^+$ FAB
97		208 $(M+H)^+$ FAB
98		220 $(M+H)^+$ FAB
99		224 $(M+H)^+$ FAB
100		215 $(M+H)^+$ FAB
101		215 $(M+H)^+$ FAB
102		348 $(M+H)^+$ FAB
103		348 $(M+H)^+$ ESI
104		332 $(M-H)^-$ ESI
105		332 $(M-H)^-$ ESI
106		333 $(M+H)^+$ ESI

Таблица 11

№ Ссылочного примера	Структурная формула	MS m/z $(M+H)^+$ или $(M-H)^-$ или $(M)^+$ FAB или ESI или EI
107		375 $(M+H)^+$ ESI
108		389 $(M+H)^+$ ESI
109		377 $(M-H)^-$ API
110		375 $(M-H)^-$ API
111		361 $(M+H)^+$ ESI

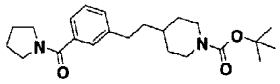
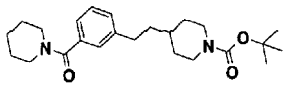
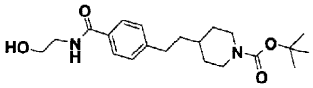
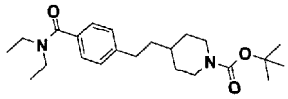
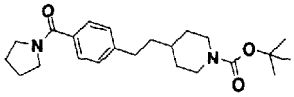
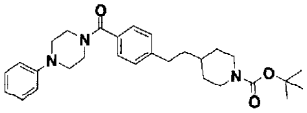
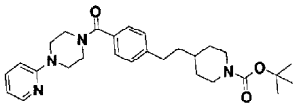
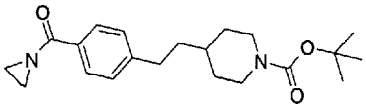
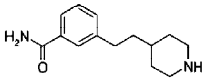
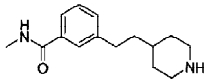
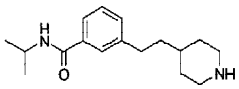
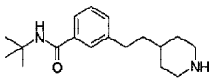
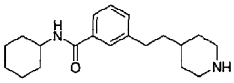
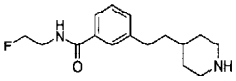
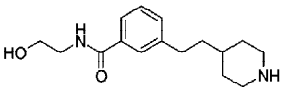
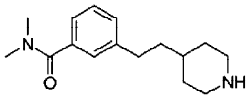
112		387 $(M+H)^+$ FAB
113		401 $(M+H)^+$ FAB
114		377 $(M+H)^+$ ESI
115		389 $(M+H)^+$ ESI
116		387 $(M+H)^+$ ESI
117		478 $(M+H)^+$ ESI
118		479 $(M+H)^+$ FAB

Таблица 12

№ Ссылочного примера	Структурная формула	MS m/z $(M+H)^+$ или $(M-H)^-$ или $(M)^+$ FAB или ESI или EI
119		359 $(M+H)^+$ ESI
120		233 $(M+H)^+$ FAB
121		247 $(M+H)^+$ FAB
122		275 $(M+H)^+$ ESI
123		289 $(M+H)^+$ ESI
124		315 $(M+H)^+$ FAB
125		279 $(M+H)^+$ ESI
126		277 $(M+H)^+$ ESI
127		261 $(M+H)^+$ FAB

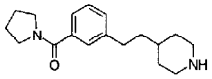
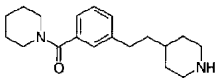
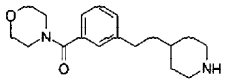
128		287 $(M+H)^+$ ESI
129		301 $(M+H)^+$ ESI
130		303 $(M+H)^+$ ESI

Таблица 13

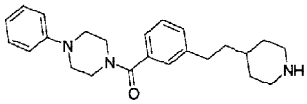
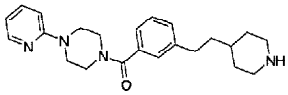
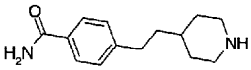
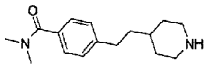
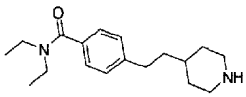
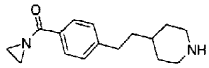
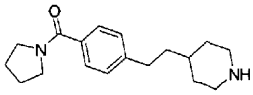
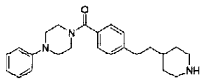
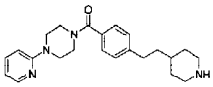
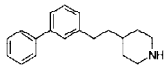
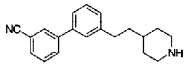
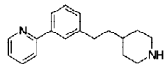
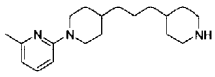
№ Ссылочного примера	Структурная формула	MS m/z $(M+H)^+$ или $(M-H)^-$ или $(M)^+$ FAB или ESI или EI
131		378 $(M+H)^+$ ESI
132		379 $(M+H)^+$ ESI
133		233 $(M+H)^+$ ESI
134		260 $(M)^+$ ESI
135		288 $(M+H)^+$ ESI
136		259 $(M+H)^+$ ESI
137		286 $(M+H)^+$ ESI
138		378 $(M+H)^+$ ESI
139		379 $(M+H)^+$ ESI
140		266 $(M+H)^+$ FAB
141		291 $(M+H)^+$ FAB
142		267 $(M+H)^+$ FAB
143		302 $(M+H)^+$ FAB

Таблица 14

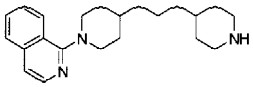
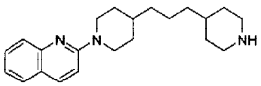
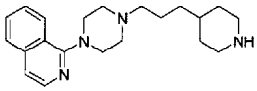
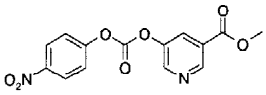
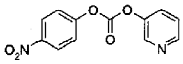
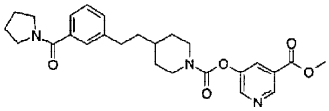
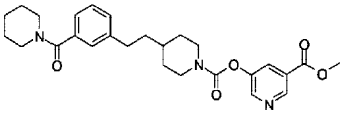
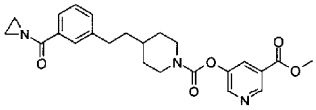
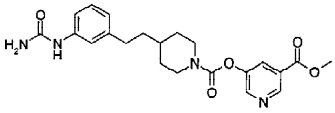
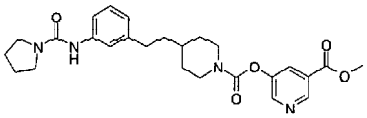
№ Ссылочного примера	Структурная формула	MS m/z $(M+H)^+$ или $(M-H)^-$ или $(M)^+$ FAB или ESI или EI
144		338 $(M+H)^+$ ESI
145		338 $(M+H)^+$ FAB
146		339 $(M+H)^+$ ESI
147		341 $(M+Na)^+$ ESI
148		261 $(M+H)^+$ ESI
149		466 $(M+H)^+$ FAB
150		480 $(M+H)^+$ ESI
151		438 $(M+H)^+$ ESI
152		427 $(M+H)^+$ ESI
153		481 $(M+H)^+$ FAB

Таблица 15

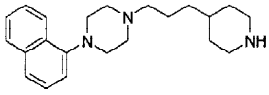
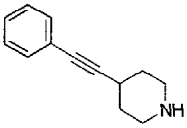
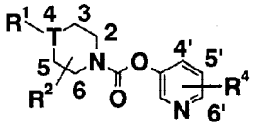
№ Ссылочного примера	Структурная формула	MS m/z $(M+H)^+$ или $(M-H)^-$ или $(M)^+$ FAB или ESI или EI
154		338 $(M+H)^+$ ESI
155		186 $(M+H)^+$ ESI

Таблица 16



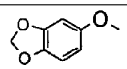
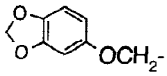
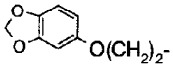
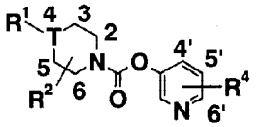
№ примера	T	R^1	R^2	R^4	Соль
001	CH	H	H	H	оксалат
002	CH	4-(3-FPhCH_2O)PhO	H	H	свободный
003	CH	4-(3-FPhCH_2O)PhCO	H	H	свободный
004	N	4-(3-FPhCH_2O)PhCO	H	H	оксалат
005	N	4-cHexCH_2OPhCO	H	H	свободный
006	N	4-cHex$(CH_2)_2$OPhCO	H	H	свободный
007	N	4-cHepCH_2OPhCO	H	H	свободный
008	N	4-PhCH_2OPhCO	H	H	свободный
009	CH	4-cHexCH_2OPhO	H	H	свободный
010	CH	PhCH_2	H	H	оксалат
011	CH	3-PhCH_2OPhO	H	H	свободный
012	CH	4-PhCH_2OPhO	H	H	свободный
013	CH	4-(3-FPhCH_2O)PhO	H	6'-Me	HCl
014	CH	PhCO	H	H	свободный
015	CH	4-FPh	H	H	свободный
016	CH	PhCONH	H	H	свободный
017	N	$Ph(CH_2)_2$	H	H	свободный
018	CH		H	H	HCl
019	CH		H	H	свободный
020	CH		H	H	HCl
021	CH	PhO	H	H	HCl
023	N	Ph	H	H	свободный
024	CH	4-H_2NCOPhO	H	H	свободный

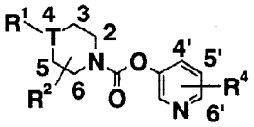
Таблица 17



№ примера	T	R^1	R^2	R^4	Соль
025	CH	4-H_2NCOCH_2PhO	H	H	свободный
026	CH	4-H_2NCO$(CH_2)_2$PhO	H	H	свободный
027	CH	3-H_2NCOPhO	H	H	оксалат
028	CH	3-H_2NCOCH_2PhO	H	H	оксалат
029	CH	4-(3-FPhCH_2O)PhO	H	5'-COOMe	свободный
030	CH	4-(3-FPhCH_2O)PhO	H	5'-NMe_2	HCl
031	CH	4-cHexCH_2N(Me)PhO	H	H	2HCl
033	N	$Ph(CH_2)_5$	H	H	2HCl
034	N	4-PhCH_2OPh	H	H	свободный
035	CH	$Ph(CH_2)_2$	H	H	HCl
036	CH	PhCH_2O	H	H	HCl
037	C	Ph	4-HO	H	HCl
039	C	Ph	4-Ac	H	свободный
040	CH	Ph	H	H	HCl

041	CH	4-$H_2NCOPhOCH_2$	H	H	свободный
042	CH	4-(3-$FPhCH_2O$)PhO	H	5'-Cl	свободный
043	CH	4-$H_2NCOPhO(CH_2)_2$	H	H	свободный
044	CH	4-(3-$FPhCH_2O$)PhO	H	5'-Br	свободный
045	CH	4-(3-$FPhCH_2O$)PhO	H	5'-Mo4	HCl
046	CH	4-$H_2NCOPhCH_2O$	H	H	свободный
047	CH	$PhCH_2NHCO$	H	H	свободный
048	N	3-$PhCH_2OPh$	H	H	2HCl
049	N	$Ph(CH_2)_4$	H	H	свободный
050	N	tBuOCO	H	H	свободный
051	CH	2-Cl-4-$PhCH_2OPhO$	H	H	HCl
052	CH	$PhCH_2$	H	6'-Me	HCl
053	CH	$PhCH_2O(CH_2)_2$	H	H	HCl
054	CH	$PhCH_2$	H	5'-Br	свободный
055	CH	$PhCH_2$	H	6'-CH_2OMe	свободный
056	CH	4-(3-$FPhCH_2O$)PhO	H	5'-N(Me)$(CH_2)_2NMe_2$	2HCl
057	CH	2-$H_2NCOPhO$	H	H	оксалат
058	N	4-(3-$FPhCH_2O$)$PhSO_2$	H	H	свободный
059	CH	Ph_2 (HO)C	H	H	HCl
060	CH	3-HOPh	H	H	свободный
061	CH	4-(3-$FPhCH_2O$)PhO	H	5'-$(CH_2)_2COOMe$	свободный
062	N	$Ph(CH_2)_2OCO$	H	H	свободный
063	CH	4-$H_2NCOPh(CH_2)_2$	H	H	свободный
064	CH	$PhCH_2NHCOCH_2$	H	H	HCl

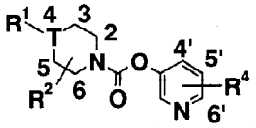
Таблица 18



№ примера	T	R^1	R^2	R^4	Соль
066	CH	1-MeBenzIM2$(CH_2)_3$	H	H	свободный
067	C	Ph	4-NC	H	HCl
068	CH	2-oxoBenzIM 1	H	H	свободный
069	CH	4-$H_2NCOPhO(CH_2)_3$	H	H	свободный
070	CH	3-Cl-4-$PhCH_2OPhO$	H	H	оксалат
071	CH	4-[3-$FPhSO_2N$(Me)]PhO	H	H	HCl
072	N	$PhCH_2OCO$	3-H_2NCO	H	HCl
073	CH	4-(3-$FPhCH_2O$)PhO	H	5'-(4-EtOCOPIPE1)-	оксалат
074	C	$PhCH_2$	4-HO	H	HCl
075	N	4-$BuNHCOCH_2OPhCO$	H	H	п-тол.
076	CH	4-(3-$FPhCH_2O$)PhS	H	H	п-тол.
077	CH	3-$EtOCOCH_2OPh$	H	H	оксалат
078	CH	3-$PhCH_2OPh$	H	H	оксалат
079	CH	4-$PhCH_2OCOPhO(CH_2)_2$	H	H	свободный
080	CH	4-(3-$FPhCH_2O$)$PhSO_2$	H	H	свободный
081	CH	$PhCH_2OCH_2$	H	H	оксалат
082	CH	4-$PhCH_2OPhO$	H	5'-COOMe	свободный
083	CH	3-(3-H_2NCOPh)PhO	H	H	HCl
084	N	$Ph(CH_2)_2$	3-oxo	H	свободный
085	N	$Ph(CH_2)_2$	H	5'-Cl	свободный

086	N	$Ph(CH_2)_2$	H	5'-COOMe	свободный
087	CH	6-ClPy3O	H	H	свободный
088	CH	$4\text{-}PhCH_2OPhSO_2$	H	H	свободный
089	CH	$4\text{-}(3\text{-}NCPhCH_2O)PhSO_2$	H	H	свободный
090	CH	$4\text{-}cHexCH_2OPhSO_2$	H	H	свободный
091	CH	$4\text{-}cHex(CH_2)_2OPhSO_2$	H	H	свободный
092	CH	6-ClPy2O	H	H	HCl
093	CH	$6\text{-}(3\text{-}FPhCH_2O)Py2O$	H	H	оксалат
094	CH	$6\text{-}(3\text{-}H_2NCOPh)Py2O$	H	H	свободный
095	CH	$4\text{-}(3\text{-}ClPhCH_2O)PhSO_2$	H	H	свободный
096	N	$4\text{-}H_2NCOPhCH_2OCO$	H	H	свободный
097	CH	$4\text{-}(3\text{-}FPhCH_2O)PhO$	H	5'-Me	свободный
098	CH	$4\text{-}Me_2NCOPhO(CH_2)_3$	H	H	п-тол.
099	CH	$4\text{-}MeNHCOPhO(CH_2)_3$	H	H	свободный
100	CH	$4\text{-}(3\text{-}FPhCH_2O)PhO$	H	$5'\text{-}CH_2OAc$	оксалат
101	CH	$3\text{-}(3\text{-}FPhCH_2O)PhS$	H	H	п-тол.

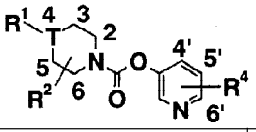
Таблица 19



№ примера	T	R^1	R^2	R^4	Соль
102	CH	$6\text{-}[cHex(CH_2)_2O]Py2O$	H	H	оксалат
103	CH	$5\text{-}(3\text{-}FPhCH_2O)Py2O$	H	H	оксалат
105	CH	$3\text{-}(3\text{-}FPhCH_2O)PhSO_2$	H	H	свободный
106	CH	$4\text{-}NCPhO(CH_2)_3$	H	5'-COOMe	свободный
107	CH	H	$3\text{-}PhOCH_2$	H	п-тол.
108	CH	$4\text{-}NCPhO(CH_2)_3$	H	H	свободный
109	CH	HO	H	H	свободный
110	CH	$PhOCH_2$	H	H	свободный
111	CH	$PhO(CH_2)_2$	H	H	п-тол.
112	CH	$Ph(CH_2)_3O(CH_2)_2$	H	H	оксалат
113	CH	$3\text{-}Ph(CH_2)_3OPh$	H	H	оксалат
114	CH	$PhO(CH_2)_3$	H	H	свободный
115	CH	$2\text{-}H_2NCOPhO(CH_2)_3$	H	H	свободный
116	CH	$3\text{-}H_2NCOPhO(CH_2)_3$	H	H	п-тол.
118	CH	$4\text{-}(3\text{-}FPhCH_2O)PhO$	H	5'-F	HCl
119	N	$4\text{-}cOctCH_2OPhCO$	H	H	свободный
120	N	$4\text{-}[3\text{-}FPhCH_2N(Me)]PhCO$	H	H	свободный
121	N	$4\text{-}cHexCH_2N(Me)PhCO$	H	H	свободный
122	N	$3\text{-}cHexCH_2OPhCO$	H	H	HCl
123	N	$3\text{-}cHexCH_2N(Me)PhCO$	H	H	HBr
124	N	$Ph(CH_2)_2CO$	H	H	п-тол.
125	N	PhCO	H	H	свободный
127	N	$PhOCH_2CO$	H	H	п-тол.
128	N	$PhCH_2CO$	H	H	п-тол.
129	N	$PhNHCH_2CO$	H	H	свободный
130	N	$Ph(CH_2)_3CO$	H	H	п-тол.
132	N	$PhCONHCH_2CO$	H	H	оксалат
133	N	$PhN(Me)CH_2CO$	H	H	2оксалат
134	N	4-HepOPhCO	H	H	п-тол.

135	N	4-(3-NCPhCH$_2$O)PhCO	2-Me	H	HCl
136	N	4-(3-NCPhCH$_2$O)PhCO	3-Me	H	свободный
137	N	6-(3-ClPhCH$_2$O)Py3CO	H	H	оксалат
138	N	3-(3-ClPhCH$_2$O)PhCO	H	H	HCl
139	N	4-H$_2$NCOPhOCH$_2$CO	H	H	свободный
140	N	2-H$_2$NCOPhOCH$_2$CO	H	H	свободный
141	N	3-H$_2$NCOPhOCH$_2$CO	H	H	свободный
142	N	PhSO$_2$	H	H	свободный

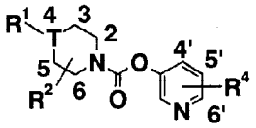
Таблица 20



№ примера	T	R^1	R^2	R^4	Соль
143	N	PhCH$_2$SO$_2$	H	H	свободный
144	N	PhCH$_2$O-CO	H	H	п-тол.
145	N	Py3O-CO	H	H	свободный
146	N	PhCH$_2$NHCO	H	H	свободный
147	N	4-(3-ClPhCH$_2$O)PhCO	H	H	свободный
148	N	4-(3-MePhCH$_2$O)PhCO	H	H	оксалат
149	N	4-(3-F$_3$CPhCH$_2$O)PhCO	H	H	свободный
150	N	4-(3-MeOPhCH$_2$O)PhCO	H	H	оксалат
151	N	4-(3-NCPhCH$_2$O)PhCO	H	H	свободный
152	N	4-(3,5-	H	H	свободный
		diFPhCH$_2$O)PhCO			
153	N	4-(3-F$_3$COPhCH$_2$O)PhCO	H	H	свободный
154	N	4-(3-O$_2$NPhCH$_2$O)PhCO	H	H	свободный
155	N	4-(4-FPhCH$_2$O)PhCO	H	H	свободный
156	N	4-(2-FPhCH$_2$O)PhCO	H	H	свободный
157	N	4-Py2CH$_2$OPhCO	H	H	свободный
158	N	4-(1-MeAzep3O)PhCO	H	H	свободный
159	N	4-(3-BrPhCH$_2$O)PhCO	H	H	свободный
160	N	4-[3-ClPh(CH$_2$)$_2$O]PhCO	H	H	свободный
161	N	4-(4-NCPhCH$_2$O)PhCO	H	H	свободный
162	N	4-(3-IPhCH$_2$O)PhCO	H	H	свободный
163	N	4-(3-Me$_2$NPhCH$_2$O)PhCO	H	H	свободный
164	N	2-Cl-4-(3-NCPhCH$_2$O)PhCO	H	H	свободный
165	N	3-Cl-4-(3-NCPhCH$_2$O)PhCO	H	H	свободный
166	N	4-(3-NCPhCH$_2$O)-3-MeO-PhCO	H	H	HCl
167	N	4-(3-MeOCOPhCH$_2$O)PhCO	H	H	свободный
168	CH	cHexCH$_2$NHCO	H	H	свободный
169	CH	MeOCO(CH$_2$)$_3$	H	H	оксалат
170	CH	H$_2$NCO(CH$_2$)$_3$	H	H	оксалат
171	CH	PhCH$_2$N(Me)CO	H	H	свободный
172	CH	Py3CH$_2$NHCO	H	H	свободный
173	CH	PhNHCO	H	H	свободный
174	CH	Ph(CH$_2$)$_2$NHCO	H	H	свободный
175	CH	Ph(CH$_2$)$_4$NHCO	H	H	свободный
176	CH	4-OctPhNHCO	H	H	свободный
177	CH	4-H$_2$NCOPhNHCO(CH$_2$)$_3$	H	H	свободный
178	CH	3-H$_2$NCOPhNHCO(CH$_2$)$_3$	H	H	свободный

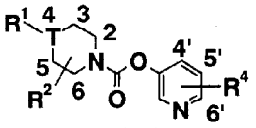
179	CH	3-H_2NCOCH_2OPh	H	H	HCl

Таблица 21



№ примера	T	R^1	R^2	R^4	Соль
180	CH	3-(4-$H_2NCOPIPE1COCH_2O$)Ph	H	H	HCl
181	CH	2-$H_2NCOPhNHCO(CH_2)_3$	H	H	фум.
182	CH	4-BuPhNHCO	H	H	свободный
183	CH	4-BuOPhNHCO	H	H	свободный
184	CH	4-HexOPh$(CH_2)_2$NHCO	H	H	свободный
185	CH	4-Ph$(CH_2)_4$OPh$(CH_2)_2$NHCO	H	H	свободный
186	CH	4-cPen$(CH_2)_3$OPh$(CH_2)_2$NHCO	H	H	свободный
187	CH	4-HexPhNHCO	H	H	свободный
188	CH	4-[4-MeOCOPh$(CH_2)_2$]PhNHCO	H	H	свободный
189	CH	4-HO$(CH_2)_2$PhNHCO	H	H	свободный
190	CH	4-PhCH_2OPhNHCO	H	H	свободный
191	CH	2-$H_2NCO(CH_2)_2$PhNHCO	H	H	свободный
192	CH	4-Ph-1,3-Thiaz2NHCO	H	H	свободный
193	N	PhCH_2OCO	3-COOH	H	свободный
194	CH	4-HOOCPhO$(CH_2)_2$	H	H	свободный
195	CH	3-HOOCCH_2OPh	H	H	свободный
196	CH	1-MeBenzIM2	H	H	свободный
197	CH	Ph$(CH_2)_5$CONH	H	H	свободный
198	CH	3-HOPhO	H	H	свободный
199	CH	4-HOPhO	H	H	свободный
200	CH	3-c$HexCH_2$OPhO	H	H	HCl
201	CH	3-cHex$(CH_2)_2$OPhO	H	H	HCl
202	CH	3-(3-FPhCH_2O)PhO	H	H	HCl
203	CH	3-(2-FPhCH_2O)PhO	H	H	HCl
204	CH	3-(4-FPhCH_2O)PhO	H	H	HCl
205	CH	3-(3-NCPhCH_2O)PhO	H	H	оксалат
206	CH	4-(3-ClPhCH_2O)PhO	H	H	HCl
207	CH	4-cHex$(CH_2)_2$OPhO	H	H	HCl
208	CH	4-(2-FPhCH_2O)PhO	H	H	HCl
209	CH	4-(4-FPhCH_2O)PhO	H	H	HCl
210	CH	4-(3-NCPhCH_2O)PhO	H	H	оксалат
211	CH	4-(3-MeOCOPhCH_2O)PhO	H	H	свободный
212	CH	4-(3-$H_2NCOPhCH_2O$)PhO	H	H	свободный
213	CH	4-cHex$(CH_2)_3$OPhO	H	5'-COOMe	свободный

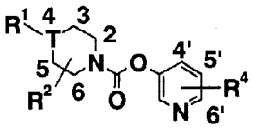
Таблица 22



№ примера	T	R^1	R^2	R^4	Соль
214	CH	4-PIPE1$(CH_2)_2$OPhO	H	5'-COOMe	HCl
215	CH	4-(3-NCPhCH_2O)PhO	H	5'-COOMe	оксалат
216	CH	4-c$HexCH_2$OPhO	H	5'-COOMe	свободный

217	CH	4-HOPhO	H	5'-COOH	свободный
218	CH	4-(3-FPhCH_2O)PhO	H	5'-COOH	свободный
219	CH	PhCH_2	H	5'-COOH	свободный
220	CH	Ph	H	5'-COOH	свободный
221	CH	4-PhCH_2OPhO	H	5'-COOH	свободный
223	CH	PhCO	H	5'-COOH	свободный
224	CH	PhCH_2O	H	5'-COOH	свободный
225	CH	Ph$(CH_2)_2$	H	5'-COOH	свободный
226	CH	4-PIPERI1$(CH_2)_2$OPhO	H	5'-COOH	свободный
227	CH	4-NCPhO$(CH_2)_3$	H	5'-COOH	свободный
228	CH	4-cHex$(CH_2)_2$OPhO	H	5'-COOH	свободный
229	CH	4-cHex$(CH_2)_3$OPhO	H	5'-COOH	свободный
230	CH	4-(3-NCPhCH_2O)PhO	H	5'-COOH	свободный
231	N	Ph$(CH_2)_2$	H	5'-COOH	2HCl
232	CH	PhCH_2OCH_2	H	5'-COOH	свободный
233	CH	4-(3-MeOPhCH_2O)PhO	H	5'-COOH	свободный
234	CH	3-(3-FPhCH_2O)PhO	H	5'-COOH	свободный
235	CH	3-(3-NCPhCH_2O)PhO	H	5'-COOH	свободный
236	CH	4-(3-MeOCOPhCH_2O)PhO	H	5'-COOH	свободный
237	CH	4-cHexCH_2OPhO	H	5'-COOH	свободный
238	CH	Ph$(CH_2)_3$	H	5'-COOH	свободный
239	CH	PhO$(CH_2)_3$	H	5'-COOH	свободный
240	CH	PhO$(CH_2)_2$	H	5'-COOH	свободный
241	CH	4-H_2NCOPh$(CH_2)_2$	H	5'-COOH	свободный
242	CH	3-cHex$(CH_2)_2$OPhO	H	5'-COOH	свободный
243	N	Ph$(CH_2)_3$	H	5'-COONa	свободный
244	CH	4-(3-FPhCH_2O)PhO	H	5'-CONHCH_2COOH	свободный
245	CH	4-(3-FPhCH_2O)PhO	H	5'-$CONH_2$	свободный
246	CH	4-PhCH_2OPhO	H	5'-$CONH_2$	свободный
247	CH	PhCH_2	H	5'-CONH$CH_2$$CONH_2$	HCl
248	CH	PhCH_2	H	5'-(4-H_2NCOPIPERI1CO)-	HCl

Таблица 23



№ примера	T	R^1	R^2	R^4	Соль
249	CH	4-(3-FPhCH_2O)PhO	H	5'-CONH$CH_2$$CONH_2$	HCl
250	CH	4-(3-FPhCH_2O)PhO	H	5'-Mo4$(CH_2)_2$NHCO-	оксалат
251	CH	4-(3-FPhCH_2O)PhO	H	5'-CONH$(CH_2)_2$OMe	оксалат
252	CH	4-(3-FPhCH_2O)PhO	H	5'-(4-H_2NCOPIPE1CO)-	свободный
253	CH	4-(3-FPhCH_2O)PhO	H	5'-CONH$(CH_2)_2$$CONH_2$	HCl
254	CH	4-(3-FPhCH_2O)PhO	H	5'-PIPE1$(CH_2)_2$NHCO-	2HCl
255	CH	4-(3-FPhCH_2O)PhO	H	5'-CONH$(CH_2)_2$OH	HCl
256	CH	4-(3-FPhCH_2O)PhO	H	5'-(4-HOPh$(CH_2)_2$NHCO)-	свободный
257	CH	4-(3-FPhCH_2O)PhO	H	5'-(4-MePIPERA1CO)-	оксалат
258	CH	PhCH_2	H	5'-(3-H_2NCOPh)-	свободный
259	CH	PhCH_2	H	5'-Py3	свободный
260	CH	4-(3-FPhCH_2O)PhO	H	5'-NH_2	HCl
261	CH	4-(3-FPhCH_2O)PhO	H	5'-(4-HOOCPIPE1)-	оксалат

262	CH	4-(3-FPhCH_2O)PhO	H	5'-CH_2OCH_2COOH	свободный
263	CH	4-(3-FPhCH_2O)PhO	H	5'-CH_2OH	свободный

Таблица 24

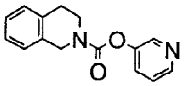
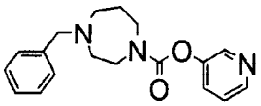
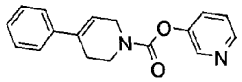
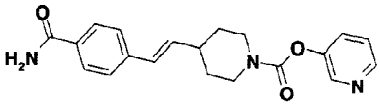
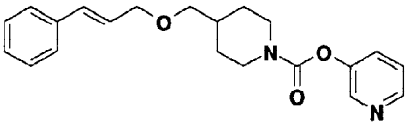
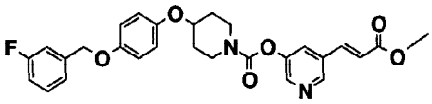
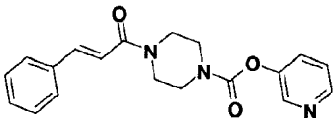
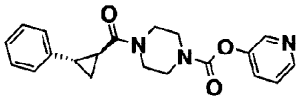
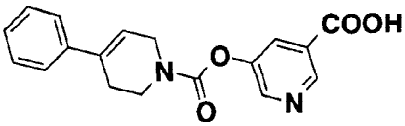
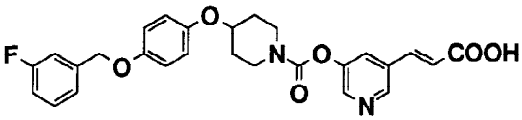
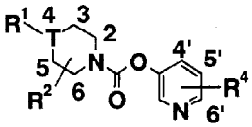
№ примера	Структурная формула	Соль
022		свободный
032		2HCl
038		свободный
065		свободный
104		фум.
117		свободный
126		п-тол.
131		п-тол.
222		свободный
264		свободный

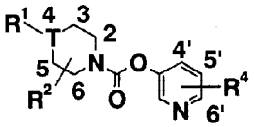
Таблица 25



№ примера	T	R^1	R^4	Соль
265	CH	$Ph(CH_2)_2$	5'-(4-MeOCOPh)-	свободный
266	CH	$Ph(CH_2)_2$	5'-(3-H_2NCOPh)-	свободный
267	CH	3-$NCPh(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
268	CH		H	свободный
269	CH		H	свободный
270	CH	$Ph(CH_2)_2$	5'-Br	свободный

271	CH	cHex$(CH_2)_2$	H	свободный
272	CH	cHex$(CH_2)_2$	5'-COOMe	свободный
273	CH		5'-COOH	свободный
274	CH	3-ClPh$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
275	CH	4-NCPh$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
276	CH	3-MeOPh$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
277	CH	3-FPh$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
278	CH	2-NCPh$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
279	CH	3-H_2NCOPh$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
280	CH	3-Me_2NCOPh$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
281	CH	BIP4$(CH_2)_2$	5'-COOH	Na
282	CH	4-FPh$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
283	CH	2-ClPh$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
284	CH	4-ClPh$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
285	CH	4-BrPh$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный

Таблица 26



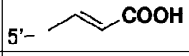
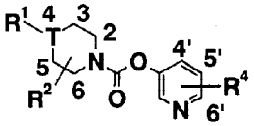
№ примера	T	R^1	R^4	Соль
286	CH	4-MeOPh$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
287	CH	Ph$(CH_2)_4$	5'-COOH	свободный
288	CH	2-FPh$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
289	CH	cHex$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
290	CH	4-Py2Ph$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
291	CH	Ph$(CH_2)_2$		свободный
292	CH	3-BrPh$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
293	CH	BIP3$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
294	CH	3'-NCBIP3$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
295	CH	Py4Ph$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
296	CH	Py3Ph$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
297	CH	Py2$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
298	CH	3-Py2Ph$(CH_2)_2$	5'-COOH	Na
299	CH	4'-FBIP4$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
300	CH	4'-MeOBIP4$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
301	CH	4'-NCBIP4$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
302	CH	3'-FBIP4$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
303	CH	3'-MeOBIP4$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
304	CH	2'-FBIP4$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
305	CH	3-cHexNHCOPh$(CH_2)_2$	5'-COOH	Na
306	CH	3-PIPE1COPh$(CH_2)_2$	5'-COOH	Na
307	CH	3-Mo4COPh$(CH_2)_2$	5'-COOH	Na
308	CH	4-PIPE1COPh$(CH_2)_2$	5'-COOH	Na
309	CH	4-Mo4COPh$(CH_2)_2$	5'-COOH	Na
310	CH	3-PYRR1COPh$(CH_2)_2$	5'-COOH	Na
311	CH	3-(4-Py2PIPERA1CO)Ph$(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный

Таблица 27



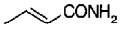
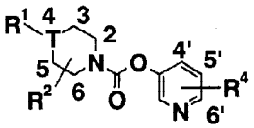
№ примера	T	R^1	R^4	Соль
312	CH	4-$Et_2NCOPh(CH_2)_2$	5'-COOH	свободный
313	CH	1-(6-MePy2)PIPE4$(CH_2)_3$	5'-COOH	Na
314	CH	1-ISOQUI1PIPE4$(CH_2)_3$	5'-COOH	Na
315	CH	1-QUI2PIPE4$(CH_2)_3$	5'-COOH	Na
316	CH	4-ISOQUI1PIPERA1$(CH_2)_3$	5'-COOH	Na
317	CH	1-NAPH1PIPE4$(CH_2)_3$	5'-COOH	Na
318	CH	3-NCPh$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
319	CH	Ph$(CH_2)_2$	5'-CONH$(CH_2)_2$OH	оксалат
320	CH	Ph$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
321	CH	3-MeOPh$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
322	CH	3-FPh$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
323	CH	2-NCPh$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
324	CH	3-$H_2NCOPh(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
325	CH	3-$Me_2NCOPh(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
326	CH	cHex$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
327	CH	3-ClPh$(CH_2)_2$	5'-CONH$(CH_2)_2$OH	оксалат
328	CH	3-MeOPh$(CH_2)_2$	5'-CONH$(CH_2)_2$OH	оксалат
329	CH	3-FPh$(CH_2)_2$	5'-CONH$(CH_2)_2$OH	оксалат
330	CH	3-NCPh$(CH_2)_2$	5'-CONH$(CH_2)_2$OH	оксалат
331	CH	2-NCPh$(CH_2)_2$	5'-CONH$(CH_2)_2$OH	оксалат
332	CH	Ph$(CH_2)_2$	5'-CONH$(CH_2)_2SO_3H$	HCl
333	CH	Ph$(CH_2)_2$	5'-CONH$(CH_2)_2CONH_2$	свободный
334	CH	2-FPh$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
335	CH	Ph$(CH_2)_2$	5'- 	свободный
336	CH	Py4$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный

Таблица 28



№ примера	T	R^1	R^4	Соль
337	CH	Py3$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
338	CH	4'-FBIP4$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
339	CH	4'-MeOBIP4$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
340	CH	BIP3$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
341	CH	3'-NCBIP3$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
342	CH	Ph$(CH_2)_2$	5'-CONH$(CH_2)_3$OH	оксалат
343	CH	Ph$(CH_2)_2$	5'-CONH$(CH_2)_3NMe_2$	оксалат
344	CH	4'-NCBIP4$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
345	CH	3'-FBIP4$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
346	CH	2'-FBIP4$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
347	CH	Ph$(CH_2)_2$	5'-CONH$(CH_2)_2$Py4	оксалат
348	CH	Ph$(CH_2)_2$	5'-CONH$(CH_2)_2$Py3	оксалат
349	CH	3-Py2Ph$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
350	CH	2-$Me_2NCOPh(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный

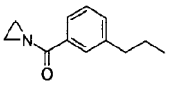
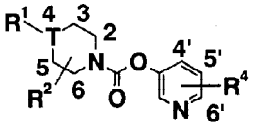
351	CH	3-cHexNHCOPh$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
352	CH	3-MeNHCOPh$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
353	CH	4-$H_2NCOPh(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
354	CH	4-$Me_2NCOPh(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
355	CH	3-PIPE1COPh$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
356	CH	3-Mo4COPh$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
357	CH	4-PIPE1COPh$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
358	CH	4-Mo4COPh$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
359	CH	3-PYRR1COPh$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
360	CH	3-$Et_2NCOPh(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
361	CH		5'-$CONH_2$	свободный

Таблица 29



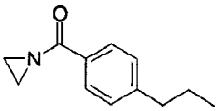
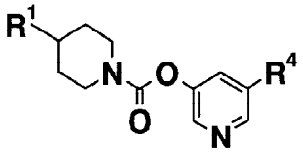
№ примера	T	R^1	R^4	Соль
362	CH	4-$Et_2NCOPh(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
363	CH	4-PYRR1COPh$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
364	CH		5'-$CONH_2$	свободный
365	CH	3-(4-Py2PIPERA1CO) Ph$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
366	CH	3-(4-PhPIPERA1CO) Ph$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
367	CH	4-(4-Py2PIPERA1CO) Ph$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
368	CH	4-(4-PhPIPERA1CO) Ph$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
369	CH	3-$FCH_2CH_2NHCOPh(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	HCl
370	CH	3-$HO(CH_2)_2NHCOPh(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
371	CH	3-tBuNHCOPh$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
372	CH	3-iPrNHCOPh$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
373	CH	4-(2,2-DIFPYRR1CO)Ph$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
374	CH	3-$H_2NCONHPh(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
375	CH	3-PYRR1CONHPh$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
376	CH	3-(2,2-DIFPYRR1CO)Ph$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
377	CH	3-(4-NAPH1PIPERA1CO)Ph$(CH_2)_2$	5'-$CONH_2$	свободный
378	CH	1-(6-MePy2)PIPE4$(CH_2)_3$	5'-$CONH_2$	свободный
379	CH	1-ISOQUI1PIPE4$(CH_2)_3$	5'-$CONH_2$	свободный
380	CH	1-QUI2PIPE4$(CH_2)_3$	5'-$CONH_2$	свободный
381	CH	4-ISOQUI1PIPERA1$(CH_2)_3$	5'-$CONH_2$	свободный
382	CH	1-NAPH1PIPE4$(CH_2)_3$	5'-$CONH_2$	свободный

Таблица 30



№ примера	R^1	R^4	Соль
383	3-HepOPhNHCO	H	свободный

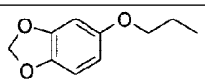
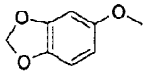
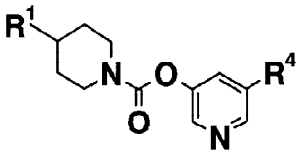
384	4-HepOPhNHCO	H	свободный
385	Py2NHCO$(CH_2)_3$	H	2HCl
386	4-OctPhNHCO$(CH_2)_3$	H	оксалат
387	Ph$(CH_2)_4$NHCO$(CH_2)_3$	H	оксалат
388	4-HexPhNHCO	$CONH_2$	свободный
389	4-(3-FPhCH_2O)PhO	OAc	оксалат
390	4-(3-FPhCH_2O)PhO	OH	свободный
391	4-(3-FPhCH_2O)PhO	CN	свободный
392	4-cHex$(CH_2)_4$OPhO	H	свободный
393		CO_2H	свободный
394		CO_2H	свободный
395	4-cPen$(CH_2)_2$OPhO	CO_2H	свободный
396	4-(3-FPhCH_2O)PhOCH_2	H	свободный

Таблица 31



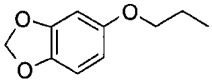
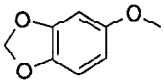
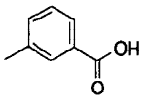
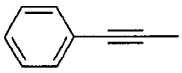
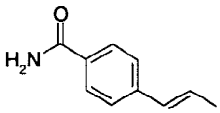
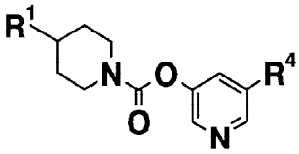
№ примера	R^1	R^4	Соль
397		$CONH_2$	свободный
398		$CONH_2$	свободный
399	Ph$(CH_2)_2$		свободный
400	4-(3-FPhCH_2O)PhCH_2	H	HCl
401	4-(3-FPhCH_2O)PhCH_2	CO_2H	свободный
402	Ph$(CH_2)_2$	OH	свободный
403		CO_2H	свободный
404		$CONH_2$	свободный
405	4-NAPH1PIPERA1$(CH_2)_3$	CO_2H	Na
406	1-(6-MePy2)PIPE4$(CH_2)_2$	CO_2H	Na
407	1-(6-MePy2)PIPE4$(CH_2)_2$	$CONH_2$	свободный
408	4-NAPH1PIPERA1$(CH_2)_3$	$CONH_2$	свободный

Таблица 32



№ примера	R^1	R^4	Соль
409	$Ph(CH_2)_3$	$CONH_2$	свободный
410	Ph	$CONH_2$	свободный
411	$Ph(CH_2)_5$	$CONH(CH_2)_2OH$	2HCl
412	$Ph(CH_2)_5$	$CONH_2$	свободный
413	$4\text{-}(3\text{-}FPhCH_2O)PhCH_2$	H	2HCl
414	$BIP4(CH_2)_2$	CO_2H	Na
415	$BIP4(CH_2)_2$	$CONH_2$	свободный

Таблица 33

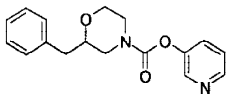
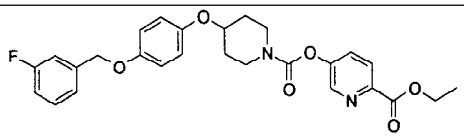
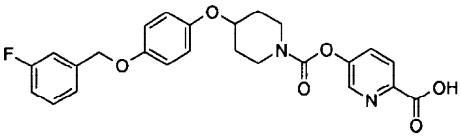
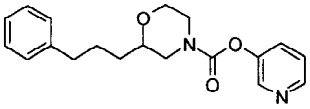
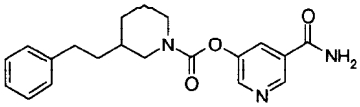
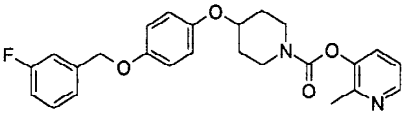
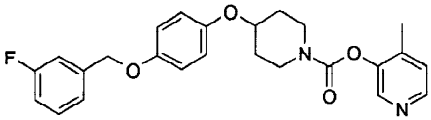
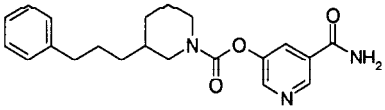
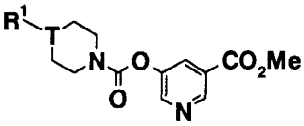
№ примера	Структурная формула	Соль
416		п-тол.
417		свободный
418		свободный
419		п-тол.
420		оксалат
421		свободный
422		HCl
423		свободный

Таблица 34



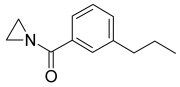
№ примера	T	R^1	Соль
424	CH	$Ph(CH_2)_2$	свободный
425	N	$Ph(CH_2)_2$	свободный
426	CH	$Ph(CH_2)_3$	свободный
427	CH	$4\text{-}H_2NCOPh(CH_2)_2$	свободный
428	CH	$3\text{-}cHex(CH_2)_2OPhO$	свободный
429	N	$Ph(CH_2)_3$	свободный
430	CH	$4\text{-}cHex(CH_2)_2OPhO$	свободный
431	CH	$4\text{-}(3\text{-}MeOPhCH_2O)PhO$	свободный
432	CH	4-(3-MeOCOPhO)PhO	свободный
433	CH	$3\text{-}PYRR1COPh(CH_2)_2$	свободный
434	CH	$3\text{-}PIPE1COPh(CH_2)_2$	свободный
435	CH		свободный
436	CH	$3\text{-}H_2NCONHPh(CH_2)_2$	свободный
437	CH	$3\text{-}PIPE1CONHPh(CH_2)_2$	свободный

Таблица 35

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
001	207(M+H)$^+$FAB
002	1,59-1,74 (2H, ушир.), 1,90-2,05 (2H, ушир.), 3,33-3,45 (1H, ушир.), 3,45-3,55 (1H, ушир.), 3,65-3,79 (1H, ушир.), 3,84-3,94 (1H, ушир.), 4,45-4,55 (1H, м), 5,07 (2H, с), 6,97 (4H, с), 7,15 (1H, дт, *J*=2,4, 8,1 Гц), 7,24-7,30 (2H, м), 7,40-7,47 (2H, м), 7,64-7,66 (1H, м), 8,41-8,45 (2H, м), ДМСО: 423(M+H)$^+$FAB
003	1,40-1,70 (2H, м), 1,85 (2H, д, *J*=12,7 Гц), 3,10 (1H, т, *J*=12,7 Гц) 3,25 (1H, т, *J*=12,2 Гц), 3,65-3,75 (1H, м), 4,06 (1H, д, *J*=12,2 Гц), 4,23 (1H, д, *J*=12,7 Гц), 5,26 (2H, с), 7,14-7,22 (3H, м), 7,29-7,34 (2H, м), 7,42-7,50 (2H, м), 7,64-7,67 (1H, м), 8,03 (2H, д, *J*=9,3 Гц), 8,44-8,45 (2H, м), ДМСО: 435(M+H)$^+$FAB
004	436(M+H)$^+$FAB
005	424(M+H)$^+$FAB
006	438(M+H)$^+$FAB
007	438(M+H)$^+$FAB
008	418(M+H)$^+$FAB
009	411(M+H)$^+$FAB
010	1,10-1,30 (2H, ушир.), 1,64 (2H, д, *J*=12,7 Гц), 1,71-1,82 (1H, м), 2,56 (2H, д, *J*=7,4 Гц), 2,83 (1H, т, *J*=11,8 Гц), 2,99 (1H, т, *J*=11,8 Гц), 4,00 (1H, д, *J*=11,8 Гц), 4,15 (1H, д, *J*=11,8 Гц), 7,16-7,23 (3H, м), 7,26-7,32 (2H, м), 7,44 (1H, дд, *J*=4,4, 8,3 Гц), 7,59-7,64 (1H, м), 8,40 (1H, д, *J*=2,0 Гц), 8,43 (1H, д, *J*=4,4 Гц), ДМСО: 297(M+H)$^+$FAB
011	1,59-1,75 (2H, ушир.), 1,90-2,06 (2H, ушир.), 3,33-3,43 (1H, ушир.), 3,45-3,55 (1H, ушир.), 3,65-3,79 (1H, ушир.), 3,83-3,94 (1H, ушир.), 4,60-4,69 (1H, м), 5,09 (2H, с), 6,57-6,66 (3H, м), 7,19 (1H, т, *J*=8,3 Гц), 7,30-7,47 (6H, м), 7,62-7,66 (1H, м), 8,41-8,45 (2H, м), ДМСО: 405(M+H)$^+$FAB
012	1,59-1,74 (2H, ушир.), 1,90-2,05 (2H, ушир.), 3,33-3,43 (1H, ушир.), 3,45-3,55 (1H, ушир.), 3,65-3,79 (1H, ушир.), 3,84-3,94 (1H, ушир.), 4,47-4,55 (1H, м), 5,04 (2H, с), 6,95 (4H, с), 7,30-7,46 (6H, м), 7,61-7,66 (1H, м), 8,41-8,45 (2H, м), ДМСО: 405(M+H)$^+$FAB
013	1,59-1,76 (2H, ушир.), 1,90-2,05 (2H, ушир.), 2,69 (3H, с), 3,33-3,45 (1H, ушир.), 3,45-3,60 (1H, ушир.), 3,65-3,79 (1H, ушир.), 3,84-3,94 (1H, ушир.), 4,48-4,57 (1H, м), 5,07 (2H, с), 6,97 (4H, с), 7,15 (1H, дт, *J*=2,4, 8,3 Гц), 7,24-7,30 (2H, м), 7,40-7,47 (2H, м), 7,81 (1H, д, *J*=8,7 Гц), 8,19 (1H, дд, *J*=2,5, 8,3 Гц), 8,74
	(1H, д, *J*=2,4 Гц), ДМСО: 437(M+H)$^+$FAB
014	1,50-1,70 (2H, ушир.), 1,89 (2H, д, *J*=12,7 Гц), 3,11 (1H, т, *J*=11,7 Гц), 3,27 (1H, т, *J*=11,7 Гц), 3,75 (1H, тт, *J*=3,2, 11,3 Гц), 4,07 (1H, д, *J*=11,7 Гц), 4,23 (1H, д, *J*=11,7 Гц), 7,45 (1H, дд, *J*=5,4, 8,3 Гц), 7,57 (2H, т, *J*=7,8 Гц), 7,63-7,69 (2H, м), 8,03 (2H, дд, *J*=1,4, 8,3 Гц), 8,44 (2H, дд, *J*=1,4, 4,9 Гц), ДМСО: 311(M+H)$^+$FAB

Таблица 36

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS m/z
015	1,55-1,75 (2H, ушир.), 1,83 (2H, д, J=12,2 Гц), 2,81 (1H, тт, J=3,4, 12,2 Гц), 4,15 (1H, д, J=12,2 Гц), 4,31 (1H, д, J=12,2 Гц), 7,10-7,17 (2H, м), 7,31-7,37 (2H, м), 7,44-7,48 (1H, м), 7,63-7,67 (1H, м), 8,43-8,46 (2H, м), ДМСО: 301(M+H)+FAB

016	326(M+H)$^+$FAB
017	2,46-2,62 (6H, м), 2,72-2,80 (2H, м), 3,40-3,50 (2H, ушир.), 3,57-3,65 (2H, ушир.), 7,16-7,32 (5H, м), 7,45 (1H, дд, J=4,6, 8,3), 7,61-7,65 (1H, м), 8,42-8,45 (2H, м), ДМСО: 312(M+H)$^+$FAB
018	1,60-1,75 (2H, ушир.), 1,95-2,10 (2H, ушир.), 3,33-3,41 (1H, ушир.), 3,47-3,56 (1H, ушир.), 3,69-3,78 (1H, ушир.), 3,84-4,03 (1H, ушир.), 5,96 (2H, с), 6,46 (1H, дд, *J*=2,4, 8,7 Гц), 6,73 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 6,82 (1H, д, *J*=8,7 Гц), 7,74-7,78 (1H, м), 8,04 (1H, д, *J*=8,3 Гц), 8,62 (1H, д, *J*=4,9 Гц), 8,72 (1H, с), ДМСО: 343(M+H)$^+$FAB
019	1,20-1,40 (2H, ушир.), 1,79-1,89 (2H, ушир.), 1,94-2,04 (1H, м), 2,94 (1H, т, *J*=11,8 Гц), 3,07 (1H, т, *J*=11,8 Гц), 3,80 (2H, д, *J*=6,3 Гц), 4,05 (1H, д, *J*=11,8 Гц), 4,22 (1H, д, *J*=11,8 Гц), 5,95 (2H, с), 6,37 (1H, дд, *J*=2,5, 8,3 Гц), 6,64 (1H, д, *J*=2,5 Гц), 6,80 (1H, д, *J*=8,3 Гц), 7,45 (1H, дд, *J*=4,9, 8,3 Гц), 7,630 (1H, д, *J*=8,3 Гц), 8,40-8,45 (2H, м), ДМСО: 357(M+H)$^+$FAB
020	1,16-1,32 (2H, ушир.), 1,64-1,82 (3H, м), 2,92 (1H, т, *J*=11,7 Гц), 3,06 (1H, т, *J*=11,7 Гц), 3,96 (2H, т, *J*=6,4 Гц), 4,01 (1H, д, *J*=11,7 Гц), 4,17 (1H, д, *J*=11,7 Гц), 5,95 (2H, с), 6,37 (1H, дд, *J*=2,5, 8,3 Гц), 6,63 (1H, д, *J*=2,5 Гц), 6,80 (1H, д, *J*=8,3 Гц), 7,74 - 7,80 (1H, м), 8,02-8,07 (1H, м), 8,61 (1H, д, *J*=5,4 Гц), 8,71 (1H, ушир.с), ДМСО: 371(M+H)$^+$FAB
021	1,63-1,80 (2H, ушир.), 1,97-1,99 (2H, ушир.), 3,35-3,45 (1H, ушир.), 3,50-3,60 (1H, ушир.), 3,71-3,79 (1H, ушир.), 3,86-3,95 (1H, ушир.), 4,63-4,70 (1H, м), 6,94 (1H, т, *J*=7,3 Гц), 7,01 (2H, д, *J*=8,3 Гц), 7,30 (2H, т, *J*=7,3 Гц), 7,76 (1H, дд, *J*=4,8, 8,3 Гц), 8,05
	(1H, д, *J*=8,3 Гц), 8,62 (1H, д, *J*=4,8 Гц), 8,73 (1H, с), ДМСО: 299(M+H)$^+$FAB
022	2,85-2,98 (2H, м), 3,68 (1H, т, *J*=4,9 Гц), 3,84 (1H, т, *J*=5,8 Гц), 4,62 (1H, с), 4,82 (1H, с), 7,20-7,28 (4H, м), 7,46 (1H, дд, *J*=4,4, 8,3 Гц), 7,65-7,69 (1H, м), 8,44-8,47 (2H, м), ДМСО: 255(M+H)$^+$FAB
023	3,20-3,24 (4H, ушир.), 3,55-3,65 (2H, ушир.), 3,72-3,80 (2H, ушир.), 6,83 (1H, т, J=7,1), 7,00 (2H, д, J=8,3), 7,25 (2H, т, J=7,3), 7,46 (1H, дд, J=4,4, 8,3), 7,63-7,69 (1H, м), 8,43-8,46 (2H, м), ДМСО: 284(M+H)$^+$FAB
024	1,61-1,80 (2H, м), 1,97-2,12 (2H, м), 3,28-3,62 (2H, м), 3,68-3,99 (2H, м), 4,71-4,80 (1H, м), 7,05 (2H, д, *J*=8,8 Гц), 7,12-7,22 (1H, м), 7,45 (1H, дд, *J*=4,9 Гц, 8,3 Гц), 7,61-7,68 (1H, м), 7,78-7,88 (3H, м), 8,41-8,46 (2H, м), ДМСО: 342(M+H) $^+$FAB
025	356(M+H)$^+$FAB
026	370(M+H)$^+$FAB
027	342(M+H)$^+$FAB

Таблица 37

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
028	356(M+H)$^+$FAB
029	481(M+H)$^+$FAB
030	1,60-1,78 (2H, м), 1,93-2,06 (2H, м), 3,04 (6H, с), 3,30-3,93 (4H, м), 4,49-4,56 (1H, м), 5,07 (2H, с), 6,96 (4H, с), 7,12-7,18 (1H, м), 7,24-7,30 (2H, м), 7,40-7,52 (2H, м), 8,05-8,08 (2H, м), ДМСО: 466(M+H)$^+$FAB
031	424(M+H)$^+$FAB
032	2,04-2,20 (1H, м), 2,40-2,60 (1H, м), 3,10-4,10 (8H, м), 4,32-4,44 (2H, м), 7,41-7,50 (3H, м), 7,66-7,82 (2H, м), 8,05-8,16 (1H, м), 8,62 (1H, ушир.), 8,80 (1H, д, J=12,7 Гц), 11,58 (1H, ушир.), ДМСО: 312(M+H)$^+$FAB
033	1,25-1,35 (2H, м), 1,55-1,66 (2H, м), 1,70-1,83 (2H, м), 2,60 (2H, т, *J*=7,3 Гц), 3,00-3,22 (4H, м), 3,40-3,70 (4H, м), 4,00-4,35 (2H, м), 7,15-7,33 (5H, м), 7,62 (1H, ушир.), 7,85 (1H, ушир.), 8,50-8,65 (2H, м), 10,90-11,40 (1H, ушир.), ДМСО: 354(M+H)$^+$FAB
034	3,09 (4H, ушир.), 3,50-3,80 (4H, м), 5,04 (2H, с), 6,94 (4H, д, *J*=1,7 Гц), 7,30-7,49 (6H, м), 7,63-7,68 (1H, м), 8,43-8,46 (2H, м), ДМСО: 390(M+H)$^+$FAB
035	1,10-1,32 (2H, м), 1,46-1,60 (3H, м), 1,80 (2H, д, *J*=11,7 Гц), 2,62 (2H, т, *J*=7,8 Гц), 2,88 (1H, т, *J*=12,2 Гц), 3,03 (1H, т, *J*=12,2 Гц), 4,17 (1H, т, *J*=12,2 Гц), 7,16-7,23 (3H, м), 7,27-7,31 (2H, м), 7,89 (1H, дд, *J*=5,3, 8,8 Гц), 8,18-8,22 (1H, м), 8,69 (1H, дд, *J*=1,0, 5,3 Гц), 8,82 (1H, д, *J*=2,5 Гц), ДМСО:
	311(M+H)$^+$FAB
036	1,52-1,68 (2H, ушир.), 1,88-2,01 (2H, ушир.), 3,22-3,33 (1H, ушир.), 3,37-3,48 (1H, ушир.), 3,65-3,75 (2H, м), 3,82-3,91 (1H, ушир.), 4,56 (2H, с), 7,26-7,32 (1H, м), 7,36 (4H, д, *J*=4,4 Гц), 7,70 (1H, дд, *J*=4,9, 8,3 Гц), 7,95 (1H, дд, *J*=1,0, 8,3 Гц), 8,58 (1H, д, *J*=4,9 Гц), 8,66 (1H, с), ДМСО: 313(M+H)$^+$FAB
037	1,69 (2H, д, *J*=12,7 Гц), 1,91-2,11 (2H, м), 3,33 (1H, т, *J*=12,7 Гц), 3,47 (1H, т, *J*=12,7 Гц), 3,93-4,07 (2H, м), 4,13 (1H, д, *J*=12,7 Гц), 7,23 (1H, т, *J*=7,4 Гц), 7,35 (2H, т, *J*=7,4 Гц), 7,52-7,55 (2H, м), 7,81 (1H, дд, *J*=5,4, 8,3 Гц), 8,10-8,14 (1H, м), 8,63 (1H, д, *J*=4,9 Гц), 8,77 (1H, д, *J*=2,4 Гц), ДМСО: 299(M+H)$^+$FAB
038	2,58 (1H, ушир.), 2,64 (1H, ушир.), 3,67 (1H, ушир.), 3,83 (1H, ушир.), 4,13 (1H, с), 4,32 (1H, с), 6,21 (1H, с), 7,29 (1H, т, *J*=7,3 Гц), 7,37 (2H, т, *J*=7,3 Гц), 7,44-7,50 (3H, м), 7,67 (1H, д, *J*=8,3 Гц), 8,44-8,47 (2H, м), ДМСО: 281(M+H)$^+$FAB
039	1,95 (3H, с), 2,00-2,16 (2H, ушир.), 2,39-2,47 (2H, ушир.), 3,20-3,30 (1H, ушир.), 3,35-3,45 (1H, ушир.), 3,63-3,73 (1H, ушир.), 3,79-3,89 (1H, ушир.), 7,29-7,34 (1H, м), 7,37-7,46 (5H, м), 7,60-7,64 (1H, м), 8,40-8,43 (2H, м), ДМСО: 325(M+H)$^+$FAB

Таблица 38

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*

040	1,61-1,81 (2H, м), 1,83 (2H, д, J=12,2 Гц), 2,77-2,87 (1H, м), 3,05 (1H, т, J=12,2 Гц), 3,19 (1H, т, J=12,2 Гц), 4,16 (1H, д, J=12,2 Гц), 4,33 (1H, д, J=12,2 Гц), 7,19-7,24 (1H, м), 7,27-7,36 (5H, м), 7,91 (1H, дд, J=5,3, 8,3 Гц), 7,36 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,70 (1H, д, J=4,9 Гц), 8,85 (1H, с), ДМСО: 283(M+H)$^+$FAB
041	35(M+H)$^+$FAB
042	1,60-1,76 (2H, м), 1,92-2,05 (2H, м), 3,30-3,92 (4H, м), 4,48-4,55 (1H, м), 5,07 (2H, с), 6,95 (4H, с), 7,12-7,18 (1H, м), 7,23-7,30 (2H, м), 7,39-7,48 (1H, м), 7,93-7,96 (1H, м), 8,44 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,52 (1H, д, J=2,0 Гц), ДМСО: 457(M+H)$^+$FAB
043	1,14-1,35 (2H, м), 1,68-1,84 (5H, м), 2,89 (1H, т, J=11,7 Гц), 3,05 (1H, т, J=11,7 Гц), 3,96-4,21 (4H, м), 6,98 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,16 (1H, ушир.с), 7,44 (1H, дд, J=4,9, 8,3 Гц), 7,60-7,65 (1H, м), 7,76-7,87 (3H, м), 8,40-8,44 (2H, м), ДМСО: 370(M+H)$^+$FAB
044	1,60-1,75 (2H, м), 1,92-2,05 (2H, м), 3,30-3,92 (4H, м), 4,46-4,55 (1H, м), 5,07 (2H, с), 6,95 (4H, с), 7,12-7,18 (1H, м), 7,24-7,29 (2H, м), 7,40-7,47 (1H, м), 8,06-8,086 (1H, м), 8,47 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,59 (1H, д, J=2,0 Гц), ДМСО: 501(M$^+$)FAB
045	1,60-1,78 (2H, м), 1,93-2,06 (2H, м), 3,31-3,57 (6H,
	м), 3,70-3,93 (6H, м), 4,49-4,56 (1H, м), 5,07 (2H, с), 6,96 (4H, с), 7,12-7,17 (1H, м), 7,24-7,30 (2H, м), 7,41-7,47 (1H, м), 7,78 (1H, с), 8,19-8,22 (1H, м), 8,30-8,33 (1H, м), ДМСО: 508(M+H)$^+$FAB
046	1,51-1,70 (2H, м), 1,87-2,02 (2H, м), 3,20-3,31 (1H, м), 3,36-3,47 (1H, м), 3,62-3,72 (1H, м), 3,66-3,77 (1H, м), 3,80-3,93 (1H, м), 4,61 (2H, с), 7,33 (1H, ушир. с), 7,42 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,44 (1H, дд, J=8,3, 4,4 Гц), 7,63 (1H, ддд, J=8,3, 2,4, 1,5 Гц), 7,86 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,94 (1H, ушир. с), 8,42 (1H, с), 8,43 (1H, дд, J=6,3, 1,5 Гц), ДМСО: 356(M+H)$^+$FAB
047	340 (M+H)$^+$FAB
048	390(M+H)$^+$FAB
049	1,40-1,52 (2H, м), 1,55-1,65 (2H, м), 2,30-2,45 (4H, м), 2,60 (2H, т, J=7,6 Гц), 3,38-3,64 (4H, м), 7,12-7,22 (3H, м), 7,25-7,31 (2H, м), 7,44 (1H, дд, J=4,8, 7,5 Гц), 7,60-7,65 (1H, м), 8,40-8,45 (2H, м), ДМСО: 340(M+H)$^+$FAB
050	308(M+H)$^+$FAB
051	1,60-1,84 (2H, ушир.), 1,92-2,06 (2H, ушир.), 3,40-3,52 (1H, ушир.), 3,55-3,75 (2H, ушир.), 3,79-3,91 (1H, ушир.), 4,59- 4,65 (1H, м), 5,08 (2H, с), 6,97 (1H, дд, J=2,9, 9,3 Гц), 7,15 (1H, д, J=2,9 Гц), 7,22 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,31-7,47 (5H, м), 7,88 (1H, дд, J=5,4, 8,8 Гц), 8,20□(1H, д, J=8,3 Гц), 8,68 (1H, д, J=5,4 Гц), 8,83 (1H, д, J=1,9 Гц), ДМСО: 439(M+H)$^+$FAB

Таблица 39

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
052	311(M+H)$^+$FAB
053	1,07-1,27 (2H, м), 1,53 (2H, кв., J=6,4 Гц), 1,62-1,76 (3H, м), 2,90 (1H, т, J=13,2 Гц), 3,04 (1H, т, J=13,2 Гц), 3,50 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,99 (1H, д, J=13,2 Гц), 4,15 (1H, д, J=13,2 Гц), 4,46 (2H, с), 7,26-7,39 (5H, м), 7,73-7,78 (1H, м), 8,03 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,62 (1H, д, J= 4,4 Гц), 8,70 (1H, с), ДМСО: 341(M+H)$^+$FAB
054	374, 376(M+H)$^+$FAB
055	1,10-1,30 (2H, м), 1,64 (2H, д, J=13,2 Гц), 1,71-1,83 (1H, м), 2,56 (2H, д, J=7,4 Гц), 2,83 (1H, т, J=12,2 Гц), 2,98 (1H, т, J=12,2 Гц), 3,36 (3H, с), 3,99 (1H, д, J=12,2 Гц), 4,15 (1H, д, J=12,2 Гц), 4,65 (2H, с), 7,17-7,22 (3H, м), 7,27-7,32 (2H, м), 7,43 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,60 (1H, дд, J=2,5, 8,8 Гц), 8,33 (1H, д, J=2,5 Гц), ДМСО: 341(M+H)$^+$FAB
056	523(M+H)$^+$FAB
057	342(M+H)$^+$FAB
058	471(M+H)$^+$FAB
059	389(M+H)$^+$FAB
060	299(M+H)$^+$FAB
061	1,58-1,75 (2H, м), 1,90-2,04 (2H, м), 2,69 (2H, т, J=7,8 Гц), 2,89 (2H, т, J=7,8 Гц), 3,30-3,91 (7H, м), 4,47-4,55 (1H, м), 5,07 (2H, с), 6,95 (4H, с), 7,12-7,18 (1H, м), 7,23-7,30 (2H, м), 7,39-7,47 (1H, м), 7,51-7,55 (1H, м),8,24-8,27 (1H, м), 8,30-8,34 (1H, м), ДМСО: 509(M+H)$^+$FAB
062	356(M+H)+FAB
063	1,07-1,31 (2H, м), 1,42-1,55 (1H, м), 1,52-1,64 (2H, м), 1,72-1,86 (2H, м), 2,68 (2H, т, J=7,5 Гц), 2,78-2,91 (1H, м), 2,94-3,07 (1H, м), 3,93-4,07 (1H, м), 4,09-4,23 (1H, м), 7,26 (1H, ушир. с), 7,29 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,44 (1H, дд, J=8,6, 4,8 Гц), 7,61 (1H, ддд, J=8,6, 2,7, 1,5 Гц), 7,80 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,89 (1H, ушир. с), 8,41 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,42 (1H, дд, J=4,8, 1,1 Гц), ДМСО: 354(M+H) $^+$FAB
064	354(M+H) $^+$FAB
065	1,34-1,57 (2H, м), 1,78-1,90 (2H, м), 2,40-2,48 (1H, м), 2,92-3,08 (1H, м), 3,07-3,23 (1H, м), 3,98-4,13 (1H, м), 4,14-4,28 (1H, м), 6,44 (1H, дд, J=16,1, 5,9 Гц), 6,50 (1H, д, J=16,1 Гц), 7,30 (1H, ушир. с), 7,45 (1H, дд, J=8,3, 4,4 Гц), 7,48 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,63 (1H, ддд, J=8,3, 2,5, 1,5 Гц), 7,83 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,92 (1H, ушир. с), 8,43 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,43 (1H, дд, J=4,4, 1,9 Гц), ДМСО: 352(M+H)$^+$ FAB
066	1,03-1,23 (2H, м), 1,35-1,43 (2H, м), 1,46-1,62 (1H, м), 1,72-1,87 (4H, м), 2,82-2,92 (3H, м), 3,03 (1H, т, J=11,8 Гц), 3,74 (3H, с), 4,01 (1H, д, J=11,8 Гц), 4,17 (1H, д, J=11,8 Гц), 7,11-7,21 (2H, м), 7,42-7,49 (2H, м), 7,52-7,56 (1H, м), 7,59-7,63 (1H, м), 8,40-8,44 (2H, м), ДМСО: 379(M+H)$^+$ESI

Таблица 40

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
067	308(M+H)$^+$FAB
068	339(M+H)$^+$FAB
069	1,04-1,26 (2H, м), 1,35-1,45 (2H, м), 1,48-1,61 (1H, м), 1,70-1,83 (4H, м), 2,80-2,94 (1H, м), 2,94-3,10 (1H, м), 3,96-4,06 (1H, м), 4,03 (2H, т, J=6,4 Гц), 4,12-4,22 (1H, м), 6,96 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,15 (1H, ушир. с), 7,44 (1H, дд, J=8,3, 4,9 Гц), 7,61 (1H, ддд, J=8,3, 2,9, 1,5 Гц), 7,81 (1H, ушир. с), 7,83 (2H, д, J=8,8 Гц), 8,41 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,42 (1H, дд, J=4,9, 1,4 Гц), ДМСО: 384(M+H)$^+$FAB
070	1,57-1,75 (2H, ушир.), 1,90-2,06 (2H, ушир.), 3,30-3,42 (1H, ушир.), 3,45-3,56 (1H, ушир.), 3,65-3,78 (1H, ушир.), 3,80-3,95 (1H, ушир.), 4,55- 4,61 (1H, м), 5,14 (2H, с), 6,95 (1H, дд, J=2,9, 9,3 Гц), 7,14-7,18 (2H, м), 7,31-7,48 (6H, м), 7,62-7,67 (1H, м), 8,42-8,45 (2H, м), ДМСО: 439(M+H)$^+$FAB
071	486(M+H)$^+$FAB
072	385(M+H)$^+$FAB
073	578(M+H)$^+$FAB
074	313(M+H)$^+$FAB
075	441(M+H)$^+$FAB
076	439(M+H)$^+$FAB
077	1,21 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,58-1,78 (2H, м), 1,83 (2H, д, J=12,7 Гц), 2,77 (1H, тт, J=3,8, 12,2 Гц), 2,98 (1H, т, J=12,2 Гц), 3,14 (1H, т, J= 12,2 Гц), 4,10-4,21 (3H, м), 4,31 (1H, д, J=12,2 Гц), 4,76 (2H, с), 6,76 (1H, дд, J=2,0, 7,4 Гц), 6,87 (1H, т, J=2,0 Гц), 6,90 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,23 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,46 (1H, дд, J=4,9, 8,3 Гц), 7,64-7,67 (1H, м), 8,42-8,47 (2H, ушир.), ДМСО: 385(M+H)$^+$FAB
078	1,58-1,78 (2H, м), 1,83 (2H, д, J=12,2 Гц), 2,77 (1H, тт, J=3,4, 12,2 Гц), 2,98 (1H, т, J=12,2 Гц), 3,14 (1H, т, J=12,2 Гц), 4,15 (1H, д, J= 12,2 Гц), 4,31 (1H, д, J=12,2 Гц), 5,10 (2H, с), 6,84-6,90 (2H, м), 6,95 (1H, т, J=2,0 Гц), 7,23 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,31-7,48 (6H, м), 7,64-7,67 (1H, м), 8,42-8,47 (2H, м), ДМСО: 389(M+H)$^+$FAB
079	461(M+H)$^+$FAB
080	1,40-1,66 (2H, м), 1,88-2,00 (2H, м), 2,82-2,97 (1H, м), 2,97-3,14 (1H, м), 3,47-3,57 (1H, м), 4,01-4,17 (1H, м), 4,18-4,33 (1H, м), 5,26 (2H, с), 7,16-7,23 (1H, м), 7,30 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,30-7,36 (2H, м), 7,41-7,46 (1H, м), 7,45-7,51 (1H, м), 7,62 (1H, ддд, J=8,3, 2,7, 1,5 Гц), 7,81 (2H, д, J=8,8 Гц), 8,40 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,42 (1H, дд, J=4,7, 1,5 Гц), ДМСО: 471(M+H) $^+$FAB
081	1,10-1,34 (2H, м) 1,70-1,80 (2H, м), 1,80-1,92 (1H, м), 2,80-2,95 (1H, м), 2,95-3,10 (1H, м), 2,70-3,95 (1H, ушир. с), 3,34 (2H, д, J=6,4 Гц), 3,95-4,07 (1H, м), 4,11-4,23 (1H, м), 4,48 (2H, с), 7,25-7,38 (7H, м), 7,44 (1H, дд, J=8,3, 4,6 Гц), 7,62 (1H, ддд, J=8,3, 2,6 1,2 Гц), ДМСО: 327(M+H) $^+$FAB
082	462(M$^+$)FAB
083	418(M+H)$^+$FAB

Таблица 41

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS m/z
084	326(M+H)+FAB
085	2,49-2,62 (6H, м), 2,73-2,81 (2H, м), 3,40-3,66 (4H, м), 7,15-7,32 (5H, м), 7,93 (1H, т, J=1,9 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,52 (1H, д, J= 2,0 Гц), ДМСО: 346(M+H)+FAB
086	2,49-2,62 (6H, м), 2,73-2,81 (2H, м), 3,46 (2H, ушир.), 3,62 (2H, ушир.), 3,90 (3H, с), 7,15-7,32 (5H, м), 8,11 (1H, дд, J=2,0, 2,7 Гц), 8,70 (1H, д, J=2,8
	Гц), 8,94 (1H, д, J=1,7 Гц), ДМСО: 370(M+H)$^+$FAB
087	1,63-1,80 (2H, ушир.), 1,97-2,11 (2H, ушир.), 3,33-3,41 (1H, ушир.), 3,43-3,58 (1H, ушир.), 3,68-3,82 (1H, ушир.), 3,83-3,96 (1H, ушир.), 4,72- 4,80 (1H, м), 7,43-7,48 (2H, м), 7,59 (1H, дд, J=3,2, 8,8 Гц), 7,62-7,67 (1H, м), 8,19 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,43-8,45 (2H, м), ДМСО: 334(M+H)$^+$FAB
088	1,39-1,65 (2H, м), 1,88-1,98 (2H, м), 2,83-3,13 (2H, м), 3,46-3,55 (1H, м), 4,03-4,33 (2H, м), 5,23 (2H, с), 7,29 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,33-7,51 (6H, м), 7,62 (1H, ддд, J=1,5, 2,9, 8,3 Гц), 7,80 (2H, д, J=8,8 Гц), 8,40 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,42 (1H, дд, J=1,5, 4,9 Гц), ДМСО: 453(M+H)$^+$FAB
089	1,40-1,65 (2H, м), 1,88-1,99 (2H, м), 2,83-3,14 (2H, м), 3,47-3,57 (1H, м), 4,03-4,34 (2H, м), 5,30 (2H, с), 7,31 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,44 (1H, дд, J=4,9, 8,3 Гц), 7,59-7,68 (2H, м), 7,79-7,87 (4H, м), 7,96-7,98 (1H, м), 8,40 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,42 (1H, дд, J=1,5, 4,9 Гц), ДМСО: 478(M+H)$^+$FAB
090	469(M+H)$^+$FAB
091	473(M+H)$^+$FAB
092	334(M+H)$^+$FAB
093	424(M+H)$^+$FAB
094	419(M+H)$^+$FAB
095	487(M+H)$^+$FAB
096	385(M+H)$^+$FAB
097	437(M+H)$^+$FAB

098	1,06-1,26 (2H, м), 1,37-1,44 (2H, м), 1,50-1,60 (1H, м), 1,73-1,82 (4H, м), 2,86 (1H, т, J=12,2 Гц), 2,94 (6H, с), 3,05 (1H, т, J=12,2 Гц), 3,97-4,04 (3H, м), 4,18 (1H, д, J=11,7 Гц), 6,96 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,36 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,73 (1H, дд, J=4,8, 8,3 Гц), 7,96-8,01 (1H, м), 8,59 (1H, дд, J=1,5, 4,8 Гц), 8,67 (1H, д, J=2,4 Гц), ДМСО: 412(M+H)$^+$FAB
099	1,02-1,22 (2H, м), 1,36-1,44 (2H, м), 1,49-1,61 (1H, м), 1,72-1,82 (4H, м), 2,75 (3H, д, J=4,4 Гц), 2,87 (1H, т, J=12,2 Гц), 3,02 (1H, т, J= 12,2 Гц), 3,98-4,05 (3H, м), 4,17 (1H, д, J=12,2 Гц), 6,97 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,43 (1H, дд, J=4,4, 8,3 Гц), 7,59-7,64 (1H, м), 7,78 (2H, д, J= 8,3 Гц), 8,22-8,27 (1H, м), 8,38-8,43 (2H, м), ДМСО: 398(M+H)$^+$FAB

Таблица 42

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
100	1,58-1,74 (2H, м), 1,90-2,06 (2H, м), 2,50 (3H, с), 3,30-3,95 (4H, м), 4,48-4,58 (3H, м), 5,07 (2H, с), 6,95 (4H, с), 7,12-7,18 (1H, м), 7,24-7,30 (2H, м), 7,40-7,47 (1H, м), 7,54-7,57 (1H, м), 8,27-8,34 (1H, м), 8,34-8,42 (1H, м), ДМСО: 495(M+H)$^+$FAB
101	1,40-1,64 (2H, м), 1,90-2,03 (2H, м), 3,05-3,18 (1H, м), 3,20-3,34 (1H, м), 3,51-3,62 (1H, м), 3,88-4,01 (1H, м), 4,02-4,14 (1H, м), 5,16 (2H, с), 6,90-6,95 (1H, м), 6,98-7,03 (1H, м), 7,03-7,06 (1H, м), 7,13-7,19 (1H, м), 7,25-7,32 (3H, м), 7,41-7,47 (1H, м), 7,72 (1H, дд, J= 8,8, 5,4 Гц), 7,99 (1H, ддд, J=8,3, 2,4, 1,0 Гц), 8,56-8,61 (1H, м), 8,67 (1H, д, J=2,4 Гц), ДМСО: 439(M+H)$^+$FAB
102	426(M+H)$^+$FAB
103	1,58-1,78 (2H, ушир.), 1,97-2,11 (2H, ушир.), 3,30-3,60 (2H, ушир.), 3,70-3,79 (1H, ушир.), 3,85-3,96 (1H, ушир.), 5,11-5,16 (3H, м), 6,79 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,12-7,20 (1H, м), 7,25-7,30 (2H, м), 7,40-7,50 (3H, м), 7,61-7,67 (1H, м), 7,93 (1H, д, J=3,5 Гц), 8,40-8,46 (2H, ушир.), ДМСО: 424(M+H)$^+$FAB
104	1,16-1,32 (2H, м) 1,70-1,82 (2H, м), 1,79-1,91 (1H, м), 2,82-2,99 (1H, м), 2,95-3,12 (1H, м), 3,34 (2H, д, J=6,3 Гц), 3,98-4,07 (1H, м), 4,11 (2H, дд, J=5,8, 1,4 Гц), 4,14-4,23 (1H, м), 6,36 (1H, ддд, J=16,1, 5,8, 5,8 Гц), 6,61 (1H, д, J=16,1 Гц), 6,63 (1H, с), 7,21-7,29 (1H, м), 7,30-7,38 (2H, м), 7,40-7,49 (3H, м), 7,61 (1H, ддд, J=8,3, 2,4, 1,4 Гц), 8,37-8,64 (2H, м), 13,12 (1H, ушир. с), ДМСО: 353(M+H)$^+$ FAB
105	471(M+H)$^+$FAB
106	424(M+H)$^+$FAB
107	313(M+H)$^+$FAB
108	1,04-1,24 (2H, ушир.), 1,36-1,43 (2H, м), 1,48-1,61 (1H, м), 1,72-1,82 (4H, м), 2,87 (1H, т, J=11,7 Гц), 3,03 (1H, т, J=11,7 Гц), 4,01 (1H, д, J=11,7 Гц), 4,07 (2H, т, J=6,4 Гц), 4,17 (1H, д, J=11,7 Гц), 7,10 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,44 (1H, дд, J=5,4, 8,3 Гц), 7,59-7,63 (1H, м), 7,76 (2H, д, J=8,8 Гц), 8,40-8,44 (2H, м), ДМСО: 366(M+H)$^+$FAB
109	223(M+H)$^+$FAB
110	1,23-1,43 (2H, м), 1,86 (2H, д, J=12,7 Гц), 1,97-2,09 (1H, м), 2,93 (1H, т, J=12,2 Гц), 3,09 (1H, т, J=12,2 Гц), 3,88 (2H, д, J=12,7 Гц), 4,07 (1H, д, J=12,2 Гц), 4,23 (1H, д, J=12,2 Гц), 6,90-6,96 (3H, м), 7,26-7,31 (2H, м), 7,44 (1H, дд, J=4,4, 8,3 Гц), 7,61-7,65 (1H, м), 8,41-8,44 (2H, м), ДМСО: 313(M+H)$^+$FAB
111	1,16-1,36 (2H, м), 1,67-1,85 (5H, м), 2,93 (1H, т, J=12,2 Гц), 3,08 (1H, т, J=12,2 Гц), 4,00 (1H, д, J=12,2 Гц), 4,03 (2H, т, J=6,3 Гц), 4,17 (1H, д, J=12,2 Гц), 6,90-6,96 (3H, м), 7,26-7,31 (2H, м), 7,78 (1H, дд, J=4,9, 8,3 Гц), 8,03-8,08 (1H, м), 8,62 (1H, дд, J=1,0, 4,9 Гц), 8,72 (1H, д, J=2,5 Гц), ДМСО: 327(M+H)$^+$FAB

Таблица 43

Пример №	Физико-химические свойства
	^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
112	1,05-1,25 (2H, м), 1,47-1,52 (2H, м), 1,58-1,68 (1H, м), 1,70-1,84 (4H, м), 2,62 (2H, т, J=7,4 Гц), 2,87 (2H, т, J=12,2 Гц), 3,03 (1H, т, J=12,2 Гц), 4,00 (1H, д, J=12,2 Гц), 4,15 (1H, д, J=12,2 Гц), 7,15-7,22 (3H, м), 7,25-7,30 (2H, м), 7,45 (1H, дд, J=4,9, 8,3 Гц), 7,59-7,64 (1H, м), 8,38-8,44 (2H, м), ДМСО: 369(M+H)$^+$FAB
113	1,65-1,75 (2H, м), 1,83 (2H, д, J=12,2 Гц), 1,98-2,05 (2H, м), 2,72-2,80 (3H, м), 2,98 (1H, т, J=12,2 Гц), 3,14 (1H, т, J=12,2 Гц), 3,97 (2H, т, J=6,3 Гц), 4,15 (1H, д, J=11,7 Гц), 4,31 (1H, д, J=11,7 Гц), 6,75-6,79 (1H, м), 6,83-6,87 (2H, м), 7,16-7,32 (6H, м), 7,46 (1H, дд, J=4,9, 8,8 Гц), 7,64-7,68 (1H, м), 8,42-8,47 (2H, ушир.), ДМСО: 417(M+H)$^+$FAB
114	1,10-1,26 (2H, м), 1,35-1,45 (2H, м), 1,48-1,62 (1H, м), 1,70-1,82 (4H, м), 2,80-2,95 (1H, м), 2,96-3,11 (1H, м), 3,96 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,97-4,07 (1H, м), 4,10-4,24 (1H, м), 6,89-6,95 (3H, м), 7,24-7,32 (2H, м), 7,44 (1H, дд, J=8,3, 3,9 Гц), 7,61 (1H, ддд, J=8,3, 2,9, 1,5 Гц), 8,40 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,42 (1H, дд, J=4,4, 1,5 Гц), ДМСО: 341(M+H)$^+$FAB
115	1,06-1,26 (2H, ушир.), 1,37-1,45 (2H, м), 1,50-1,62 (1H, м), 1,72-1,88 (4H, м), 2,88 (1H, т, J=13,2 Гц), 3,03 (1H, т, J=13,2 Гц), 4,01 (1H, д, J=11,7 Гц), 4,13 (2H, т, J=6,3 Гц), 4,18 (1H, д, J=11,7 Гц), 7,02 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,14 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,42-7,49 (2H, м), 7,53-7,64 (3H, м), 7,81 (1H, дд, J=1,9, 7,8 Гц), 8,40-8,44 (2H, м), ДМСО: 384(M+H)$^+$FAB
116	1,05-1,25 (2H, ушир.), 1,36-1,45 (2H, м), 1,52-1,64 (1H, м), 1,73-1,83 (4H, м), 2,88 (1H, т, J=12,7 Гц), 3,05 (1H, т, J=12,7 Гц), 3,99-4,05 (3H, м), 4,18 (1H, д, J=12,7 Гц), 7,05-7,09 (1H, м), 7,34 (2H, т, J=8,3 Гц), 7,41-7,46 (2H, м), 7,73 (1H, дд, J=4,9, 8,3 Гц), 7,92-8,02 (2H, м), 8,57-8,60 (1H, м), 8,67 (1H, д, J=2,4 Гц), ДМСО: 384(M+H)$^+$FAB
117	1,59-1,74 (2H, м), 1,96-2,03 (2H, м), 3,27-3,56 (2H, м), 3,70-3,95 (5H, м), 4,48-4,58 (3H, м), 5,08 (2H, с), 6,85 (1H, д, J=16,1 Гц), 6,96 (4H, с), 7,12-7,18 (1H, м), 7,24-7,30 (2H, м), 7,40-7,47 (1H, м), 7,72 (1H, д, J=16,1 Гц), 8,10 (1H, дд, J=1,5 Гц, 2,4 Гц), 8,46 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,75 (1H, д, J=1,5 Гц), ДМСО: 507(M+H)$^+$FAB

118	1,60-1,76 (2H, м), 1,92-2,05 (2H, м), 3,30-3,55 (2H, м), 3,66-3,93 (2H, м), 4,48-4,56 (1H, м), 5,07 (2H, с), 6,95 (4H, с), 7,12-7,18 (1H, м), 7,23-7,30 (2H, м), 7,39-7,47 (1H, м), 7,75-7,82 (1H, м), 8,35-8,40 (1H, м), 8,50 (1H, д, J=2,5 Гц), ДМСО: 441(M+H)$^+$ FAB
119	452(M+H)$^+$FAB
120	449(M+H)$^+$FAB
121	437(M+H)$^+$FAB
122	0,96-1,27 (5H, м), 1,60-1,86 (6H, м), 3,26-3,82 (8H,
	м), 3,82 (2H, д, J=6,3 Гц), 6,92-7,04 (3H, м), 7,36 (1H, т, J=8,3 Гц), 7,62-7,69 (1H, м), 7,90 (1H, ушир.), 8,50-8,66 (2H, м), ДМСО: 424(M+H)$^+$FAB
123	437(M+H)$^+$FAB

Таблица 44

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
124	2,29 (3H, с), 2,68 (2H, т, J=7,3 Гц), 2,84 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,37-3,62 (8H, м), 7,12 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,15-7,22 (1H, м), 7,24-7,32 (4H, м), 7,49 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,80 (1H, дд, J=4,9, 8,3 Гц), 8,05-8,10 (1H, м), 8,63 (1H, дд, J=1,0, 4,9 Гц), 8,73 (1H, д, J=2,4 Гц), ДМСО: 340(M+H)$^+$FAB
125	312(M+H)$^+$FAB
126	3,46-3,59 (2H, м), 3,61-3,77 (4H, м), 3,78-3,92 (2H, м), 7,30 (1H, д, J=15,5 Гц), 7,36-7,45 (2H, м), 7,48 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,54 (1H, д, J= 15,5 Гц), 7,71-7,76 (1H, м), 7,80 (1H, дд, J=8,6, 4,8 Гц), 8,07-8,12 (1H, м), 8,64 (1H, дд, J=5,3, 1,1 Гц), 8,75 (1H, д, J=2,2 Гц), ДМСО: 338(M+H)ES
127	342(M+H)$^+$ESI
128	326(M+H)$^+$FAB
129	341(M+H)$^+$ESI
130	354(M+H)$^+$FAB
131	352(M+H)$^+$FAB
132	369(M+H)$^+$FAB
133	355(M+H)$^+$FAB
134	426(M+H)$^+$FAB
135	457(M+H)$^+$FAB
136	457(M+H)$^+$FAB
137	453(M+H)$^+$FAB
138	3,30-3,82 (8H, ушир.), 5,08 (2H, с), 7,02 (1H, д, J=7,8), 7,06-7,08 (1H, м), 7,11-7,14 (1H, м), 7,38-7,47 (4H, м), 7,53 (1H, с), 7,70-7,80 (1H, ушир.), 7,95-8,08 (1H, ушир.), 8,58 (2H, м), ДМСО: 452(M+H)$^+$FAB
139	385(M+H)$^+$ESI
140	385(M+H)$^+$ESI
141	385(M+H)$^+$ESI
142	348(M+H)$^+$FAB
143	362(M+H)$^+$FAB
144	2,29 (3H, с), 3,40-3,71 (8H, м), 5,12 (2H, с), 7,12 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,30-7,41 (5H, м), 7,49 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,80 (1H, дд, J=5,4, 8,3 Гц), 8,02-8,11 (1H, м), 8,63 (1H, д, J=5,4 Гц), 8,73 (1H, д, J=1,9 Гц), ДМСО: 342(M+H)$^+$FAB
145	329(M+H)$^+$FAB
146	341(M+H)$^+$FAB
147	3,44-3,71 (8H, м), 5,18 (2H, с), 7,10 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,38-7,50 (6H, м), 7,54 (1H, с), 7,61-7,67 (1H, м), 8,40-8,44 (2H, м), ДМСО: 452(M+H)$^+$FAB
148	432(M+H)$^+$FAB
149	3,40-3,71 (8H, м), 5,28 (2H, с), 7,12 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,40-7,48 (3H, м), 7,62-7,68 (2H, м), 7,72 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,79 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,84 (1H, с), 8,42-8,46 (2H, м), ДМСО: 486(M+H)$^+$FAB

Таблица 45

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
150	448(M+H)$^+$FAB
151	3,43-3,74 (8H, м), 5,23 (2H, с), 7,10 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,40-7,48 (3H, м), 7,60-7,67 (2H, м), 7,79-7,85 (2H, м), 7,95 (1H, ушир.), 8,42-8,46 (2H, м), ДМСО: 443(M+H)$^+$FAB

152	3,43-3,74 (8H, м), 5,20 (2H, с), 7,09 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,14-7,26 (3H, м), 7,40-7,49 (3H, м), 7,60-7,68 (1H, м), 8,42-8,46 (2H, м), ДМСО: 454(M+H)$^+$FAB
153	502(M+H)$^+$FAB
154	3,42-3,74 (8H, м), 5,33 (2H, с), 7,13 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,42-7,49 (3H, м), 7,63-7,67 (1H, м), 7,72 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,94 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,19-8,23 (1H, м), 8,34 (1H, ушир.), 8,42-8,46 (2H, м), ДМСО: 463(M+H)$^+$ESI
155	3,43-3,74 (8H, м), 5,14 (2H, с), 7,07 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,23 (2H, т, J=8,8 Гц), 7,40-7,56 (5H, м), 7,60-7,67 (1H, м), 8,40-8,46 (2H, м), ДМСО: 436(M+H)$^+$FAB
156	436(M+H)$^+$FAB
157	419(M+H)$^+$FAB
158	439(M+H)$^+$ESI
159	3,43-3,74 (8H, м), 5,17 (2H, с), 7,10 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,38 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,40-7,50 (4H, м), 7,55 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,63-7,70 (2H, м), 8,42-8,47 (2H, м), ДМСО: 496, (M+H)$^+$FAB
160	3,07 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,43-3,74 (8H, м), 4,26 (2H, т, J=6,6 Гц), 7,01 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,24-7,48 (7H, м), 7,62-7,67 (1H, м), 8,42-8,46 (2H, м), ДМСО: 466(M+H)$^+$FAB
161	443(M+H)$^+$FAB
162	544(M+H)$^+$FAB
163	461(M+H)$^+$FAB
164	477(M+H)$^+$FAB
165	477(M+H)$^+$FAB
166	473(M+H)$^+$FAB
167	476(M+H)$^+$FAB
168	346(M+H)$^+$FAB
169	307(M+H)$^+$FAB
170	1,00-1,20 (2H, м), 1,18-1,25 (2H, м), 1,35-1,50 (1H, м), 1,45-1,58 (2H, м), 1,68-1,78 (2H, м), 2,14 (2H, т,
	J=7,4 Гц), 2,77-2,91 (1H, м), 2,92-3,09 (1H, м), 3,90-4,07 (1H, м), 4,10-4,22 (1H, м), 6,68 (1H, ушир. с), 7,22 (1H, ушир. с), 7,45 (1H, дд, J=8,3, 4,9 Гц), 7,56-7,66 (1H, м), 8,25-8,50 (2H, м), ДМСО: 292(M+H)$^+$FAB
171	354(M+H)$^+$FAB
172	341(M+H)$^+$FAB

Таблица 46

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
173	1,54-1,79 (2H, м), 1,82-1,96 (2H, м), 2,62 (1H, дддд, J=11,2, 11,2, 3,4, 3,4 Гц), 2,88-3,07 (1H, м), 3,04-3,23 (1H, м), 4,00-4,16 (1H, м), 4,16-4,32 (1H, м), 6,99-7,07 (1H, м), 7,25-7,34 (2H, м), 7,45 (1H, дд, J=8,3, 4,9 Гц), 7,58-7,65 (2H, м), 7,65 (1H, ддд, J=8,3, 2,4, 1,4 Гц), 8,41-8,46 (2H, м), 9,94 (1H, с), ДМСО: 326(M+H)$^+$FAB
174	1,42-1,65 (2H, м), 1,65-1,79 (2H, м), 2,35 (1H, дддд, J=11,3, 11,3, 3,4, 3,4 Гц), 2,72 (2H, т, J=7,3 Гц), 2,83-2,99 (1H, м), 3,00-3,16 (1H, м), 3,28 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,91-4,06 (1H, м), 4,08-4,23 (1H, м), 7,16-7,23 (3H, м), 7,25-7,33 (2H, м), 7,44 (1H, дд, J=8,3, 4,9 Гц), 7,62 (1H, ддд, J=8,3, 2,5, 1,0 Гц), 7,90 (1H, ушир. т, J=5,4 Гц), 8,41 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,43 (1H, дд, J=4,9, 1,5 Гц), ДМСО: 354(M+H)$^+$FAB
175	1,40 (2H, тт, J=7,3, 7,3 Гц), 1,56 (2H, тт, J=7,3, 7,3 Гц), 1,47-1,66 (2H, м), 1,68-1,79 (2H, м), 2,30-2,40 (1H, м), 2,57 (2H, т, J=7,8 Гц), 2,86-2,94 (1H, м), 3,00-3,08 (1H, м), 3,07 (2H, дт, J=6,9, 6,9 Гц), 3,93-4,07 (1H, м), 4,10-4,24 (1H, м), 7,12-7,21 (3H, м), 7,23-7,31 (2H, м), 7,44 (1H, дд, J=8,3, 4,9 Гц), 7,62 (1H, ддд, J=8,3, 3,0, 1,5 Гц), 7,81 (1H, ушир. т, J=5,4 Гц), 8,41 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,43 (1H, дд, J=4,4, 3,0 Гц), ДМСО: 382(M+H)$^+$FAB
176	0,85 (3H, т, J=6,4 Гц), 1,17-1,32 (10H, м), 1,45-1,58 (2H, м), 1,54-1,76 (2H, м), 1,80-1,93 (2H, м), 2,51 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,55-2,64 (1H, м), 2,88-3,04 (1H, м), 2,99-3,20 (1H, м), 4,00-4,14 (1H, м), 4,15-4,30 (1H, м), 7,10 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,45 (1H, дд, J=8,3, 4,4 Гц), 7,50 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,64 (1H, ддд, J=8,3, 2,5, 1,5 Гц), 8,40-8,46 (2H, м), 9,85 (1H, с), ДМСО: 438(M+H)$^+$FAB
177	411(M+H)$^+$FAB
178	411(M+H)$^+$FAB
179	1,58-1,78 (2H, м), 1,85 (2H, д, J=12,2 Гц), 2,75-2,83 (1H, м), 3,03 (1H, т, J=12,2 Гц), 3,18 (1H, т, J=12,2 Гц), 4,15 (1H, д, J=12,7 Гц), 4,32 (1H, д, J=12,7 Гц), 4,42 (2H, с), 6,80 (1H, дд, J=2,0, 8,3 Гц), 6,88-6,92 (2H, м), 7,24 (1H, т, J=8,3 Гц), 7,38 (1H, ушир.),
	7,52 (1H, ушир.), 7,77 (1H, дд, J=5,3, 8,3 Гц), 8,02-8,09 (1H, м), 8,62 (1H, д, J=5,3 Гц), 8,74 (1H, д, J=2,0 Гц), ДМСО: 356(M+H)$^+$FAB
180	467(M+H)$^+$ESI
181	411(M+H)$^+$FAB
182	382(M+H)$^+$FAB
183	398(M+H)$^+$FAB
184	454(M+H)$^+$FAB
185	502(M+H)$^+$FAB

186	480(M+H)$^+$FAB
187	410(M+H)$^+$FAB
188	488(M+H)$^+$FAB
189	370(M+H)$^+$FAB
190	432(M+H)$^+$FAB

Таблица 47

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
191	397(M+H)$^+$FAB
192	409(M+H)$^+$ESI
193	386(M+H)$^+$FAB
194	371(M+H)$^+$FAB
195	357(M+H)$^+$ESI
196	337(M+H)$^+$FAB
197	1,20-1,32 (2H, м), 1,28-1,48 (2H, м), 1,47-1,62 (4H, м), 1,70-1,86 (2H, м), 2,06 (2H, т, J=7,3 Гц), 2,56 (2H, т, J=7,3 Гц), 2,98-3,10 (1H, м), 3,12-3,25 (1H, м), 3,73-3,86 (1H, м), 3,83-3,97 (1H, м), 3,98-4,13 (1H, м), 7,12-7,21 (3H, м), 7,22-7,30 (2H, м), 7,45 (1H, дд, J=8,3, 4,4 Гц), 7,62 (1H, ддд, J=8,3, 2,5, 1,5 Гц), 7,78 (1H, ушир.д, J=7,3 Гц), 8,41 (1H, d J=2,5 Гц), 8,43 (1H, дд, J=4,9, 1,5 Гц), ДМСО: 396(M+H)$^+$FAB
198	315(M+H)$^+$FAB
199	1,57-1,75 (2H, ушир.), 1,90-2,03 (2H, ушир.), 3,28-3,40 (1H, ушир.), 3,43-3,57 (1H, ушир.), 3,64-3,79 (1H, ушир.), 3,82-3,93 (1H, ушир.), 4,38- 4,46 (1H, м), 6,69 (2H, ушир.д, J=8,8 Гц), 6,83 (2H, ушир.д, J=8,8 Гц), 7,44 (1H, дд, J=4,9, 8,3 Гц), 7,61-7,66 (1H, м), 8,43 (2H, д, J=3,0 Гц), 8,96 (1H, с), ДМСО: 315(M+H)$^+$FAB
200	0,96-1,30 (5H, м), 1,60-1,83 (8H, м), 1,94-2,09 (2H, м), 3,33-3,44 (1H, ушир.), 3,48-3,60 (1H, ушир.), 3,70-3,80 (1H, ушир.), 3,75 (2H, д, J=6,3 Гц), 3,85-3,95 (1H, ушир.), 4,64-4,70 (1H, м), 6,50-6,60 (3H, м), 7,17 (1H, т, J=13,7 Гц), 7,87 (1H, дд, J=5,4, 8,3 Гц), 8,18 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,68 (1H, д, J=5,4 Гц), 8,82 (1H, д, J=1,9 Гц), ДМСО: 411(M+H)$^+$FAB
201	425(M+H)$^+$FAB
202	1,60-1,76 (2H, ушир.), 1,95-2,07 (2H, ушир.), 3,33-
	3,45 (1H, ушир.), 3,47-3,58 (1H, ушир.), 3,70-3,80 (1H, ушир.), 3,85-3,96 (1H, ушир.), 4,63-4,70 (1H, м), 5,13 (2H, с), 6,59-6,64 (3H, м), 7,13-7,23 (2H, м), 7,26-7,31 (2H, м), 7,41-7,48 (1H, м), 7,78 (1H, дд, J=5,4, 8,8 Гц), 8,06 (1H, ушир.д, J=7,3 Гц), 8,62 (1H, д, J=4,8 Гц), 8,73 (1H, д, J=2,4 Гц), ДМСО: 423(M+H)$^+$FAB
203	1,60-1,80 (2H, ушир.), 1,90-2,07 (2H, ушир.), 3,33-3,45 (1H, ушир.), 3,47-3,60 (1H, ушир.), 3,70-3,81 (1H, ушир.), 3,85-3,96 (1H, ушир.), 4,63-4,71 (1H, м), 5,12 (2H, с), 6,60-6,69 (3H, м), 7,18-7,28 (3H, м), 7,39-7,47 (1H, м), 7,56 (1H, дт, J=1,4, 7,8 Гц), 7,83-7,89 (1H, м), 8,15-8,20 (1H, м), 8,68 (1H, ушир.д, J=5,4 Гц), 8,81 (1H, ушир.), ДМСО: 423(M+H)$^+$FAB
204	423(M+H)$^+$FAB
205	1,60-1,84 (2H, ушир.), 1,94-2,06 (2H, ушир.), 3,30-3,42 (1H, ушир.), 3,45-3,56 (1H, ушир.), 3,70-3,80 (1H, ушир.), 3,84-3,96 (1H, ушир.), 4,61- 4,69 (1H, м), 5,16 (2H, м), 6,61 (1H, д, J=2,5 Гц), 6,63 (1H, д, J=2,5 Гц), 6,66 (1H, т, J=1,9 Гц), 7,20 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,46 (1H, дд, J=4,9, 8,3 Гц), 7,60-7,67 (2H, м), 7,78-7,83 (2H, м), 7,92 (1H, ушир.), 8,45 (2H, м), ДМСО: 430(M+H)$^+$FAB

Таблица 48

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
206	1,59-1,76 (2H, ушир.), 1,91-2,07 (2H, ушир.), 3,33-3,42 (1H, ушир.), 3,45-3,56 (1H, ушир.), 3,69-3,80 (1H, ушир.), 3,82-3,94 (1H, ушир.), 4,45-4,55 (1H, м), 5,06 (2H, с), 6,96 (4H, с), 7,36-7,46 (3H, м), 7,50 (1H, ушир.), 7,75 (1H, дд, J=4,9, 8,3 Гц), 8,02 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,60 (1H, д, J=4,9 Гц), 8,70 (1H, д, J=2,5 Гц), ДМСО: 439(M+H)$^+$FAB
207	0,88-1,01 (2H, м), 1,09-1,30 (3H, м), 1,40-1,51 (1H, м), 1,55-1,76 (9H, м), 1,93-2,05 (2H, м), 3,30-3,42 (1H, ушир.), 3,46-3,60 (1H, ушир.), 3,70-3,80 (1H, ушир.), 3,85-3,95 (3H, м), 4,45-4,55 (1H, м), 6,84-6,94 (4H, м), 7,66 (1H, дд, J=4,9, 8,3 Гц), 7,98 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,58 (1H, д, J=4,8 Гц), 8,66 (1H, д, J=1,9 Гц), ДМСО: 425(M+H)$^+$FAB
208	1,60-1,80 (2H, ушир.), 1,94-2,07 (2H, ушир.), 3,31-3,44 (1H, ушир.), 3,46-3,60 (1H, ушир.), 3,69-3,82 (1H, ушир.), 3,84-3,96 (1H, ушир.), 4,50-4,58 (1H, м), 5,08 (2H, с), 6,97 (4H, с), 7,20-7,28 (2H, м), 7,39-7,45 (1H, м), 7,54 (1H, дт, J=1,5, 7,3 Гц), 7,81 (1H, дд, J= 5,4, 8,3 Гц), 8,10 (1H, ушир.д, J=8,3 Гц), 8,64 (1H, д, J=5,3 Гц), 8,77 (1H, с), ДМСО: 423(M+H)$^+$FAB
209	1,60-1,80 (2H, ушир.), 1,94-2,07 (2H, ушир.), 3,31-3,44 (1H, ушир.), 3,46-3,60 (1H, ушир.), 3,69-3,80 (1H, ушир.), 3,82-3,96 (1H, ушир.), 4,48- 4,58 (1H,
	м), 5,03 (2H, с), 6,96 (4H, с), 7,18-7,26 (2H, м), 7,45-7,51 (2H, м), 7,78-7,89 (1H, м), 8,07-8,19 (1H, м), 8,67 (1H, ушир.д, J=4,9 Гц), 8,80 (1H, ушир.), ДМСО: 423(M+H)$^+$FAB
210	1,60-1,75 (2H, ушир.), 1,91-2,06 (2H, ушир.), 3,30-3,42 (1H, ушир.), 3,45-3,56 (1H, ушир.), 3,70-3,80 (1H, ушир.), 3,84-3,96 (1H, ушир.), 4,49-4,56 (1H, м), 5,11 (2H, м), 6,96 (4H, с), 7,46 (1H, дд, J=4,8, 8,6 Гц), 7,61 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,64-7,68 (1H, м), 7,76-7,83 (2H, м), 7,90 (1H, ушир.), 8,43-8,47 (2H, м), ДМСО: 430(M+H)$^+$FAB

211	463(M+H)$^+$FAB
212	1,58-1,74 (2H, ушир.), 1,91-2,05 (2H, ушир.), 3,30-3,42 (1H, ушир.), 3,45-3,55 (1H, ушир.), 3,65-3,79 (1H, ушир.), 3,83-3,94 (1H, ушир.), 4,48- 4,55 (1H, м), 5,09 (2H, с), 6,96 (4H, с), 7,36-7,50 (3H, м), 7,59 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,62-7,66 (1H, м), 7,84 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,96 (1H, с), 8,00 (1H, ушир.), 8,41-8,45 (2H, м), ДМСО: 448(M+H)$^+$FAB
213	497(M+H)$^+$FAB
214	484(M+H)$^+$FAB
215	488(M+H)$^+$FAB
216	0,96-1,08 (2H, м), 1,10-1,31 (3H, м), 1,60-1,83 (8H, м), 1,91-2,05 (2H, м), 3,25-3,57 (2H, м), 3,65-3,95 (7H, м), 4,46-4,54 (1H, м), 6,81-6,87 (2H, м), 6,89-6,95 (2H, м), 8,13 (1H, дд, J=2,0 Гц, 2,4 Гц), 8,70 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,94 (1H, д, J=2,0 Гц), ДМСО: 469(M+H)$^+$FAB
217	1,58-1,76 (2H, м), 1,90-2,04 (2H, м), 2,80-4,00 (4H, м), 4,38-4,47 (1H, м), 6,70 (2H, д, J=8,8 Гц), 6,83 (2H, д, J=8,8 Гц), 8,05-8,10 (1H, м), 8,66 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,90-8,94 (1H, м), ДМСО: 359(M+H)$^+$FAB

Таблица 49

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
218	1,60-1,78 (2H, м), 1,93-2,05 (2H, м), 3,35-3,95 (4H, м), 4,48-4,56 (1H, м), 5,07 (2H, с), 6,96 (4H, с), 7,12-7,18 (1H, м), 7,24-7,30 (2H, м), 7,40-7,47 (1H, м), 8,07-8,10 (1H, м), 8,67 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,91-8,94 (1H, м), 13,30-13,75 (1H, ушир.), ДМСО: 467(M+H)$^+$FAB
219	341(M+H)$^+$FAB
220	327(M+H)$^+$ESI
221	449(M+H)$^+$FAB
222	325(M+H)$^+$ESI
223	353(M-H)$^-$FAB
224	355(M-H)$^-$FAB
225	1,12-1,32 (2H, м), 1,45-1,60 (3H, м), 1,79 (2H, д, J=11,7 Гц), 2,63 (2H, т, J=7,5 Гц), 2,87 (1H, т,
	J=12,2 Гц), 3,02 (1H, т, J=12,2 Гц), 4,01 (1H, д, J=12,7 Гц), 4,18 (1H, т, J=12,7 Гц), 7,15-7,31 (5H, м), 8,05 (1H, дд, J=2,0, 2,4 Гц), 8,65 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,92 (1H, т, J=2,0 Гц), 13,59 (1H, ушир. с), ДМСО: 355(M+H)$^+$FAB
226	470(M+H)$^+$FAB
227	410(M+H)$^+$FAB
228	0,88-1,00 (2H, м), 1,08-1,28 (4H, м), 1,39-1,51 (1H, м), 1,54-1,77 (10H, м), 1,91-2,05 (2H, м), 3,20-3,96 (6H, м), 4,46-4,54 (1H, м), 6,83-6,88 (2H, м), 6,90-6,95 (2H, м), 8,08 (1H, дд, J=2,0 Гц, 2,4 Гц), 8,66 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,92 (1H, д, J=1,5 Гц), ДМСО: 469(M+H)$^+$FAB
229	483(M+H)$^+$FAB
230	474(M+H)$^+$FAB
231	356(M+H)$^+$FAB
232	371(M+H)$^+$FAB
233	1,58-1,78 (2H, м), 1,91-2,06 (2H, м), 3,25-3,95 (7H, м), 4,49-4,56 (1H, м), 5,02 (2H, с), 6,86-7,03 (7H, м), 7,30 (1H, дд, J=7,8 Гц, 8,3 Гц), 8,07 (1H, с), 8,64 (1H, с), 8,92 (1H, с), ДМСО: 479(M+H)$^+$FAB
234	1,60-1,80 (2H, ушир.), 1,92-2,10 (2H, ушир.), 3,30-3,60 (2H, ушир.), 3,70-3,80 (1H, ушир.), 3,85-3,96 (1H, ушир.), 4,60-4,70 (1H, м), 5,12 (2H, с), 6,58-6,68 (3H, м), 7,24-7,32 (4H, м), 7,42-7,50 (1H, м), 8,09 (1H, т, J=2,4 Гц), 8,67 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,92 (1H, д, J=1,9 Гц), 13,50 (1H, ушир.), ДМСО: 467(M+H)$^+$FAB
235	1,60-1,80 (2H, ушир.), 1,92-2,10 (2H, ушир.), 3,30-3,60 (2H, ушир.), 3,70-3,80 (1H, ушир.), 3,85-3,96 (1H, ушир.),,4,60-4,72 (1H, м), 5,16 (2H, с), 6,60-6,68 (3H, м), 7,21 (1H, т, J=8,3 Гц), 7,62 (1H, т, J=8,3 Гц), 7,78-7,84 (2H, м), 7,92 (1H, с), 8,09 (1H, дд, J=1,4, 2,4 Гц), 8,67 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,93 (1H, д, J=1,4 Гц), 13,50 (1H, ушир.), ДМСО: 474(M+H)$^+$FAB

Таблица 50

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
236	1,60-1,74 (2H, м), 1,91-2,06 (2H, м), 3,30-3,95 (7H, м), 4,47-4,57 (1H, м), 5,14 (2H, с), 6,96 (4H, с), 7,55 (1H, дд, J=7,4 Гц, 7,8 Гц), 7,72 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,92 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,04 (1H, с), 8,08 (1H, дд, J=2,0 Гц, 2,4 Гц), 8,67 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,92 (1H, д, J=2,0 Гц), ДМСО: 507(M+H)$^+$FAB
237	455(M+H)$^+$FAB
238	369(M+H)$^+$ESI
239	385(M+H)$^+$ESI
240	371(M+H)$^+$ESI
241	398(M+H)$^+$FAB

242	0,73-2,10 (17H, м), 3,20-4,02 (6H, ушир.), 4,60-4,70 (1H, м), 6,49-6,60 (3H, м), 7,17 (1H, т, J=8,3 Гц), 8,09 (1H, ушир.), 8,67 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,92 (1H, ушир.), 13,40-13,80 (1H, ушир.), ДМСО: 469(M+H)$^+$FAB
243	370(M+H)$^+$FAB
244	524(M+H)$^+$FAB
245	1,60-1,77 (2H, м), 1,92-2,06 (2H, м), 3,35-3,96 (4H, м), 4,48-4,56 (1H, м), 5,07 (2H, с), 6,95 (4H, с), 7,12-7,18 (1H, м), 7,24-7,30 (2H, м), 7,40-7,47 (1H, м), 7,63-7,71 (1H, м), 8,07-8,10 (1H, м), 8,14 -8,23 (1H, м), 8,58 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,90 (1H, д, J=1,9 Гц), ДМСО: 466(M+H)$^+$FAB
246	1,59-1,78 (2H, м), 1,91-2,05 (2H, м), 3,25-3,57 (2H, м), 3,68-3,96 (2H, м), 4,47-4,56 (1H, м), 5,04 (2H, с), 6,95 (4H, с), 7,29-7,46 (5H, м), 7,64-7,70 (1H, м), 8,04 (1H, дд, J=1,9 Гц, 2,4 Гц), 8,15-8,21 (1H, м), 8,58 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,89 (1H, д, J=1,9 Гц), ДМСО: 448(M+H)$^+$FAB
247	397(M+H)$^+$FAB
248	451(M+H)$^+$FAB
249	523(M+H)$^+$FAB
250	579(M+H)$^+$ESI
251	524(M+H)$^+$FAB
252	577(M+H)$^+$FAB
253	537(M+H)$^+$FAB
254	577(M+H)$^+$FAB
255	1,58-1,78 (2H, ушир.), 1,93-2,06 (2H, ушир.), 3,32-3,42 (3H, м), 3,48-3,58 (3H, м), 3,70-3,80 (1H, ушир.), 3,85-3,95 (1H, ушир.), 4,48-4,58 (1H, м), 4,92 (1H, ушир.), 5,07 (2H, с), 6,95 (4H, с), 7,15 (1H, дт, J=2,4, 8,8 Гц), 7,24-7,30 (2H, м), 7,41-7,47 (1H, м), 8,14 (1H, т, J=2,0 Гц), 8,63 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,75 (1H, t J=5,3 Гц), 8,93 (1H, д, J=1,4 Гц), ДМСО: 510(M+H)$^+$FAB

Таблица 51

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
256	586(M+H)$^+$FAB
257	549(M+H)$^+$FAB
258	1,13-1,33 (2H, ушир.), 1,66 (2H, д, J=12,7 Гц), 1,73-1,85 (1H, м), 2,57 (2H, д, J=6,8 Гц), 2,86 (1H, т, J=12,2 Гц), 3,02 (1H, т, J=12,2 Гц), 4,03 (1H, д, J=12,2 Гц), 4,20 (1H, д, J=12,2 Гц), 7,18-7,23 (3H, м), 7,27-7,32 (2H, м), 7,48 (1H, с), 7,60 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,93 (2H, д, J=7,3 Гц), 8,01 (1H, т, J=2,4 Гц), 8,13 (1H, с), 8,23 (1H, с), 8,44 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,84 (1H, д, J=2,0 Гц), ДМСО: 416(M+H)$^+$ FAB
259	374(M+H)$^+$FAB
260	1,60-1,75 (2H, м), 1,92-2,04 (2H, м), 3,30-3,91 (4H, м), 4,49-4,56 (1H, м), 5,07 (2H, с), 6,96 (4H, с), 7,12-7,18 (1H, м), 7,24-7,30 (2H, м), 7,39-7,47 (2H, м), 7,92 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,02 (1H, д, J=2,0 Гц), ДМСО: 438(M+H)$^+$FAB
261	550(M+H) $^+$FAB
262	1,58-1,75 (2H, м), 1,90-2,05 (2H, м), 3,30-3,57 (2H, м), 3,67-3,95 (2H, м), 4,13 (2H, с), 4,48-4,55 (1H, м), 5,07 (2H, с), 6,95 (4H, с), 7,12-7,18 (1H, м), 7,24-7,30 (2H, м), 7,40-7,47 (1H, м), 7,61-7,64 (1H, м), 8,35-8,39 (1H, м), 8,40-8,44 (1H, м), ДМСО: 510(M$^+$)FAB
263	1,58-1,74 (2H, м), 1,91-2,04 (2H, м), 2,50 (3H, с), 3,30-3,95 (4H, м), 4,48-4,58 (3H, м), 5,07 (2H, с), 5,40 (1H, т, J=5,9 Гц), 6,95 (4H, с), 7,12-7,18 (1H, м), 7,24-7,30 (2H, м), 7,40-7,47 (1H, м), 7,53-7,56 (1H, м), 8,28-8,31 (1H, м), 8,36-8,39 (1H, м), ДМСО: 453(M+H)$^+$ FAB
264	1,59-1,74 (2H, м), 1,96-2,03 (2H, м), 3,27-3,57 (2H, м), 3,70-3,65 (2H, м), 4,48-4,58 (3H, м), 5,08 (2H, с), 6,72 (1H, д, J=16,1 Гц), 6,96 (4H, с), 7,12-7,18 (1H, м), 7,24-7,30 (2H, м), 7,40-7,47 (1H, м), 7,64 (1H, д, J=16,1 Гц), 8,07 (1H, дд, J=2,0 Гц, 2,0 Гц), 8,45 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,71 (1H, д, J=1,4 Гц), 12,40-12,74 (1H, ушир.), ДМСО: 493(M+H)$^+$FAB
265	445(M+H)$^+$FAB
266	1,10-1,33 (2H, м), 1,45-1,61 (3H, м), 1,75-1,87 (2H, ушир.), 2,64 (2H, т, J=7,6 Гц), 2,81-3,10 (2H, ушир.), 3,92-4,27 (2H, ушир.), 7,14-7,32 (5H, м), 7,43-7,52 (1H, м), 7,60 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,90-7,98 (2H, м), 8,05-8,17 (2H, м), 8,21-8,27 (1H, м), 8,48 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,4 Гц), ДМСО
267	380(M+H)$^+$FAB
268	1,33-1,56 (2H, м), 1,77-1,88 (2H, м), 2,37-2,48 (1H, м), 2,93-3,04 (1H, м), 3,09-3,21 (1H, м), 3,98-4,12 (1H, м), 4,14-4,28 (1H, м), 6,31 (1H, дд, *J*=16,1, 6,8 Гц), 6,45 (1H, д, *J*=16,1 Гц), 7,18-7,24 (1H, м), 7,28-7,35 (2H, м), 7,38-7,48 (3H, м), 7,63 (1H, ддд, *J*=8,3, 2,5, 1,5 Гц), 8,41-8,45 (2H, м), ДМСО-d6: 309(M+H)$^+$FAB
269	1,33-1,56 (2H, м), 1,67-1,79 (2H, м), 2,73-2,88 (1H, м), 2,88-3,02 (1H, м), 2,88-3,02 (1H, м), 3,04-3,18 (1H, м), 3,95-4,07 (1H, м), 4,10-4,23 (1H, м), 5,54 (1H, дд, *J*=11,8, 9,7 Гц), 6,42 (1H, д, *J*=11,8 Гц), 7,23-7,34 (3H, м), 7,35-7,42 (2H, м), 7,44 (1H, дд, *J*=8,3, 4,8 Гц), 7,63 (1H, ддд, *J*=8,3, 2,4, 1,5 Гц), 8,40-8,45 (2H, м), ДМСО: 309(M+H)$^+$FAB
270	1,08-1,30 (2H, м), 1,43-1,60 (3H, м), 1,73-1,82 (2H, ушир.), 2,63 (2H, т, J=7,8 Гц), 2,77-3,08 (2H, ушир.), 3,92-4,20 (2H, ушир.), 7,13-7,32 (5H, м), 8,04 (1H, дд, J=2,0, 2,4 Гц), 8,45 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,58 (1H, д, J=2,0 Гц), ДМСО: 389(M$^+$)FAB

Таблица 52

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
271	0,78-0,94 (2H, м), 1,00-1,24 (10H, м), 1,37-1,50 (1H, м), 1,57-1,76 (7H, м), 2,80-2,92 (1H, ушир.), 2,96-3,08 (1H, ушир.), 3,93-4,05 (1H, ушир.), 4,08-4,21 (1H, ушир.), 7,68 (1H, дд, J=4,8, 7,6 Гц), 7,93-8,00 (1H, м), 8,58 (1H, д, J=7,6 Гц), 8,62-8,69 (1H, м), ДМСО: 317(M+H)$^+$FAB
272	0,79-0,92 (2H, м), 1,04-1,29 (10H, м), 1,36-1,49 (1H, м), 1,57-1,76 (7H, м), 2,80-2,92 (1H, ушир.), 2,95-3,08 (1H, ушир.), 3,90 (3H, с), 3,92-4,05 (1H, ушир.), 4,08-4,21 (1H, ушир.), 8,09 (1H, дд, J=2,0, 2,4 Гц), 8,68 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,93 (1H, д, J=2,0 Гц), ДМСО: 375(M+H)$^+$FAB
273	1,44-1,59 (2H, м), 1,77-1,88 (2H, м), 2,37-2,48 (1H, м), 2,93-3,07 (1H, м), 3,07-3,23 (1H, м), 3,98-4,14 (1H, м), 4,14-4,29 (1H, м), 6,31 (1H, дд, *J*=16,1, 6,9 Гц), 6,45 (1H, д, *J*=16,1 Гц), 7,17-7,25 (1H, м), 7,27-7,36 (2H, м), 7,38-7,44 (2H, м), 8,05-8,09 (1H, м), 8,67 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,92 (1H, д, *J*=1,5 Гц), 13,60 (1H, ушир. с), ДМСО: 353(M+H)$^+$FAB
274	1,10-1,30 (2H, м), 1,45-1,60 (3H, м), 1,75-1,85 (2H, м), 2,63 (2H, т, *J*=8,3 Гц), 2,80-3,10 (2H, м), 3,95-4,24 (2H, м), 7,16-7,34 (4H, м), 8,04 (1H, дд, *J*=1,5, 2,0 Гц), 8,64 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,91 (1H, д, *J*=1,9 Гц), 13,60 (1H, с), ДМСО: 389(M+H)$^+$FAB
275	380(M+H)$^+$FAB
276	1,10-1,30 (2H, м), 1,44-1,60 (3H, м), 1,73-1,82 (2H, м), 2,60 (2H, т, *J*=7,3 Гц), 2,80-3,10 (2H, м), 3,74 (3H, с), 3,95-4,24 (2H, м), 6,72-6,81 (3H, м), 7,19 (1H, т, *J*=8,3 Гц), 8,04 (1H, т, *J*=1,9 Гц), 8,64 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,92 (1H, д, *J*=1,5 Гц), 13,60 (1H, с)ДМСО: 385(M+H)$^+$FAB
277	1,10-1,30 (2H, м), 1,44-1,60 (3H, м), 1,73-1,82 (2H, м), 2,60 (2H, т, *J*=7,4 Гц), 2,80-3,10 (2H, м), 3,95-4,24 (2H, м), 6,95-7,10 (3H, м), 7,29-7,36 (1H, м), 8,04 (1H, т, *J*=2,0 Гц), 8,65 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,92 (1H, д, *J*=1,9 Гц), 13,60 (1H, с), ДМСО: 373(M+H)$^+$FAB
278	380(M+H)$^+$FAB
279	396(M-H)$^-$FAB
280	426(M+H)$^+$FAB
281	1,10-1,33 (2H, м), 1,46-1,59 (1H, м), 1,54-1,66 (2H, м), 1,75-1,87 (2H, м), 2,68 (2H, дд, *J*=7,6, 7,6 Гц), 2,79-2,94 (1H, м), 2,95-3,10 (1H, м), 3,95-4,09 (1H, м), 4,11-4,25 (1H, м), 7,29-7,38 (3H, м), 7,41-7,49 (2H, м), 7,58 (2H, д, *J*=8,3 Гц), 7,62-7,68 (2H, м), 7,78-7,81 (1H, м), 8,28 (1H, д, *J*=2,5 Гц), 8,78 (1H, д, *J*=1,4 Гц), ДМСО: 431(M+H)$^+$FAB
282	1,07-1,33 (2H, м), 1,42-1,54 (1H, м), 1,47-1,59 (2H, м), 1,72-1,83 (2H, м), 2,62 (2H, дд, *J*=7,6, 7,6 Гц), 2,78-2,93 (1H, м), 2,93-3,10 (1H, м), 3,92-4,08 (1H, м), 4,08-4,24 (1H, м), 7,05-7,13 (2H, м), 7,20-7,28 (2H, м), 8,04 (1H, дд, *J*=2,5, 2,1 Гц), 8,64 (1H, д, *J*=2,5 Гц), 8,92 (1H, д, *J*=2,1 Гц), 13,62 (1H, ушир. с), ДМСО: 373(M+H)$^+$FAB
283	1,10-1,35 (2H, м), 1,46-1,62 (3H, м), 1,74-1,88 (2H, м), 2,74 (2H, дд, *J*=7,8, 7,8 Гц), 2,80-2,96 (1H, м), 2,96-3,12 (1H, м), 3,94-4,08 (1H, м), 4,11-4,26 (1H, м), 7,18-7,32 (2H, м), 7,32-7,43 (2H, м), 8,05 (1H, дд, *J*=2,1, 1,6 Гц), 8,65 (1H, д, *J*=2,1 Гц), 8,91 (1H, д, *J*=1,6 Гц), 13,62 (1H, ушир. с), ДМСО: 387(M-H)$^-$FAB
284	1,08-1,32 (2H, м), 1,41-1,55 (1H, м), 1,48-1,60 (2H, м), 1,71-1,83 (2H, м), 2,62 (2H, дд, *J*=7,8, 7,8 Гц), 2,78-2,93 (1H, м), 2,93-3,09 (1H, м), 3,94-4,08 (1H, м), 4,10-4,23 (1H, м), 7,25 (2H, д, *J*=8,6 Гц), 7,33 (2H, д, *J*=8,0 Гц), 8,04 (1H, дд, *J*=2,2, 1,6 Гц), 8,64 (1H, д, *J*=2,2 Гц), 8,91 (1H, д, *J*=1,6 Гц), 13,61 (1H, ушир. с), ДМСО: 389(M+H)$^+$FAB
285	1,06-1,32 (2H, м), 1,40-1,54 (1H, м), 1,47-1,60 (2H, м), 1,70-1,84 (2H, м), 2,61 (2H, дд, *J*=7,6, 7,6 Гц), 2,79-2,94 (1H, м), 2,94-3,09 (1H, м), 3,92-4,08 (1H, м), 4,08-4,25 (1H, м), 7,19 (2H, д, *J*=8,4 Гц), 7,46 (2H, д, *J*=8,4 Гц), 8,04 (1H, дд, *J*=2,4, 1,2 Гц), 8,64 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,91 (1H, д, *J*=1,2 Гц), 13,60 (1H, ушир. с), ДМСО: 431(M-H)$^-$FAB
286	1,08-1,32 (2H, м), 1,42-1,58 (3H, м), 1,70-1,84 (2H, м), 2,56 (2H, дд, *J*=7,4, 7,4 Гц), 2,78-2,93 (1H, м), 2,93-3,07 (1H, м), 3,72 (3H, с), 3,94-4,08 (1H, м), 4,08-4,23 (1H, м), 6,84 (2H, д, *J*=8,0 Гц), 7,12 (2H, д, *J*=8,0 Гц), 8,04 (1H, дд, *J*=2,8, 1,6 Гц), 8,64 (1H, д, *J*=2,8 Гц), 8,91 (1H, д, *J*=1,6 Гц), 13,60 (1H, ушир. с), ДМСО: 385(M+H)$^+$FAB

Таблица 53

Пример №	Физико-химические свойства 1H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS m/z
287	1,01-1,74 (11H, м), 2,58 (2H, т, J=7,2 Гц), 2,80-3,10 (2H, м), 3,95-4,24 (2H, м), 7,14-7,31 (5H, м), 8,04 (1H, т, J=2,4 Гц), 8,64 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,91 (1H, д, J=1,6 Гц), 13,60 (1H, с), ДМСО: 383(M+H)+FAB
288	1,08-1,34 (2H, м), 1,44-1,60 (3H, м), 1,73-1,86 (2H, м), 2,66 (2H, дд, J=7,4, 7,4 Гц), 2,78-2,95 (1H, м), 2,95-3,12 (1H, м), 3,93-4,09 (1H, м), 4,10-4,26 (1H, м), 7,08-7,18 (2H, м), 7,20-7,27 (1H, м), 7,27-7,36 (1H, м), 8,05 (1H, дд, J=2,4, 1,6 Гц), 8,65 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,91 (1H, д, J=1,6 Гц), 13,60 (1H, ушир. с), ДМСО: 373(M+H)+FAB
289	0,79-0,93 (2H, м), 1,00-1,28 (10H, м), 1,35-1,48 (1H, м), 1,57-1,76 (7H, м), 2,80-3,08 (2H, ушир.),
	3,96-4,22 (2H, ушир.), 8,02-8,05 (1H, м), 8,62-8,66 (1H, м), 8,89-8,93 (1H, м), 13,53-13,64 (1H, ушир.), ДМСО: 361(M+H)+FAB
290	1,13-1,32 (2H, м), 1,46-1,59 (1H, м), 1,54-1,62 (2H, м), 1,75-1,87 (2H, м), 2,69 (2H, дд, J=7,8, 7,8 Гц), 2,81-2,94 (1H, м), 2,94-3,10 (1H, м), 3,94-4,10 (1H, м), 4,10-4,27 (1H, м), 7,29-7,38 (3H, м), 7,86 (1H, ддд, J=7,4, 7,4, 1,6 Гц), 7,93 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,01 (2H, д, J=8,0 Гц), 8,05 (1H, дд, J=2,8, 1,6 Гц), 8,62-8,68 (2H, м), 8,92 (1H, д, J=1,6 Гц), 13,60 (1H, ушир. с), ДМСО: 432(M+H)+ESI
291	1,08-1,32 (2H, м), 1,44-1,61 (3H, м), 1,77-1,83 (2H, ушир.), 2,63 (2H, т, J=7,6 Гц), 2,79-3,08 (2H, ушир.), 3,95-4,23 (2H, ушир.), 6,73 (1H, д, J=16,0 Гц), 7,14-7,22 (3H, м), 7,25-7,32 (2H, м), 7,64 (1H, д, J=16,0 Гц), 8,02-8,06 (1H, м), 8,40-8,44 (1H, м), 8,68-8,73 (1H, м), 12,55-12,63 (1H, ушир.), ДМСО: 381(M+H)+FAB
292	1,10-1,32 (2H, м), 1,45-1,60 (3H, м), 1,75-1,85 (2H, м), 2,63 (2H, т, J=8,4 Гц), 2,80-3,10 (2H, м), 3,95-4,24 (2H, м), 7,20-7,28 (2H, м), 7,36-7,40 (1H, м), 7,44 (1H, ушир.), 8,04 (1H, т, J=2,0 Гц), 8,64 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,91 (1H, д, J=1,6 Гц), 13,60 (1H, с), ДМСО: 435,433(M+H)+ESI

293	1,10-1,32 (2H, м), 1,45-1,67 (3H, м), 1,75-1,87 (2H, м), 2,71 (2H, т, J=7,6 Гц), 2,80-3,10 (2H, м), 3,95-4,24 (2H, м), 7,22 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,33-7,52 (6H, м), 7,64-7,68 (1H, м), 8,04 (1H, дд, J=1,2, 2,4 Гц), 8,64 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,91 (1H, д, J=2,0 Гц), 13,60 (1H, с), ДМСО: 431(M+H)+ESI
294	1,10-1,32 (2H, м), 1,45-1,67 (3H, м), 1,75-1,87 (2H, м), 2,71 (2H, т, J=7,6 Гц), 2,80-3,10 (2H, м), 3,95-4,24 (2H, м), 7,29 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,41 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,55 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,62 (1H, с), 7,67 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,82 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,00-8,08 (2H, м), 8,16 (1H, с), 8,65 (1H, ушир.), 8,91 (1H, ушир.), 13,60 (1H, с), ДМСО: 456(M+H)+FAB
295	1,07-1,34 (2H, м), 1,41-1,58 (1H, м), 1,50-1,63 (2H, м), 1,70-1,85 (2H, м), 2,65 (2H, дд, J=7,6, 7,6 Гц), 2,78-2,94 (1H, м), 2,93-3,21 (1H, м), 3,92-4,09 (1H, м), 4,06-4,26 (1H, м), 7,26 (2H, д, J=6,0 Гц), 8,04 (1H, дд, J=2,8, 2,0 Гц), 8,45 (2H, ушир.д, J=4,4 Гц), 8,64 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,91 (1H, д, J=2,0 Гц), ДМСО: 356$(M+H)^+$FAB
296	1,08-1,35 (2H, м), 1,43-1,58 (1H, м), 1,50-1,63 (2H, м), 1,71-1,86 (2H, м), 2,65 (2H, дд, J=7,2, 7,2 Гц), 2,77-2,96 (1H, м), 2,90-3,11 (1H, м), 3,90-4,08 (1H, м), 4,10-4,26 (1H, м), 7,31 (1H, дд, J=8,0, 4,8 Гц), 7,65 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,04 (1H, дд, J=2,4, 2,0 Гц), 8,40 (1H, ушир.д, J=3,2 Гц), 8,46 (1H, ушир. с), 8,65 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,91 (1H, д, J=2,0 Гц), ДМСО: 354$(M-H)^-$FAB
297	1,08-1,35 (2H, м), 1,43-1,60 (1H, м), 1,60-1,72 (2H, м), 1,74-1,85 (2H, м), 2,78 (2H, дд, J=7,2, 7,2 Гц), 2,81-2,93 (1H, м), 2,94-3,08 (1H, м), 3,95-4,07 (1H, м), 4,11-4,24 (1H, м), 7,16-7,22 (1H, м), 7,27 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,69 (1H, ддд, J=8,0, 8,0, 2,0 Гц), 8,04 (1H, дд, J=2,4, 2,0 Гц), 8,48 (1H, д, J=4,4 Гц), 8,64 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,91 (1H, д, J=2,0 Гц), ДМСО: 354$(M-H)^-$FAB
298	1,10-1,32 (2H, м), 1,45-1,67 (3H, м), 1,75-1,87 (2H, м), 2,69-2,75 (2H, м), 2,80-3,10 (2H, м), 3,95-4,24 (2H, м), 7,27-7,46 (3H, м), 7,80-7,99 (5H, м), 8,30 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,66 (1H, д, J=4,4 Гц), 8,80 (1H, д, J=1,6 Гц), ДМСО: 432$(M+H)^+$FAB

Таблица 54

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
299	1,10-1,36 (2H, м), 1,45-1,60 (1H, м), 1,54-1,66 (2H, м), 1,74-1,87 (2H, м), 2,67 (2H, дд, *J*=7,2, 7,2 Гц), 2,80-2,95 (1H, м), 2,95-3,10 (1H, м), 3,92-4,10 (1H, м), 4,10-4,25 (1H, м), 7,26 (2H, д, *J*=8,8 Гц), 7,30 (2H, д, *J*=8,8 Гц), 7,56 (2H, д, *J*=8,8 Гц), 7,68 (2H, дд, *J*=8,8, 5,2 Гц), 8,05 (1H, дд, *J*=3,2, 1,6 Гц), 8,65 (1H, д, *J*=3,2 Гц), 8,92 (1H, д, *J*=1,6 Гц), 13,60 (1H, ушир. с), ДМСО: 449$(M+H)^+$FAB
300	1,11-1,36 (2H, м), 1,46-1,59 (1H, м), 1,54-1,64 (2H, м), 1,74-1,86 (2H, м), 2,66 (2H, дд, *J*=7,6, 7,6 Гц), 2,81-2,95 (1H, м), 2,95-3,10 (1H, м), 3,79 (3H, с), 3,95-4,07 (1H, м), 4,12-4,25 (1H, м), 7,01 (2H, д, *J*=8,8 Гц), 7,27 (2H, д, *J*=8,0 Гц), 7,53 (2H, д, *J*=8,0 Гц), 7,58 (2H, д, *J*=8,8 Гц), 8,05 (1H, дд, *J*=2,8, 2,0 Гц), 8,65 (1H, д, *J*=2,8 Гц), 8,92 (1H, д, *J*=2,0 Гц), 13,60 (1H, ушир. с), ДМСО: 461$(M+H)^+$ FAB
301	1,10-1,36 (2H, м), 1,45-1,59 (1H, м), 1,55-1,66 (2H, м), 1,75-1,87 (2H, м), 2,69 (2H, дд, *J*=7,2, 7,2 Гц), 2,80-2,94 (1H, м), 2,96-3,12 (1H, м), 3,93-4,10 (1H, м), 4,10-4,27 (1H, м), 7,36 (2H, д, *J*=8,4 Гц), 7,68 (2H, д, *J*=8,4 Гц), 7,87 (2H, д, *J*=8,8 Гц), 7,91 (2H, д, *J*=8,8 Гц), 8,05 (1H, дд, *J*=2,4, 1,6 Гц), 8,65 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,92 (1H, д, *J*=1,6 Гц), 13,61 (1H, ушир. с), ДМСО: 456$(M+H)^+$FAB
302	1,10-1,36 (2H, м), 1,45-1,58 (1H, м), 1,55-1,65 (2H, м), 1,71-1,88 (2H, м), 2,68 (2H, дд, *J*=7,6, 7,6 Гц), 2,78-2,95 (1H, м), 2,95-3,12 (1H, м), 3,92-4,10 (1H, м), 4,10-4,26 (1H, м), 7,10-7,22 (1H, м), 7,32 (2H, д, *J*=8,0 Гц), 7,42-7,54 (3H, м), 7,63 (2H, д, *J*=8,0 Гц), 8,05 (1H, дд, *J*=2,4, 2,0 Гц), 8,65 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,92 (1H, д, *J*=2,0 Гц), 13,61 (1H, ушир. с), ДМСО: 449$(M+H)^+$FAB
303	1,11-1,35 (2H, м), 1,46-1,58 (1H, м), 1,54-1,64 (2H, м), 1,75-1,86 (2H, м), 2,67 (2H, дд, *J*=7,6, 7,6 Гц),
	2,80-2,95 (1H, м), 2,95-3,12 (1H, м), 3,82 (3H, с), 3,94-4,10 (1H, м), 4,10-4,25 (1H, м), 6,91 (1H, ддд, *J*=8,4, 2,4, 0,8 Гц),7,14-7,18 (1H, м), 7,18-7,23 (1H, м), 7,30 (2H, д, *J*=8,4 Гц), 7,36 (1H, дд, *J*=8,0, 8,0 Гц), 7,59 (2H, д, *J*=8,4 Гц), 8,05 (1H, дд, *J*=2,4, 2,0 Гц), 8,65 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,92 (1H, д, *J*=2,0 Гц), 13,60 (1H, ушир. с), ДМСО: 459$(M-H)^-$ESI
304	1,10-1,36 (2H, м), 1,47-1,58 (1H, м), 1,55-1,66 (2H, м), 1,74-1,88 (2H, м), 2,87 (2H, дд, *J*=7,6, 7,6 Гц), 2,82-2,96 (1H, м), 2,96-3,13 (1H, м), 3,95-4,10 (1H, м), 4,10-4,26 (1H, м), 7,24-7,32 (2H, м), 7,33 (2H, д, *J*=8,4 Гц), 7,36-7,44 (1H, м), 7,44-7,50 (2H, м), 7,48-7,55 (1H, м), 8,05 (1H, дд, *J*=2,4, 1,6 Гц), 8,65 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,92 (1H, д, *J*=1,6 Гц), 13,61 (1H, ушир. с), ДМСО: 449$(M+H)^+$FAB
305	480$(M+H)^+$FAB
306	488$(M+Na)^+$ESI
307	490$(M+Na)^+$ESI
308	1,12-1,29 (2H, м), 1,50-1,63 (9H, м), 1,78-1,81 (2H, ушир.), 2,64-2,69 (2H, м), 2,86 (1H, ушир.), 3,02 (1H, ушир.), 3,23-3,38 (2H, м), 3,51-3,64 (2H, м), 4,01 (1H, м), 4,17 (1H, м), 7,25-7,31 (4H, м), 7,80 (1H, м), 8,28 (1H, м), 8,80 (1H, м), ДМСО: 464$(M-H)^-$FAB
309	1,15-1,28 (2H, м), 1,47-1,60 (3H, м), 1,78-1,81 (2H, ушир.), 2,65-2,69 (2H, ушир.), 2,86 (1H, м), 3,02 (1H, м), 3,40-3,63 (8H, ушир.), 4,01 (1H, м), 4,18 (1H, м), 7,28-7,34 (4H, м), 7,80 (1H, м), 8,28 (1H, м), 8,80 (1H, м), ДМСО: 468$(M+H)^+$FAB
310	452$(M+H)^+$FAB
311	544$(M+H)^+$ESI
312	454$(M+H)^+$ESI
313	1,10-1,80 (16H, м), 2,27 (3H, с), 2,65-2,74 (2H, м), 2,80-3,10 (2H, м), 3,95-4,32 (4H, м), 6,42 (1H, д, *J*=7,6 Гц), 6,56 (1H, д, *J*=8,8 Гц), 7,36 (1H, т, *J*=8,0 Гц), 7,80 (1H, ушир.), 8,27 (1H, д, *J*=3,2 Гц), 8,79 (1H, ушир.), ДМСО: 467$(M+H)^+$FAB
314	1,07-1,21 (2H, м), 1,27-1,51 (10H, м), 1,73-1,77 (2H, ушир.), 1,81-1,84 (2H, ушир.) 2,83-2,89 (3H, ушир.), 3,04 (1H, ушир.), 3,72-3,76 (2H, ушир.), 4,02 (1H, ушир.), 4,18 (1H, ушир.), 7,33 (1H, м), 7,58 (1H, м), 7,68 (1H, м), 7,80 (1H, м), 7,86 (1H, м), 8,04 (1H, м), 8,08 (1H, м), 8,28 (1H, м), 8,79 (1H, м), ДМСО: 503$(M+H)^+$FAB

Таблица 55

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*

315	1,00-1,82 (16H, м), 2,77-3,08 (4H, м), 3,95-4,23
	(2H, м), 4,53 (2H, д, *J*=12,0 Гц), 7,10-7,23 (2H, м), 7,42-7,58 (2H, м), 7,66 (1H, д, *J*=7,5 Гц), 7,81 (1H, с), 7,99 (1H, д, *J*=8,5 Гц), 8,29 (1H, д, *J*=2,2 Гц), 8,80 (1H, с), ДМСО: 503(M+H)$^+$FAB
316	1,08-1,23 (2H, м), 1,26-1,32 (2H, м), 1,47-1,57 (3H, м), 1,73-1,77 (2H, м), 2,37-2,41 (2H, м) 2,61-2,67 (4H, ушир.), 2,87 (1H, м), 2,03 (1H, м), 3,27-3,33 (4H, ушир.), 4,02 (1H, ушир.), 4,18 (1H, ушир.), 7,37 (1H, м), 7,59 (1H, м), 7,70 (1H, м), 7,81 (1H, м), 7,87 (1H, м), 8,06-8,11 (2H, м), 8,29 (1H, м), 8,80 (1H, м), ДМСО: 526(M+Na)$^+$ESI
317	1,07-1,21 (2H, м), 1,27-1,51 (10H, м), 1,73-1,77 (2H, ушир.), 1,82-1,85 (2H, ушир.) 2,67-2,73 (2H, ушир.), 2,87 (1H, м), 3,02 (1H, ушир.), 3,28-3,39 (2H, ушир.), 4,02 (1H, ушир.), 4,18 (1H, ушир.), 7,09 (1H, м), 7,41 (1H, м), 7,46-7,52 (2H, м), 7,55 (1H, м), 7,82 (1H, м), 7,86 (1H, м), 8,08 (1H, м), 8,29 (1H, м), 8,80 (1H, м), ДМСО: 524(M+Na)$^+$FAB
318	1,10-1,30 (2H, м), 1,44-1,62 (3H, м), 1,75-1,83 (2H, м), 2,70 (2H, т, *J*=7,3 Гц), 2,80-3,10 (2H, м), 3,95-4,24 (2H, м), 7,47-7,74 (5H, м), 8,02 (1H, т, *J*=2,5 Гц), 8,17 (1H, с), 8,55 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,89 (1H, д, *J*=2,0 Гц), ДМСО: 379(M+H)$^+$FAB
319	1,10-1,30 (2H, м), 1,45-1,59 (3H, м), 1,80 (2H, д, *J*=12,2 Гц), 2,63 (2H, т, *J*=7,4 Гц), 2,88 (1H, т, *J*=12,2 Гц), 3,03 (1H, т, *J*=12,2 Гц), 3,31-3,38 (2H, м), 3,50-3,55 (2H, м), 4,02 (1H, д, *J*=12,2 Гц), 4,18 (1H, д, *J*=12,2 Гц), 7,15-7,31 (5H, м), 8,01 (1H, т, *J*=2,4 Гц), 8,55 (1H, с), 8,69 (1H, т, *J*=5,6 Гц), 8,88 (1H, с), ДМСО: 398(M+H)$^+$FAB
320	1,10-1,30 (2H, м), 1,45-1,60 (3H, м), 1,75-1,85 (2H, м), 2,63 (2H, т, *J*=7,4 Гц), 2,80-3,10 (2H, м), 3,95-4,24 (2H, м), 7,15-7,31 (5H, м), 7,67 (1H, с), 8,01 (1H, т, *J*=1,9 Гц), 8,17 (1H, с), 8,55 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,89 (1H, д, *J*=2,0 Гц), ДМСО: 354(M+H)$^+$FAB
321	1,10-1,30 (2H, м), 1,45-1,60 (3H, м), 1,75-1,85 (2H, м), 2,60 (2H, т, *J*=7,3 Гц), 2,80-3,10 (2H, м), 3,74 (3H, с), 3,95-4,24 (2H, м), 6,70-6,84 (3H, м), 7,13 -7,24 (1H, м), 7,66 (1H, с), 8,01 (1H, ушир.), 8,18 (1H, с), 8,55 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,89 (1H, ушир.), ДМСО: 384(M+H)$^+$FAB
322	1,10-1,30 (2H, м), 1,44-1,60 (3H, м), 1,75-1,83 (2H, м), 2,65 (2H, т, *J*=7,3 Гц), 2,80-3,10 (2H, м), 3,95-4,24 (2H, м), 6,96-7,10 (3H, м), 7,29-7,36 (1H, м), 7,66 (1H, с), 8,01 (1H, т, *J*=2,5 Гц), 8,17 (1H, с), 8,55 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,89 (1H, д, *J*=1,9 Гц), ДМСО: 372(M+H)$^+$ FAB
323	1,10-1,34 (2H, м), 1,50-1,64 (3H, м), 1,75-1,88 (2H, м), 2,80-3,10 (4H, м), 3,95-4,24 (2H, м), 7,41 (1H, дт, *J*=1,0, 7,4 Гц), 7,51 (1H, д, *J*=7,8 Гц), 7,62-7,70 (2H, м), 7,79 (1H, дд, *J*=1,5, 7,8 Гц), 8,02 (1H, т, *J*=2,0 Гц), 8,17 (1H, с), 8,56 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,89 (1H, д, *J*=2,0 Гц), ДМСО: 379(M+H)$^+$FAB
324	1,10-1,34 (2H, м), 1,45-1,64 (3H, м), 1,75-1,88 (2H, м), 2,66 (2H, т, *J*=7,8 Гц), 2,80-3,10 (2H, м), 3,95-4,24 (2H, м), 7,26-7,40 (3H, м), 7,64-7,75 (3H, м), 7,92 (1H, с), 8,01(1H, ушир.), 8,17 (1H, с), 8,55 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,89 (1H, д, *J*=2,4 Гц), ДМСО: 397(M+H)$^+$FAB
325	1,10-1,34 (2H, м), 1,45-1,64 (3H, м), 1,75-1,85 (2H, м), 2,66 (2H, т, *J*=7,3 Гц), 2,80-3,10 (8H, м), 3,95-4,24 (2H, м), 7,16-7,37 (4H, м), 7,66 (1H, с), 8,01 (1H, ушир.), 8,17 (1H, с), 8,55 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,89 (1H, д, *J*=1,4 Гц), ДМСО: 425(M+H)$^+$FAB
326	0,79-0,93 (2H, м), 1,02-1,30 (10H, м), 1,37-1,49 (1H, м) 1,57-1,77 (7H, м), 2,81-2,92 (1H, ушир.), 2,96-3,08 (1H, ушир.), 3,94-4,05 (1H, ушир.), 4,10-4,21 (1H, ушир.), 7,63-7,70 (1H, ушир.), 8,00 (1H, дд, J=3,0 Гц, 2,4 Гц), 8,13-8,21 (1H, м), 8,55 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,88 (1H, д, J=2,4 Гц), ДМСО: 360(M+H)$^+$FAB
327	1,10-1,30 (2H, м), 1,45-1,60 (3H, м), 1,75-1,85 (2H, м), 2,63 (2H, т, *J*=7,2 Гц), 2,80-3,10 (2H, м), 3,30-3,38 (2H, м), 3,49-3,55 (2H, м), 3,95-4,24 (2H, м), 7,16-7,34 (4H, м), 8,02 (1H, т, *J*=2,4 Гц), 8,55 (1H, ушир.), 8,69 (1H, т, *J*=5,6 Гц), 8,87 (1H, с), ДМСО: 432(M+H)$^+$ FAB

Таблица 56

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
328	1,10-1,30 (2H, м), 1,45-1,60 (3H, м), 1,75-1,85 (2H, м), 2,60 (2H, т, *J*=7,6 Гц), 2,80-3,10 (2H, м), 3,30-3,38 (2H, м), 3,49-3,55 (2H, м), 3,74 (3H, с), 3,95-4,24 (2H, м), 6,71 -6,82 (3H, м), 7,19 (1H, т, *J*=7,2 Гц), 8,01 (1H, ушир.), 8,55 (1H, ушир.), 8,68 (1H, т, *J*=6,0 Гц), 8,87 (1H, ушир.), ДМСО: 428(M+H)$^+$FAB
329	1,10-1,30 (2H, м), 1,45-1,60 (3H, м), 1,75-1,85 (2H, м), 2,65 (2H, т, *J*=8,4 Гц), 2,80-3,10 (2H, м), 3,30-3,38 (2H, м), 3,49-3,55 (2H, м), 3,95-4,24 (2H, м), 7,05 -7,10 (3H, м), 7,30-7,35 (1H, м), 8,00 (1H, т, *J*=2,4 Гц), 8,55 (1H, ушир.), 8,68 (1H, т, *J*=5,6 Гц), 8,87 (1H, ушир.), ДМСО: 416(M+H)$^+$FAB
330	1,10-1,30 (2H, м), 1,45-1,62 (3H, м), 1,75-1,85 (2H, м), 2,70 (2H, т, *J*=7,2 Гц), 2,80-3,10 (2H, м), 3,30-3,38 (2H, м), 3,49-3,55 (2H, м), 3,95-4,24 (2H, м), 7,50 (1H, т, *J*=8,0 Гц), 7,56-7,74 (3H, м), 8,02 (1H, т, *J*=2,0 Гц), 8,55 (1H, д, *J*=2,0 Гц), 8,69 (1H, т, *J*=6,0 Гц), 8,87 (1H, ушир.), ДМСО: 423(M+H)$^+$FAB
331	1,10-1,34 (2H, м), 1,50-1,64 (3H, м), 1,75-1,89 (2H, м), 2,84 (2H, т, *J*=8,0 Гц), 2,84-3,11 (2H, м), 3,31-3,38 (2H, м), 3,49-3,55 (2H, м), 3,95-4,25 (2H, м), 7,40 (1H, дт, *J*=0,8, 7,6 Гц), 7,52 (1H, д, *J*=7,2
	Гц), 7,65 (1H, дт, *J*=1,6, 7,6 Гц), 7,79 (1H, дд, *J*=1,2, 8,0 Гц), 8,04 (1H, т, *J*=2,0 Гц), 8,55 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,69 (1H, т, *J*=5,6 Гц), 8,87 (1H, д, *J*=1,6 Гц), ДМСО: 423(M+H)$^+$FAB
332	462(M+H)$^+$FAB
333	1,10-1,30 (2H, м), 1,45-1,60 (3H, м), 1,80 (2H, д, *J*=12,0 Гц), 2,37 (2H, т, *J*=7,2 Гц), 2,63 (2H, т, *J*=7,2 Гц), 2,87 (1H, т, *J*=12,2 Гц), 3,03 (1H, т, *J*=12,2 Гц), 3,41-3,49 (2H, м), 4,01 (1H, д, *J*=12,2 Гц), 4,18 (1H, д, *J*=12,2 Гц), 6,83 (1H, с), 7,15-7,31 (5H, м), 7,36 (1H, с), 7,99 (1H, т, *J*=2,4 Гц), 8,55 (1H, д, *J*=3,2 Гц), 8,76 (1H, т, *J*=5,6 Гц), 8,85 (1H, т, *J*=2,0 Гц), ДМСО: 425(M+H)$^+$FAB
334	1,08-1,32 (2H, м), 1,45-1,60 (3H, м), 1,74-1,86 (2H, м), 2,66 (2H, дд, *J*=7,2, 7,2 Гц), 2,80-2,95 (1H, м), 2,95-3,11 (1H, м), 3,95-4,08 (1H, м), 4,11-4,25 (1H, м), 7,09-7,17 (2H, м), 7,20-7,28 (1H, м), 7,28-7,36 (1H, м), 7,67 (1H, ушир. с), 8,02 (1H, дд, *J*=2,4, 2,0 Гц), 8,18 (1H, ушир. с), 8,55 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,89 (1H, д, *J*=2,0 Гц), ДМСО: 372(M+H)$^+$FAB
335	1,08-1,32 (2H, м), 1,44-1,61 (3H, м), 1,77-1,83 (2H, ушир.), 2,63 (2H, т, J=7,6 Гц), 2,79-3,08 (2H, ушир.), 3,95-4,23 (2H, ушир.), 6,73 (1H, д, J=16,0 Гц), 7,14-7,22 (3H, м), 7,25-7,32 (2H, м), 7,64 (1H, д, J=16,0 Гц), 8,02-8,06 (1H, м), 8,40-8,44 (1H, м), 8,68-8,73 (1H, м), 12,55-12,63 (1H, ушир.), ДМСО: 380(M+H)$^+$FAB

336	1,09-1,31 (2H, м), 1,43-1,56 (1H, м), 1,53-1,64 (2H, м), 1,71-1,86 (2H, м), 2,67 (2H, дд, *J*=8,0, 8,0 Гц), 2,79-2,96 (1H, м), 2,92-3,11 (1H, м), 3,93-4,10 (1H, м), 4,08-4,24 (1H, м), 7,31 (2H, д, *J*=5,2 Гц), 7,67 (1H, с), 8,01 (1H, дд, *J*=2,4, 1,6 Гц), 8,19 (1H, с), 8,49 (2H, ушир. с), 8,56 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,89 (1H, д, *J*=1,6 Гц), ДМСО: 355$(M+H)^+$ESI
337	1,08-1,32 (2H, м), 1,43-1,57 (1H, м), 1,52-1,63 (2H, м), 1,72-1,86 (2H, м), 2,66 (2H, дд, *J*=7,2, 7,2 Гц), 2,80-2,95 (1H, м), 2,95-3,11 (1H, м), 3,93-4,08 (1H, м), 4,10-4,25 (1H, м), 7,33 (1H, дд, *J*=7,6, 4,8 Гц), 7,62-7,72 (2H, м), 8,01 (1H, дд, *J*=2,4, 1,6 Гц), 8,19 (1H, ушир. с), 8,41 (1H, ушир. с), 8,47 (1H, ушир. с), 8,56 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,89 (1H, д, *J*=1,6 Гц), ДМСО: 355$(M+H)^+$ESI
338	1,10-1,33 (2H, м), 1,45-1,59 (1H, м), 1,54-1,65 (2H, м), 1,75-1,87 (2H, м), 2,67 (2H, дд, *J*=7,6, 7,6 Гц), 2,81-2,95 (1H, м), 2,96-3,10 (1H, м), 3,92-4,08 (1H, м), 4,11-4,25 (1H, м), 7,27 (2H, т, *J*=8,8 Гц), 7,31 (2H, д, *J*=8,4 Гц), 7,56 (2H, д, *J*=8,4 Гц), 7,63-7,72 (3H, м), 8,02 (1H, дд, *J*=2,4, 2,0 Гц), 8,19 (1H, ушир. с), 8,56 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,89 (1H, д, *J*=2,0 Гц), ДМСО: 448$(M+H)^+$FAB
339	1,10-1,33 (2H, м), 1,47-1,63 (1H, м), 1,53-1,65 (2H, м), 1,76-1,88 (2H, м), 2,66 (2H, дд, *J*=7,2, 7,2 Гц), 2,80-2,96 (1H, м), 2,96-3,11 (1H, м), 3,79 (3H, с),
	3,96-4,07 (1H, м), 4,12-4,25 (1H, м), 7,01 (2H, д, *J*=8,4 Гц), 7,28 (2H, д, *J*=8,4 Гц), 7,53 (2H, д, *J*=8,4 Гц), 7,58 (2H, д, *J*=8,4 Гц), 7,67 (1H, ушир. с), 8,02 (1H, дд, *J*=2,4, 2,0 Гц), 8,19 (1H, ушир. с), 8,56 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,89 (1H, д, *J*=2,0 Гц), ДМСО: 458$(M+H)^+$FAB

Таблица 57

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
340	1,10-1,32 (2H, м), 1,45-1,67 (3H, м), 1,75-1,87 (2H, м), 2,71 (2H, т, *J*=8,0 Гц), 2,80-3,10 (2H, м), 3,95-4,24 (2H, м), 7,23 (1H, д, *J*=7,2 Гц), 7,33-7,52 (6H, м), 7,64-7,71 (2H, м), 8,02 (1H, т, *J*=2,0 Гц), 8,19 (1H, с), 8,55 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,89 (1H, д, *J*=1,6 Гц), ДМСО: 430$(M+H)^+$FAB
341	1,10-1,32 (2H, м), 1,45-1,67 (3H, м), 1,75-1,87 (2H, м), 2,71 (2H, т, *J*=7,6 Гц), 2,80-3,10 (2H, м), 3,95-4,24 (2H, м), 7,29 (1H, д, *J*=7,6 Гц), 7,41 (1H, т, *J*=7,6 Гц), 7,55 (1H, д, *J*=7,2 Гц), 7,60-7,73 (3H, м), 7,82 (1H, д, *J*=7,2 Гц), 8,00-8,08 (2H, м), 8,16 (1H, с), 8,20 (1H, с), 8,65 (1H, ушир.), 8,91 (1H, ушир.), ДМСО: 455$(M+H)^+$FAB
342	1,06-1,30 (2H, м), 1,43-1,56 (1H, м), 1,51-1,61 (2H, м), 1,69 (2H, кв., *J*=6,4 Гц), 1,74-1,85 (2H, м), 2,63 (2H, дд, *J*=7,6, 7,6 Гц), 2,80-2,94 (1H, м), 2,94-3,10 (2H, м), 3,33 (2H, тд, *J*=6,4, 6,4 Гц), 3,47 (2H, т, *J*=6,4 Гц), 3,93-4,09 (1H, м), 4,09-4,24 (1H, м), 7,13-7,24 (3H, м), 7,24-7,31 (2H, м), 7,99 (1H, дд, *J*=2,4, 1,6 Гц), 8,54 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,67 (1H, ушир. т, *J*=5,2 Гц), 8,85 (1H, д, *J*=1,6 Гц), ДМСО: 412$(M+H)^+$FAB
343	1,08-1,31 (2H, м), 1,44-1,56 (1H, м), 1,52-1,61 (2H, м), 1,74-1,86 (2H, м), 1,82-1,93 (2H, м), 2,63 (2H, дд, *J*=7,2, 7,2 Гц), 2,72 (6H, с), 2,80-2,93 (1H, м), 2,98-3,09 (3H, м), 3,34 (2H, тд, *J*=6,4, 6,4 Гц), 3,94-4,07 (1H, м), 4,10-4,24 (1H, м), 7,13-7,24 (3H, м), 7,24-7,32 (2H, м), 8,00 (1H, дд, *J*=2,4, 1,6 Гц), 8,57 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,85 (1H, ушир. т, *J*=5,6 Гц), 8,88 (1H, д, *J*=1,6 Гц), ДМСО: 439$(M+H)^+$ FAB
344	1,09-1,34 (2H, м), 1,45-1,60 (1H, м), 1,55-1,66 (2H, м), 1,75-1,87 (2H, м), 2,70 (2H, дд, *J*=7,6, 7,6 Гц), 2,80-2,96 (1H, м), 2,96-3,11 (1H, м), 3,94-4,09 (1H, м), 4,10-4,26 (1H, м), 7,37 (2H, д, *J*=8,4 Гц), 7,68 (1H, ушир. с), 7,69 (2H, д, *J*=8,4 Гц), 7,87 (2H, д, *J*=8,4 Гц), 7,91 (2H, д, *J*=8,4 Гц), 8,02 (1H, дд, *J*=2,4, 2,0 Гц), 8,19 (1H, ушир. с), 8,56 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,89 (1H, д, *J*=2,0 Гц), ДМСО: 455$(M+H)^+$FAB
345	1,10-1,34 (2H, м), 1,46-1,60 (1H, м), 1,54-1,66 (2H, м), 1,75-1,89 (2H, м), 2,68 (2H, дд, *J*=7,6, 7,6 Гц),
	2,80-2,96 (1H, м), 2,96-3,12 (1H, м), 3,95-4,09 (1H, м), 4,11-4,26 (1H, м), 7,13-7,21 (1H, м), 7,33 (2H, д, *J*=8,0 Гц), 7,45-7,52 (3H, м), 7,63 (2H, д, *J*=8,0 Гц), 7,67 (1H, ушир. с), 8,02 (1H, дд, *J*=2,4, 2,0 Гц), 8,19 (1H, ушир. с), 8,56 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,89 (1H, д, *J*=2,0 Гц), ДМСО: 448$(M+H)^+$FAB
346	1,10-1,35 (2H, м), 1,48-1,61 (1H, м), 1,56-1,66 (2H, м), 1,76-1,90 (2H, м), 2,69 (2H, дд, *J*=8,0, 8,0 Гц), 2,81-2,97 (1H, м), 2,97-3,13 (1H, м), 3,95-4,10 (1H, м), 4,10-4,26 (1H, м), 7,25-7,32 (2H, м), 7,33 (2H, д, *J*=8,0 Гц), 7,36-7,44 (1H, м), 7,44-7,50 (2H, м), 7,48-7,56 (1H, м), 7,67 (1H, ушир. с), 8,02 (1H, дд, *J*=2,8, 2,0 Гц), 8,19 (1H, ушир. с), 8,56 (1H, д, *J*=2,8 Гц), 8,89 (1H, д, *J*=2,0 Гц), ДМСО: 448$(M+H)^+$FAB
347	1,08-1,31 (2H, м), 1,43-1,55 (1H, м), 1,50-1,61 (2H, м), 1,72-1,85 (2H, м), 2,63 (2H, дд, *J*=7,8, 7,8 Гц), 2,80-2,93 (1H, м), 2,90 (2H, т, *J*=6,8 Гц), 2,96-3,09 (1H, м), 3,56 (2H, тд, *J*=6,8, 6,8 Гц), 3,93-4,08 (1H, м), 4,08-4,23 (1H, м), 7,14-7,24 (3H, м), 7,24-7,31 (2H, м), 7,33 (2H, д, *J*=5,6 Гц), 7,95 (1H, дд, *J*=2,8, 1,6 Гц), 8,50 (2H, ушир. с), 8,55 (1H, д, *J*=2,8 Гц), 8,81 (1H, д, *J*=1,6 Гц), 8,81 (1H, т, *J*=6,0 Гц), ДМСО: 459$(M+H)^+$FAB
348	1,08-1,31 (2H, м), 1,43-1,57 (1H, м), 1,50-1,62 (2H, м), 1,73-1,86 (2H, м), 2,63 (2H, дд, *J*=7,8, 7,8 Гц), 2,80-2,93 (1H, м), 2,89 (2H, т, *J*=6,8 Гц), 2,96-3,09 (1H, м), 3,54 (2H, тд, *J*=6,8, 6,8 Гц), 3,94-4,09 (1H, м), 4,09-4,25 (1H, м), 7,13-7,25 (3H, м), 7,25-7,32 (2H, м), 7,35 (1H, дд, *J*=7,6, 4,8 Гц), 7,71 (1H, д, *J*=7,6 Гц), 7,92-7,97 (1H, м), 8,44 (1H, ушир. с), 8,49 (1H, ушир. с), 8,52-8,59 (1H, м), 8,77-8,85 (2H, м), ДМСО: 459$(M+H)^+$FAB
349	1,10-1,32 (2H, м), 1,45-1,67 (3H, м), 1,75-1,87 (2H, м), 2,69-2,78 (2H, м), 2,80-3,10 (2H, м), 3,95-4,24 (2H, м), 7,27-7,46 (3H, м), 7,66 (1H, с), 7,83-8,03 (5H, м), 8,18 (1H, с), 8,55 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,66 (1H, ушир.), 8,89 (1H, д, *J*=1,2 Гц), ДМСО: 431$(M+H)^+$FAB
350	425$(M+H)^+$FAB
351	1,05-1,85 (17H, м), 2,67 (2H, т, *J*=7,6 Гц), 2,80-3,10 (2H, м), 3,70-3,80 (1H, м), 3,95-4,24 (2H, м), 7,33-7,37 (2H, м), 7,62-7,70 (3H, м), 8,01 (1H, т, *J*=2,0 Гц), 8,13 (1H, д, *J*=7,6 Гц), 8,17 (1H, с), 8,55 (1H, д, *J*=2,8 Гц), 8,89 (1H, д, *J*=2,0 Гц), ДМСО: 479$(M+H)^+$FAB

Таблица 58

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS m/z
352	411(M+H)+FAB

353	1,08-1,32 (2H, м), 1,43-1,58 (1H, м), 1,52-1,64 (2H, м), 1,72-1,87 (2H, м), 2,68 (2H, дд, J=7,8, 7,8 Гц), 2,78-2,95 (1H, м), 2,97-3,12 (1H, м), 3,93-4,09 (1H, м), 4,10-4,25 (1H, м), 7,26 (1H, ушир. с), 7,29 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,67 (1H, ушир. с), 7,79 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,89 (1H, ушир. с), 8,01 (1H, дд, J=2,4, 1,2 Гц), 8,18 (1H, ушир. с), 8,55 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,89 (1H, д, J=1,2 Гц), ДМСО: 397(M+H)+FAB
354	1,08-1,33 (2H, м), 1,44-1,58 (1H, м), 1,52-1,64 (2H, м), 1,73-1,88 (2H, м), 2,67 (2H, дд, J=7,8, 7,8 Гц), 2,80-2,96 (1H, м), 2,92 (3H, с), 2,95 (3H, с), 2,96-3,12 (1H, м), 3,92-4,08 (1H, м), 4,09-4,25 (1H, м), 7,27 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,32 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,67 (1H, ушир. с), 8,01 (1H, дд, J=2,4, 1,6 Гц), 8,18 (1H, ушир. с), 8,56 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,89 (1H, д, J=1,6 Гц), ДМСО: 425(M+H)$^+$FAB
355	1,11-1,31 (2H, м), 1,40-1,66 (9H, м), 1,74-1,86 (2H, ушир.), 2,64-2,69 (2H, м), 2,86 (1H, ушир.), 3,02 (1H, ушир.), 3,23-3,38 (2H, м), 3,51-3,64 (2H, м), 4,01 (1H, м), 4,17 (1H, м), 7,15-7,20 (2H, м), 7,30-7,37 (2H, м), 7,67 (1H, с), 8,01 (1H, м), 8,18 (1H, с), 8,55 (1H, м), 8,89 (1H, м), ДМСО: 465(M+H)$^+$ESI
356	1,21-1,36 (2H, м), 1,54-1,59 (3H, м), 1,78-1,82 (2H, ушир.), 2,64-2,69 (2H, ушир.), 2,87 (1H, м), 3,03 (1H, м), 3,37-3,69 (8H, ушир.), 3,99 (1H, м), 4,16 (1H, м), 7,15-7,20 (2H, м), 7,30-7,37 (2H, м), 7,67 (1H, с), 8,01 (1H, м), 8,18 (1H, с), 8,55 (1H, м), 8,89 (1H, м), ДМСО: 467(M+H)$^+$ESI
357	1,15-1,28 (2H, м), 1,44-1,62 (9H, м), 1,79-1,83 (2H, ушир.), 2,65-2,68 (2H, м), 2,88 (1H, ушир.), 3,03 (1H, ушир.), 3,24-3,37 (2H, ушир.), 3,47-3,62 (2H, м), 4,01(1H, м), 4,18 (1H, м), 7,26-7,30 (4H, м), 7,67 (1H, с), 8,02 (1H, м), 8,18 (1H, с), 8,55 (1H, м), 8,89 (1H, м), ДМСО: 465(M+H)$^+$FAB
358	1,13-1,28 (2H, м), 1,48-1,61 (3H, м), 1,79-1,82 (2H, ушир.), 2,65-2,69 (2H, ушир.), 2,88 (1H, м), 3,04 (1H, м), 3,34-3,65 (8H, ушир.), 4,01 (1H, м), 4,18 (1H, м), 7,15-7,20 (2H, м), 7,28-7,34 (4H, м), 7,66 (1H, с), 8,01 (1H, м), 8,17 (1H, с), 8,55 (1H, м), 8,89 (1H, м), ДМСО: 467(M+H)$^+$FAB
359	1,16-1,25 (2H, м), 1,51-1,61 (3H, м), 1,79-1,88 (6H, ушир.), 2,65-2,69 (2H, м), 2,87 (1H, ушир.), 3,03 (1H, ушир.), 3,31-3,38 (2H, ушир.), 3,44-3,47 (2H, м), 4,01 (1H, м), 4,18 (1H, м), 7,29-7,36 (4H, м), 7,68 (1H, с), 8,01 (1H, м), 8,19 (1H, с), 8,55 (1H, м), 8,89 (1H, м), ДМСО: 451(M+H)$^+$ESI
360	1,03-1,31 (8H, м), 1,46-1,66 (3H, м), 1,78-1,83 (2H, ушир.), 2,64-2,69 (2H, м), 2,87 (1H, ушир.), 3,03 (1H, ушир.), 3,14-3,24 (2H, ушир.), 3,35-3,49 (2H, м), 4,03(1H, м), 4,18 (1H, м), 7,12-7,18 (2H, м), 7,27-7,37 (2H, м), 7,68 (1H, с), 8,02 (1H, м), 8,19 (1H, с), 8,56 (1H, м), 8,89 (1H, м), ДМСО: 453(M+H)$^+$ESI
361	1,13-1,30 (2H, м), 1,48-1,61 (3H, м), 1,78-1,83 (2H, ушир.), 2,65-2,71 (2H, м), 2,87 (1H, ушир.), 3,03 (1H, ушир.), 3,92-3,98 (2H, м), 4,00 (1H, м), 4,18 (1H, м), 4,37-4,43 (2H, м), 7,38-7,41 (2H, м), 7,66-7,70 (2H, м), 7,73 (1H, с), 8,01 (1H, м), 8,19 (1H, с), 8,56 (1H, м), 8,89 (1H, м), ДМСО: 423(M+H)$^+$API
362	1,04-1,37 (8H, м), 1,45-1,68 (3H, м), 1,83 (2H, д, J=12,8 Гц), 2,69 (2H, т, J=7,3 Гц), 2,86 (1H, т, J=12,1 Гц), 2,99 (1H, т, J=12,1 Гц), 3,28 (2H, ушир.), 3,53 (2H, ушир.), 4,15-4,34 (2H, м), 7,20 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,31 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,01 (1H, с), 8,59 (1H, с), 8,89 (1H, с)CDCl3: 453(M+H)$^+$ESI
363	1,18-1,36 (2H, м), 1,44-1,68 (3H, м), 1,76-2,12 (6H, м), 2,69 (2H, т, J=7,5 Гц), 2,84 (2H, т, J=11,9 Гц), 2,98 (2H, т, J=11,9 Гц), 4,25 (4H, ушир.), 6,02 (1H, ушир.), 6,73 (1H, ушир.), 7,20 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,45 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,98 (1H, с), 8,57 (1H, с), 8,85 (1H, с)CDCl3: 451(M+H)$^+$ ESI

Таблица 59

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
364	1,18-1,36 (2H, м), 1,44-1,70 (3H, м), 1,77-1,92 (2H, м), 2,72 (2H, т, J=7,5 Гц), 2,85 (2H, т, J=11,4 Гц), 2,99 (2H, т, J=11,4 Гц), 4,08 (2H, т, J=9,6 Гц), 4,26 (2H, ушир.), 4,47 (2H, т, J=9,6 Гц), 7,25 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,91 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,94-7,99 (1H, м), 8,58 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,83 (1H, д, J=2,4 Гц)CDCl3: 423(M+H)$^+$ESI
365	1,03 (2H, д, J=6,2 Гц), 1,12-1,30 (2H, м), 1,48-1,62 (3H, м), 1,80 (2H, д, J=12,8 Гц), 2,68 (2H, т, J=7,4 Гц), 2,87 (1H, т, J=12,8 Гц), 3,03 (1H, т, J=12,8 Гц), 3,38-3,80 (6H, м), 4,01 (1H, д, J=12,8 Гц), 4,17 (1H, д, J=12,8 Гц), 6,65-6,68 (1H, м), 6,84 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,23-7,39 (4H, м), 7,53-7,57 (1H, м), 7,66 (1H, с), 8,00-8,02 (1H, м), 8,11-8,13 (1H, м), 8,18 (1H, с), 8,55 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,88 (1H, д, J=2,0 Гц), ДМСО: 543(M+H)$^+$FAB
366	1,03 (2H, д, J=6,2 Гц), 1,12-1,30 (2H, м), 1,48-1,62 (3H, м), 1,80 (2H, д, J=12,4 Гц), 2,68 (2H, т, J=7,4 Гц), 2,87 (1H, т, J=12,4 Гц), 3,03 (1H, т, J=12,4 Гц), 3,10-3,28 (3H, м), 3,40-3,83 (3H, м), 4,02 (1H, д, J=12,4 Гц), 4,18 (1H, д, J=12,4 Гц), 6,80 (1H, т, J=7,6 Гц), 6,95 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,20-740 (6H, м), 7,66 (1H, с), 8,00 (1H, т, J=2,4 Гц), 8,18 (1H, с), 8,55 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,88 (1H, д, J=2,0 Гц), ДМСО: 542(M+H)$^+$FAB
367	1,12-1,32 (2H, м), 1,48-1,63 (3H, м), 1,82 (2H, д, J=12,4 Гц), 2,68 (2H, т, J=7,2 Гц), 2,88 (1H, т, J=12,4 Гц), 3,04 (1H, т, J=12,4 Гц), 3,40-3,75 (8H,
	м), 4,02 (1H, д, J=12,4 Гц), 4,18 (1H, д, J=12,4 Гц), 6,65-6,68 (1H, м), 6,84 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,31 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,36 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,53-7,57 (1H, м), 7,66 (1H, с), 8,01 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,11-8,13 (1H, м), 8,18 (1H, с), 8,55 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,89 (1H, д, J=2,0 Гц), ДМСО: 543(M+H)$^+$FAB
368	1,11-1,31 (2H, м), 1,48-1,63 (3H, м), 1,81 (2H, д, J=12,2 Гц), 2,68 (2H, т, J=7,2 Гц), 2,88 (1H, т, J=12,8 Гц), 3,04 (1H, т, J=12,8 Гц), 3,10-3,25 (4H, м), 3,42-3,81 (4H, м), 4,02 (1H, д, J=12,8 Гц), 4,18 (1H, д, J=12,8 Гц), 6,81 (1H, т, J=7,2 Гц), 6,95 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,21-7,37 (6H, м), 7,66 (1H, с), 8,01 (1H, с), 8,18 (1H, с), 8,55 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,88 (1H, с), ДМСО: 542(M+H)$^+$FAB
369	1,19-1,23 (2H, м), 1,52-1,62 (3H, м), 1,78-1,85 (2H, м), 2,70 (2H, д, J=7,8 Гц), 2,88 (1H, т, J=11,9 Гц), 3,03 (1H, т, J=10,7 Гц), 3,52 (2H, дд, J=5,4, 5,2 Гц), 3,59 (1H, дд, J=5,3, 5,3 Гц), 4,02 (1H, м), 4,18 (1H, м), 4,48 (1H, т, J=5,2 Гц), 4,60 (1H, т, J=5,2 Гц), 7,35-7,38 (2H, м), 7,68-7,69 (2H, м), 7,72-7,75 (1H, м), 8,02-8,07 (1H, м), 8,18-8,23 (1H, м), 8,56-8,59 (1H, м), 8,63-8,68 (1H, м), 8,89-8,91 (1H, м), ДМСО: 443(M+H)$^+$ FAB

370	1,13-1,33 (2H, м), 1,52-1,63 (3H, м), 1,75-1,85 (2H, м), 2,68 (2H, д, *J*=7,8 Гц), 2,88 (1H, т, *J*=10,0 Гц), 3,03 (1H, т, *J*=10,0 Гц), 3,30-3,35 (2H, м), 3,46-3,54 (2H, м), 4,15 (1H, д, *J*=17,2 Гц), 4,18 (1H, д, *J*=16,0 Гц), 7,33-7,39 (2H, м), 7,62-7,72 (3H, м), 8,00-8,01 (1H, м), 8,16-8,18 (1H, м), 8,35-8,29 (1H, м), 8,55 (1H, д, *J*=3,4 Гц), 8,89 (1H, д, *J*=2,2 Гц), ДМСО: 441(M+H)$^+$ESI
371	1,21-1,35 (2H, м), 1,48 (9H, с), 1,48-1,60 (1H, м), 1,61-1,69 (2H, м), 1,79-1,87 (2H, м), 2,71 (2H, дд, J=6,0,6,0 Гц), 2,86 (1H, т, J=9,6 Гц), 3,00 (1H, т, J=9,6 Гц), 4,18-4,33 (2H, м), 5,76 (1H, ушир.), 5,93 (1H, с), 6,28 (1H, ушир.), 7,27-7,35 (2H, м), 7,45-7,50 (1H, м), 7,61 (1H, с), 7,96 (1H, с), 8,58 (1H, с), 8,84 (1H, с)CDCl3: 454(M+H)$^+$ESI
372	1,27 (6H, д, J=4,8 Гц), 1,61-1,69 (2H, м), 1,72-1,88 (5H, м), 2,71 (2H, т, J=6,0,6,0 Гц), 2,86 (1H, т, J=9,0 Гц), 3,00 (1H, т, J=9,0 Гц), 4,17-4,36 (3H, м), 5,81 (1H, ушир.), 5,95 (1H, ушир.), 6,54 (1H, ушир.), 7,21-7,39 (2H, м), 7,52 (1H, д, J=6,0 Гц), 7,63 (1H, с), 7,97 (1H, с), 8,61 (1H, с), 8,89 (1H, с)CDCl3: 439(M+H)$^+$ESI
373	1,10-1,31 (2H, м), 1,47-1,62 (3H, м), 1,78-1,83 (2H, м), 2,39-2,51 (2H, м), 2,66-2,69 (2H, м), 2,82-2,92 (1H, ушир.), 2,98-3,10 (1H, ушир.), 3,65-3,73 (2H, ушир.), 3,89 (2H, т, *J*=13,1 Гц), 3,98-4,22 (2H, м), 7,31 (2H, д, *J*=8,2 Гц), 7,48 (2H, д, *J*=8,2 Гц), 7,63-7,69 (1H, ушир.), 8,00-8,02 (1H, м), 8,15-8,21 (1H, ушир.), 8,55-8,56 (1H, м), 8,88-8,89 (1H, м), ДМСО: 487(M+H)$^+$FAB

Таблица 60

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
374	1,10-1,31 (2H, м), 1,47-1,59 (3H, м), 1,77-1,83 (2H, м), 2,56 (2H, т, *J*=7,5 Гц), 2,82-3,08 (2H, м), 3,99-4,21 (2H, м), 5,77-5,82 (2H, ушир.), 6,75 (1H, д, *J*=7,5 Гц), 7,11 (1H, т, *J*=7,5 Гц), 7,17-7,20 (1H, м), 7,25-7,27 (1H, ушир.), 7,65-7,70 (1H, ушир.), 8,00-8,03 (1H, м), 8,15-8,21 (1H, ушир.), 8,40-8,45 (1H, ушир.), 8,54-8,56 (1H, м), 8,88-8,90 (1H, м), ДМСО: 412(M+H)$^+$FAB
375	1,10-1,30 (2H, м), 1,46-1,60 (3H, м), 1,76-1,90 (6H, м), 2,57 (2H, т, *J*=7,4 Гц), 2,82-3,10 (2H, м), 3,32-3,39 (4H, м), 3,97-4,23 (2H, м), 6,77 (1H, д, *J*=7,8), 7,12 (1H, т, *J*=7,8 Гц), 7,30-7,38 (2H, м), 7,64-7,68 (1H, ушир.), 7,99-8,02 (2H, м), 8,16-8,21 (1H, ушир.), 8,54-8,56 (1H, м), 8,88-8,90 (1H, м), ДМСО: 466(M+H)$^+$FAB
376	1,12-1,30 (2H, м), 1,47-1,63 (3H, м), 1,77-1,85 (2H, м), 2,39-2,52 (2H, м), 2,69 (2H, т, *J*=7,8 Гц), 2,83-3,08 (2H, м), 3,63-3,75 (2H, м), 3,83-3,94 (2H, м), 3,97-4,24 (2H, м), 7,33-7,41 (4H, м), 7,66-7,70 (1H, ушир.), 8,03-8,05 (1H, м), 8,18-8,22 (1H, ушир.), 8,57 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,90 (1H, д, *J*=1,7 Гц), ДМСО: 487(M+H)$^+$FAB
377	1,18-1,38 (2H, м), 1,48-1,71 (3H, м), 1,78-1,89 (2H, м), 2,14-2,32 (2H, м), 2,71 (2H, т, J=7,5 Гц), 2,80-3,24 (6H, м), 3,57-3,83 (2H, м), 4,26 (2H, дд, J=7,0 Гц), 5,80 (1H, ушир.), 6,51 (1H, ушир.), 7,09 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,22-7,53 (7H, м), 7,60 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,80-7,87 (1H, м), 8,05 (1H, дд, J=2,0,2,0 Гц), 8,16-8,25 (1H, м), 8,60 (1H, с), 8,96 (1H, с), ДМСО: 593(M+H)$^+$ESI
378	1,00-1,80 (16H, м), 2,27 (3H, с), 2,65-2,74 (2H, м), 2,80-3,10 (2H, м), 3,95-4,32 (4H, м), 6,42 (1H, д, *J*=7,6 Гц), 6,56 (1H, д, *J*=8,8 Гц), 7,36 (1H, т, *J*=7,6 Гц), 7,67 (1H, с), 8,00 (1H, т, *J*=2,4 Гц), 8,19 (1H, с), 8,55 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,89 (1H, д, *J*=2,0 Гц), ДМСО: 466(M+H)$^+$FAB
379	1,11-1,21 (2H, м), 1,27-1,49 (10H, м), 1,74-1,84 (4H, ушир.), 2,83-2,92 (3H, ушир.), 3,05 (1H, ушир.), 3,71-3,75 (2H, ушир.), 4,02 (1H, ушир.), 4,18 (1H, ушир.), 7,34 (1H, м), 7,58 (1H, м), 7,66-7,71 (2H, м), 7,86 (1H, м), 8,00-8,03 (2H, м), 8,07 (1H, м), 8,19 (1H, с), 8,55 (1H, м), 8,89 (1H, м), ДМСО: 502(M+H)$^+$FAB
380	1,00-1,82 (16H, м), 2,77-3,10 (4H, м), 3,95-4,23 (2H, м), 4,53 (2H, д, *J*=12,0 Гц), 7,15-7,26 (2H, м), 7,45-7,55 (2H, м), 7,62-7,70 (2H, м), 7,95-8,05 (2H,
	м), 8,20 (1H, с), 8,46 (1H, д, *J*=2,8 Гц), 8,89 (1H, д, *J*=1,7 Гц), ДМСО: 502(M+H)$^+$FAB
381	1,11-1,20 (2H, м), 1,27-1,32 (2H, м), 1,47-1,61 (3H, м), 1,75-1,78 (2H, м), 2,34-2,44 (2H, м), 2,56-2,74 (4H, м), 2,88 (1H, т, *J*=12,1 Гц), 3,04 (1H, т, *J*=12,5 Гц), 3,23-3,41 (4H, м), 4,01 (1H, д, *J*=13,0 Гц), 4,18 (1H, д, *J*=12,4 Гц), 7,37 (1H, д, *J*=5,6 Гц), 7,57-7,61 (1H, м), 7,68-7,71 (2H, м), 7,87 (1H, д, *J*=8,1 Гц), 8,01 (1H, т, *J*=2,2 Гц), 8,06-8,10 (2H, м), 8,18 (1H, ушир.), 8,55 (1H, д, *J*=2,4 Гц), 8,88 (1H, д, *J*=1,8 Гц), ДМСО: 503(M+H)$^+$FAB
382	1,15-1,19 (2H, м), 1,27-1,49 (10H, м), 1,74-1,85 (4H, м), 2,70 (2H, м), 2,89 (1H, т, *J*=12,4 Гц), 3,04 (1H, т, *J*=12,1 Гц), 3,26-3,31 (2H, м), 4,02 (1H, м), 4,18 (1H, д, *J*=12,4 Гц), 7,09 (1H, д, *J*=14,8 Гц), 7,40 (1H, т, *J*=7,8 Гц), 7,46-7,51 (2H, м), 7,55 (1H, д, *J*=8,3 Гц), 7,64-7,70 (1H, ушир.), 7,85-7,87 (1H, м), 8,17 (1H, т, *J*=2,2 Гц), 8,07-8,09 (1H, м), 8,15-8,21 (1H, ушир.), 8,55 (1H, д, *J*=2,8 Гц), 8,89 (1H, д, *J*=1,7 Гц), ДМСО: 501(M+H)$^+$FAB

Таблица 61

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
383	0,87 (3H, т, *J*=6,4 Гц), 1,20-1,46 (8H, м), 1,54-1,72 (2H, м), 1,70 (2H, кв., *J*=6,4 Гц), 1,81-1,94 (2H, м), 2,54-2,64 (1H, м), 2,85-3,05 (1H, м), 3,05-3,25 (1H, м), 3,91 (2H, т, *J*=6,4 Гц), 4,00-4,16 (1H, м), 4,15-4,31 (1H, м), 6,56-6,63 (1H, м), 7,07-7,13 (1H, м), 7,17 (1H, дд, *J*=8,0, 8,0 Гц), 7,29-7,36 (1H, м), 7,45 (1H, дд, *J*=7,8, 5,2 Гц), 7,59-7,67 (1H, м), 8,40-8,46 (2H, м), 9,90 (1H, с),ДМСО:440(M+H)$^+$FAB
384	0,87 (3H, т, *J*=6,4 Гц), 1,20-1,45 (8H, м), 1,55-1,77 (4H, м), 1,80-1,93 (2H, м), 2,52-2,62 (1H, м), 2,88-3,04 (1H, м), 3,04-3,19 (1H, м), 3,90 (2H, т, *J*=6,4 Гц), 4,00-4,14 (1H, м), 4,16-4,30 (1H, м), 6,85 (2H, д, *J*=8,8 Гц), 7,45 (1H, дд, *J*=8,3, 4,9 Гц), 7,49 (2H, д, *J*=9,2 Гц), 7,61-7,66 (1H, м), 8,40-8,45 (2H, м), 9,78 (1H, с),ДМСО:440(M+H)$^+$FAB
385	369(M+H)$^+$FAB
386	480(M+H)$^+$FAB
387	424(M+H)$^+$FAB

388	0,85 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,20-1,32 (6H, м), 1,45-1,58 (2H, м), 1,56-1,78 (2H, м), 1,81-1,94 (2H, м), 2,48-2,54 (2H, м), 2,55-2,66 (1H, м), 2,90-3,05 (1H, м), 3,07-3,21 (1H, м), 4,00-4,15 (1H, м), 4,17-4,32 (1H, м), 7,10 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,50 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,68 (1H, ушир. с), 8,04 (1H, дд, J=2,8, 2,0 Гц), 8,19 (1H, ушир.), 8,58 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,90 (1H, д, J=2,0 Гц), 9,86 (1H, ушир.),ДМСО:453$(M+H)^+$FAB
389	1,56-1,74 (2H, ушир.), 1,88-2,04 (2H, ушир.), 2,48-2,53 (3H, м), 3,25-3,55 (2H, ушир.), 3,65-3,92 (2H, ушир.), 4,46-4,55 (1H, м), 5,07 (2H, с), 6,95 (4H, с), 7,01 (1H, с), 7,15 (1H, дт, J=2,9, 8,8 Гц), 7,23-7,30 (2H, м), 7,40-7,47 (2H, м), 7,70-8,30 (2H, ушир.),ДМСО
390	1,55-1,74 (2H, ушир.), 1,88-2,04 (2H, ушир.), 3,25-3,55 (2H, ушир.), 3,65-3,92 (2H, ушир.), 4,46-4,54 (1H, м), 5,07 (2H, с), 6,95 (4H, с), 7,01 (1H, с), 7,15 (1H, дт, J=2,9, 8,8 Гц), 7,23-7,30 (2H, м), 7,40-7,47 (2H, м), 7,86-7,94 (1H, ушир.), 7,97-8,05 (1H, ушир.), 10,19 (1H, с),ДМСО: 439$(M+H)^+$FAB
391	1,58-1,77 (2H, ушир.), 1,91-2,06 (2H, ушир.), 3,28-3,41 (1H, ушир.), 3,45-3,57 (1H, ушир.), 3,65-3,78 (1H, ушир.), 3,82-3,94 (1H, ушир.), 4,48-4,57 (1H, м), 5,07 (2H, с), 6,95 (4H, с), 7,11-7,18 (1H, м), 7,23-7,30 (2H, м), 7,40-7,47 (1H, м), 8,29-8,32 (1H, м), 8,78 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,91 (1H, д, J=2,0 Гц),ДМСО:448$(M+H)^+$FAB
392	0,78-0,93 (2H, м), 1,04-1,26 (6H, м), 1,35-1,45 (2H, м), 1,54-1,74 (9H, м), 1,90-2,04 (2H, ушир.), 3,28-3,55 (2H, м), 3,66-3,95 (4H, м), 4,46-4,54 (1H, м), 6,84 (2H, д, J=8,8 Гц), 6,93 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,45 (1H, дд, J=4,8, 8,4 Гц), 7,60-7,66 (1H, м), 8,41-8,45 (2H, м),ДМСО:453$(M+H)^+$FAB
393	415$(M+H)^+$FAB
394	387$(M+H)^+$FAB
395	1,06-1,20 (2H, м), 1,43-1,82 (10H, м), 1,86-2,05 (3H, м), 3,24-3,57 (2H, ушир.), 3,68-3,94 (4H, м) 4,51-4,55 (1H, м), 6,85 (2H, д, J=9,2 Гц), 6,93 (2H, д, J=9,2 Гц), 8,08 (1H, дд, J=1,6, 2,4 Гц), 8,66 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,92 (1H, д, J=1,6 Гц), 13,38-13,84 (1H, ушир.), ДМСО:455$(M+H)^+$FAB
396	1,21-1,42 (2H, м), 1,78-1,90 (2H, ушир.), 1,93-2,06 (1H, м), 2,85-2,99 (1H, ушир.), 3,01-3,15 (1H, ушир.), 3,81 (2H, д, J=8,0 Гц), 3,99-4,12 (1H, ушир.), 4,15-4,27 (1H, ушир.), 5,07 (2H, с), 6,88 (2H, д, J=9,2 Гц), 6,94 (2H, д, J=9,2 Гц), 7,11-7,18 (1H, м), 7,23-7,29 (2H, м), 7,39-7,47 (2H, м), 7,62 (1H, ддд, J=1,2, 2,4, 8,0 Гц), 8,40-8,45 (1H, м),ДМСО: 437$(M+H)^+$FAB
397	414$(M+H)^+$FAB
398	386$(M+H)^+$FAB
399	1,10-1,33 (2H, м), 1,45-1,61 (3H, м), 1,75-1,87 (2H, ушир.), 2,64 (2H, т, J=7,6 Гц), 2,80-3,10 (2H, ушир.), 3,95-4,24 (2H, ушир.), 7,12-7,32 (5H, м), 7,90 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,98-8,08 (3H, м), 8,43-8,49 (1H, м), 8,80-8,86 (1H, м), 12,80-13,30 (1H, м),ДМСО:
	431$(M+H)^+$FAB

Таблица 62

Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
400	1,06-1,30 (2H, м), 1,56-1,80 (3H, м), 2,47-2,52 (2H, м), 2,76-2,91 (1H, ушир.), 2,93-3,07 (1H, ушир.), 3,92-4,05 (1H, ушир.), 4,08-4,21 (1H, ушир.), 5,10 (2H, с), 6,94 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,08-7,18 (3H, м), 7,24-7,31 (2H, м), 7,40-7,48 (1H, м), 7,71 (1H, дд, J=4,8, 8,4 Гц), 7,93-7,99 (1H, м), 8,58 (1H, д, J=4,4 Гц), 8,62-8,78 (1H, м),ДМСО:421$(M+H)^+$FAB
401	1,08-1,31 (2H, м), 1,58-1,79 (3H, м), 2,47-2,52 (2H, м), 2,76-3,05 (2H, ушир.), 3,92-4,22 (2H, ушир.), 5,10 (2H, с), 6,94 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,08-7,19 (3H, м), 7,24-7,31 (2H, м), 7,40-7,48 (1H, м), 7,98-8,03 (1H, м), 8,56-8,62 (1H, м), 8,87-8,93 (1H, ушир.),ДМСО: 465$(M+H)^+$FAB
402	1,07-1,28 (2H, ушир.), 1,43-1,60 (3H, м), 1,73-1,82 (2H, ушир.), 2,62 (2H, т, J=7,8 Гц), 2,77-3,05 (2H, ушир.), 3,92-4,20 (2H, ушир.), 7,00 (1H, дд, J=2,0, 2,4 Гц), 7,14-7,31 (5H, м), 8,04 (1H, дд, J=2,0, 2,4 Гц), 7,86-7,94 (1H, ушир.), 7,97-8,03 (1H, ушир.), 10,06-10,26 (1H, ушир.), ДМСО:327$(M+H)^+$FAB
403	351$(M+H)^+$FAB
404	395$(M+H)^+$FAB
405	503$(M+H)^+$FAB
406	453$(M+H)^+$FAB
407	1,02-1,51 (6H, м), 1,68-1,80 (4H, м), 2,28 (3H, с), 2,66-2,74 (2H, м), 2,82-3,09 (2H, м), 3,95-4,31 (4H, м), 6,43 (1H, д, J=7,1 Гц), 6,56 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,34-7,39 (1H, м), 7,65-7,69 (1H, ушир.), 7,99-8,01 (1H, м), 8,16-8,19 (1H, ушир.), 8,55 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,88 (1H, д, J=1,9 Гц),ДМСО:452$(M+H)^+$FAB
408	502$(M+H)^+$FAB
409	369$(M+H)^+$FAB
410	327$(M+H)^+$FAB
411	441$(M+H)^+$ESI
412	1,25-1,65 (6H, м), 2,25-2,48 (6H, м), 2,57 (2H, т, J=7,8 Гц), 3,36-3,64 (4H, м), 7,12-7,30 (5H, м), 7,68 (1H, с), 8,03 (1H, т, J=2,4 Гц), 8,19 (1H, с), 8,56 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,90 (1H, д, J=1,5 Гц),ДМСО:397$(M+H)^+$FAB
413	3,00-3,75 (6H, м), 4,01-4,38 (4H, м), 5,17 (2H, с), 7,10 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,13-7,21 (1H, м), 7,27-7,33 (2H, м), 7,42-7,49 (1H, м), 7,59 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,75 (1H, дд, J=5,2, 7,6 Гц), 7,97-8,02 (1H, м), 8,62 (1H, д, J=4,4 Гц), 8,70 (1H, д, J=2,4 Гц),ДМСО:
	422$(M+H)^+$FAB

414	432(M+H)$^+$FAB
415	431(M+H)$^+$FAB
416	299(M+H)$^+$FAB
417	1,33 (3H, т, *J*=6,8 Гц), 1,60-1,76 (2H, ушир.), 1,91-2,07 (2H, ушир.), 3,30-3,43 (1H, ушир.), 3,46-3,60 (1H, ушир.), 3,67-3,75 (1H, ушир.), 3,83-3,96 (1H, ушир.), 4,35 (2H, кв., *J*=6,8 Гц), 4,47-4,57 (1H, м), 5,07 (2H, с), 6,96 (4H, с), 7,11-7,19 (1H, м), 7,23-7,30 (2H, м), 7,40-7,47 (1H, м), 7,84 (1H, дд, *J*=2,4, 8,8 Гц), 8,12 (1H, д, *J*=8,8 Гц), 8,58 (1H, д, *J*=2,4 Гц),ДМСО: 495(M+H)$^+$FAB
418	1,58 - 1,77 (2H, ушир.), 1,90 - 2,08 (2H, ушир.), 3,28 -3,60 (2H, ушир.), 3,66 -3,98 (2H, ушир.), 4,47 - 4,54 (1H, м), 5,07 (2H, с), 6,96 (4H, с), 7,10 - 7,19 (1H, м), 7,21 - 7,32 (2H, м), 7,38 - 7,49 (1H, м), 7,69 - 7,77 (1H, м), 8,04 (1H, д, *J*=8,6 Гц), 8,60 - 8,70 (1H, м),ДМСО:467(M+H)$^+$FAB
419	327(M+H)$^+$FAB
420	354(M+H)$^+$FAB
421	437(M+H)$^+$FAB
422	437(M+H)$^+$FAB
423	368(M+H)$^+$FAB

Таблица 63

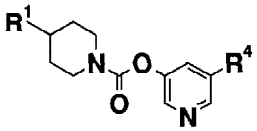
Пример №	Физико-химические свойства ^{1}H-ЯМР δ (м.д.), растворитель: MS *m/z*
424	369(M+H)$^+$ESI
425	370(M+H)$^+$FAB
426	383(M+H)$^+$ESI
427	412(M+H)$^+$FAB
428	483(M+H)$^+$FAB
429	384(M+H)$^+$FAB
430	483(M+H)$^+$ESI
431	493(M+H)$^+$ESI
432	522(M+H)$^+$ESI
433	466(M+H)$^+$FAB
434	480(M+H)$^+$ESI
435	438(M+H)$^+$ESI
436	427(M+H)$^+$ESI
437	481(M+H)$^+$FAB

Таблица 64

№ пр.	клетка FAAH IC_{50} (нМ)	№ пр.	клетка FAAH IC_{50} (нМ)	№ пр.	клетка FAAH IC_{50} (нМ)
002	0,11	108	0,052	293	0,24
003	0,073	113	0,056	294	0,60
009	0,67	115	0,052	300	0,43
010	0,10	116	0,078	301	0,40
013	0,27	122	0,15	302	0,17
014	0,20	124	0,35	303	0,12
015	0,033	126	0,58	304	0,24
017	0,18	138	0,078	313	0,89
018	0,35	144	0,093	315	0,51
019	0,072	147	0,28	318	0,062
021	0,23	149	0,45	319	0,24
023	0,040	151	0,17	320	0,081
030	0,19	152	0,18	321	0,040
033	0,077	154	0,17	322	0,058
034	0,046	155	0,061	323	0,085
036	0,044	159	0,23	324	0,50
037	0,69	160	0,51	325	0,54

038	0,028	173	0,69	326	0,13
039	0,30	174	0,60	327	0,12
042	0,43	175	0,37	328	0,42
043	0,21	176	0,84	329	0,39
044	0,095	179	0,060	330	0,53
046	0,41	197	0,11	333	0,43
047	0,13	199	0,58	334	0,048
049	0,10	200	0,30	335	0,075
051	0,26	206	0,17	338	0,034
053	0,063	207	0,31	339	0,12
055	0,44	208	0,13	340	0,052
061	0,35	218	0,44	341	0,078
063	0,12	225	0,89	342	0,33
065	0,41	228	0,22	344	0,13
066	0,057	261	0,54	345	0,18
069	0,095	263	0,036	346	0,27
070	0,099	266	0,31	349	0,054
077	0,071	268	0,15	351	0,13
078	0,081	269	0,081	359	0,52
080	0,044	270	0,17	362	0,42
081	0,012	272	0,48	364	0,14
088	0,37	274	0,37	371	0,21
085	0,44	281	0,082	372	0,49
098	0,26	283	0,43	373	0,49
099	0,099	284	0,36	376	0,21
100	0,035	285	0,47	378	0,20
101	0,078	287	0,031	380	0,35
103	0,092	289	0,16		
104	0,066	292	0,65		

Таблица 65



Соед.№	R^1	R^4		Соед.№	R^1	R^4
1	$HO_2C(CH_2)_3$	H		32	$cPen(CH_2)_2$	$CONH_2$
2	$Mo4(CH_2)_2NHCO(CH_2)_3$	H		33	$cHexCH_2$	H
3	$4\text{-}HexOPh(CH_2)_2NHCO$	CO_2H		34	$cHexCH_2$	CO_2Me
4	4-OctPhNHCO	CO_2H		35	$cHexCH_2$	CO_2H
5	$Ph(CH_2)_2CONH$	CO_2Me		36	$cHexCH_2$	$CONH_2$
6	$Ph(CH_2)_2CONH$	H		37	$cHex(CH_2)_3$	H
7	$Ph(CH_2)_2CONH$	CO_2H		38	$cHex(CH_2)_3$	CO_2Me
8	$Ph(CH_2)_4NHCO$	CO_2H		39	$cHex(CH_2)_3$	CO_2H
9	4-BuPhNHCO	CO_2H		40	$cHex(CH_2)_3$	$CONH_2$
10	4-HexPhNHCO	CO_2H		41	$Ph(CH_2)_3$	H
11	$Py2(CH_2)_2NHCO$	H		42	$Ph(CH_2)_3$	$CONH_2$
12	$Py3(CH_2)_2NHCO$	H		43	$3\text{-}FPh(CH_2)_3$	H
13	$Ph(CH_2)_4NHCO$	$CONH_2$		44	$3\text{-}FPh(CH_2)_3$	CO_2Me
14	4-BuPhNHCO	$CONH_2$		45	$3\text{-}FPh(CH_2)_3$	CO_2H
15	$Ph(CH_2)_3O(CH_2)_2$	CO_2H		46	$3\text{-}FPh(CH_2)_3$	$CONH_2$
16	$2\text{-}H_2NCOPhO(CH_2)_3$	CO_2H		47	$3\text{-}ClPh(CH_2)_3$	H
17	$4\text{-}(3\text{-}FPhCH_2O)PhO$			48	$3\text{-}ClPh(CH_2)_3$	CO_2Me

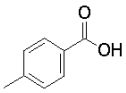
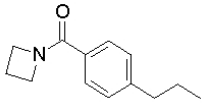
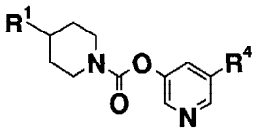
18	$Ph(CH_2)_2$		49	$3\text{-}ClPh(CH_2)_3$	CO_2H
19	1-MeBenzIM $(CH_2)_3$	CO_2H	50	$3\text{-}ClPh(CH_2)_3$	$CONH_2$
20	$Ph(CH_2)_2$	CO_2Me	51	$3\text{-}NCPh(CH_2)_3$	H
21	$3\text{-}PIPE1Ph(CH_2)_2$	CO_2H	52	$3\text{-}NCPh(CH_2)_3$	CO_2Me
22		CO_2H	53	$3\text{-}NCPh(CH_2)_3$	CO_2H
23	$Mo4CH_2$	H	54	$3\text{-}NCPh(CH_2)_3$	$CONH_2$
24	$Mo4(CH_2)_2$	CO_2Me	55	$3\text{-}MeOPh(CH_2)_3$	H
25	$4\text{-}(3\text{-}FPhCH_2)PIPERA1(CH_2)_2$	CO_2Me	56	$3\text{-}MeOPh(CH_2)_3$	CO_2Me
26	$Mo4(CH_2)_3$	CO_2Me	57	$3\text{-}MeOPh(CH_2)_3$	CO_2H
27	$4\text{-}(3\text{-}FPhCH_2PIPERA1(CH_2)_2$	H	58	$3\text{-}MeOPh(CH_2)_3$	$CONH_2$
28	$Mo(CH_2)_3$	H	59	$4\text{-}FPh(CH_2)_3$	H
29	$cPen(CH_2)_2$	H	60	$4\text{-}FPh(CH_2)_3$	CO_2Me
30	$cPen(CH_2)_2$	CO_2Me	61	$4\text{-}FPh(CH_2)_3$	CO_2H
31	$cPen(CH_2)_2$	CO_2H	62	$4\text{-}FPh(CH_2)_3$	$CONH_2$

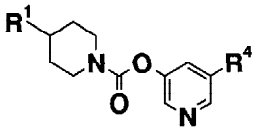
Таблица 66



Соед.№	R^1	R^4	Соед.№	R^1	R^4
63	$4\text{-}ClPh(CH_2)_3$	H	95	$3,5\text{-}diFPh(CH_2)_3$	H
64	$4\text{-}ClPh(CH_2)_3$	CO_2Me	96	$3,5\text{-}diFPh(CH_2)_3$	CO_2Me
65	$4\text{-}ClPh(CH_2)_3$	CO_2H	97	$3,5\text{-}diFPh(CH_2)_3$	CO_2H
66	$4\text{-}ClPh(CH_2)_3$	$CONH_2$	98	$3,5\text{-}diFPh(CH_2)_3$	$CONH_2$
67	$4\text{-}NCPh(CH_2)_3$	H	99	$2,5\text{-}diFPh(CH_2)_3$	H
68	$4\text{-}NCPh(CH_2)_3$	CO_2Me	100	$2,5\text{-}diFPh(CH_2)_3$	CO_2Me
69	$4\text{-}NCPh(CH_2)_3$	CO_2H	101	$2,5\text{-}diFPh(CH_2)_3$	CO_2H
70	$4\text{-}NCPh(CH_2)_3$	$CONH_2$	102	$2,5\text{-}diFPh(CH_2)_3$	$CONH_2$
71	$4\text{-}MeOPh(CH_2)_3$	H	103	$3\text{-}NC\text{-}5\text{-}FPh(CH_2)_3$	H
72	$4\text{-}MeOPh(CH_2)_3$	CO_2Me	104	$3\text{-}NC\text{-}5\text{-}FPh(CH_2)_3$	CO_2Me
73	$4\text{-}MeOPh(CH_2)_3$	CO_2H	105	$3\text{-}NC\text{-}5\text{-}FPh(CH_2)_3$	CO_2H
74	$4\text{-}MeOPh(CH_2)_3$	$CONH_2$	106	$3\text{-}NC\text{-}5\text{-}FPh(CH_2)_3$	$CONH_2$
75	$2\text{-}FPh(CH_2)_3$	H	107	$3\text{-}FPh(CH_2)_2$	H
76	$2\text{-}FPh(CH_2)_3$	CO_2Me	108	$3\text{-}ClPh(CH_2)_2$	H
77	$2\text{-}FPh(CH_2)_3$	CO_2H	109	$3\text{-}NCPh(CH_2)_2$	H
78	$2\text{-}FPh(CH_2)_3$	$CONH_2$	110	$3\text{-}MeOPh(CH_2)_2$	H
79	$2\text{-}ClPh(CH_2)_3$	H	111	$3\text{-}H_2NCOPh(CH_2)_2$	H
80	$2\text{-}ClPh(CH_2)_3$	CO_2Me	112	$3\text{-}Me_2NCOPh(CH_2)_2$	H
81	$2\text{-}ClPh(CH_2)_3$	CO_2H	113	$3\text{-}PIPE1COPh(CH_2)_2$	H
82	$2\text{-}ClPh(CH_2)_3$	$CONH_2$	114	$3\text{-}PYRR1COPh(CH_2)_2$	H
83	$2\text{-}NCPh(CH_2)_3$	H	115	$3\text{-}EtNHCOPh(CH_2)_2$	H
84	$2\text{-}NCPh(CH_2)_3$	CO_2Me	116	$3\text{-}Et_2NCOPh(CH_2)_2$	H
85	$2\text{-}NCPh(CH_2)_3$	CO_2H	117	$3\text{-}cHexNHCOPh(CH_2)_2$	H
86	$2\text{-}NCPh(CH_2)_3$	$CONH_2$	118	$4\text{-}FPh(CH_2)_2$	H
87	$2\text{-}MeOPh(CH_2)_3$	H	119	$4\text{-}ClPh(CH_2)_2$	H
88	$2\text{-}MeOPh(CH_2)_3$	CO_2Me	120	$4\text{-}NCPh(CH_2)_2$	H

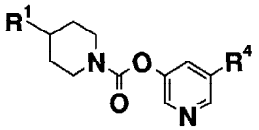
89	2-MeOPh$(CH_2)_3$	CO_2H		121	4-MeOPh$(CH_2)_2$	H
90	2-MeOPh$(CH_2)_3$	$CONH_2$		122	4-$Me_2NCOPh(CH_2)_2$	H
91	3,4-diFPh$(CH_2)_3$	H		123	4-PIPE1COPh$(CH_2)_2$	H
92	3,4-diFPh$(CH_2)_3$	CO_2Me		124	4-PYRR1COPh$(CH_2)_2$	H
93	3,4-diFPh$(CH_2)_3$	CO_2H		125	4-EtNHCOPh$(CH_2)_2$	H
94	3,4-diFPh$(CH_2)_3$	$CONH_2$		126	4-$Et_2NCOPh(CH_2)_2$	H

Таблица 67



Соед.№	R^1	R^4		Соед.№	R^1	R^4
127	4-cHexNHCOPh$(CH_2)_2$	H		160	3-F-5-MeOPh$(CH_2)_2$	H
128	2-FPh$(CH_2)_2$	H		161	3-F-5-MeOPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
129	2-ClPh$(CH_2)_2$	H		162	3-F-5-MeOPh$(CH_2)_2$	CO_2H
130	2-NCPh$(CH_2)_2$	H		163	3-F-5-MeOPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
131	2-MeOPh$(CH_2)_2$	H		164	2-F-5-MeOPh$(CH_2)_2$	H
132	3,4-diFPh$(CH_2)_2$	H		165	2-F-5-MeOPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
133	3,4-diFPh$(CH_2)_2$	CO_2Me		166	2-F-5-MeOPh$(CH_2)_2$	CO_2H
134	3,4-diFPh$(CH_2)_2$	CO_2H		167	2-F-5-MeOPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
135	3,4-diFPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$		168	2,4-diFPh$(CH_2)_2$	H
136	3,5-diFPh$(CH_2)_2$	H		169	2,4-diFPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
137	3,5-diFPh$(CH_2)_2$	CO_2Me		170	2,4-diFPh$(CH_2)_2$	CO_2H
138	3,5-diFPh$(CH_2)_2$	CO_2H		171	2,4-diFPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
139	3,5-diFPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$		172	2-F-4-ClPh$(CH_2)_2$	H
140	2,5-diFPh$(CH_2)_2$	H		173	2-F-4-ClPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
141	2,5-diFPh$(CH_2)_2$	CO_2Me		174	2-F-4-ClPh$(CH_2)_2$	CO_2H
142	2,5-diFPh$(CH_2)_2$	CO_2H		175	2-F-4-ClPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
143	2,5-diFPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$		176	2-F-4-NCPh$(CH_2)_2$	H
144	3-Cl-4-FPh$(CH_2)_2$	H		177	2-F-4-NCPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
145	3-Cl-4-FPh$(CH_2)_2$	CO_2Me		178	2-F-4-NCPh$(CH_2)_2$	CO_2H
146	3-Cl-4-FPh$(CH_2)_2$	CO_2H		179	2-F-4-NCPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
147	3-Cl-4-FPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$		180	2-F-4-MeOPh$(CH_2)_2$	H
148	3-Cl-5-FPh$(CH_2)_2$	H		181	2-F-4-MeOPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
149	3-Cl-5-FPh$(CH_2)_2$	CO_2Me		182	2-F-4-MeOPh$(CH_2)_2$	CO_2H
150	3-Cl-5-FPh$(CH_2)_2$	CO_2H		183	2-F-4-MeOPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
151	3-Cl-5-FPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$		184	BIP3$(CH_2)_2$	H
152	2-F-5-ClPh$(CH_2)_2$	H		185	3'-FBIP3$(CH_2)_2$	H
153	2-F-5-ClPh$(CH_2)_2$	CO_2Me		186	3'-NCBIP3$(CH_2)_2$	H
154	2-F-5-ClPh$(CH_2)_2$	CO_2H		187	3'-MeOBIP3$(CH_2)_2$	H
155	2-F-5-ClPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$		188	3',4'-diFBIP3$(CH_2)_2$	H
156	3-MeO-4-FPh$(CH_2)_2$	H		189	3'-MeO-4'-FBIP3$(CH_2)_2$	H
157	3-MeO-4-FPh$(CH_2)_2$	CO_2Me		190	BIP4$(CH_2)_2$	H
158	3-MeO-4-FPh$(CH_2)_2$	CO_2H		191	3'-FBIP4$(CH_2)_2$	H
159	3-MeO-4-FPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$		192	3'-NCBIP4$(CH_2)_2$	H

Таблица 68



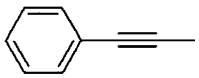
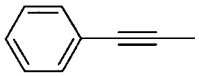
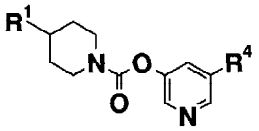
Соед.№	R^1	R^4
193	3'-MeOBIP4$(CH_2)_2$	H
194	3',4'-diFBIP4$(CH_2)_2$	H
195	3'-MeO-4'-FBIP4$(CH_2)_2$	H
196	3-Py2Ph$(CH_2)_2$	H
197	3-MeOPhNHCO	H
198	4-MeOPhNHCO	H
199	3-MeO-4-FPhNHCO	H
200	3-F-5-MeOPhNHCO	H
201	2-F-5-MeOPhNHCO	H
202	3-F-4-MeOPhNHCO	H
203	2-F-4-MeOPhNHCO	H
204	1-(6-MePy2)PIPE4$(CH_2)_3$	H
205	1-(6-MePy2)PIPE4CH_2	H
206	1-PhCOPIPE4$(CH_2)_3$	H
207	1-(6-MePy2)PIPE4$(CH_2)_2$	H
208	1-(6-MePy2)PIPERA4$(CH_2)_3$	H
209	1-QUI2PIPE4$(CH_2)_3$	H
210	1-ISOQUI1PIPE4$(CH_2)_3$	H
211	1-ISOQUI1PIPERA4$(CH_2)_3$	H
212	1-NAPH1PIPE4$(CH_2)_3$	H
213		H
214		$CONH_2$

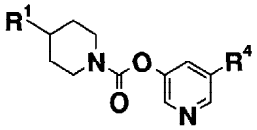
Таблица 69



Соед.№	R^1	R^4	Соед.№	R^1	R^4
215	$Ph(CH_2)_4$	CO_2H	249	3-cHex$(CH_2)_2$OPhCO	$CONH_2$
216	Ph	CO_2H	250	3-cHepCH_2OPhCO	$CONH_2$
217	$Ph(CH_2)_3$	$CONH(CH_2)_2OH$	251	3-PhCH_2OPhCO	$CONH_2$
218	$Ph(CH_2)_5$	CO_2H	252	4-PhCH_2OPhCO	$CONH_2$
219	cHex$(CH_2)_2$	H	253	3-cOctCH_2OPhCO	$CONH_2$
220	$Ph(CH_2)_4$	H	254	4-cHexCH_2N(Me)PhCO	$CONH_2$
221	$Ph(CH_2)_3$	H	255	4-(3-Cl$PhCH_2O$)PhCO	$CONH_2$
222	3-Me$Ph(CH_2)_2$	H	256	4-(3-F_3CPhCH_2O)PhCO	$CONH_2$
223	3-MeO$Ph(CH_2)_2$	H	257	4-(3-MeO$PhCH_2O$)PhCO	$CONH_2$
224	3-F$Ph(CH_2)_2$	H	258	4-(3-NC$PhCH_2O$)PhCO	$CONH_2$
225	3-NC$Ph(CH_2)_2$	H	259	4-(3,5-diF$PhCH_2O$)PhCO	$CONH_2$
226	4-Me$Ph(CH_2)_2$	H	260	4-cHexCH_2OPhCO	$CONH_2$
227	4-MeO$Ph(CH_2)_2$	H	261	PhCH_2OCO	$CONH_2$
228	4-F$Ph(CH_2)_2$	H	262	4-tBuOPhCO	$CONH_2$
229	4-NC$Ph(CH_2)_2$	H	263	4-PhCH_2OPhCH_2	$CONH_2$

230	2-MePh$(CH_2)_2$	H		264	4-$H_2NCOPhOCH_2CO$	$CONH_2$
231	2-MeOPh$(CH_2)_2$	H		265	Ph$(CH_2)_2OCO$	$CONH_2$
232	2-FPh$(CH_2)_2$	H		266	3-MePh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
233	2-NCPh$(CH_2)_2$	H		267	3-MeOPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
234	3-Me-4-FPh$(CH_2)_2$	H		268	3-FPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
235	3-F-5-MePh$(CH_2)_2$	H		269	3-NCPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
236	2-F-5-MePh$(CH_2)_2$	H		270	4-MePh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
237	3-MeO-4-FPh$(CH_2)_2$	H		271	4-MeOPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
238	3-F-5-MeOPh$(CH_2)_2$	H		272	4-FPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
239	2-F-5-MeOPh$(CH_2)_2$	H		273	4-NCPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
240	3,4-diFPh$(CH_2)_2$	H		274	2-MePh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
241	3,5-diFPh$(CH_2)_2$	H		275	2-MeOPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
242	2,5-diFPh$(CH_2)_2$	H		276	2-FPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
243	3-iPrOPh$(CH_2)_2$	H		277	2-NCPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
244	3-NC-4-FPh$(CH_2)_2$	H		278	3-MeO-4-FPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
245	4-tBucHex$(CH_2)_2$	H		279	2-F-3-MeOPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
246	3-$H_2NCOPh(CH_2)_2$	H		280	2-F-5-MeOPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
247	1-(6-MePy2)PIPE4$(CH_2)_3$	H		281	3-Me-4-FPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$
248	3-cHexCH_2OPhCO	$CONH_2$		282	3-F-5-MePh$(CH_2)_2$	$CONH_2$

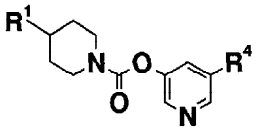
Таблица 70



Соед.№	R^1	R^4		Соед.№	R^1	R^4
283	2-F-5-MePh$(CH_2)_2$	$CONH_2$		317	3-MePh$(CH_2)_2$	CO_2Me
284	3,4-diFPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$		318	3-MeOPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
285	3,5-diFPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$		319	3-FPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
286	2,5-diFPh$(CH_2)_2$	$CONH_2$		320	3-NCPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
287	4-tBucHex$(CH_2)_2$	$CONH_2$		321	4-MePh$(CH_2)_2$	CO_2Me
288	3-cHexCH_2OPhCO	CO_2Me		322	4-MeOPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
289	3-cHex$(CH_2)_2$OPhCO	CO_2Me		323	4-FPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
290	3-cHepCH_2OPhCO	CO_2Me		324	4-NCPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
291	3-PhCH_2OPhCO	CO_2Me		325	2-MePh$(CH_2)_2$	CO_2Me
292	4-PhCH_2OPhCO	CO_2Me		326	2-MeOPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
293	3-cOctCH_2OPhCO	CO_2Me		327	2-FPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
294	4-[3-FPhCH_2N(Me)]PhCO	CO_2Me		328	2-NCPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
295	4-[3,4-diFPhCH_2N(Me)]PhCO	CO_2Me		329	3-Me-4-FPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
296	4-[3,5-diFPhCH_2N(Me)]PhCO	CO_2Me		330	2-F-5-MePh$(CH_2)_2$	CO_2Me
297	4-[2,5-diFPhCH_2N(Me)]PhCO	CO_2Me		331	3-F-5-MePh$(CH_2)_2$	CO_2Me
298	4-cHexCH_2N(Me)PhCO	CO_2Me		332	3-MeO-4-FPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
299	4-(3-ClPhCH_2O)PhCO	CO_2Me		333	2-F-5-MeOPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
300	4-(3-F_3CPhCH_2O)PhCO	CO_2Me		334	3-F-5-MeOPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
301	4-(3-MeOPhCH_2O)PhCO	CO_2Me		335	3,4-diFPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
302	4-(3-MeO-4-FPhCH_2O)PhCO	CO_2Me		336	2,5-diFPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
303	4-(3-F-5-MeOPhCH_2O)PhCO	CO_2Me		337	3,5-diFPh$(CH_2)_2$	CO_2Me
304	4-(3-NCPhCH_2O)PhCO	CO_2Me		338	4-tBucHex$(CH_2)_2$	CO_2Me
305	4-(3,5-diFPhCH_2O)PhCO	CO_2Me		339	3-cHexCH_2OPhCO	CO_2H
306	4-cHexCH_2OPhCO	CO_2Me		340	3-cHex$(CH_2)_2$OPhCO	CO_2H
307	PhCH_2OCO	CO_2Me		341	3-cHepCH_2OPhCO	CO_2H

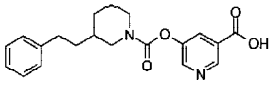
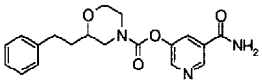
308	4-tBuOPhCO	CO_2Me		342	3-$PhCH_2OPhCO$	CO_2H
309	4-$PhCH_2OPhCH_2$	CO_2Me		343	4-$PhCH_2OPhCO$	CO_2H
310	4-$H_2NCOPhOCH_2CO$	CO_2Me		344	3-$cOctCH_2OPhCO$	CO_2H
311	$Ph(CH_2)_2OCO$	CO_2Me		345	4-(3-F_3CPhCH_2O)PhCO	CO_2H
312	3-Cl-4-(3-$NCPhCH_2O$)PhCO	CO_2Me		346	4-(3-$MeOPhCH_2O$)PhCO	CO_2H
313	2-Cl-4-(3-$NCPhCH_2O$)PhCO	CO_2Me		347	4-(3-$NCPhCH_2O$)PhCO	CO_2H
314	4-[3-$FPhCH_2N(Me)$]PhCO	CO_2H		348	4-(3,5-$diFPhCH_2O$)PhCO	CO_2H
315	4-$cHexCH_2N(Me)$PhCO	CO_2H		349	4-$cHexCH_2OPhCO$	CO_2H
316	4-(3-$ClPhCH_2O$)PhCO	CO_2H		350	$PhCH_2OCO$	CO_2H

Таблица 71



Соед.№	R^1	R^4
351	4-tBuOPhCO	CO_2H
352	4-$PhCH_2OPhCH_2$	CO_2H
353	4-$H_2NCOPhOCH_2CO$	CO_2H
354	$Ph(CH_2)_2OCO$	CO_2H
355	3-Cl-4-(3-$NCPhCH_2O$)PhCO	CO_2H
356	2-Cl-4-(3-$NCPhCH_2O$)PhCO	CO_2H
357	3-$MePh(CH_2)_2$	CO_2H
358	3-$MeOPh(CH_2)_2$	CO_2H
359	3-$FPh(CH_2)_2$	CO_2H
360	3-$NCPh(CH_2)_2$	CO_2H
361	4-$tBucHex(CH_2)_2$	CO_2H
362	4-(4-$FPhCH_2O$)PhCO	$CONH_2$
363	4-(4-$FPhCH_2O$)PhCO	CO_2Me
364	4-(4-$FPhCH_2O$)PhCO	CO_2H
365	4-(3,4-$diFPhCH_2O$)PhCO	$CONH_2$
366	4-(3,4-$diFPhCH_2O$)PhCO	CO_2Me
367	4-(2,4-$diFPhCH_2O$)PhCO	$CONH_2$
368	4-(2,4-$diFPhCH_2O$)PhCO	CO_2Me
369	$Ph(CH_2)_2$	$CONH_2$
370	$Ph(CH_2)_4$	$CONH_2$
371	4-[3-$FPhCH_2N(Me)$]PhCO	$CONH_2$
372	4-[3,4-$diFPhCH_2N(Me)$]PhCO	$CONH_2$
373	4-[3,5-$diFPhCH_2N(Me)$]PhCO	$CONH_2$
374	4-[3-MeO-4-$FPhCH_2N(Me)$]PhCO	$CONH_2$
375	4-[3-F-5-$MeOPhCH_2N(Me)$]PhCO	$CONH_2$
376	3-Cl-4-(3-$NCPhCH_2O$)PhCO	$CONH_2$
377	2-Cl-4-(3-$NCPhCH_2O$)PhCO	$CONH_2$

Таблица 72

Соед.№	Структурная формула		Соед.№	Структурная формула
378			389	

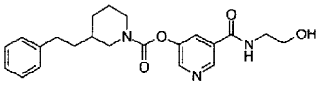
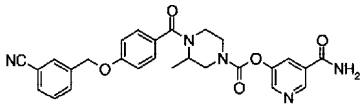
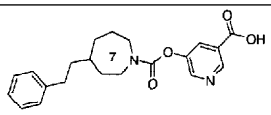
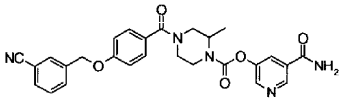
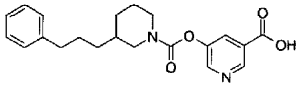
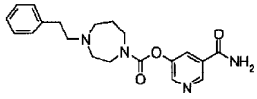
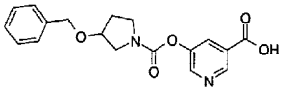
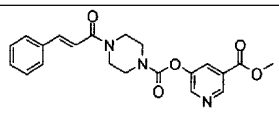
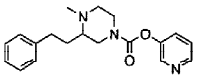
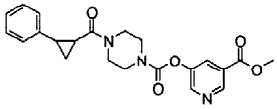
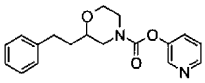
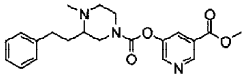
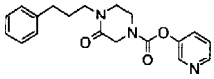
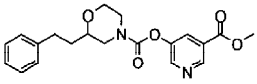
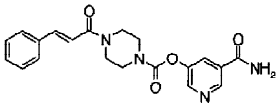
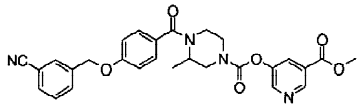
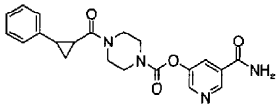
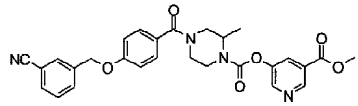
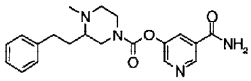
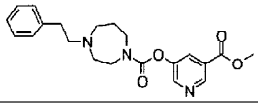
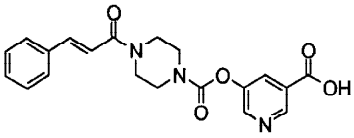
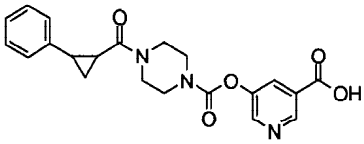
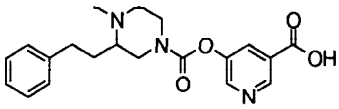
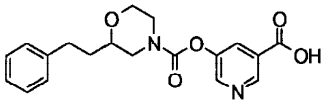
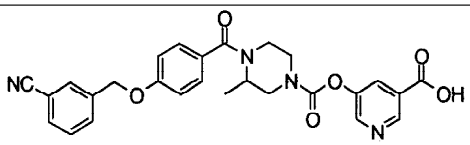
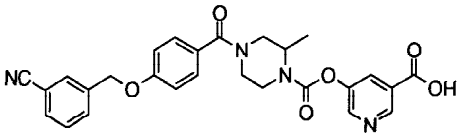
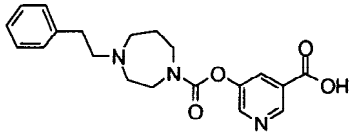
379		390	
380		391	
381		392	
382		393	
383		394	
384		395	
385		396	
386		397	
387		398	
388		399	

Таблица 73

Соед.№	Структурная формула
400	
401	
402	
403	
404	

405	
406	

Промышленная применимость

Соединения по настоящему изобретению обладают отличной активностью ингибирования FAAH и являются полезными для лечения связанных с FAAH расстройств, в частности частого мочеиспускания и недержания мочи, повышенной активности мочевого пузыря и/или боли.

Отдельный перечень последовательностей

Автор изобретения указан в графе, имеющей номер <223> SEQ ID NO:1 в прилагаемом ниже перечне последовательностей.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Astellas Pharma Inc.

<120> Пиридильное неароматическое гетерокольцо, включающее эфирное производное азот-1-карбоновой кислоты

<130> A05067

<150> JP2005-40197

<151> 2005-02-17

<150> JP2005-303065

<151> 2005-10-18

<160> 8

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 2063

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (36)..(1772)

<223> Автор изобретения; Ishii, Takahiro; Sugane, Takashi; Maeda, Jun; Narazaki, Fumie; Kakefuda, Akio; Sato Kentaro; Takahashi, Tatsuhisa; Kanayama, Takatoshi; Saitoh, Chikashi; Suzuki, Jotaro; Kanai Chisato

<400> 1

tgccgggcgg taggcagcag caggctgaag ggatc atg gtg cag tac gag ctg 53
Met Val Gln Tyr Glu Leu
1 5

tgg gcc gcg ctg cct ggc gcc tcc ggg gtc gcc ctg gcc tgc tgc ttc 101
Trp Ala Ala Leu Pro Gly Ala Ser Gly Val Ala Leu Ala Cys Cys Phe
10 15 20

gtg gcg gcg gcc gtg gcc ctg cgc tgg tcc ggg cgc cgg acg gcg cgg 149
Val Ala Ala Ala Val Ala Leu Arg Trp Ser Gly Arg Arg Thr Ala Arg
25 30 35

ggc gcg gtg gtc cgg gcg cga cag aag cag cga gcg ggc ctg gag aac 197
Gly Ala Val Val Arg Ala Arg Gln Lys Gln Arg Ala Gly Leu Glu Asn
40 45 50

atg gac agg gcg gcg cag cgc ttc cgg ctc cag aac cca gac ctg gac 245
Met Asp Arg Ala Ala Gln Arg Phe Arg Leu Gln Asn Pro Asp Leu Asp
55 60 65 70

tca gag gcg ctg cta gcc ctg ccc ctg cct cag ctg gtg cag aag tta 293
Ser Glu Ala Leu Leu Ala Leu Pro Leu Pro Gln Leu Val Gln Lys Leu
75 80 85

cac agt aga gag ctg gcc cct gag gcc gtg ctc ttc acc tat gtg gga 341
His Ser Arg Glu Leu Ala Pro Glu Ala Val Leu Phe Thr Tyr Val Gly
90 95 100

aag gcc tgg gaa gtg aac aaa ggg acc aac tgt gtg acc tcc tat ctg 389
Lys Ala Trp Glu Val Asn Lys Gly Thr Asn Cys Val Thr Ser Tyr Leu
105 110 115

gct gac tgt gag act cag ctg tct cag gcc cca agg cag ggc ctg ctc 437
Ala Asp Cys Glu Thr Gln Leu Ser Gln Ala Pro Arg Gln Gly Leu Leu
120 125 130

tat ggc gtc cct gtg agc ctc aag gag tgc ttc acc tac aag ggc cag 485
Tyr Gly Val Pro Val Ser Leu Lys Glu Cys Phe Thr Tyr Lys Gly Gln
135 140 145 150

gac tcc acg ctg ggc ttg agc ctg aat gaa ggg gtg ccg gcg gag tgc 533
Asp Ser Thr Leu Gly Leu Ser Leu Asn Glu Gly Val Pro Ala Glu Cys
155 160 165

gac agc gta gtg gtg cat gtg ctg aag ctg cag ggt gcc gtg ccc ttc 581
Asp Ser Val Val Val His Val Leu Lys Leu Gln Gly Ala Val Pro Phe
170 175 180

gtg cac acc aat gtt cca cag tcc atg ttc agc tat gac tgc agt aac 629
Val His Thr Asn Val Pro Gln Ser Met Phe Ser Tyr Asp Cys Ser Asn
185 190 195

ccc ctc ttt ggc cag acc gtg aac cca tgg aag tcc tcc aaa agc cca 677
Pro Leu Phe Gly Gln Thr Val Asn Pro Trp Lys Ser Ser Lys Ser Pro
200 205 210

ggg ggc tcc tca ggg ggt gaa ggg gcc ctc atc ggg tct gga ggc tcc 725
Gly Gly Ser Ser Gly Gly Glu Gly Ala Leu Ile Gly Ser Gly Gly Ser
215 220 225 230

ccc ctg ggc tta ggc act gat atc gga ggc agc atc cgc ttc ccc tcc 773
Pro Leu Gly Leu Gly Thr Asp Ile Gly Gly Ser Ile Arg Phe Pro Ser
235 240 245

tcc ttc tgc ggc atc tgc ggc ctc aag ccc aca ggg aac cgc ctc agc 821
Ser Phe Cys Gly Ile Cys Gly Leu Lys Pro Thr Gly Asn Arg Leu Ser
250 255 260

aag agt ggc ctg aag ggc tgt gtc tat gga cag gag gca gtg cgt ctc 869
Lys Ser Gly Leu Lys Gly Cys Val Tyr Gly Gln Glu Ala Val Arg Leu
265 270 275

tcc gtg ggc ccc atg gcc cgg gac gtg gag agc ctg gca ctg tgc ctg 917
Ser Val Gly Pro Met Ala Arg Asp Val Glu Ser Leu Ala Leu Cys Leu
280 285 290

cga gcc ctg ctg tgc gag gac atg ttc cgc ttg gac ccc act gtg cct 965
Arg Ala Leu Leu Cys Glu Asp Met Phe Arg Leu Asp Pro Thr Val Pro
295 300 305 310

ccc ttg ccc ttc aga gaa gag gtc tac acc agc tct cag ccc ctg cgt 1013
Pro Leu Pro Phe Arg Glu Glu Val Tyr Thr Ser Ser Gln Pro Leu Arg
315 320 325

gtg ggg tac tat gag act gac aac tat acc atg ccc tcc ccg gcc atg 1061
Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn Tyr Thr Met Pro Ser Pro Ala Met
330 335 340

agg cgg gcc gtg ctg gag acc aaa cag agc ctt gag gct gcg ggg cac 1109
Arg Arg Ala Val Leu Glu Thr Lys Gln Ser Leu Glu Ala Ala Gly His
345 350 355

acg ctg gtt ccc ttc ttg cca agc aac ata ccc cat gct ctg gag acc 1157
Thr Leu Val Pro Phe Leu Pro Ser Asn Ile Pro His Ala Leu Glu Thr
360 365 370

ctg tca aca ggt ggg ctc ttc agt gat ggt ggc cac acc ttc cta cag 1205
Leu Ser Thr Gly Gly Leu Phe Ser Asp Gly Gly His Thr Phe Leu Gln
375 380 385 390

aac ttc aaa ggt gat ttc gtg gac ccc tgc ctg ggg gac ctg gtc tca 1253
Asn Phe Lys Gly Asp Phe Val Asp Pro Cys Leu Gly Asp Leu Val Ser
395 400 405

att ctg aag ctt ccc caa tgg ctt aaa gga ctg ctg gcc ttc ctg gtg 1301
Ile Leu Lys Leu Pro Gln Trp Leu Lys Gly Leu Leu Ala Phe Leu Val
410 415 420

aag cct ctg ctg cca agg ctg tca gct ttc ctc agc aac atg aag tct 1349
Lys Pro Leu Leu Pro Arg Leu Ser Ala Phe Leu Ser Asn Met Lys Ser
425 430 435

cgt tcg gct gga aaa ctc tgg gaa ctg cag cac gag atc gag gtg tac 1397
Arg Ser Ala Gly Lys Leu Trp Glu Leu Gln His Glu Ile Glu Val Tyr
440 445 450

cgc aaa acc gtg att gcc cag tgg agg gcg ctg gac ctg gat gtg gtg 1445
Arg Lys Thr Val Ile Ala Gln Trp Arg Ala Leu Asp Leu Asp Val Val
455 460 465 470

ctg acc ccc atg ctg gcc cct gct ctg gac ttg aat gcc cca ggc agg 1493
Leu Thr Pro Met Leu Ala Pro Ala Leu Asp Leu Asn Ala Pro Gly Arg
475 480 485

gcc aca ggg gcc gtc agc tac act atg ctg tac aac tgc ctg gac ttc 1541
Ala Thr Gly Ala Val Ser Tyr Thr Met Leu Tyr Asn Cys Leu Asp Phe
490 495 500

cct gca ggg gtg gtg cct gtc acc acg gtg act gct gag gac gag gcc 1589
Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr Thr Val Thr Ala Glu Asp Glu Ala
505 510 515

cag atg gaa cat tac agg ggc tac ttt ggg gat atc tgg gac aag atg 1637
Gln Met Glu His Tyr Arg Gly Tyr Phe Gly Asp Ile Trp Asp Lys Met
520 525 530

ctg cag aag ggc atg aag aag agt gtg ggg ctg ccg gtg gcc gtg cag 1685
Leu Gln Lys Gly Met Lys Lys Ser Val Gly Leu Pro Val Ala Val Gln
535 540 545 550

tgt gtg gct ctg ccc tgg caa gaa gag ttg tgt ctg cgg ttc atg cgg 1733
Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu Glu Leu Cys Leu Arg Phe Met Arg
555 560 565

gag gtg gag cga ctg atg acc cct gaa aag cag tca tcc tgatggctct 1782
Glu Val Glu Arg Leu Met Thr Pro Glu Lys Gln Ser Ser
570 575

ggctccagag gacctgagac tcacactctc tgcagcccag cctagtcagg gcacagctgc 1842

cctgctgcca cagcaaggaa atgtcctgca tggggcagag gcttccgtgt cctctccccc 1902

aaccccctgc aagaagcgcc gactccctga gtctggacct ccatccctgc tctggtcccc 1962

tctcttcgtc ctgatccctc cacccccatg tggcagccca tgggtatgac ataggccaag 2022

gcccaactaa cagtcaagaa acaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 2063

<210> 2

<211> 579

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Val Gln Tyr Glu Leu Trp Ala Ala Leu Pro Gly Ala Ser Gly Val
1 5 10 15

Ala Leu Ala Cys Cys Phe Val Ala Ala Ala Val Ala Leu Arg Trp Ser
20 25 30

Gly Arg Arg Thr Ala Arg Gly Ala Val Val Arg Ala Arg Gln Lys Gln
35 40 45

Arg Ala Gly Leu Glu Asn Met Asp Arg Ala Ala Gln Arg Phe Arg Leu
50 55 60

Gln Asn Pro Asp Leu Asp Ser Glu Ala Leu Leu Ala Leu Pro Leu Pro
65 70 75 80

Gln Leu Val Gln Lys Leu His Ser Arg Glu Leu Ala Pro Glu Ala Val
85 90 95

Leu Phe Thr Tyr Val Gly Lys Ala Trp Glu Val Asn Lys Gly Thr Asn
100 105 110

Cys Val Thr Ser Tyr Leu Ala Asp Cys Glu Thr Gln Leu Ser Gln Ala
115 120 125

Pro Arg Gln Gly Leu Leu Tyr Gly Val Pro Val Ser Leu Lys Glu Cys
130 135 140

Phe Thr Tyr Lys Gly Gln Asp Ser Thr Leu Gly Leu Ser Leu Asn Glu
145 150 155 160

Gly Val Pro Ala Glu Cys Asp Ser Val Val Val His Val Leu Lys Leu
165 170 175

Gln Gly Ala Val Pro Phe Val His Thr Asn Val Pro Gln Ser Met Phe
180 185 190

Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Pro Leu Phe Gly Gln Thr Val Asn Pro Trp
195 200 205

Lys Ser Ser Lys Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Gly Glu Gly Ala Leu
210 215 220

Ile Gly Ser Gly Gly Ser Pro Leu Gly Leu Gly Thr Asp Ile Gly Gly
225 230 235 240

Ser Ile Arg Phe Pro Ser Ser Phe Cys Gly Ile Cys Gly Leu Lys Pro
245 250 255

Thr Gly Asn Arg Leu Ser Lys Ser Gly Leu Lys Gly Cys Val Tyr Gly
260 265 270

Gln Glu Ala Val Arg Leu Ser Val Gly Pro Met Ala Arg Asp Val Glu
275 280 285

Ser Leu Ala Leu Cys Leu Arg Ala Leu Leu Cys Glu Asp Met Phe Arg
290 295 300

Leu Asp Pro Thr Val Pro Pro Leu Pro Phe Arg Glu Glu Val Tyr Thr

305 310 315 320

Ser Ser Gln Pro Leu Arg Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn Tyr Thr
325 330 335

Met Pro Ser Pro Ala Met Arg Arg Ala Val Leu Glu Thr Lys Gln Ser
340 345 350

Leu Glu Ala Ala Gly His Thr Leu Val Pro Phe Leu Pro Ser Asn Ile
355 360 365

Pro His Ala Leu Glu Thr Leu Ser Thr Gly Gly Leu Phe Ser Asp Gly
370 375 380

Gly His Thr Phe Leu Gln Asn Phe Lys Gly Asp Phe Val Asp Pro Cys
385 390 395 400

Leu Gly Asp Leu Val Ser Ile Leu Lys Leu Pro Gln Trp Leu Lys Gly
405 410 415

Leu Leu Ala Phe Leu Val Lys Pro Leu Leu Pro Arg Leu Ser Ala Phe
420 425 430

Leu Ser Asn Met Lys Ser Arg Ser Ala Gly Lys Leu Trp Glu Leu Gln
435 440 445

His Glu Ile Glu Val Tyr Arg Lys Thr Val Ile Ala Gln Trp Arg Ala
450 455 460

Leu Asp Leu Asp Val Val Leu Thr Pro Met Leu Ala Pro Ala Leu Asp
465 470 475 480

Leu Asn Ala Pro Gly Arg Ala Thr Gly Ala Val Ser Tyr Thr Met Leu
485 490 495

Tyr Asn Cys Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr Thr Val
500 505 510

Thr Ala Glu Asp Glu Ala Gln Met Glu His Tyr Arg Gly Tyr Phe Gly
515 520 525

Asp Ile Trp Asp Lys Met Leu Gln Lys Gly Met Lys Lys Ser Val Gly
530 535 540

Leu Pro Val Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu Glu Leu
545 550 555 560

Cys Leu Arg Phe Met Arg Glu Val Glu Arg Leu Met Thr Pro Glu Lys
565 570 575

Gln Ser Ser

<210> 3
<211> 3805
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> CDS
<222> (247)..(1983)
<223>

<400> 3

ggttccgcct gccttaaaac gctggcacgc caggaaccgg gccagaaggg gtctaggctt 60

gaccttgacc gttggagctg ctagcttggc tctcgctgcc gggcaacggc gcgctccccg 120

cgggcccgcg gctgcgcctg cccctccctc aagcggaatc gcgggcgatc caggccgggt 180

tttgcagcgg agctgttggt gtgcgcgtgc cgagtcctct cgggtggcgg tcggctgcag 240

gagatc atg gtg ctg agc gaa gtg tgg acc gcg ctg tct gga ctc tcc 288
Met Val Leu Ser Glu Val Trp Thr Ala Leu Ser Gly Leu Ser
1 5 10

ggg gtt tgc cta gcc tgc agc ttg ctg tcg gcg gcg gtg gtc ctg cga 336
Gly Val Cys Leu Ala Cys Ser Leu Leu Ser Ala Ala Val Val Leu Arg
15 20 25 30

tgg acc agg agc cag acc gcc cgg ggc gcg gtg acc agg gcg cgg cag 384
Trp Thr Arg Ser Gln Thr Ala Arg Gly Ala Val Thr Arg Ala Arg Gln
35 40 45

aag cag cga gcc ggc ctg gag acc atg gac aag gcg gtg cag cgc ttc 432
Lys Gln Arg Ala Gly Leu Glu Thr Met Asp Lys Ala Val Gln Arg Phe
50 55 60

cgg ctg cag aat cct gac ctg gat tca gag gcc ttg ctg gct ctg ccc 480
Arg Leu Gln Asn Pro Asp Leu Asp Ser Glu Ala Leu Leu Ala Leu Pro
65 70 75

ctg ctc caa ctg gta cag aag tta cag agt ggg gaa ctg tcc cca gaa 528
Leu Leu Gln Leu Val Gln Lys Leu Gln Ser Gly Glu Leu Ser Pro Glu
80 85 90

gct gtg ctc ttt acc tac ctg gga aag gcc tgg gaa gtg aac aaa ggg 576
Ala Val Leu Phe Thr Tyr Leu Gly Lys Ala Trp Glu Val Asn Lys Gly
95 100 105 110

acc aac tgt gtg acc tcc tat ctg act gac tgt gag act cag ctg tcc 624
Thr Asn Cys Val Thr Ser Tyr Leu Thr Asp Cys Glu Thr Gln Leu Ser
115 120 125

cag gcc cca cgg cag ggc ctg ctc tat ggc gtc ccc gtg agc ctc aag 672
Gln Ala Pro Arg Gln Gly Leu Leu Tyr Gly Val Pro Val Ser Leu Lys
130 135 140

gaa tgc ttc agc tac aag ggc cat gct tcc aca ctg ggc tta agt ttg 720
Glu Cys Phe Ser Tyr Lys Gly His Ala Ser Thr Leu Gly Leu Ser Leu
145 150 155

aac gag ggt gtg aca tcg gag agt gac tgt gtg gtg gtg cag gta ctg 768
Asn Glu Gly Val Thr Ser Glu Ser Asp Cys Val Val Val Gln Val Leu
160 165 170

aag ctg cag gga gct gtg ccc ttt gtg cac acc aac gtc ccc cag tcc 816
Lys Leu Gln Gly Ala Val Pro Phe Val His Thr Asn Val Pro Gln Ser
175 180 185 190

atg cta agc tat gac tgc agt aac ccc ctc ttt ggc cag acc atg aac 864
Met Leu Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Pro Leu Phe Gly Gln Thr Met Asn
195 200 205

ccg tgg aag ccc tcc aag agt cca gga ggt tcc tca ggg ggt gag ggg 912
Pro Trp Lys Pro Ser Lys Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Gly Glu Gly
210 215 220

gct ctc att gga tct gga ggc tcc cct ctg ggt tta ggc act gac atc 960
Ala Leu Ile Gly Ser Gly Gly Ser Pro Leu Gly Leu Gly Thr Asp Ile
225 230 235

ggc ggc agc atc cgg ttc cct tct gcc ttc tgt ggc atc tgt ggc ctc 1008
Gly Gly Ser Ile Arg Phe Pro Ser Ala Phe Cys Gly Ile Cys Gly Leu
240 245 250

aag cct act ggg aac cgc ctc agc aag agt ggc ctg aag agc tgt gtt 1056
Lys Pro Thr Gly Asn Arg Leu Ser Lys Ser Gly Leu Lys Ser Cys Val
255 260 265 270

tat gga cag aca gca gtg cag ctt tct gtt ggc ccc atg gca cgg gat 1104
Tyr Gly Gln Thr Ala Val Gln Leu Ser Val Gly Pro Met Ala Arg Asp
275 280 285

gtg gat agc ctg gca ttg tgc atg aaa gcc cta ctt tgt gag gat ttg 1152
Val Asp Ser Leu Ala Leu Cys Met Lys Ala Leu Leu Cys Glu Asp Leu
290 295 300

ttc cgc ttg gac tcc acc atc ccc ccc ttg ccc ttc agg gag gag atc 1200
Phe Arg Leu Asp Ser Thr Ile Pro Pro Leu Pro Phe Arg Glu Glu Ile
305 310 315

tac aga agt tct cga ccc ctt cgt gtg gga tac tat gaa act gac aac 1248
Tyr Arg Ser Ser Arg Pro Leu Arg Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn
320 325 330

tac acc atg ccc act cca gcc atg agg agg gct gtg atg gag acc aag 1296
Tyr Thr Met Pro Thr Pro Ala Met Arg Arg Ala Val Met Glu Thr Lys
335 340 345 350

cag agt ctc gag gct gct ggc cac acg ctg gtc ccc ttc tta cca aac 1344
Gln Ser Leu Glu Ala Ala Gly His Thr Leu Val Pro Phe Leu Pro Asn
355 360 365

aac ata cct tat gcc ctg gag gtc ctg tcg gca ggt ggg ctg ttc agt 1392
Asn Ile Pro Tyr Ala Leu Glu Val Leu Ser Ala Gly Gly Leu Phe Ser
370 375 380

gat ggt ggc tgc tct ttt ctc caa aac ttc aaa ggc gac ttt gtg gat 1440
Asp Gly Gly Cys Ser Phe Leu Gln Asn Phe Lys Gly Asp Phe Val Asp
385 390 395

ccc tgc ttg ggg gac ctg gtc tta gtg ctg aag ctg ccc agg tgg ttt 1488
Pro Cys Leu Gly Asp Leu Val Leu Val Leu Lys Leu Pro Arg Trp Phe
400 405 410

aaa aaa ctg ctg agc ttc ctg ctg aag cct ctg ttt cct cgg ctg gca 1536
Lys Lys Leu Leu Ser Phe Leu Leu Lys Pro Leu Phe Pro Arg Leu Ala
415 420 425 430

gcc ttt ctc aac agt atg tgt cct cgg tca gcc gaa aag ctg tgg gaa 1584
Ala Phe Leu Asn Ser Met Cys Pro Arg Ser Ala Glu Lys Leu Trp Glu
435 440 445

ctg cag cat gag att gag atg tat cgc cag tcc gtc att gcc cag tgg 1632
Leu Gln His Glu Ile Glu Met Tyr Arg Gln Ser Val Ile Ala Gln Trp
450 455 460

aag gca atg aac ttg gac gtg gtg cta acc ccc atg ctg ggt cct gct 1680
Lys Ala Met Asn Leu Asp Val Val Leu Thr Pro Met Leu Gly Pro Ala
465 470 475

ctg gat ttg aac gca ccg ggc aga gcc aca ggg gct atc agc tac act 1728
Leu Asp Leu Asn Ala Pro Gly Arg Ala Thr Gly Ala Ile Ser Tyr Thr
480 485 490

gtt ctc tat aac tgc ctg gac ttc cct gcg ggg gtg gtg cct gtc acc 1776
Val Leu Tyr Asn Cys Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr
495 500 505 510

act gtg acc gct gag gac gat gcc cag atg gaa cac tac aaa ggc tac 1824
Thr Val Thr Ala Glu Asp Asp Ala Gln Met Glu His Tyr Lys Gly Tyr
515 520 525

ttt ggg gat atg tgg gac aac att ctg aag aag ggc atg aaa aag ggt 1872
Phe Gly Asp Met Trp Asp Asn Ile Leu Lys Lys Gly Met Lys Lys Gly
530 535 540

ata ggc ctg cct gtg gct gtg cag tgc gtg gct ctg ccc tgg cag gaa 1920
Ile Gly Leu Pro Val Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu
545 550 555

gag ctg tgt ctg cgg ttc atg cgg gag gtg gaa cgg ctg atg acc cct 1968
Glu Leu Cys Leu Arg Phe Met Arg Glu Val Glu Arg Leu Met Thr Pro
560 565 570

gaa aag cgg cca tct tgagggtcat tcatctgccc agctctggag gacctaaggc 2023
Glu Lys Arg Pro Ser
575

ccatgcgctc tgcactgcag ccccatctat tcaggatcct gccacccatg aggagatgcc 2083

cagcacggga agaggcaacc acctgccctc ccctggactc ctacagaaac ccaggacatg 2143

ccctccataa ccaagtctgg accttgctcc cctttctggt ctactttcca tcctgacccc 2203

ctactctatg tgacagccca gcaggaacga cacgggccaa ggaccaccaa cagtcaaaaa 2263

aagcaatgtg tttctgtatt tttctgggta tttttctatt aggaccttgg aaccagagcc 2323

tgctgagagg gctgtgctgt ccctccagag ctggctgtaa tcatgtcact ctcctgctcc 2383

aaagcctccc taggccatca cccacaaggt agacacaggg acatgtcctt ggcacttggc 2443

tcctgccctt ccttccttgt tcagattggc cccagctttg atggacaccg cccgggtctt 2503

cctccctcat tccacctctc tctcttctga cttggccttt ttacttctct agctgttgta 2563

gagaacaagg tttctctgtg tagccctggc tgtccaggat ctcactctgt agatcaggct 2623

ggctttcagc tcacaaggct gcctgcctgg gtgctgggat taaaggcgtg tgttaccaga 2683

gtctggctgg ctgggatatc ttttagggtc atctctgtaa cccattttct acttacatat 2743

ccacaagtca gaacactgga ctgaggaagg actatgtcac cctggatacc tgtcagggaa 2803

cacttacaga gataccagtg tcatcaattt gagcttccca gccaaataag tctcctccag 2863

tctgtgtttg gttagcttgc cagtattgac ctggctcctg acggctcctc catgtaggtt 2923

gtactggcga cctaggatac cccttgtggt gagtgagtga gaccacttgt ggtctgggct 2983

ctgtaaggtt tatcatcaca tgcctagcac ccagcatgtt acctggcact tagtagatag 3043

ccagtcaggc ttgttggagg gatggcagat ttatttctag cgaatccatt ttggcacctc 3103

ccgattactt cctatgccat ccataatagg gaattttcag tttgcctctg acctgctacc 3163

tttatctaat ctacttaatt cactttgatt catgaccaca gggacaaata tctctttgtc 3223

tgtgatcaac gtagagcttc ctcctggtca agaaggctgc atgcatcaac ttctaccaac 3283

cctcagctcc tccatacttc ttccacccag cccacaagca cattgaattc ctcccactat 3343

gctcaggata agcaaacaga aacagcccct gcttgaatgg tttctcattc taccagcaac 3403

tgtgtattta cactgtaggt cacacaaatg ctataaagca gaagtccctg ggtatgatga 3463

catcaagcag gctacctggc ccgcaggtca tgtgtgcaag agtaggagta tcagggagtg 3523

ctctctgtgt gaagtgacat gtaagctgga aagctcacag ttaatgggag ccaaggaaca 3583

agtatttcaa gaagagtgga gtcgacttaa acgctgctga tgtaactgga taaggacaag 3643

tgaagggagg gatggagaac tccacctgcc atcattgaat cgagtgccta ctgtttgcca 3703

gacactttac caaaggctgc caaggtcctt gctcttaggg aactcgtttt ctagagagag 3763

ggcatgcaaa taagatcata aataaaataa tttatgctga tg 3805

<210> 4

<211> 579

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 4

Met Val Leu Ser Glu Val Trp Thr Ala Leu Ser Gly Leu Ser Gly Val

1 5 10 15

Cys Leu Ala Cys Ser Leu Leu Ser Ala Ala Val Val Leu Arg Trp Thr
20 25 30

Arg Ser Gln Thr Ala Arg Gly Ala Val Thr Arg Ala Arg Gln Lys Gln
35 40 45

Arg Ala Gly Leu Glu Thr Met Asp Lys Ala Val Gln Arg Phe Arg Leu
50 55 60

Gln Asn Pro Asp Leu Asp Ser Glu Ala Leu Leu Ala Leu Pro Leu Leu
65 70 75 80

Gln Leu Val Gln Lys Leu Gln Ser Gly Glu Leu Ser Pro Glu Ala Val
85 90 95

Leu Phe Thr Tyr Leu Gly Lys Ala Trp Glu Val Asn Lys Gly Thr Asn
100 105 110

Cys Val Thr Ser Tyr Leu Thr Asp Cys Glu Thr Gln Leu Ser Gln Ala
115 120 125

Pro Arg Gln Gly Leu Leu Tyr Gly Val Pro Val Ser Leu Lys Glu Cys
130 135 140

Phe Ser Tyr Lys Gly His Ala Ser Thr Leu Gly Leu Ser Leu Asn Glu
145 150 155 160

Gly Val Thr Ser Glu Ser Asp Cys Val Val Val Gln Val Leu Lys Leu
165 170 175

Gln Gly Ala Val Pro Phe Val His Thr Asn Val Pro Gln Ser Met Leu
180 185 190

Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Pro Leu Phe Gly Gln Thr Met Asn Pro Trp
195 200 205

Lys Pro Ser Lys Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Gly Glu Gly Ala Leu
210 215 220

Ile Gly Ser Gly Gly Ser Pro Leu Gly Leu Gly Thr Asp Ile Gly Gly
225 230 235 240

Ser Ile Arg Phe Pro Ser Ala Phe Cys Gly Ile Cys Gly Leu Lys Pro
245 250 255

Thr Gly Asn Arg Leu Ser Lys Ser Gly Leu Lys Ser Cys Val Tyr Gly
260 265 270

Gln Thr Ala Val Gln Leu Ser Val Gly Pro Met Ala Arg Asp Val Asp
275 280 285

Ser Leu Ala Leu Cys Met Lys Ala Leu Leu Cys Glu Asp Leu Phe Arg
290 295 300

Leu Asp Ser Thr Ile Pro Pro Leu Pro Phe Arg Glu Glu Ile Tyr Arg
305 310 315 320

Ser Ser Arg Pro Leu Arg Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn Tyr Thr
325 330 335

Met Pro Thr Pro Ala Met Arg Arg Ala Val Met Glu Thr Lys Gln Ser

340 345 350

Leu Glu Ala Ala Gly His Thr Leu Val Pro Phe Leu Pro Asn Asn Ile
355 360 365

Pro Tyr Ala Leu Glu Val Leu Ser Ala Gly Gly Leu Phe Ser Asp Gly
370 375 380

Gly Cys Ser Phe Leu Gln Asn Phe Lys Gly Asp Phe Val Asp Pro Cys
385 390 395 400

Leu Gly Asp Leu Val Leu Val Leu Lys Leu Pro Arg Trp Phe Lys Lys
405 410 415

Leu Leu Ser Phe Leu Leu Lys Pro Leu Phe Pro Arg Leu Ala Ala Phe
420 425 430

Leu Asn Ser Met Cys Pro Arg Ser Ala Glu Lys Leu Trp Glu Leu Gln
435 440 445

His Glu Ile Glu Met Tyr Arg Gln Ser Val Ile Ala Gln Trp Lys Ala
450 455 460

Met Asn Leu Asp Val Val Leu Thr Pro Met Leu Gly Pro Ala Leu Asp
465 470 475 480

Leu Asn Ala Pro Gly Arg Ala Thr Gly Ala Ile Ser Tyr Thr Val Leu
485 490 495

Tyr Asn Cys Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr Thr Val
500 505 510

Thr Ala Glu Asp Asp Ala Gln Met Glu His Tyr Lys Gly Tyr Phe Gly
515 520 525

Asp Met Trp Asp Asn Ile Leu Lys Lys Gly Met Lys Lys Gly Ile Gly
530 535 540

Leu Pro Val Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu Glu Leu
545 550 555 560

Cys Leu Arg Phe Met Arg Glu Val Glu Arg Leu Met Thr Pro Glu Lys
565 570 575

Arg Pro Ser

<210> 5
<211> 2472
<212> ДНК
<213> Rattus norvegicus

<220>
<221> CDS
<222> (50)..(1786)
<223>

<400> 5
ggtttgtgcg agccgagttc tctcgggtgg cggtcggctg caggagatc atg gtg ctg 58
Met Val Leu
1

agc gaa gtg tgg acc acg ctg tct ggg gtc tcc ggg gtt tgc cta gcc 106
Ser Glu Val Trp Thr Thr Leu Ser Gly Val Ser Gly Val Cys Leu Ala

5 10 15

tgc agc ttg ttg tcg gcg gcg gtg gtc ctg cga tgg acc ggg cgc cag 154
Cys Ser Leu Leu Ser Ala Ala Val Val Leu Arg Trp Thr Gly Arg Gln
20 25 30 35

aag gcc cgg ggc gcg gcg acc agg gcg cgg cag aag cag cga gcc agc 202
Lys Ala Arg Gly Ala Ala Thr Arg Ala Arg Gln Lys Gln Arg Ala Ser
40 45 50

ctg gag acc atg gac aag gcg gtg cag cgc ttc cgg ctg cag aat cct 250
Leu Glu Thr Met Asp Lys Ala Val Gln Arg Phe Arg Leu Gln Asn Pro
55 60 65

gac ctg gac tcg gag gcc ttg ctg acc ctg ccc cta ctc caa ctg gta 298
Asp Leu Asp Ser Glu Ala Leu Leu Thr Leu Pro Leu Leu Gln Leu Val
70 75 80

cag aag tta cag agt gga gag ctg tcc cca gag gct gtg ttc ttt act 346
Gln Lys Leu Gln Ser Gly Glu Leu Ser Pro Glu Ala Val Phe Phe Thr
85 90 95

tac ctg gga aag gcc tgg gaa gtg aac aaa ggg acc aac tgc gtg acc 394
Tyr Leu Gly Lys Ala Trp Glu Val Asn Lys Gly Thr Asn Cys Val Thr
100 105 110 115

tcc tat ctg acc gac tgt gag act cag ctg tcc cag gcc cca cgg cag 442
Ser Tyr Leu Thr Asp Cys Glu Thr Gln Leu Ser Gln Ala Pro Arg Gln
120 125 130

ggc ctg ctc tat ggt gtc cct gtg agc ctc aag gaa tgc ttc agc tac 490
Gly Leu Leu Tyr Gly Val Pro Val Ser Leu Lys Glu Cys Phe Ser Tyr

135 140 145

aag ggc cac gac tcc aca ctg ggc ttg agc ctg aat gag ggc atg cca 538
Lys Gly His Asp Ser Thr Leu Gly Leu Ser Leu Asn Glu Gly Met Pro
150 155 160

tcg gaa tct gac tgt gtg gtg gtg caa gtg ttg aag ctg cag gga gct 586
Ser Glu Ser Asp Cys Val Val Val Gln Val Leu Lys Leu Gln Gly Ala
165 170 175

gtg ccc ttt gtg cat acc aat gtc ccc cag tcc atg tta agc ttt gac 634
Val Pro Phe Val His Thr Asn Val Pro Gln Ser Met Leu Ser Phe Asp
180 185 190 195

tgc agt aac cct ctc ttt ggc cag acc atg aac cca tgg aag tcc tcc 682
Cys Ser Asn Pro Leu Phe Gly Gln Thr Met Asn Pro Trp Lys Ser Ser
200 205 210

aag agc cca gga ggt tcc tca ggg ggt gag ggg gct ctc att gga tct 730
Lys Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Gly Glu Gly Ala Leu Ile Gly Ser
215 220 225

gga ggt tcc cct ctg ggt tta ggc act gac att ggc ggc agc atc cgg 778
Gly Gly Ser Pro Leu Gly Leu Gly Thr Asp Ile Gly Gly Ser Ile Arg
230 235 240

ttc cct tct gcc ttc tgc ggc atc tgt ggc ctc aag cct act ggc aac 826
Phe Pro Ser Ala Phe Cys Gly Ile Cys Gly Leu Lys Pro Thr Gly Asn
245 250 255

cgc ctc agc aag agt ggc ctg aag ggc tgt gtc tat gga cag acg gca 874
Arg Leu Ser Lys Ser Gly Leu Lys Gly Cys Val Tyr Gly Gln Thr Ala

260 265 270 275

gtg cag ctt tct ctt ggc ccc atg gcc cgg gat gtg gag agc ctg gcg 922
Val Gln Leu Ser Leu Gly Pro Met Ala Arg Asp Val Glu Ser Leu Ala
280 285 290

cta tgc ctg aaa gct cta ctg tgt gag cac ttg ttc acc ttg gac cct 970
Leu Cys Leu Lys Ala Leu Leu Cys Glu His Leu Phe Thr Leu Asp Pro
295 300 305

acc gtg cct ccc ttg ccc ttc aga gag gag gtc tat aga agt tct aga 1018
Thr Val Pro Pro Leu Pro Phe Arg Glu Glu Val Tyr Arg Ser Ser Arg
310 315 320

ccc ctg cgt gtg ggg tac tat gag act gac aac tat acc atg ccc agc 1066
Pro Leu Arg Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn Tyr Thr Met Pro Ser
325 330 335

cca gct atg agg agg gct ctg ata gag acc aag cag aga ctt gag gct 1114
Pro Ala Met Arg Arg Ala Leu Ile Glu Thr Lys Gln Arg Leu Glu Ala
340 345 350 355

gct ggc cac acg ctg att ccc ttc tta ccc aac aac ata ccc tac gcc 1162
Ala Gly His Thr Leu Ile Pro Phe Leu Pro Asn Asn Ile Pro Tyr Ala
360 365 370

ctg gag gtc ctg tct gcg ggc ggc ctg ttc agt gac ggt ggc cgc agt 1210
Leu Glu Val Leu Ser Ala Gly Gly Leu Phe Ser Asp Gly Gly Arg Ser
375 380 385

ttt ctc caa aac ttc aaa ggt gac ttt gtg gat ccc tgc ttg gga gac 1258
Phe Leu Gln Asn Phe Lys Gly Asp Phe Val Asp Pro Cys Leu Gly Asp

390 395 400

ctg atc tta att ctg agg ctg ccc agc tgg ttt aaa aga ctg ctg agc 1306
Leu Ile Leu Ile Leu Arg Leu Pro Ser Trp Phe Lys Arg Leu Leu Ser
405 410 415

ctc ctg ctg aag cct ctg ttt cct cgg ctg gca gcc ttt ctc aac agt 1354
Leu Leu Leu Lys Pro Leu Phe Pro Arg Leu Ala Ala Phe Leu Asn Ser
420 425 430 435

atg cgt cct cgg tca gct gaa aag ctg tgg aaa ctg cag cat gag att 1402
Met Arg Pro Arg Ser Ala Glu Lys Leu Trp Lys Leu Gln His Glu Ile
440 445 450

gag atg tat cgc cag tct gtg att gcc cag tgg aaa gcg atg aac ttg 1450
Glu Met Tyr Arg Gln Ser Val Ile Ala Gln Trp Lys Ala Met Asn Leu
455 460 465

gat gtg ctg ctg acc ccc atg ttg ggc cct gct ctg gat ttg aac aca 1498
Asp Val Leu Leu Thr Pro Met Leu Gly Pro Ala Leu Asp Leu Asn Thr
470 475 480

ccg ggc aga gcc aca ggg gct atc agc tac acc gtt ctc tac aac tgc 1546
Pro Gly Arg Ala Thr Gly Ala Ile Ser Tyr Thr Val Leu Tyr Asn Cys
485 490 495

ctg gac ttc cct gcg ggg gtg gtg cct gtc acc act gtg acc gcc gag 1594
Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr Thr Val Thr Ala Glu
500 505 510 515

gac gat gcc cag atg gaa ctc tac aaa ggc tac ttt ggg gat atc tgg 1642
Asp Asp Ala Gln Met Glu Leu Tyr Lys Gly Tyr Phe Gly Asp Ile Trp

520 525 530

gac atc atc ctg aag aag gcc atg aaa aat agt gtc ggt ctg cct gtg 1690
Asp Ile Ile Leu Lys Lys Ala Met Lys Asn Ser Val Gly Leu Pro Val
535 540 545

gct gtg cag tgc gtg gct ctg ccc tgg cag gaa gag ctg tgt ctg agg 1738
Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu Glu Leu Cys Leu Arg
550 555 560

ttc atg cgg gag gtg gaa cag ctg atg acc cct caa aag cag cca tcg 1786
Phe Met Arg Glu Val Glu Gln Leu Met Thr Pro Gln Lys Gln Pro Ser
565 570 575

tgagggtcgt tcatccgcca gctctggagg acctaaggcc catgcgctgt gcactgtagc 1846

cccatgtatt caggagccac cacccacgag ggaacgccca gcacagggaa gaggtgtcta 1906

cctgccctcc cctggactcc tgcagccaca accaagtctg gaccttcctc cccgttatgg 1966

tctactttcc atcctgattc cctgcttttt atggcagcca gcaggaatga cgtgggccaa 2026

ggatcaccaa cattcaaaaa caatgcgttt atctattttc tgggtatctc cattagggcc 2086

ctgggaacca gagtgctggg aaggctgtcc agaccctcca gagctggctg taaccacatc 2146

actctcctgc tccaaagcct ccctagttct gtcacccaca agatagacac agggacatgt 2206

ccttggcact tgactcctgt ccttcctttc ttattcagat tgaccccagc cttgatggac 2266

cctgcccctg cacttccttc ctcagtccac ctctctgccg acacgccctt tttatggctc 2326

ctctatttgt tgtggagaca aggtttctct cagtagccct ggctgtccag gacctcactc 2386

tgtagatgag gctggctttc aactcacaag gctgcctgcc tgggtgctgg gattaaaggc 2446

gtatgccacc acaaagaaaa aaaaaa 2472

<210> 6

<211> 579

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 6

Met Val Leu Ser Glu Val Trp Thr Thr Leu Ser Gly Val Ser Gly Val
1 5 10 15

Cys Leu Ala Cys Ser Leu Leu Ser Ala Ala Val Val Leu Arg Trp Thr
20 25 30

Gly Arg Gln Lys Ala Arg Gly Ala Ala Thr Arg Ala Arg Gln Lys Gln
35 40 45

Arg Ala Ser Leu Glu Thr Met Asp Lys Ala Val Gln Arg Phe Arg Leu
50 55 60

Gln Asn Pro Asp Leu Asp Ser Glu Ala Leu Leu Thr Leu Pro Leu Leu
65 70 75 80

Gln Leu Val Gln Lys Leu Gln Ser Gly Glu Leu Ser Pro Glu Ala Val
85 90 95

Phe Phe Thr Tyr Leu Gly Lys Ala Trp Glu Val Asn Lys Gly Thr Asn

100 105 110

Cys Val Thr Ser Tyr Leu Thr Asp Cys Glu Thr Gln Leu Ser Gln Ala
115 120 125

Pro Arg Gln Gly Leu Leu Tyr Gly Val Pro Val Ser Leu Lys Glu Cys
130 135 140

Phe Ser Tyr Lys Gly His Asp Ser Thr Leu Gly Leu Ser Leu Asn Glu
145 150 155 160

Gly Met Pro Ser Glu Ser Asp Cys Val Val Val Gln Val Leu Lys Leu
165 170 175

Gln Gly Ala Val Pro Phe Val His Thr Asn Val Pro Gln Ser Met Leu
180 185 190

Ser Phe Asp Cys Ser Asn Pro Leu Phe Gly Gln Thr Met Asn Pro Trp
195 200 205

Lys Ser Ser Lys Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Gly Glu Gly Ala Leu
210 215 220

Ile Gly Ser Gly Gly Ser Pro Leu Gly Leu Gly Thr Asp Ile Gly Gly
225 230 235 240

Ser Ile Arg Phe Pro Ser Ala Phe Cys Gly Ile Cys Gly Leu Lys Pro
245 250 255

Thr Gly Asn Arg Leu Ser Lys Ser Gly Leu Lys Gly Cys Val Tyr Gly
260 265 270

Gln Thr Ala Val Gln Leu Ser Leu Gly Pro Met Ala Arg Asp Val Glu
275 280 285

Ser Leu Ala Leu Cys Leu Lys Ala Leu Leu Cys Glu His Leu Phe Thr
290 295 300

Leu Asp Pro Thr Val Pro Pro Leu Pro Phe Arg Glu Glu Val Tyr Arg
305 310 315 320

Ser Ser Arg Pro Leu Arg Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn Tyr Thr
325 330 335

Met Pro Ser Pro Ala Met Arg Arg Ala Leu Ile Glu Thr Lys Gln Arg
340 345 350

Leu Glu Ala Ala Gly His Thr Leu Ile Pro Phe Leu Pro Asn Asn Ile
355 360 365

Pro Tyr Ala Leu Glu Val Leu Ser Ala Gly Gly Leu Phe Ser Asp Gly
370 375 380

Gly Arg Ser Phe Leu Gln Asn Phe Lys Gly Asp Phe Val Asp Pro Cys
385 390 395 400

Leu Gly Asp Leu Ile Leu Ile Leu Arg Leu Pro Ser Trp Phe Lys Arg
405 410 415

Leu Leu Ser Leu Leu Leu Lys Pro Leu Phe Pro Arg Leu Ala Ala Phe
420 425 430

Leu Asn Ser Met Arg Pro Arg Ser Ala Glu Lys Leu Trp Lys Leu Gln
435 440 445

His Glu Ile Glu Met Tyr Arg Gln Ser Val Ile Ala Gln Trp Lys Ala
450 455 460

Met Asn Leu Asp Val Leu Leu Thr Pro Met Leu Gly Pro Ala Leu Asp
465 470 475 480

Leu Asn Thr Pro Gly Arg Ala Thr Gly Ala Ile Ser Tyr Thr Val Leu
485 490 495

Tyr Asn Cys Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr Thr Val
500 505 510

Thr Ala Glu Asp Asp Ala Gln Met Glu Leu Tyr Lys Gly Tyr Phe Gly
515 520 525

Asp Ile Trp Asp Ile Ile Leu Lys Lys Ala Met Lys Asn Ser Val Gly
530 535 540

Leu Pro Val Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu Glu Leu
545 550 555 560

Cys Leu Arg Phe Met Arg Glu Val Glu Gln Leu Met Thr Pro Gln Lys
565 570 575

Gln Pro Ser

<210> 7
<211> 2300
<212> ДНК

<213> Sus scrofa

<220>

<221> CDS

<222> (20)..(1756)

<223>

<400> 7

cggtcctcgg tgggagatc atg gtg cag gaa gaa ctg tgg gct gcg ttc tcc 52
Met Val Gln Glu Glu Leu Trp Ala Ala Phe Ser
1 5 10

ggc ccc tcc ggg gtt gcc ctg gcc tgc tgc ttg gtg gca gcg gcc ttg 100
Gly Pro Ser Gly Val Ala Leu Ala Cys Cys Leu Val Ala Ala Ala Leu
15 20 25

gcc ctg cgt tgg tcc agt cgc cgg atg gcg cgg ggc gcg gcg gcc cgg 148
Ala Leu Arg Trp Ser Ser Arg Arg Met Ala Arg Gly Ala Ala Ala Arg
30 35 40

gcg cga cag agg cag caa gcg gcc ctg gag acc atg gac aag gcg gcg 196
Ala Arg Gln Arg Gln Gln Ala Ala Leu Glu Thr Met Asp Lys Ala Ala
45 50 55

cag cgc ttc cgg ctc cag aac ccc gat ctg gac tcg gag atg ctg ctg 244
Gln Arg Phe Arg Leu Gln Asn Pro Asp Leu Asp Ser Glu Met Leu Leu
60 65 70 75

gcc ctg cca ctg cct cag ctg gta cag aag gta cga agt ggg gag ctg 292
Ala Leu Pro Leu Pro Gln Leu Val Gln Lys Val Arg Ser Gly Glu Leu
80 85 90

tct cca gag gct gtg ctc ttt tcc tac ctg caa aag gcc tgg gaa gtg 340
Ser Pro Glu Ala Val Leu Phe Ser Tyr Leu Gln Lys Ala Trp Glu Val
95 100 105

aac aga ggg acc aac tgc gtg acc acc tac ctg gca gac tgt gag gct 388
Asn Arg Gly Thr Asn Cys Val Thr Thr Tyr Leu Ala Asp Cys Glu Ala
110 115 120

cag ctg tgc cag gcg ccc ggg cag ggc ctg ctc tac ggt gtc ccc gtc 436
Gln Leu Cys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Leu Tyr Gly Val Pro Val
125 130 135

agc ctc aag gag tgc ttc agc tgc aag ggc cat gac tcc acg ctg ggc 484
Ser Leu Lys Glu Cys Phe Ser Cys Lys Gly His Asp Ser Thr Leu Gly
140 145 150 155

ttg agc cgg aac cag ggg aca cca gca gaa tgt gac tgc gtg gtg gtg 532
Leu Ser Arg Asn Gln Gly Thr Pro Ala Glu Cys Asp Cys Val Val Val
160 165 170

cag gtg ctg aaa ctg cag ggt gct gtg cct ttc gtg cac acc aac gtc 580
Gln Val Leu Lys Leu Gln Gly Ala Val Pro Phe Val His Thr Asn Val
175 180 185

ccc cag tcc atg ttc agc tat gac tgc agt aac ccc ctc ttt ggc cag 628
Pro Gln Ser Met Phe Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Pro Leu Phe Gly Gln
190 195 200

acc acg aac cca tgg atg tcg tcc aag agc ccg ggc ggc tcc tcg gga 676
Thr Thr Asn Pro Trp Met Ser Ser Lys Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly
205 210 215

ggt gag ggg gcc ctc att gct gct gga ggc tcc cca ctg ggc tta ggc 724
Gly Glu Gly Ala Leu Ile Ala Ala Gly Gly Ser Pro Leu Gly Leu Gly
220 225 230 235

acc gac atc ggg ggc agc atc cgc ttt ccc tcc gcc ttc tgt ggc atc 772
Thr Asp Ile Gly Gly Ser Ile Arg Phe Pro Ser Ala Phe Cys Gly Ile
240 245 250

tgc ggc atc aaa ccc acg ggg aac cgc atc agc aag agt ggt ctg aag 820
Cys Gly Ile Lys Pro Thr Gly Asn Arg Ile Ser Lys Ser Gly Leu Lys
255 260 265

ggc tct gtc tat gga cag gta gca gtg cag ctc tca gtg ggc ccc atg 868
Gly Ser Val Tyr Gly Gln Val Ala Val Gln Leu Ser Val Gly Pro Met
270 275 280

gcg cgg gac gtg gag agc ctg gcc ctg tgc ctg cgt gcg ctg ctg tgc 916
Ala Arg Asp Val Glu Ser Leu Ala Leu Cys Leu Arg Ala Leu Leu Cys
285 290 295

gaa gac atg ttc cgc ctg gac ccc acg gtg cct ccc ctg ccc ttc aac 964
Glu Asp Met Phe Arg Leu Asp Pro Thr Val Pro Pro Leu Pro Phe Asn
300 305 310 315

gag gag gtc tac gca agc tct cgg ccc ctg cgt gtc ggg tat tat gag 1012
Glu Glu Val Tyr Ala Ser Ser Arg Pro Leu Arg Val Gly Tyr Tyr Glu
320 325 330

acc gac aac tac acc atg ccc acg ccg gcc atg agg cgg gcc ctg ctg 1060
Thr Asp Asn Tyr Thr Met Pro Thr Pro Ala Met Arg Arg Ala Leu Leu
335 340 345

gag acc aag cgg agc ctt gag gct gcg ggc cac acg ctg att ccc ttc 1108
Glu Thr Lys Arg Ser Leu Glu Ala Ala Gly His Thr Leu Ile Pro Phe
350 355 360

ctg ccg gcc aac ata ccc cac gct ctg gag gcc ctg tca acg ggc ggg 1156
Leu Pro Ala Asn Ile Pro His Ala Leu Glu Ala Leu Ser Thr Gly Gly
365 370 375

ctc ttc agt gat ggt ggg aag agg ttg cta cag aac ttc gaa ggc gat 1204
Leu Phe Ser Asp Gly Gly Lys Arg Leu Leu Gln Asn Phe Glu Gly Asp
380 385 390 395

tac gtg gac tcc tgc tta ggg gac ctg atc tca att ctg agg ctg ccc 1252
Tyr Val Asp Ser Cys Leu Gly Asp Leu Ile Ser Ile Leu Arg Leu Pro
400 405 410

aaa tgg ctt aaa gga ctg ctg gct ttc atg ctg agg cct ctg ctc cca 1300
Lys Trp Leu Lys Gly Leu Leu Ala Phe Met Leu Arg Pro Leu Leu Pro
415 420 425

agg ttg gca ggc ttt ctc agc agc ctg agg cct cgg tcg gct gga aag 1348
Arg Leu Ala Gly Phe Leu Ser Ser Leu Arg Pro Arg Ser Ala Gly Lys
430 435 440

ctc tgg gaa ctg cag cac gag att gag atg tac cgt cac tcc gtg att 1396
Leu Trp Glu Leu Gln His Glu Ile Glu Met Tyr Arg His Ser Val Ile
445 450 455

gcc cag tgg cga gcg ctg gac ctg gat gtg gtg cta acc ccc atg ctg 1444
Ala Gln Trp Arg Ala Leu Asp Leu Asp Val Val Leu Thr Pro Met Leu
460 465 470 475

agc cct gcc cta gac ttg aat gcc cca ggc aag gcc aca ggg gcc gtc 1492
Ser Pro Ala Leu Asp Leu Asn Ala Pro Gly Lys Ala Thr Gly Ala Val
480 485 490

agc tac acg ctg ctc tac aac tgc ctg gac ttc ccc gcg ggg gtg gtg 1540
Ser Tyr Thr Leu Leu Tyr Asn Cys Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val
495 500 505

cct gtc acc acg gtg act gcc gag gac gag gcc cag atg gag cat tac 1588
Pro Val Thr Thr Val Thr Ala Glu Asp Glu Ala Gln Met Glu His Tyr
510 515 520

aag ggc tac ttt ggg gac att tgg gac aag gtg gtg cag aag gcc atg 1636
Lys Gly Tyr Phe Gly Asp Ile Trp Asp Lys Val Val Gln Lys Ala Met
525 530 535

aag agg agc gtg ggg ctg cct gtg gcc gtg cag tgt gtg gct ctg ccc 1684
Lys Arg Ser Val Gly Leu Pro Val Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro
540 545 550 555

tgg cag gag gag ctg tgt ttg cgg ttc atg cgg gag gtg gag cga ctg 1732
Trp Gln Glu Glu Leu Cys Leu Arg Phe Met Arg Glu Val Glu Arg Leu
560 565 570

atg gct cct ggg cgg cag ccc tcc tgaccgctgc ccgcccggcc ccccaggacc 1786
Met Ala Pro Gly Arg Gln Pro Ser
575

tgagacccac tggatccgcg cccagcggag tcaggacaca actgccaccg tgcaagaaaa 1846

tgttcaacct caggcagagg cttcccggtc tctccccctc gcccctgcca gaagcccaga 1906

accactgagt ctggaccttg ctcttcccgt ggtccctgct ctgccctgac cccgccaatg 1966

tggcagctag tgggtatgac atggcaaagg ccccccaacc gtcaaaaacc ggttcctggt 2026

ctccatactt tctggcagtc gttgttaggg cagtgggggt tggagacctg accttctgga 2086

acccgactcc agccatgtcc gtctcgtgct gcagaagctt ctctggtcct cgtcactcac 2146

gggcagacac cggcttctcc gagtgggcct tgcagcccag gacttcaccc cgccgccccc 2206

agcctaagcc ctactttgcg aggcattgtc ttctctcctg ccctctgctg agggtgccct 2266

ttctgctcct ctaccattaa atcctttgag gccc 2300

<210> 8

<211> 579

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 8

Met Val Gln Glu Glu Leu Trp Ala Ala Phe Ser Gly Pro Ser Gly Val
1 5 10 15

Ala Leu Ala Cys Cys Leu Val Ala Ala Ala Leu Ala Leu Arg Trp Ser
20 25 30

Ser Arg Arg Met Ala Arg Gly Ala Ala Ala Arg Ala Arg Gln Arg Gln
35 40 45

Gln Ala Ala Leu Glu Thr Met Asp Lys Ala Ala Gln Arg Phe Arg Leu
50 55 60

Gln Asn Pro Asp Leu Asp Ser Glu Met Leu Leu Ala Leu Pro Leu Pro
65 70 75 80

Gln Leu Val Gln Lys Val Arg Ser Gly Glu Leu Ser Pro Glu Ala Val
85 90 95

Leu Phe Ser Tyr Leu Gln Lys Ala Trp Glu Val Asn Arg Gly Thr Asn
100 105 110

Cys Val Thr Thr Tyr Leu Ala Asp Cys Glu Ala Gln Leu Cys Gln Ala
115 120 125

Pro Gly Gln Gly Leu Leu Tyr Gly Val Pro Val Ser Leu Lys Glu Cys
130 135 140

Phe Ser Cys Lys Gly His Asp Ser Thr Leu Gly Leu Ser Arg Asn Gln
145 150 155 160

Gly Thr Pro Ala Glu Cys Asp Cys Val Val Val Gln Val Leu Lys Leu
165 170 175

Gln Gly Ala Val Pro Phe Val His Thr Asn Val Pro Gln Ser Met Phe
180 185 190

Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Pro Leu Phe Gly Gln Thr Thr Asn Pro Trp
195 200 205

Met Ser Ser Lys Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Gly Glu Gly Ala Leu
210 215 220

Ile Ala Ala Gly Gly Ser Pro Leu Gly Leu Gly Thr Asp Ile Gly Gly

225 230 235 240

Ser Ile Arg Phe Pro Ser Ala Phe Cys Gly Ile Cys Gly Ile Lys Pro
245 250 255

Thr Gly Asn Arg Ile Ser Lys Ser Gly Leu Lys Gly Ser Val Tyr Gly
260 265 270

Gln Val Ala Val Gln Leu Ser Val Gly Pro Met Ala Arg Asp Val Glu
275 280 285

Ser Leu Ala Leu Cys Leu Arg Ala Leu Leu Cys Glu Asp Met Phe Arg
290 295 300

Leu Asp Pro Thr Val Pro Pro Leu Pro Phe Asn Glu Glu Val Tyr Ala
305 310 315 320

Ser Ser Arg Pro Leu Arg Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn Tyr Thr
325 330 335

Met Pro Thr Pro Ala Met Arg Arg Ala Leu Leu Glu Thr Lys Arg Ser
340 345 350

Leu Glu Ala Ala Gly His Thr Leu Ile Pro Phe Leu Pro Ala Asn Ile
355 360 365

Pro His Ala Leu Glu Ala Leu Ser Thr Gly Gly Leu Phe Ser Asp Gly
370 375 380

Gly Lys Arg Leu Leu Gln Asn Phe Glu Gly Asp Tyr Val Asp Ser Cys
385 390 395 400

Leu Gly Asp Leu Ile Ser Ile Leu Arg Leu Pro Lys Trp Leu Lys Gly Gln Pro Ser
405 410 415

Leu Leu Ala Phe Met Leu Arg Pro Leu Leu Pro Arg Leu Ala Gly Phe
420 425 430

Leu Ser Ser Leu Arg Pro Arg Ser Ala Gly Lys Leu Trp Glu Leu Gln
435 440 445

His Glu Ile Glu Met Tyr Arg His Ser Val Ile Ala Gln Trp Arg Ala
450 455 460

Leu Asp Leu Asp Val Val Leu Thr Pro Met Leu Ser Pro Ala Leu Asp
465 470 475 480

Leu Asn Ala Pro Gly Lys Ala Thr Gly Ala Val Ser Tyr Thr Leu Leu
485 490 495

Tyr Asn Cys Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr Thr Val
500 505 510

Thr Ala Glu Asp Glu Ala Gln Met Glu His Tyr Lys Gly Tyr Phe Gly
515 520 525

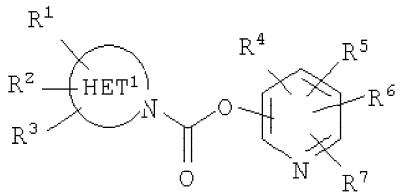
Asp Ile Trp Asp Lys Val Val Gln Lys Ala Met Lys Arg Ser Val Gly
530 535 540

Leu Pro Val Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu Glu Leu
545 550 555 560

Cys Leu Arg Phe Met Arg Glu Val Glu Arg Leu Met Ala Pro Gly Arg
565 570 575

Формула изобретения

1. Пиридильное неароматическое азотсодержащее гетероцикло-1-карбоксилатное производное общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



(I)

где HET^1 представляет собой 5-7-членное неароматическое азотсодержащее гетерокольцо,

R^1, R^2 и R^3 являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой

(1) H,

(2) OH,

(3) HO-CO-, низший алкил-O-CO-, арил-низший алкил-O-CO- или H_2N-CO-арил-низший алкил-O-CO-,

(4) циано,

(5) низший алкил-CO-,

(6) оксо (-O),

(7) формулу [R^{101}-(O)m1]m2-[ALK^1, необязательно замещенный OH]-(O)n1-,

(m1 и n1 являются одинаковыми или отличными друг от друга, где каждый имеет значение 0 или 1),

m2 имеет значение от 1 до 5,

ALK^1 представляет собой низший алкилен, низший алкенилен или низший алкинилен,

R^{101} представляет собой (i)H,

(ii) Ar^{1a}, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей:

(a) H_2N-,

(b) галоген,

(c) циано,

(d) необязательно этерифицированный карбоксил,

(e) группу $R^{1011a}Ar^{1012a}N$-CO-,

(f) HET^2,

(g) Ar^{1a}, необязательно замещенный галогеном, циано, OH, низшим алкил-O- или низшим алкилом,

Ar^{1a} представляет собой арил, (h) низший алкил,

(j) OH,

(k) низший алкил-O-, необязательно замещенный группой Ar^{1a} или галоген-Ar^{1a},

(l) HET^2-CO-, необязательно замещенный галогеном, Ar^{1a} или $HETAr^{1a}$,

HET^2 представляет собой азотсодержащее гетерокольцо,

$HETAr^{1a}$ представляет собой азотсодержащий гетероарил,

(s) HET^2-$CONR^{1011a}$-,

(t) H_2NCONH- и

(u) необязательно этерифицированный карбоксил-ALK^{2a},

ALK^{2a} представляет собой низший алкил или низший алкенил,

(iii) ALK^{2a} необязательно замещенный группой $R^{1011a}R^{1012a}N$ или Ar^{1a}, R^{1011a} R^{1012a} являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой

(a) H,

(b) cALK,

cALK представляет собой циклоалкил,

(c) ALK^{2a}, необязательно замещенный галогеном, cALK, OH, низший алкил-O- или Ar^{1a} или

(d) Ar^{1a}-SO_2-, необязательно замещенный галогеном,

(iv) HET^2, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей

(a) ALK^{2a}, необязательно замещенный группой Ar^{1a} или галоген-Ar^{1a}

(b) Ar^{1a},

(c) $HETAr^{1a}$, необязательно замещенный низшим алкилом,

(d) Ar^{1a}-CO- или галоген-Ar^{1a}-CO-,

(v) cALK, необязательно замещенный ALK^{2a},

или

(vi) необязательно этерифицированный карбоксил, (при этом когда m2 имеет значение от 2 до 5, тогда группы [R^{101}-(O)m1] могут быть одинаковыми или отличными друг от друга),

(8) группу R^{102}-ALK^1-N(R^{103})-CO-,

(R^{102} представляет собой

(i) H,

(ii) cALK,

(iii) $HETAr^{1a}$ или

(iv) Ar^{1a}, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей

(a) HO,

(b) ALK^{2a}-O-,

(c) cALK-ALK^1-O-,

(d) cALK-Ar^{1a}-ALK^1-O-, и

(e) Ar^{la}-ALK^1-O-,

R^{103} представляет собой

(i) H,

(ii) cALK,

(iii) ALK^{2a}, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей

(a) HET^2,

(b) Ar^{1a} и

(c) галоген-Ar^{1a},

(iv) $HETAr^{1a}$ или

(v) Ar^{1a}-[CO]m1, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей

(a) cALK,

(b) H_2N,

(c) группу $R^{1011a}R^{1012a}$N-CO- или

(d) ALK^{2a}),

(9) группу $R^{104a}R^{105a}N$-[CO]m1-ALK^1-,

(R^{104a} и R^{105a} являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой группу R^{103}),

(10) группу R^{106}-ALK^3-L^1-,

(R^{106} представляет собой

(i) группу R^{101}-(O)m1-,

(ii) группу $R^{104a}R^{105a}N$-,

(iii) группу ALK^{2a}-CONH- или

(iv) группу Ar^{1a}-CONH-,

ALK^3 представляет собой низший алкилен, низший алкенилен или цикло-алкилен,

L^1 - представляет собой -C(=O)- или -SO_2-),

(11) ALK^{2a}-CONH-, необязательно замещенный группой Ar^{1a},

(12) Ar^{1a}, замещенный галогеном,

(13) группу [R^{107}(O)m1]m2-Ar^2-(O)n1-,

(Ar^2 представляет собой арилен,

R^{107} представляет собой

(i) H,

(ii) галоген,

(iii) ALK^{2a}, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей

(a) HO,

(b) cALK,

(c) HET^2,

(d) Ar^{1a}, необязательно замещенный галогеном, низшим алкилом, низшим алкил-O-, группой $R^{1011a}R^{1012a}$-N-[CO]p-, циано или необязательно этерифицированным карбоксилом,

(e) необязательно этерифицированный карбоксил,

(f) HET^2-[CO]p-, необязательно замещенный группой $R^{1011a}R^{1012a}N$-[CO]p-, и

(g) группу $R^{1011a}R^{1012a}N$-[CO]p-,

p имеет значение 0 или 1,

(iv) группу $R^{1011a}R^{1012a}N$-[CO]p- или

(v) группу $R^{1011a}R^{1012a}N$-[CO]p-Ar^{1a},

при этом когда m2 имеет значение от 2 до 5, тогда группы [R^{107}-(O)m1] могут быть одинаковыми или отличными друг от друга, и, кроме того, группа [R^{107}-(O)m1]m2 может представлять собой метилендиокси с образованием кольца),

(14) группу [R^{107}-(O)m1]m2-Ar^2-N(R^{103}))-CO-,

(при этом когда m2 имеет значение от 2 до 5, тогда группы [R^{107}-(O)m1] могут быть одинаковыми или отличными друг от друга),

(15) группу [$R^{1011a}R^{1012a}$-N-[CO]m1]m2-Ar^2(O)n1-,

(при этом когда m2 имеет значение от 2 до 5, тогда группы [$R^{1011a}R^{1012a}N$-[CO]m1] могут быть одинаковыми или отличными друг от друга),

(16) группу [R^{108}]m2-Ar^2-L^2-,

[R^{108} представляет собой

(i) H,

(ii) галоген,

(iii) HO,

(iv) cALK-O-,

(v) группу R^{109}-ALK^1-(O)m1-,

(R^{109} представляет собой

(a) H,

(b) cALK,

(c) Ar^{1a}, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей

(1') галоген,

(2') циано,

(3') NO_2,

(4') ALK^{2a}, необязательно замещенный галогеном,

(5') HO,

(6') ALK^{2a}-O-, необязательно замещенный галогеном,

(7') необязательно этерифицированный карбоксил или

(8') группу $R^{104a}R^{105a}N$,

(d) $HETAr^{1a}$ или

(e) группу $R^{104a}R^{105a}N$-[CO]m1-),

(vi) группу $R^{1013}R^{1014}N$-,

R^{1013} и R^{1014} являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой

(i) H,

(ii) ALK^{2a},

(iii) cALK-ALK^1- или

(iv) Ar^{1a}-ALK^1-, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей

(1') галоген,

(2') циано,

(3') ALK^{2a}, необязательно замещенный галогеном,

(4') ALK^{2a}-O-, необязательно замещенный галогеном,

(vii) HET^2-(O)m1-, необязательно замещенный низшим алкилом,

L^2 представляет собой -CO- или -S(O)q-,

q имеет значение 0, 1 или 2,

при этом когда m2 имеет значение от 2 до 5, тогда группы [R^{108}] могут быть одинаковыми или отличными друг от друга],

(17) группу [R^{101}]m2-Ar^2CONH-,

(при этом когда m2 имеет значение от 2 до 5, тогда группы [R^{101}] могут быть одинаковыми или отличными друг от друга),

(18) группу [R^{111}]m2-$HETAr^{1a}$-(O)m1-,

(R^{111} представляет собой

(i) H,

(ii) галоген,

(iii) оксо (=O) или

(iv) группу R^{103a}-(O)n1-,

R^{103a} представляет собой

(i) H,

(ii) cALK,

(iii) ALK^{2a} необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей

(a) HET^2,

(b) Ar^{1a},

(c) cALK и

(d) галоген-Ar^{1a},

(iv) $HETAr^{1a}$ или

(v) Ar^{1a}, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей (a) cALK, (b) H_2N и (c) группу $R^{1011a}R^{1012a}N$-CO-,

$HETAr^2$ представляет собой азотсодержащий гетероарилен, при этом когда m2 имеет значение от 2 до 5, тогда группы [R^{111}] могут быть одинаковыми или отличными друг от друга),

(19) формулу [R^{112}]m2-$HETAr^{1a}$-N(R^{103})-CO-,

(R^{112} представляет собой

(i) H,

(ii) cALK,

(iii) ALK^{2a} или

(iv) Ar^{1a}, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей

(a) галоген,

(b) HO,

(c) ALK^{2a}-O- и

(d) Ar^{1a}-ALK^1-O-,

при этом когда m2 имеет значение от 2 до 5, тогда группы [R^{112}] могут быть одинаковыми или отличными друг от друга,

(20) формулу [R^{108}]m2-$HETAr^2$-L^2-,

(при этом когда m2 имеет значение от 2 до 5, тогда группы [R^{108}] могут быть одинаковыми или отличными друг от друга),

при условии, что, когда какая-либо из групп R^1, R^2 и R^3 представляет собой группу [R^{111}]m2-$HETAr^2$-(O)m1-, и когда m1 имеет значение 0, тогда остальные группы R^1, R^2 и R^3 представляют собой H;

один из R^4, R^5, R^6 и R^7 выбирают из (2), (4)-(11), а другие являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой (1)-(11),

(1) H,

(2) галоген,

(3) необязательно этерифицированный карбоксил,

(4) HO,

(5) группу R^{113}-ALK^4-(O)m3-,

(ALK^4 представляет собой низший алкилен, низший алкенилен, или низший алкинилен,

m3 имеет значение 0 или 1,

R^{113} представляет собой

(i) H,

(ii) HO,

(iii) низший алкил-O-, необязательно замещенный необязательно этерифицированным карбоксилом,

(iv) необязательно этерифицированный карбоксил,

(v) низший алкил-CO-O- или

(vi) группу $R^{104b}R^{105b}$-N-[CO]m3- (R^{104b} и R^{105b} являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой группу R^{103}),

(6) $R^{114}R^{115}N$ (R^{114} и R^{115} являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой

(i) H или

(ii) ALK^{2b}, необязательно замещенный группой $R^{104b}R^{105b}N$,

ALK^{2b} представляет собой низший алкил или низший алкенил),

(7) группу R^{116}-(ALK^4)n2-N(R^{117})-CO-,

(n2 имеет значение 0 или 1,

R^{116} представляет собой

(i) H,

(ii) HO,

(iii) низший алкил-O-,

(iv) необязательно этерифицированный карбоксил,

(v) группу $R^{104b}R^{105b}$N-[CO]m3-,

(vi) Ar^{1b}, необязательно замещенный (a) OH или (b) ALK^{2b}-O-,

Ar^{1b} представляет собой арил,

(vii) HET^3, необязательно замещенный группой $R^{104b}R^{105b}$N-[CO]m3- или необязательно этерифицированным карбоксилом,

HET^3 представляет собой азотсодержащее гетерокольцо,

(viii) Ar^{1b}, необязательно замещенный группой $R^{104b}R^{105b}$N-[CO]m3-, или

(ix) SO_3H),

R^{117} представляет собой ALK^{2b}, необязательно замещенный (i) H или (ii) Ar^{1b}),

(8) Ar^{1b}, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей необязательно этерифицированный карбоксил и группу $R^{1011b}R^{1012b}$N-[CO]m3-,

R^{1011b} и p^{1012b} являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой

(i) H,

(ii) cALK,

(iii) ALK^{2b}, необязательно замещенный галогеном, cALK, OH, низший алкил-O- или Ar^{1b}, или

(iv) Ar^{1b}-SO_2-, необязательно замещенный галогеном,

(9) HET^3, необязательно замещенный необязательно этерифицированным карбоксилом,

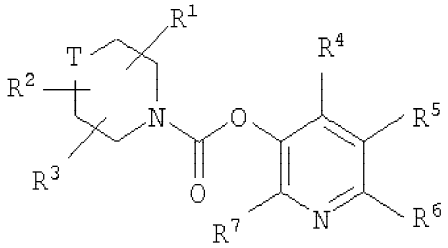
(10) HET^3-CO-, необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей ALK^{2b} и группу $R^{104b}R^{105b}$N-[CO]m3-, или

(11) циано,

при условии, что 4-аминопиридин-3-илпиперидин-1-карбоксилат, 5-этил-2-

метокси-6-метилпиридин-3-ил 4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-карбоксилат, 5-этил-2-метокси-6-метилпиридин-3-ил 4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-карбоксилат, 5-этил-2-метокси-6-метилпиридин-3-ил 4-(3,5-диметоксифенил)пиперазин-1-карбоксилат, 4-{[(диметиламино)метил]амино}пиридин-3-ил пиперидин-1-карбоксилат, 2-[(диметиламино)метил]пиридин-3-илпиперидин-1-карбоксилат, 2-[(диметиламино)метил]пиридин-3-илпирролидин-1-карбоксилат и 2-[(диметиламино)метил]пиридин-3-илморфолин-4-карбоксилат исключаются.

2. Соединение по п.1, представленное общей формулой (II), или его фармацевтически приемлемая соль:



(II)

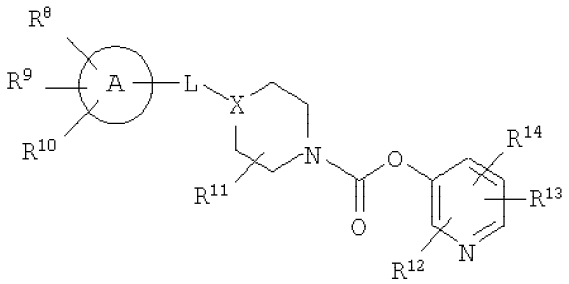
где R^1-R^7 имеют значения, определенные в п.1,

T представляет собой CH_2, NH, $NHCH_2$ или O,

и также включается случай, где водород в T замещен R^1-R^3

3. Соединение по п.2, где R^1-R^3 являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой H, группу $[R^{101}$-(O)m1]m2-[ALK^1, необязательно замещенный OH]-(O)n1-, группу R^{102}-ALK^1-N(R^{103})-CO-, группу R^{106}-ALK^3-L^1-, группу $[R^{107}$-(O)m1]m2-Ar^2-(O)n1-, группу $[R^{107}$-(O)m1]m2-Ar^2-N(R^{103})-CO- или группу $[R^{108}]$m2-Ar^2-L^2-, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Пиридильное неароматическое азотсодержащее гетероцикло-1-карбоксилатное производное общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль:



(III)

где кольцо A представляет собой бензольное кольцо, циклопентановое кольцо, циклогексановое кольцо, циклогептановое кольцо или 5-7-членное азотсодержащее гетерокольцо;

L представляет собой простую связь, низший алкилен, низший алкенилен, -N(R^{15})-C(=O)-, -C(=O)-N(R^{15})-, -(низший алкенилен)-C(=O)-, -O- или -C(=O)-,

R^{15} представляет собой H или низший алкил,

X представляет собой CH или N,

R^8-R^{10} являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой

группу, выбранную из представленной ниже группы G,

арил, необязательно замещенный одинаковыми или отличными друг от друга группами, выбранными из представленной ниже группы G,

азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный одинаковыми или отличными друг от друга группами, выбранными из представленной ниже группы G,

R^{16}-(низший алкилен)-O-,

R^{16}-(низший алкилен)-N(R^{15})- или

$R^{17}R^{18}$N-C(=O)-,

R^{16} представляет собой

арил, необязательно замещенный одинаковыми или отличными друг от друга группами, выбранными из представленной ниже группы G,

азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный одинаковыми или отличными друг от друга группами, выбранными из представленной ниже группы G, или

3-8-членный циклоалкил,

R^{17} и R^{18} являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой H, низший алкил или 3-8-членный циклоалкил,

(кроме того, R^{17} и R^{18} могут образовывать, вместе с атомом N, связанным с ними, 3-8-членное азотсодержащее гетерокольцо),

группа G включает H, галоген, -CN, -CF_3, низший алкил или -O-низший алкил,

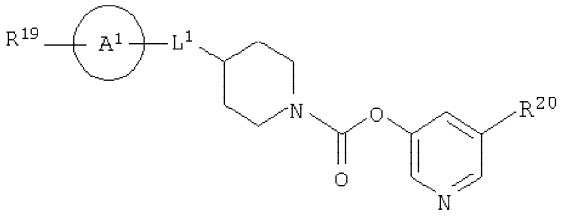
R^{11} представляет собой H, низший алкил или оксо (=O),

один из R^{12}, R^{13} и R^{14} представляет собой низший алкил или -$CONH_2$, а другие являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой H, низший алкил, -C(=O)-O-(низший алкил), -CO_2H или -$CONH_2$.

5. Соединение по п.4, где кольцо A представляет собой бензольное кольцо, циклогексановое кольцо, пиперидиновое кольцо или пиперазиновое кольцо, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.5, где R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} и R^{13} представляют собой H, или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Пиридильное неароматическое азот-содержащее гетероцикло-1-карбоксилатное производное общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль:



(IV)

где:

кольцо A^1 представляет собой бензольное кольцо, пиперидиновое кольцо или пиперазиновое кольцо;

L^1 представляет собой низший алкилен, низший алкенилен, -N(R^{15})-C(=O)-или -O-;

R^{15} представляет собой H или низший алкил,

R^{19} представляет собой

группу, выбранную из представленной ниже группы G,

азот-содержащий гетероарил, необязательно замещенный одинаковыми или отличными друг от друга группами, выбранными из представленной ниже группы G,

R^{16}-(низший алкилен)-O- или $R^{17}R^{18}$N-C(=O)-,

R^{16} представляет собой

арил, необязательно замещенный одинаковыми или отличными друг от друга группами, выбранными из представленной ниже группы G,

азот-содержащий гетероарил, необязательно замещенный одинаковыми или

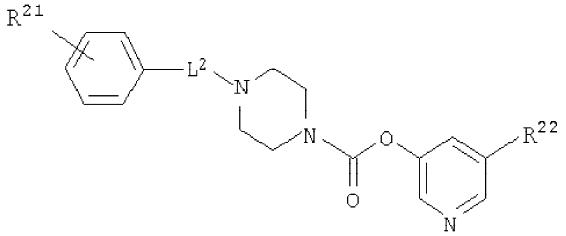
отличными друг от друга группами, выбранными из представленной ниже группы G, или 3-8-членный циклоалкил,

R^{17} и R^{18} являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый представляет собой H или низший алкил,

(кроме того, R^{17} и R^{18} могут образовывать, вместе с атомом N, связанным с ними, 5- или 6-членное азот-содержащее гетерокольцо), группа G включает H, галоген, -CN, -CF_3, низший алкил или -O-низший алкил,

R^{20} представляет собой -$CONH_2$.

8. Пиридильное неароматическое азот-содержащее гетероцикло-1-карбоксилатное производное общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль:



(V)

где:

L^2 представляет собой низший алкилен, низший алкенилен или -(низший алкенилен)-C(=O)-,

R^{21} представляет собой H, галоген, -CN, -CF_3, низший алкил или -O- низший алкил,

R^{22} представляет собой -CONH2.

9. Соединение по п.1, выбранное из следующей группы:

5-(аминокарбонил)пиридин-3-ил 4-{2-[3-(аминокарбонил)фенил]этил}пиперидин-1-карбоксилат, 5-(аминокарбонил)пиридин-3-ил 4-(2-{3-[(диметиламино)карбонил] фенил}этил)пиперидин-1-карбоксилат, 5-(аминокарбонил)пиридин-3-ил 4-{2-[3-(пиперидин-1-илкарбонил)фенил]этил}пиперидин-1-карбоксилат, 5-(аминокарбонил)пиридин-3-ил 4-{2-[3-(пирролидин-1-илкарбонил)фенил]этил} пиперидин-1-карбоксилат, 5-(аминокарбонил)пиридин-3-ил 4-(2-фенилэтил)пиперидин-1-карбоксилат, 5-(аминокарбонил)пиридин-3-ил 4-[2-(3-фторфенил)этил]-пиперидин-1-карбоксилат, 5-(аминокарбонил)пиридин-3-ил 4-[2-(3-цианофенил)этил]-пиперидин-1-карбоксилат,

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Фармацевтическая композиция, обладающая FAAH ингибирующей активностью, содержащая соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве ее активного ингредиента.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, которая представляет собой лекарственное средство для лечения частого мочеиспускания, недержания мочи и/или повышенной активности мочевого пузыря.

12. Фармацевтическая композиция по п.10, которая представляет собой лекарственное средство для лечения боли.

13. Применение соединения по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли для получения ингибитора FAAH или лекарственного средства для лечения частого мочеиспускания, недержания мочи и/или повышенной активности мочевого пузыря.

14. Применение соединения по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли для получения ингибитора FAAH или лекарственного средства для лечения боли.

15. Способ лечения частого мочеиспускания, недержания мочи и/или повышенной активности мочевого пузыря, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли.

16. Способ лечения боли, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли.