РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG (11) 106169 A

7(51) C 07 D 313/14
C 07 D 337/14
C 07 D 405/04
C 07 D 407/04
C 07 D 409/04
C 07 D 491/06
A 61 K 31/31
A 61 K 31/335
A 61 K 31/343
A 61 K 31/38
A 61 K 31/381
A 61 K 31/4353
A 61 K 31/4427
A 61 P 11/06
A 61 P 11/08
A 61 P 29/00

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21) Регистров № 106169
(22) Заявено на 03.12.2001
(24) Начало на действие на патента от:

Приоритетни данни

(31) 11-157181 (32) 03.06.99 (33) JP

(41) Публикувана заявка в бюлетин № 5 на 31.05.2002
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин № на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
NIPPON SUISAN KAISHA, LTD., TOKYO (JP)

(72) Изобретател(и):
Shuji Jinno
Takaaki Okita
Naomi Ohtsuka
Shinya Yamashita
Junichiro Hata
Jiro Takeo, Tokyo (JP)

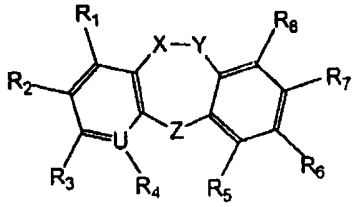
(74) Представител по индустриална собственост:
Фани Владимирова Божинова, 1000 София, п.к. 728

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/JP00/03592, 02.06.2000

(87) № и дата на PCT публикация:
WO00/75127, 14.12.2000

(54) ТРИЦИКЛЕНИ КОНДЕНЗИРАНИ ХЕТЕРОЦИКЛЕНИ СЪЕДИНЕНИЯ, МЕТОД ЗА ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ И ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ

(57) Изобретението се отнася до съединения с формула



в която X означава CH, CH_2, CHR (където R е нисша алкилова група или заместена нисша алкилова група) или CRR' (където R и R' са, както са дефинирани по-горе за R); Y е CH, CH_2 или C=O; Z означава O, S, S=O или SO_2; U означава C или N; R_1-R_4 са независимо един от друг

BG 106169 A

водород, OR, SR (където R има значение, дефинирано по-горе), ароматен пръстен, хетероцикъл или подобни, и поне един от R_5-R_8 е OH и другият от тях е независимо водород или OH. Изобретението се отнася и до техни оптични изомери, конюгати или фармацевтично приемлива сол. Съединенията проявяват широк спектър на фармакологична активност, като релаксиращо действие върху трахеалната гладка мускулатура, потискане на свръхчувствителността на дихателните пътища и инхибиране инфилтрирането на възпалителни клетки в дихателните пътища, при висока степен на безопасност.

25 претенции, 4 фигури

122/01

ТРИЦИКЛЕНИ КОНДЕНЗИРАНИ ХЕТЕРОЦИКЛЕНИ СЪЕДИНЕНИЯ, МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО И ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ

Област на техниката

Изобретението се отнася до нови трициклени кондензирани хетероциклени съединения, до метод за получаването им и до използването им. Трицикленитe кондензирани хетероциклени съединения от настоящето изобретение имат широк спектър на фармакологично действие като релаксиращо действие върху трахеалните гладки мускули, инхибиране на свръхчувствителността на дихателните пътища и инхибиране инфилтрирането на възпалителни клетки в дихателния път и са приложими като противоасматични лекарства.

Предшестващо състояние на техниката

Предложени са различни циклени съединения като съединения полезни при астма и подобни нарушения. Известни са например ксантинови производни като теофилин и β_2-агонисти като салбутанол, стероиди, антиалергични лекарства и подобни.

Освен това са предложени и различни трициклени кондензирани хетероциклени съединения.

Примери на такива предложения от нивото на техниката са:

Yakugaku Zasshi, 87, (2), 198 - 201 (1967) описва три дихидродибенз[b,f]оксепинови производни като синтетични междинни съединения на природни продукти, без да се дава фармакологично или подобно действие по отношение на тези съединения.

U. S. патент No 4 104 280 описва трициклени кондензирани хетероциклени съединения, съдържащи кислороден или серен атом като хетероатом и заместител като -CHRCOOH или $-CHRCOOCH_3$ (където R означава водороден атом или метилова група) при бензеновия пръстен като противовъзпалителни лекарства и релаксанти.

Европейска патентна публикация No 0 011 067 A1 предполага че трициклени кондензирани хетероциклени съединения, съдържащи серен атом като хетероатом и $-(CH_2)_n$-A (където n означава от 0 до 4 и A е хетероциклен остатък) като заместител в бензеновия пръстен, са ефективни при астма, алергия и подобни.

Британски патент No 2 016 466 описва трициклени кондензирани хетероциклени съединения, съдържащи кислороден или сярен атом като хетероатом и $-CH_2COR$ (където R означава OH, NH_2, C_{1-5}алкилова група или подобни) като един заместител в бензеновия пръстен, като приложими противовъзпалителни лекарства.

Германски патент No 32 03065 описва някои типове трициклени кондензирани хетероциклени съединения, съдържащи кислороден или серен атом като хетероатом и различни заместители при бензеновия пръстен като притежаващи фармакологични свойства с аналгетична, седативна, антидепресивна, антиспастична активност.

Европейска патента публикация No 0 003 893 описва трициклени кондензирани хетероциклени съединения, съдържащи кислород или сяра като хетероатом и притежаващи CHR_2COOR_3 (където R_2 означава водороден атом или метилова група; и R_3 означава водороден атом или - $CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$) като един от заместителите при бензеновия

пръстен, като притежаващи противовъзпалителна, аналгетична и пиретолизисна фармакологични активности.

Германски патент No 1 302 590 описва трициклени кондензирани хетероциклени съединения, съдържащи сяра като хетероатом и имащи различни заместители в бензеновия пръстен.

U. S. патент No 4 104 280 съобщава, че 3-хидроксиметил-бензо[b,f]тиепин, съдържащ сярен атом като хетероатом и производните му могат да се използват при лечението на алергични заболявания като алергична астма.

Br. J. Pharmac., 82, 389 - 395 (1984) описва 2-хидрокси-метил-дибензо[b,f]тиепин,-5,5-диоксид като антагонист на простаноидни контрактили за белодробните гладки мускули.

Japanese Pharm. Soc. Bull., 94, 299 - 307 (1989) допуска че 2-(10,11-дихидро-10-оксодибензо[b,f]тиепин-2-ил)пропионова киселина може да стане клинично приложимо вещество като противовъзпалително, аналгетично и антипиретично лекарство, тъй като има слаб ефект върху кръвоносните органи и върху автономната нервна система при използване на сравнително голямо количество.

WO публикация 96/10021 описва антиоксидативни трициклени кондензирани хетероциклени съединения, съдържащи кислород или сяра като хетероатом и притежаващи различни заместители при бензеновия пръстен.

WO публикация 96/25927 описва глутамови рецепторни блокери и подобряващи церебралната функция лекарства, съдържащи кислород или сяра като хетероатом, и притежаващи различни заместители при бензеновия пръстен.

WO публикация 97/25985 описва съединения имащи релаксиращи трахеалната гладка мускулатура свойства, съдържащи кислород или сяра като хетероатом в пръстена, и имащи различни заместители при бензеновия пръстен.

J. Org. Chem., 61, 5818 -5822 (1996) и Collecion Czechoslov. Chem. Commum., 43, 309 (1978) описва синтезата на дибензоксепини и дибенотиепини.

Tetrahedron, 40, 4245 - 4252 (1984) и Phytochemistry, 31, (3) 1068 - 1070 (1992) описват дибензоксепинови производни получени от природни източници.

Chem. Pharm. Bull., 23, (10) 2223 - 2231 (1975) и Chem. Pharm. Bull., 26, (10) 3058 - 3070 (1978) описват синтетични методи за дибензоксепинови производни и антиеметичното действие на тези съединения.

J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 3291 - 3294 (1991) и J. Med. Chem., 26, 1131 - 1137 (1983) описват синтетични методи за дибензоксепинови и дибензотиепинови производни и антиестрогенното действие на тези съединения.

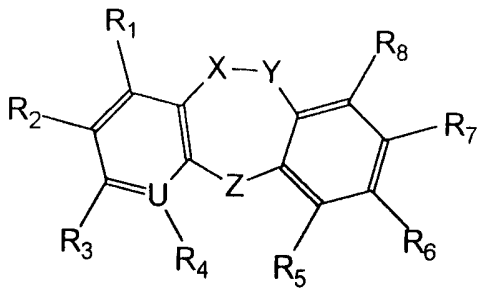
Както се вижда от цитираното по-горе, описани са различни трициклени кондензирани хетероциклени съединения, но не може да се каже, че те са достатъчни по отношение на лечебен ефект, продължителност на действие, безопасност (с оглед избягване на странични ефекти) когато се използват като лекерствени средства за нарушения в дихателните пътища като бронхиална астма, акутен или хроничен бронхит, белодробен ефизем и горен езофагит и подобни както и белодробни заболявания, алергични заболявания, хронично възпаление и подобни. Поради това е необходимо разработването на нови съединения, притежаващи широк спектър на фармакологична активност включваща релаксиране на гладките мускули на дихателните пътища, инхибиране на свръхчувствителността на дихателните пътища и инхибиране инфилтрирането на възпалителни клетки в дихателните пътища при същевременно висока безопасност (намалени странични ефекти).

Техническа същност на изобретението

С оглед гореописаното състояние на предмета на изобретението, задача на изобретението е да се осигурят нови съединения, които имат широк спектър на фаркакологична активност като клинично полезно релаксиращо действие на трахеалните гладки мускули, инхибиране на свръхчувствителност на дихателните пътища и инхибиране инфилтрирането на възпалителни клетки в дихателните пътища.

Открито бе в резултат на упорити изследвания на трициклени кондензирани хетероциклени съединения, че някои трициклени кондензирани хетероциклени съединения, притежаващи една OH група или една OH група и една OR група (където R означава водороден атом или нисша алкилова група) като заместител имат широк спектър на фармакологична активност като релаксиране на трахеалната гладка мускулатура, инхибиране на свръхчувствителността на дихателните пътища и инхибиране инфилтрирането на възпалителни клетки в дихателните пътища и в допълнение, отлично продължително действие и безопаснос, въз основа на което е създадено настоящето изобретение. По-конкретно, изобретението се отнася до съединения, метод за получаването им и междинни съединения, описани в следващите (1) до (25).

(1) Съединение представено с формулата (1),



(формула 1)

в която:

когато X - Y е единична връзка, X и Y, които могат да са еднакви или различни, са независимо подбрани от групата състояща се от CW_1W_2

(в която W_1 и W_2, които могат да са еднакви или различни, могат да бъдат независимо водород, халоген, хидроксилна група, нисша алкилова група, заместена нисша алкилова група, нисша алкокси група, циклоалкилова група или циклоалкенилова група), C=O и $C=NOW_3$ (в която W_3 означава водород или нисша алкилова група);

когато X - Y е двойна връзка, X и Y, които могат да са еднакви или различни, са независимо CW_4 (където W_4 може да бъде водород, халоген, хидроксилна група, нисша алкилова група, заместена нисша алкилова група, нисша алкокси група и ацилокси група);

Z означава O, S, S=O или SO_2;

U означава C или N;

R_1 до R_4 могат да са еднакви или различни и означават независио водород, нисш алкил, заместена нисша алкилова група, циклоалкил, заместена циклоалкилова група, нисша алкенилова или заместена нисша алкенилова група, нисша алкинилова или заместена нисша алкинилова група, халоген, нисша алкилкарбонилна или заместена алкилкарбонилна група, трихалогенметил, V_1W_5 (където V_1 означава O, S, S=O или SO_2; и W_5 е водород, нисш алкил или заместен нисш алкил, нисш алкилакарбонил или заместен нисш алкилкарбонил, ацилокси група или трихалогенметилова група), нитро група, амино или заместена амино група, циано, ацилова, ациламино група, заместена ацилова група, заместена ациламино група, ароматен пръстен, заместен ароматен пръстен, хетероцикъл или заместен хетероцикъл (когато U е N, R_4 не съществува в някои случаи);

R_5 до R_8 могат да са еднакви или различни и означават независимо водород, нисш алкил, заместена нисша алкилова група, нисша алкенилова или заместена нисша алкенилова група, нисша алкинилова или заместена нисша алкинилова група, халоген, нисша алкилкарбонилна или заместена алкилкарбонилна група, трихалогенметил, V_2W_7 (където V_2 означава O, S, S=O или SO_2; и W_7 е

водород, нисш алкил или заместен нисш алкил, нисш алкилкарбонил или заместен нисш алкилкарбонил, трихалогенметилова група), нитро група, амино или заместена амино група, ациламино група, ароматен пръстен, заместен ароматен пръстен, хетероцикъл или заместен хетероцикъл;

при условие, че най-малко един от R_5 до R_8 е хидроксилна група [при условие че най-малко един от R_5, R_7 или R_8 е хидрокси група когато X - Y връзката е $CH(C_2H_5)CO$ и R_6 е хидроксилна група] когато X означава CHW_0, CW_0W_0 или CW_0 (където W_0 е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група) и най-малко един от R_5 до R_8 е хидроксилна група и в същото време най-малко един от другите R_5 до R_8 е група на OR (където R е водород, нисша алкилова или заместена нисша алкилова, група, нисша алкилкарбонилна или заместена нисша алкилкарбонилна група или заместена нисша алкилсилилова група) когато X е различен от CHW_0, CW_0W_0 или CW_0 (където W_0 е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група);

в допълнение когато X - Y е CH_2CH_2, $CHBrCH_2$, CH_2CO, CHBrCO, CH=CH, $CH=COCOCH_3$ или $CH=COCH_3$,

най-малко един от R_1 до R_4 е ароматен пръстен, заместен ароматен пръстен, хетероцикъл или заместен хетероцикъл (при условие че когато и двата R_6 и R_7 са хидрокси група, някои от R_1 до R_4 не е фенилна група); или

най-малко един от R_1 до R_4 е SW_8 (където W_8 е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група) или $S(O)W_9$ (където W_9 е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група) (при условие че R_7 не е водороден атом когато Z е O); или

R_2 е или нисша алкилова или заместена нисша алкилова група и в същото време R_8 е хидроксилна група (при условие че броя на въглеродните атоми на нисшата алкилова група са 3 или повече когато Z е O); или

най-малко един от R_1 до R_4 е нисша алкилкарбонилна група (при условие че броя на въглеродните атоми на нисшата алкилова група са 3 или повече), циклоалкилкарбонилна група или циклоалкенилкарбонилна група, в същото време R_8 е хидроксилна група; или

най-малко един от R_1 до R_4 е циано група; или

най-малко един от R_1 до R_4 е халоген и в същото време Z означава S, S=O или SO_2; или

R_5 и R_6 са хидроксилни групи и в същото време Z означава S; или

най-малко един от R_1 до R_4 е $-C(=NOR)CH_3$ (където R е водород или нисша алкилова група),

тяхни оптични изомери, конюгати или фармацевтично приемлива тяхна сол.

(2) Съединението (1), показано по-горе, в което R_6 е хидроксилна група.

(3) Съединението (1), показано по-горе, в което R_6 и R_7 са хидрокси групи.

(4) Съединението (1), показано по-горе, в което R_6 и R_8 са хидрокси групи.

(5) Съединението (1), показано по-горе, в което R_5 и R_6 са хидрокси групи.

(6) Съединение, показано в (1) до (5), в което X - Y е единична връзка и X означава CW_1W_2 (в която най-малко единият от W_1 и W_2 е нисша алкилова или заместена алкилова група, циклоалкилова или циклоалкенилова група) или X - Y е двойна връзка и X означава CW_3 (където W_3 е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група, циклоалкилова група или циклоалкенилова група).

(7) Съединение, показано в (1) до (6), в което Y е CO.

(8) Съединение, показано в (6), в което нисшата алкилова група е метилова, етилова, н-пропилова, изопропилова, н-бутилова, втор.-бутилова, изобутилова или трет.-бутилова група.

(9) Съединение, показано в (1) до (5), в което R_2 или R_3 е хетероцикъл, заместен хетероцикъл, ароматен пръстен или заместен ароматен пръстен.

(10) Съединение, показано в (1) до (5), в което хетероцикъла е ароматен хетероцикъл.

(11) Съединение, показано в (1) до (5), в което R_2 или R_3 е SW_8 (където W_8 е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група) или $S(O)W_9$ (където W_9 е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група).

(12) Съединение, показано в (11), в което нисшата алкилова група е метилова, етилова, н-пропилова, изопропилова, н-бутилова, втор.-бутилова, изобутилова или трет.-бутилова група.

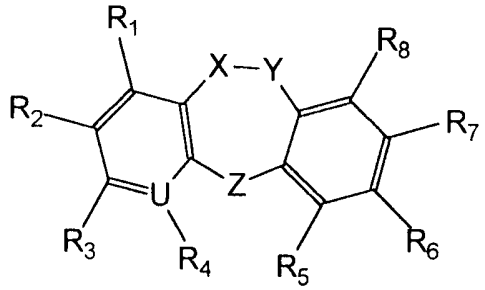
(13) Съединение, показано в (1) до (12), в което Z е S.

(14) Съединение показано по-горе в (1), което е 7,8-дихидрокси-11-етил-10,11-дихидродибензо[b,f]тиепин-10-он.

(15) Съединение показано по-горе в (1), което е 11-диетил-7,8-дихидрокси-10,11-дихидродибензо[b,f]тиепин-10-он.

(16) Съединение показано по-горе в (1), което е 7,9-дихидрокси-2-метилтио-10,11-дихидродибензо[b,f]тиепин-10-он.

(17) Метод за получаване на съединение представено с формула (1)



(формула 1)

в която:

когато X - Y е единична връзка, X и Y, които могат да са еднакви или различни, са независимо подбрани от групата състояща се от CW_1W_2

(в която W_1 и W_2, които могат да са еднакви или различни, могат да бъдат независимо водород, халоген, хидроксилна група, нисша алкилова група, заместена нисша алкилова група, нисша алкокси група, циклоалкилова група или циклоалкенилова група), C=O и $C=NOW_3$ (в която W_3 означава водород или нисша алкилова група);

когато X - Y е двойна връзка, X и Y, които могат да са еднакви или различни, са независимо CW_4 (където W_4 може да бъде водород, халоген, хидроксилна група, нисша алкилова група, заместена нисша алкилова група, нисша алкокси група и ацилокси група);

Z означава O, S, S=O или SO_2;

U означава C или N;

R_1 до R_4 могат да са еднакви или различни и означават независио водород, нисш алкил, заместена нисша алкилова група, циклоалкил, заместена циклоалкилова група, нисша алкенилова или заместена нисша алкенилова група, нисша алкинилова или заместена нисша алкинилова група, халоген, нисша алкилкарбонилна или заместена алкилкарбонилна група, трихалогенметил, V_1W_5 (където V_1 означава O, S, S=O или SO_2; и W_5 е водород, нисш алкил или заместен нисш алкил, нисш алкилакарбонил или заместен нисш алкилкарбонил, ацилокси група или трихалогенметилова група), нитро група, амино или заместена амино група, циано, ацилова, ациламино група, заместена ацилова група, заместена ациламино група, ароматен пръстен, заместен ароматен пръстен, хетероцикъл или заместен хетероцикъл (когато U е N, R_4 не съществува в някои случаи);

R_5 до R_8 могат да са еднакви или различни и означават независимо водород, нисш алкил, заместена нисша алкилова група, нисша алкенилова или заместена нисша алкенилова група, нисша алкинилова или заместена нисша алкинилова група, халоген, нисша алкилкарбонилна или заместена алкилкарбонилна група, трихалогенметил, V_2W_7 (където V_2 означава O, S, S=O или SO_2; и W_7 е

водород, нисш алкил или заместен нисш алкил, нисш алкилкарбонил или заместен нисш алкилкарбонил, трихалогенметилова група), нитро група, амино или заместена амино група, ациламино група, ароматен пръстен, заместен ароматен пръстен, хетероцикъл или заместен хетероцикъл;

при условие, че най-малко един от R_5 до R_8 е хидроксилна група [при условие че най-малко един от R_5 , R_7 или R_8 е хидрокси група когато X - Y връзката е $CH(C_2H_5)CO$ и R_6 е хидроксилна група] когато X означава CHW_0, CW_0W_0 или CW_0 (където W_0 е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група) и най-малко един от R_5 до R_8 е хидроксилна група и в същото време най-малко един от другите R_5 до R_8 е група на OR (където R е водород, нисша алкилова или заместена нисша алкилова, група, нисша алкилкарбонилна или заместена нисша алкилкарбонилна група или заместена нисша алкилсилилова група) когато X е различен от CHW_0, CW_0W_0 или CW_0 (където W_0 е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група);

в допълнение когато X - Y е CH_2CH_2, $CHBrCH_2$, CH_2CO, CHBrCO, CH=CH, $CH=COCOCH_3$ или $CH=COCH_3$,

най-малко един от R_1 до R_4 е ароматен пръстен, заместен ароматен пръстен, хетероцикъл или заместен хетероцикъл (при условие че когато и двата R_6 и R_7 са хидрокси група, някои от R_1 до R_4 не е фенилна група); или

най-малко един от R_1 до R_4 е SW_8 (където W_8 е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група) или $S(O)W_9$ (където W_9 е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група) (при условие че R_7 не е водороден атом когато Z е O); или

R_2 е или нисша алкилова или заместена нисша алкилова група и в същото време R_8 е хидроксилна група (при условие че броя на въглеродните атоми на нисшата алкилова група са 3 или повече когато Z е O); или

най-малко един от R_1 до R_4 е нисша алкилкарбонилна група (при условие че броя на въглеродните атоми на нисшата алкилова група са 3 или повече), циклоалкилкарбонилна група или циклоалкенилкарбонилна група, в същото време R_8 е хидроксилна група; или

най-малко един от R_1 до R_4 е циано група; или

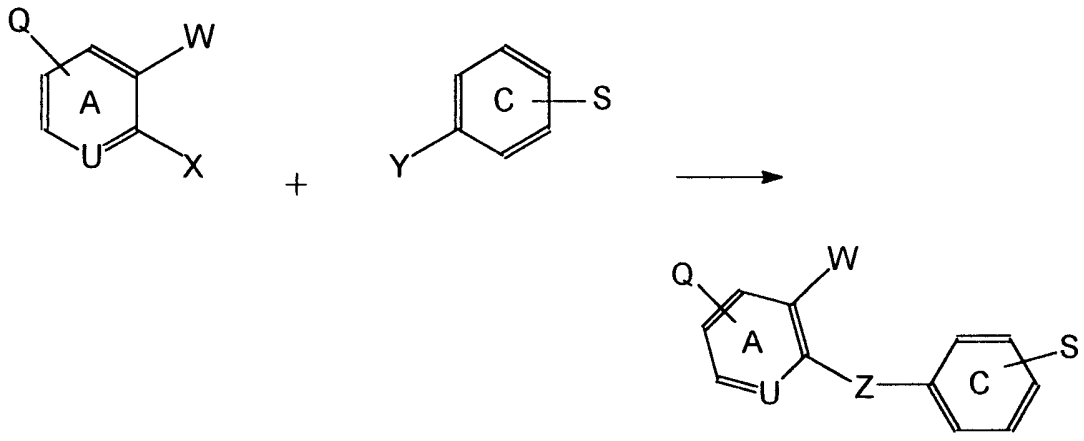
най-малко един от R_1 до R_4 е халоген и в същото време Z означава S, S=O или SO_2; или

R_5 и R_6 са хидрокси групи и в същото време Z означава S; или

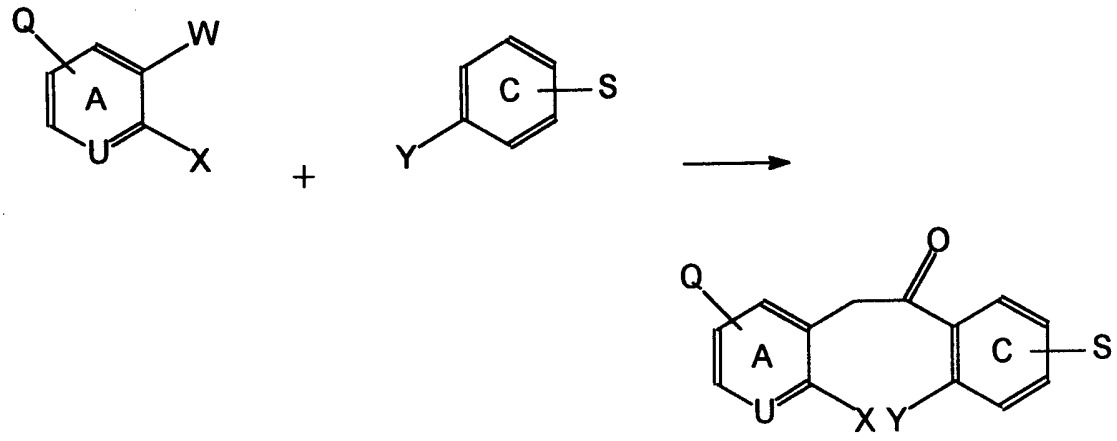
най-малко един от R_1 до R_4 е -(C(=NOR)CH_3 (където R е водород или нисша алкилова група),

тяхни оптични изомери, конюгати или фармацевтично приемлива тяхна сол,

който включва, във всяка последователност, етапите на взаимодействие на 1) свързване на пръстена A към пръстена C по реакцията на Ullmann, както е показано във формула 2 и 2) свързване на пръстена A към пръстена C чрез Friedel-Crafts-ова реакция или фотореакция, както е показано във формула 3:



(формула 2)



(формула 3)

в които:

Q, S и W всеки от тях е заместител;

U означава C или N;

един от X и Y е отцепваща се група, а другия е нуклеофилна група

и

Z означана O, S, SO или SO_2.

(18) Методът от по-горе (17) освен това включва най-малко един етап на увеличаваща въглеродите реакция, етап на превръщане на заместител, етап на въвеждане на заместител, етап на отстраняване на защитата на заместителя, етап на образуване на сол и етап на извършване на оптично разделяне. Не е ограничена последователността на тези етапи и на етап 1 и етап 2 от (17). Специалист от областта може да прецени последователността като вземе под внимание структурата на целевото съединение и другите условия.

(19) Фармацевтичен състав включващ ефективно количество от съединението съгласно точките (1) до (16) от по-горе и фармацевтично приемлив носител или разредител.

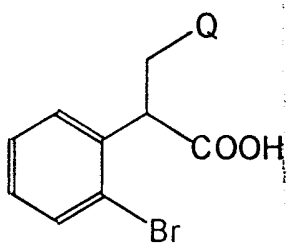
(20) Фармацевтичен състав съгласно (10), който използва релаксиращото действие на съединението върху трахеалната гладка мускулатура.

(21) Фармацевтичен състав съгласно (19), който използва инхибиращия ефект върху свръхчувствителността на дихателните пътища на съединението.

(22) Фармацевтичен състав съгласно (19), който използва инхибиращия ефект върху инфилтрирането на възпалителни клетки на съединението.

(23) Фармацевтичен състав съгласно (19), който се използва като противоасматично лекарство.

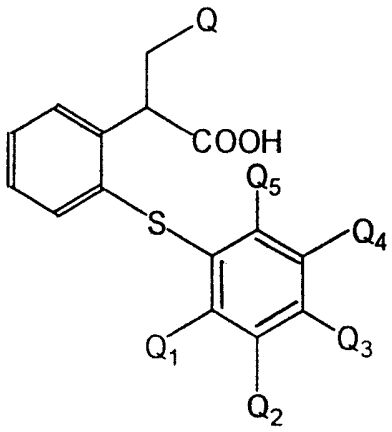
(24) Съединение със следната формула:



в която Q означава нисша алкилова група,

негов оптичен изомер или негова сол.

(25) Съединение със следната формула:



в която

Q означава нисша алкилова група и

Q_1 до Q_5, които могат да са еднакви или различни, са независимо водород, нисша алкилова група или хидроксилна група,при условие, че най-малко един от заместителите Q_1 до Q_5 е различен от водороден атом,

негов оптичен изомер или негова сол.

Освен това, ако съединенията и тяхните соли с формула (1) съдържат асиметричен въглероден атом в структурата, оптичноактивните и рацемични съединения са също включени в обхвата на изобретението. В допълнение, съединенията и солите им с формула (1) могат да са като хидрати или нехидрати или като солвати.

Кратко описание на графиките

Фиг. 1 е графика показваща инхибиторските ефекти на съединенията от изобретението върху непосредствената и късна асматични реакции при активно сензибилизирани морски свинчета.

Фиг. 2 е графика показваща инхибиторските ефекти на съединенията от изобретението върху непосредствената и късна асматични реакции при активно сензибилизирани морски свинчета.

Фиг. 3 е графика показваща инхибиторските ефекти на съединенията от изобретението върху броя на възпалителните клетки в бронхоалвеоларната промивна течност 24 часа след предизвикателство с антиген в активно сензибилизирани морски свинчета.

Фиг. 4 е графика показваща инхибиторските ефекти на съединението от изобретението върху реакцията на дихателните пътища спрямо ацетилхолин 22 до 26 часа след предизвикване с антиген в активно сензибилизирани морски свинчета.

Терминът „халоген", използван в описанието на изобретението, се отнася до флуор, хлор, бром или йод. Понятието „трихалогенметилова група, използвано тук, се отнася до група, в която три водородни атома са заменени с халогенни атоми и тези три халогенни атоми могат да са еднакви или могат да представляват два или повече различни халогенни атоми.

Терминът „нисша алкилова група" използван тук, се отнася примерно до правоверижна или с разклонена верига C_{1-6} алкилова група и C_{1-6} алкиловата група включва примерно метил, етил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет.-бутил, н-пентил и н-хексил. Като

заместители при „нисшата алкилова група" могат да бъдат един или повече подбрани примерно от хидроксил, амино, карбоксилна, нитро, арилова група, заместена арилова група, моно или ди-нисша алкиламино група (включително например моно- или ди- C_{1-6} алкиламино група като метиламино, етиламино, пропиламино, диметиламино и диетиламино), нисша алкокси (включително например C_{1-6} алкокси като метокси, етокси, пропокси и хексилокси), нисша алкилкарбонилокси като ацетокси и етилкарбонилокси) и халогенен атом. Освен това нисшата алкилова част в „нисшата алкилова група" както се използва тук, се отнася до гореописаните „нисша алкилова група".

Терминът „циклоалкилова група", използван тук се отнася например до C_{3-8} циклична алкилова група. C_{3-8} циклоалкиловата група включва например циклопропил, циклобутил, циклбопентил, циклохексил и циклооктил. Като заместители в циклоалкиловата група могат да бъдат една или повече подбрани от хидроксилна, амино, карбоксилна, нитро, моно- или ди-нисша алкиламинова група (включително например моно- или ди-C_{1-6} алкиламино като метиламино, етиламино, пропиламино, диметиламино и диетиламино), нисша алкокси (включително например C_{1-6} алкокси като метокси, етокси, пропокси и хексилокси), нисша алкилкарбонилокси (включително например алкилкарбонилокси като ацетокси и етилкарбонилокси) и халогенен атом.

Терминът „циклоалкенилова група", използван тук се отнася до циклоалкенилова група, притежаващи една или повече двойни връзки в пръстенната част.

Терминът „нисша алкенилова група", използван тук, се отнася примерно до правоверижна или с разклонена верига C_{2-6} алкенилова група. C_{2-6} алкениловата група включва например винил, алил, 2-метилалил, изопропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 2-хексенил и 3-хексенил. Като заместител при „нисшата алкенилова група" могат да бъдат един или повече подбрани примерно от хидроксилна,

амино, карбоксилна, нитро, моно- или ди-нисша алкиламинова група (включително например моно- или ди-C_{1-6} алкиламино като метиламино, етиламино, пропиламино, диметиламино и диетиламино), нисша алкокси като метокси, етокси, пропокси и хексилокси, нисша алкилкарбонилокси (включително например C_{1-6} алкилкарбонилокси като ацетокси и етилкарбонилокси) и халогенен атом.

Терминът „нисша алкинилова група", използван тук се отнася например до правоверижна или с разклонена верига алкинилова група. C_{2-6} алкиниловата група включва например етинил, 2- пропинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 2-пентинир, 3-пентинил, 2-хексинил и 3-хексинил. Като заместител при „нисшата алкинилова група" могат да бъдат един или повече подбрани примерно от хидроксилна, амино, карбоксилна, нитро, моно- или ди-нисша алкиламинова група (включително например моно- или ди-C_{1-6} алкиламино като метиламино, етиламино, пропиламино, диметиламино и диетиламино), нисша алкокси като метокси, етокси, пропокси и хексилокси, нисша алкилкарбонилокси (включително например C_{1-6} алкилкарбонилокси като ацетокси и етилкарбонилокси) и халогенен атом.

Нисшата алкилова част в „нисшата алкилкарбонилна група" използвана тук, се отнася до горните описания за „нисша алкилова група".

Като заместител в термина „заместена аминогрупа" използван тук, се използват един или повече подбрани примерно от хидроксил, карбоксил, нитро, моно- или ди-нисш алкил (включително например моно- или ди-C_{1-6} алкил като метил, етил, н-пропил, изопропил, диметил и диетил), нисша алкокси група (включваща например C_{1-6} алкокси като метокси, етокси, пропокси и хексилокси), нисша алкилкарбонилокси (включително например C_{1-6} алкилкарбонилокси като ацетокси и етилкарбонилокси) и халогенен атом.

Терминът „ацилова група" използван тук се отнася до -COR, в която R може да бъде водород, нисш алкил, нисша алкенилова група, нисша алкинилова група, C_{3-8} циклоалкилова група и моноциклен или полициклен ароматен пръстен или хетероцикъл. Ациловата част в термините „ацилокси група" и „ациламино група", използвани тук, се отнасят до гореописаната ацилова група. Заместители, които „ациловата" и „ациломано" групите могат да имат се отнасят до заместител при въглеродния атом на R и те могат да бъдет един или повече подбрани от примерно хидроксил, амино, карбоксил, нитро, моно- или ди- нисша алкиламинова група (включително например моно- или ди-C_{1-6} алкиламино като метиламино, етиламино, пропиламино, диметиламино и диетиламино), нисша алкокси (включително например C_{1-6} алкокси като метокси, етокси, пропокси и хексилокси), нисша алкилкарбонилокси (включително например C_{1-6} алкилкарбонилокси като ацетокси и етилкарбонилокси) и халогенен атом.

Терминът „ароматен пръстен" използван тук, се отнася до група атоми, оставащи след остраняване на един водороден атом от ароматен въглеводород, т.е. арилова група. По-специално се предпочитат C_{6-14} алкиловите групи. Такива C_{6-14} алкилови групи, които могат да се използват, включват например фенил, нафтил, толуил, ксилил, бифенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антранил, 2-антранил, 9-антранил, 1-фенантрил, 2-фенантрил, 3-фенантрил, 4-фенантрил, 9-фенантрил, 1-азуленил, 2-азуленил, 4-азуленил, 5-азуленил и 6-азуленил. Като заместител, който може да има в „ароматния пръстен" се имат предвид един или повече подбрани от примерно нисш алкил, хидроксил, амино, карбоксил, нитро, моно- или ди-нисш алкиламино (включително например моно- или ди-C_{1-6} алкиламино като метиламино, етиламино, пропиламино, диметиламино и диетиламино), нисша алкокси (включително например C_{1-6} алкокси като метокси, етокси, пропокси и хексилокси), нисша алкилкарбонилокси (включително например C_{1-6} алкилкарбонилокси като ацетокси и

етилкарбонилокси), трихалогенметан, трихалогенметокси, халогенен атом и арил като фенил.

Терминът „хетероцикъл" използван тук се отнася до група атоми оставащи след отстраняване на един водороден атом от 3 - 7 членен хетероцикъл, който съдържа един до четири хетероатома подбрани примерно от азот, кислород и сяра в допълнение към въглеродните атоми. Хетероцикълът може да е кондензиран. Примерни хетероцикли са например оксетан, тетрахидрофуран, тетрахидротиофен, тетрахидропиран, пирол, азетидин, пиролидин, пиперидин, пиперазин, хомопиперидин, морфолин, фуран, пиридин, бензофуран и бензотиофен. Като заместители при „хетероцикъла" могат да бъдат един или повече примерно хидроксилни, амино, карбоксилни, нитро, моно- или ди-нисш алкиламино (включително например моно- или ди-C_{1-6} алкиламино като метиламино, етиламино, пропиламино, диметиламино и диетиламино), нисша алкокси (включително например C_{1-6} алкокси като метокси, етокси, пропокси и хексилокси), нисша алкилкарбонилокси (включително например C_{1-6} алкилкарбонилокси като ацетокси и етилкарбонилокси) и халогенен атом.

Други примери на особено предпочитани съединения съгласно изобретението включват следните съединения, тяхните оптични изомери, конюгирани съединения и соли.

(1) Съединения в които има две хидроксилни групи в пръстена С (R_5 до R_8) и в 11-та позиция (Х-позиция) има нисша алкилова група. По-специално 7,8-дихидрокси-11-етил-10,11-дихидродибензо[b,f]тиепин-10-он, 11-диетил-7,8-дихидрокси-10,11-дихидродибензо[b,f]тиепин-10-он, 11-метил-7,8-дихидрокси-10,11-дихидродибензо[b,f]тиепин-10-он и подобни.

(2) Съединения в които има две хидроксилни групи в пръстена С (R_5 до R_8) и тио-нисша алкилова група присъства в пръстена А (R_1 до R_4). По-специлно за илюстрация могат да служат 7,9-дихидрокси-2-метилтио-

10,11- дихидродибензо[b,f]тиепин-10-он, 8-метилтио-10,11-дихидродибензо[b,f]тиепин-1,3-диол и подобни.

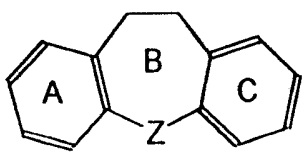
(3) Съединения в които има две хидроксилни групи в пръстена С (R_5 до R_8) и хетероцикъл е свързан към пръстена А (R_1 до R_4). По-специално 7,9-дихидрокси-3-(2-фурил)-10,11-дихидродибензо[b,f]тиепин-10-он, 7-(2-тиенил)-10,11-дихидродибензо[b,f]тиепин-1,3-диол, 7-(2-фурил)-10,11- дихидродибензо[b,f]тиепин-1,3-диол и подобни.

Като соли на съединенията от изобретението се използват с предпочитание тези присъединителни с киселина соли, чиито киселини са фармацевтично или физиологично приемливи. Такива соли, които могат да се използват, включват например соли с неорганични киселини (като хлороводородна, фосфорна, бромоводородна и сярна киселина), органични киселини (като оцетна, мравчена, пропионова, фумарова, малеинова, янтарна, винена, млечна, лимонена, ябълчена, оксалова, бензоена, метансулфонова, р-толуенсулфонова и бензенсулфонава киселина) и алкални средства (като натрий, калий, магнезий, калции, амоний, пиридин и триетиламин).

Конюгатите на съединенията от настоящето изобретение включват например конюгати с глюкуронова киселина и конюгати със сярна киселина на съединенията представени с формула (1), тяхни оптични изомери и тяхни соли.

По-нататък ще бъде описан метода за получаване на съединенията от изобретението или тяхни соли.

Трициклено кондензирано хетероциклено съединение от настоящето изобретение е 7 - 8 членно трициклено съединение състоящо се от три пръстена А, В и С, както е показано във формулата (4) по-долу:



(формула 4)

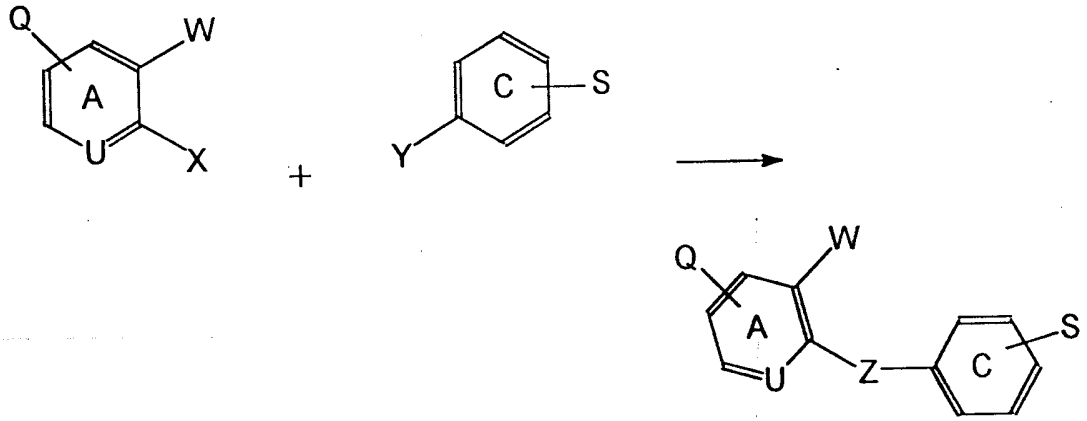
Скелетът на това съединение може да се получи от комбинацията на свързване на пръстана А към пръстена С по реакцията на Ullmann и свързване на пръстена А към пръстена С по реакцията на Friedel-Crafts или чрез фотореакция. В зависимост от изходното вещество и целевото съединение, е необходимо да се проведе реакция за увеличаване с въглероден атом. Нещо повече, ако е необходимо или желателно, целевото съединение може да се получи чрез провеждането на реакция за въвеждане или за заменяне на заместители.

Например първият етап е да се свърже пръстена А към пръстена С по реакцията на Ullmann. След това вторият етап (реакция за увеличаване на въглеродните атоми) е за увеличаване W на въглеродните атоми за да се направи пръстена В 7-членен. Нещо повече, третият етап е да се образува пръстена В по реакцията на Friedel-Crafts. Четвъртият етап (реакция за въвеждане на заместители) е да се въведе необходим заместител като халоген и нисша алкилова група в така оформеното трициклено съединение.

По отношение на въвеждането на заместител, възможно е въвеждането на заместител да стане или в изходното съединение в първия етап или по средата на реакцията за увеличаване на въглеродните атоми във втория етап и така въвеждането на заместител може да се извърши като се има предвид типа на целевото съединение или подобни съображения, според случая. Нещо повече, ако е необходимо или желателно, карбонилната група в 10-та позиция може да се намали или заместителя OR (например OCH_3), може да се превърне в OH чрез реакция за отстраняване на защитата.

По-долу се илюстрира схема за всеки етап на реакция.

(1) Реакция на Ullmann

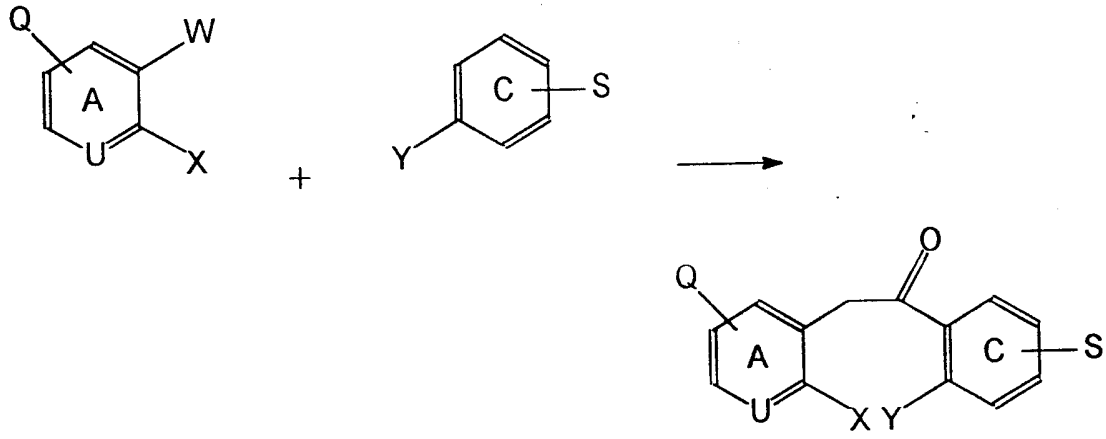


където:

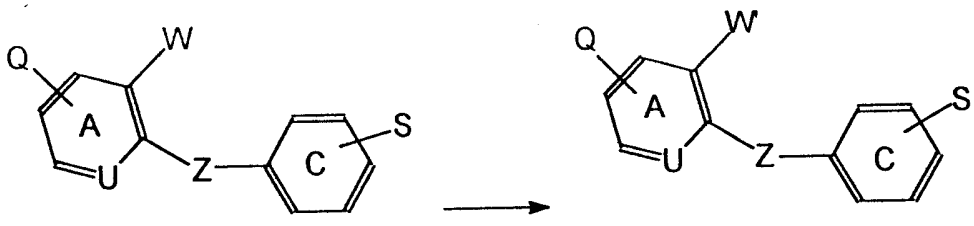
единият от X и Y е отцепваща се група, а другия е нуклеофилно средство.

(2) -1 реакцията на Friedel-Crafts

(2)-2 фотореакция



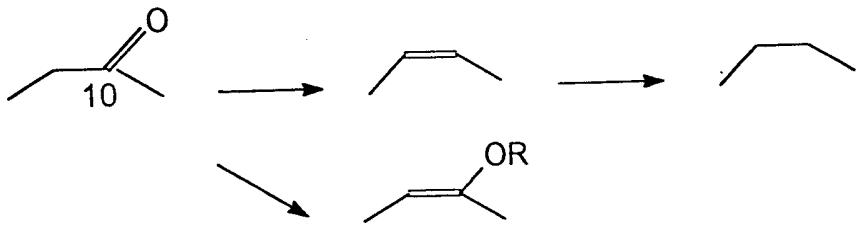
(3) Увеличаваща въглеродните атоми реакция



(4) Реакция за превръщане на халоген в друга функционална група

(5) Реакция за въвеждане на алкилова или алкилкарбонилна група

(6) Реакция за конвертиране в 10-та позиция



(7) Реакция за премахване на защитата

Горната схема на реакции на всеки етап ще бъде пояснена както следва:

(1) Реакция на Ullmann

Пръстенът A, притежаващ необходимия заместител, и заместен бензен съответстващ на пръстена C, се свързват в съединение по реакцията на Ullmann. Възможна за използване отцепваща група в реакцията на Ullmann е например халоген (например хлор, бром или йод), C_{6-10} арилсулфонилокси (например бензенсулфонилокси или p-толуенсулфонилокси) и C_{1-4} арилсулфонилокси (например метансулфонилокси) и преди всичко се предпочита халоген (например хлор, бром или йод). Нуклеофилният сайт, който може да са използва включва например прексурсор, притежаващ функционална група съдържаща кислород или сяра и преди всичко се предпочита заместен фенол, заместен тиофенол или заместен дисулфид.

(2) Реакцията на Friedel-Crafts или фотореакция

Реакцията за по-нататъшно свързване на пръстена A към пръстена C може да използва метод, който обичайно се провежда като реакция на Friedel-Crafts. Могат примерно да се използват методите описани в „Comprehensive Organic Synthesis: The Intramolecular Aromatic Friedel-Crafts Reaction", Vol. 2. pp 753 (1991). J. Org. Chem., 52, 849 (1987) и Synthesis, 1257 (1995) или подобни на тях. Освен това при използване на фотоциклизационнния метод, както е показан в японската патентна публикация (Kokai) No. Hei 10-204079/1998 или подобен на него, заместено ацетофенoново съединение може директно да доведе до

циклизирано съединение. Освен това последователностите при реакцията на Ullmann и при тези реакции могат да се променят.

(3) Реакция за увеличаване на въглеродните атоми

Когато се използва заместено фенилацетатно производно в реакцията на Ullmann, то може да доведе директно до циклизирано съединение, но когато се използва заместено производно на бензоената киселина, частта отговаряща на пръстена B се подлага на увеличаваща въглеродните атоми реакция. В този етап заместено производно на бензоената киселина може да доведе до заместен фенилацетат чрез заместеното бензилалкохолно съединение, заместеното бензилхалогенидно съединение и заместеното бензилнитрилно съединение. По-нататък заместеното бензилхалогенидно съединение може също директно да доведе до заместен фенилацетат с въглероден диоксид. Чрез реакцията на Willgerodt, заместеното ацетофеноново съединение се превръща в заместено морфолиново съединение, което след това може да се превърне в заместен фенилацетат.

(4) Реакция на превръщане на халоген в друга функционална група

Реакцията за въвеждане на хетероцикъл, на заместен фенилов пръстен или на нисша алкилова група може да се проведе с паладий при използване на методите от Chem. Rev., 95, 2457 и „Organic Reactions". Vol., 50 (1997) или отговарящи на тях.

(5) Реакция за въвеждане на алкилова или алкилкарбонилна група

Въвеждането на алкилова група като етилова може да се проведе в присъствието на база за циклизираното съединение в безводен разтворител в присъствие на алкилхалогениращо средство или на алкали с използването на фазов пренасящ катализатор и на алкилхалогениращо средство. След това алкиловата група може да се въведе или в междинно съединение при реакцията за увеличаване на въглеродните атоми преди циклизирането или в изходното вещество преди реакцията

на Ullmann. Въвеждането на алкилкарбонилна група може да се осъществи при използването на реакцията на Friedel-Crafts.

(6) Реакция на превръщане в 10-та позиция

Карбонилната група на циклизираното съединение се редуцира до алкохол на циклизираното съединение, който след това се превръща в олефиново съединение чрез реакция на дехидратиране и това олеиново съединение може да доведе до декарбонилирано съединения чрез каталитична редукция. По-нататък алкохолното съединение на циклизираното съединение се подлага на реакция (7) на премахване на защитата за да се получи олефиновото съединение, което след това може чрез редукция да доведе до декарбонилираното съединение. Алтернативно, циклизираното съединение може директно да доведе до декарбонилирано съединение чрез редукцията на Wolff - Kishner.

(7) Реакция за премахване на защитата

Реакцията за премахване на защитата може да се проведе с пиридинова сол или боров халогенид.

Получаването на съединенията от изобретението се провежда с предпочитание в разтворител и разтворители, които могат да се използват, са например ароматни въглеводороди като бензен, толуен и ксилен; етери като диетилов етер, тетрахидрофуран и диоксан; амиди като диметилформамид и диметилацетамид; сулфоксиди като диметил сулфоксид; нитрили като ацетонитрил; N-метил-2-пиролидон и тяхните безводни форми. Температурата на реакцията е -78^0 C до 200^0 C, а времето за реагиране от 30 минути до няколко дни. От предимство е провеждането на реакцията в поток от азот или аргон. Продуктът от реакцията може да се изолира и пречисти по известни начини като екстракция с разтворител, превръщане в киселa или алкална среда, трансразтваряне, изсолване, кристализация, прекристализация и хроматография.

При метода от изобретението, когато заместителя е аминогрупа, тя с предпочитание се защитава и като защитна група може да се използва обичайна такава, използвана в областта на пептидната химия или подобна на нея. С предпочитание използвани защитни групи са такива от типа, които образува амид, като формил, ацетил и бензоил; защитна група от типа образуващ карбамат като терт.бутоксикарбонил и бензилоксикарбонил; защитна група от имино типа като диметиламинометилен, бензилиден, р-метоксибензилиден и дифенилметилен. Предпочитани защитни групи, които могат да се използват са например формил, ацетил и диметиламинометилен. По-нататък когато получения продукт в гореописаните реакции има защитна група, защитната група може да се премахне по обичаен метод. Например, защитната група може да се отстрани чрез хидролиза с киселина или база или чрез каталитична редукция и подобни.

По-натътк, когато съединението от изобретението има асиметричен въглерод, може да се получи оптичен изомер чрез използването на обичайни известни методи на разделянето на оптичните съединения като колона за разделяне.

В допълнение, съединенията от изобретението или тяхните фармацевтично или физиологично приемливи соли имат широк спектър на фармакологично действие като отлична релаксираща активност върху трахеалната гладка мускулатура, инхибиране на свръхчувствителността на дихателните пътища и инхибиране инфилтрирането на възпалителни клетки в дихателния път и могат да се използват като безопасни противоасматични лекарства и подобно при бозайници (хора, мишки, кучета, плъхове, говеда и т.н.). По-конкретно, когато се използват като противоасматични лекарства при хора, дозата може да варира в зависимост от възрастта, теглото, симптомите на болестта, начина на приложение, честотата на приема и подобни и те се прилагат при доза от 0.1 до 100 мг/кг дневно, с предпочитание 1 до 50 мг/кг дневно наведнаж

или разделена на два пъти. Начинът на приложение може да бъде орален или парентерален.

Съединенията от изобретението или тяхните соли могат да се прилагат като самото съединение, но обикновено се формулират като препарати с носители. Примери за това са таблетки, капсули, гранули, микрогранули, прахове, сиропи, инжекционни разтвори, инхалационни формулировки и т.н. Тези фармацевтични препарати могат да се получат по обичайните техники. Като носители за орални препарати се използват вещества, обичайно използвани в областта на фармацевтичните препарати като нишесте, манитол, кристална целулоза и натриева карбоксиметилцелулоза. Като носители за инжекционни цели и трансфузии се използва дестилирана вода, физиологичен солев разтвор, разтвор на глюкоза и подобни. Други добавки, които обичайно се използват във фармацевтичната практика, могат също да се прибавят.

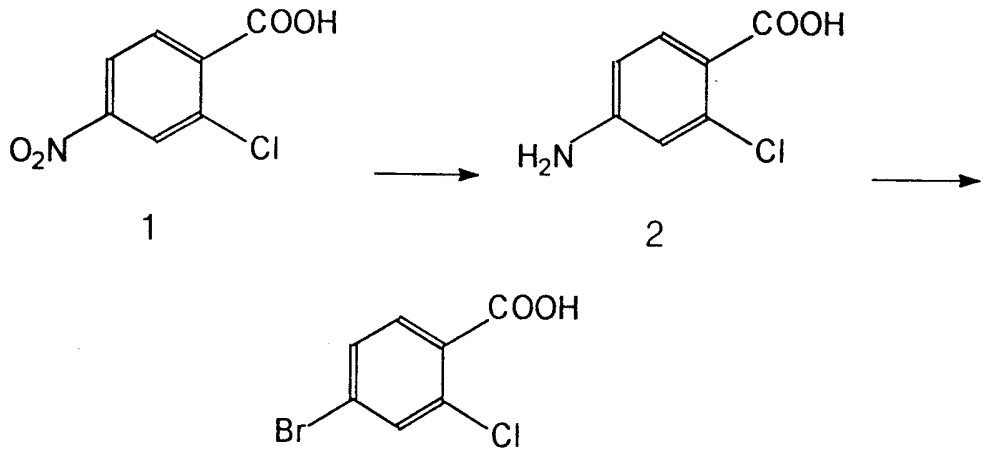
Примери за изпълнение на изобретението

Реферативни примери

Примери на метода за получаване на изходни вещества за съединенията от изобретението и на всяка от по-горе описаните реакции ще се дадат по-долу, без това да ограничава настоящето изобретение като при това могат да се направят промени без да се излиза от обхвата му. Хроматографирането на сравнителния пример се провежда чрез тънкослойна хроматография (ТСХ), освен ако е казано друго. При ТСХ наблюденията се използва „60F_{254}“ на Merck като ТСХ плака, а като елуенти тези от колонната хроматография. За детектиране се използва UV детектор. При колонната хроматография се използва „Silica Gel 60“ (70 до 230 меша) на Merck или „Microshere Gel D75 - 60A“ на Asahi Glass. Терминът „стайна температура“ означава от около 10^0 С до около 35^0 С.

Реферативен пример 1

Метод за получаване на 4-бромо-2-хлоробензоена киселина (3)



1 2 3

Синтез на 4-амино-2-хлоробензоена киселина (2)

100 г (МТ 201.51, 496 ммола) 2-хлоро-4-нитробензоена киселина (1) се разтварят в етанол (250 мл). След продухване с аргон се прибавя 10 % паладиев катализатор (4.0 + 1.5 г). Аргонът се замества с водород и сместа се бърка при стайна температура 72 часа. Образуваните кристали се разтварят в ацетон и се филтруват за да се отстрани катализаторът. Разтворителят се отдестилира под вакуум за да се получи количествено целевото съединение 88 г 4-амино-2-хлоробензоена киселина (2). Т.т. 215 - 217^0 С.

Синтез на 4-бромо-2-хлоробензоена киселина (3)

88 г (МТ 171.58, 513 ммола) 4-амино-2-хлоробензоена киселина (2), 48 % бромоводородна киселина (304 мл) и вода (304 мл) се нагряват при 120^0 С един час и се разтварят за да образуват бромоводородната сол. Разтворът се охлажда при бъркане (лед - натриев хлорид) и се прибавя при температура 5^0 С или по-ниска воден разтвор (вода 250 мл) на 44.4 г (МТ 69.00, 643 ммола) натриев нитрит.

В чаша се поставят 120.8 г (МТ 80.79, 2.83 ммола) меден бромид в 48 % бромоводородна киселина (331 мл) и при 0^0 С се прибавя бавно приготвената диазониева сол при бъркане така, че да не се пени. След приключване на прибавянето полученият разтвор се нагрява в гореща водна баня до преставане отделянето на азот. Реакционният разтвор се

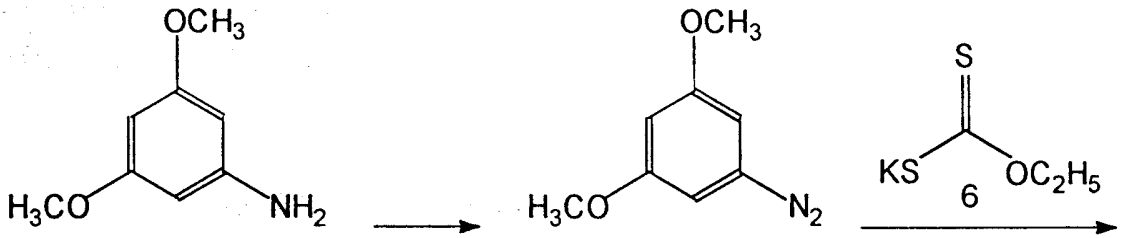
оставя да се охлади и след това се екстрахира с етилацетат. Екстрактът се обработва по обичайния начин за да се получи 88.3 г (73 %) от желаната 4-бромо-2-хлоробензоена киселина (3). Т.т. 152 - 160^0 С

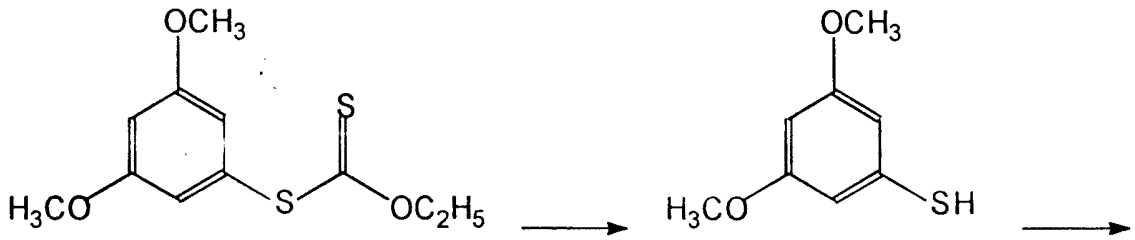
ИЧ (KBr) ν_{max} см$^{-1}$: 3090, 1682, 1578;

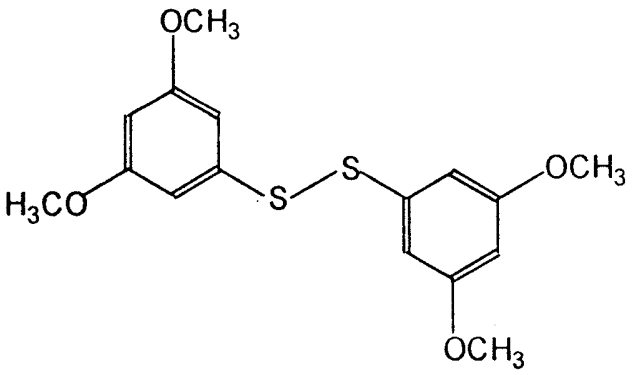
^{1}Н ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.50 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz, Ar-H), 7.69 (1H, J=2 Hz, Ar-H), 7.89 (1H, J=8.5, Hz, Ar-H).

Реферативен пример 2

Метод за получаване на ди-(3,5-диметоксифенил)дисулфид (9)







Към суспензия от 25.0 г (МТ 153.18, 163.2 ммола) 3,5-диметоксианилин (4) в 500 мл вода се прибавят 40.8 мл (489.6 ммола) концентрирана хлороводородна киселина за да се разтвори цялостно

хидрохлорида при бъркане и нагряване. Към получения разтвор се прибавят 400 мл вода и след това се охлажда с лед. При поддържане на реакционната температура (вътрешната температура) при 5^0 С и по-ниска към разтвора при бъркане се прибавя внимателно разтвор на 11.8 г (МТ 69.00, 171.4 ммола) натриев нитрит в 40 мл вода. Полученият разтвор се бърка при същата температура за около 30 минути за да се получи разтвор от диазониевата сол.

Суспензия от 680.5 г (МТ 160.30, 4243.2 мола) от калиев ксантогенат (6) в 550 мл вода се разтваря цалостно чрез повишаване на температурата до 65 - 70^0 С за да се получи разтвор от калиев ксантогенат.

Към този разтвор, поддържан при 65 - 70^0 С, бавно на капки се прибавя разтвора на диазониевата сол, при 5^0 С и по-ниска температура, в продължение на 30 минути. Това се повтаря четири пъти.

Полученият разтвор се бърка при 65 - 70^0 С за около един час и се оставя да се охлади до стайна температура. Разтворът се екстрахира с етилацетат три пъти. Екстрактите се промиват последователно с 1 N натриев хидроксид, с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене с безводен натриев сулфат разтворителят се отстранява под вакуум за да се получи суровия продукт (7). След колонно хроматографиране (елуент: хексан : етилацетат = 7:1) се получава 122.31 г продукт (7) [и смес със съединение (9)].

В 450 мл етанол се разтварят 85.7 г от продукта (7) (и смес със съединение (9)) и се прибавят 50 мл вода и 200.0 г (МТ 56.11, 4986.0 ммола) калиев хидроксид. Реакционният разтвор се бърка при кипене на обратен хладник 10 минути. След като се установи отсъствието на съединение (7) чрез ТСХ, реакционният разтвор се оставя да се охлади и се неутрализира с 3 N хлороводородна киселина. Етанолът се отдестилирва под вакуум и остатъкът се екстрахира с етилацетат три пъти и екстрактите се промиват с наситен воден разтвор на натриев хлорид.

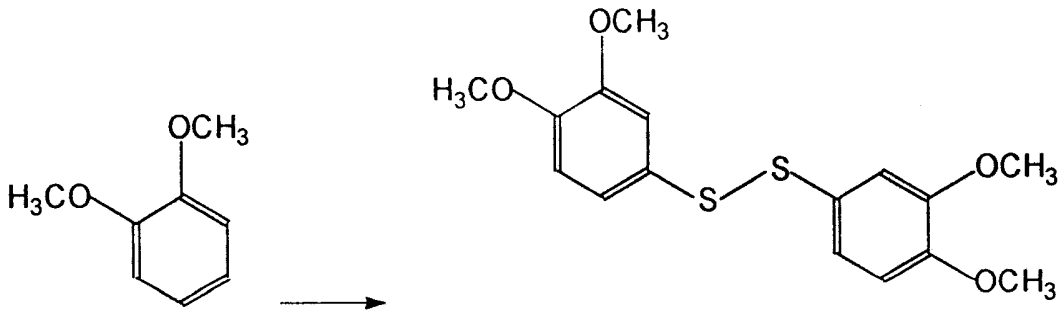
Към органичния слой се прибавя меден (II) оксид (прахообразен) и се бърка при стайна температура при барботиране на въздух (или кислород) до изчезването на тиола (8). Утайката се отстранява чрез филтруване, прибавя се вода към разтвора и получения разтвор се екстрахира с етилацетат три пъти. Екстрактът се промива последователно с 1 N хлороводородна киселина, с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид. Суши се над безводен натриев сулфат, разтворителят се отстранява под вакуум за да се получат 53.65 г суров продукт (9). Суровият продукт (9) се пречиства чрез колонна хроматография (елуент хексан : етилацетат = 19:1) за да се получат 34.87 г (чист) (МТ 338.44, 103.0 ммола) и 11.05 г (суров) дисулфид (9) с 41 % добив. Т.т. 152 - 160^0 С.

ИЧ (KBr) ν_{max} см$^{-1}$: 3090, 1682, 1578;

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.50 (1H, dd, J=8.5, 2 Hz, Ar-H), 7.69 (1H, J=2 Hz, Ar-H), 7.89 (1H, J=8.5, Hz, Ar-H).

Реферативен пример 3

Метод за получаване на ди-(3,4-диметоксифенил)дисулфид (11)



Към 100 г вератрол (10) се прибавят 500 мл безводен метиленхлорид и се бърка при 0^0 С. Към този разтвор се прибавят 235 мл хлоросулфонова киселина в продължение на един час и се бърка при 50^0 С 30 минути. Полученият разтвор се прибавя на капки към 1.5 л метанол при 0^0 С за 40 минути и след това при стайна температура се прибавят 290 мл хлороводородна киселина и 570 г калаен хлорид и се бърка 2 часа. Полученият разтвор се концентрира под вакуум до половината

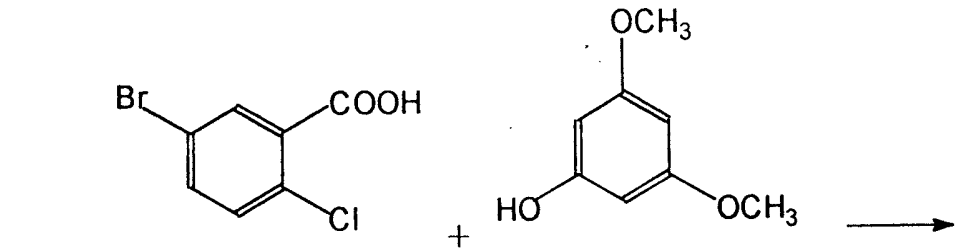
обем и полученият разтвор се екстрахира с толуен . Органичният слой се промива последователно с 12 % хлороводородна киселина, с вода и с наситен разтвор на натриев хлорид. Суши се с магнезиев сулфат и разтворителят се отдестилирва под вакуум. Остатъкът се разтваря в етилацетат, прибавят се 20 г куприоксид и се бърка при барботиране на въздух. Катализаторът се отфилтрува и филтратът се промива с етилацетат и се прекристализира от етилацетат - хексан за да се получи желаното съединение (11). Общ добив 21 %.

EM-MS: 338 (M^+), 169 (база).

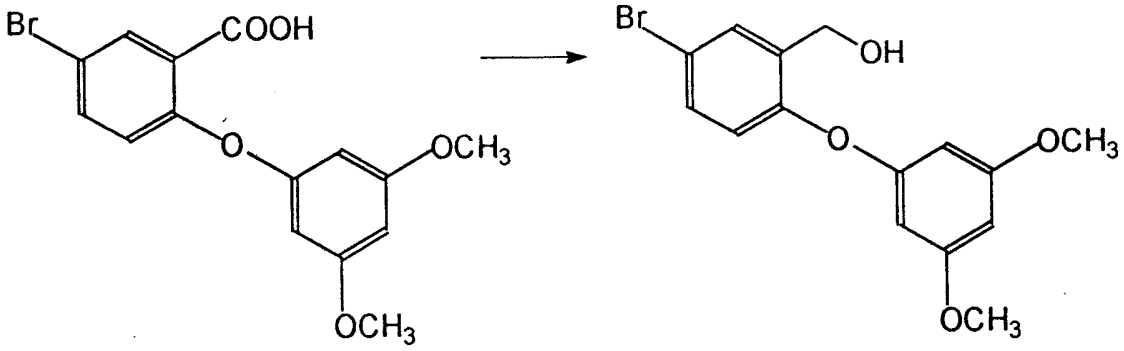
^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.83 (6H,s), 3.87 (6H, s), 6.79 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.01 (2H, d, J=2.1 Hz), 7.05 (2H, dd, J=2.1, 8.3 Hz).

Реферативен пример 4

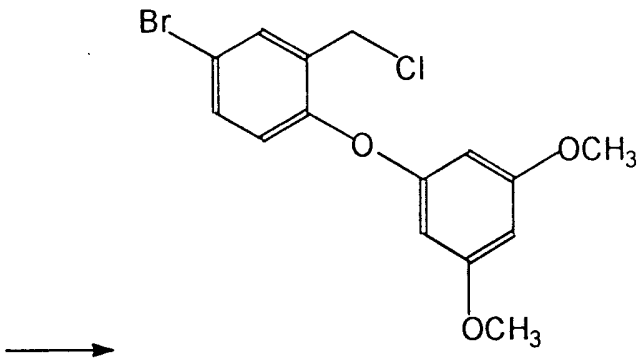
Метод за получаване на 8-бромо-10,11-дихидродибенз[b,f]оксепин-1,3-диол (21)



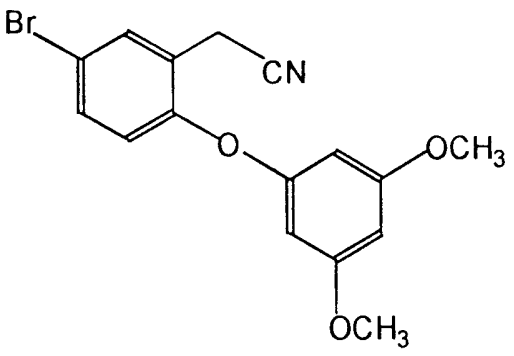
12 13



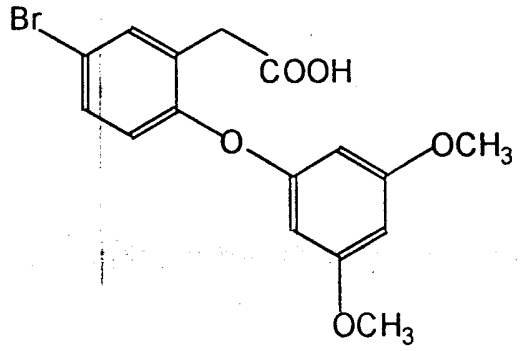
14 15



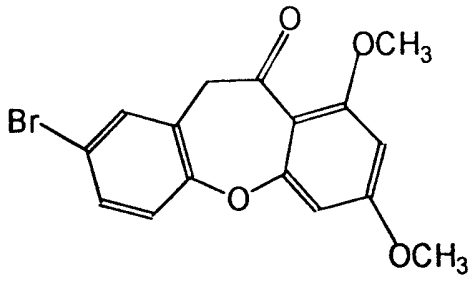
16



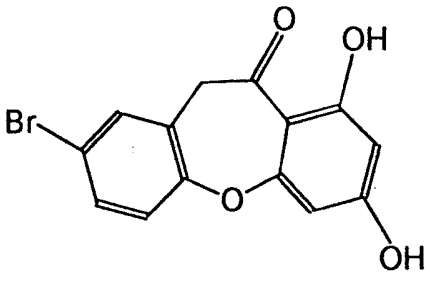
17



18

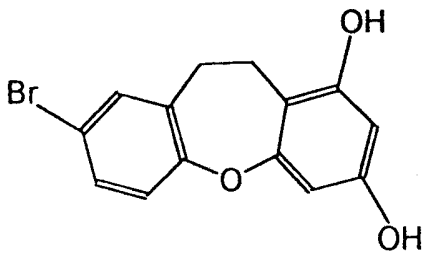


19



20

19



21

Синтез на карбоксилна киселина (14)

Към смес от 30.0 г (МТ 235.46, 127 ммола) 5-бромо-2-хлоробензоена киселина (12), 21.6 г (МТ 154.165, 140 ммола) 3,5-

диметоксифенол (13), 35.3 г (МТ 138.21, 325.6 ммола) калиев карбонат и 180 мл N-метил-2-пиролидон се прибавя бензен (100 мл) и получения разтвор се суши чрез Дин и Старк отделител (140 - 170^0 С) в продължение на три часа и след това към реакционната смес се прибавят 1.59 г (МТ 63.55, 25.0 ммола) мед (прахообразна) и 6.05 г (МТ 190.45, 25.0 ммола) меден (I) йодид и се бърка при 120^0 С 1.5 часа. Реакционната смес се оставя да се охлади и се прибавят ледена вода и етилацетат и към получения разтвор се прибавя концентрирана хлороводородна киселина до pH 2 и се филтрува. Органичният слой се отделя, промива се с вода и се изсолва чрез наситен воден разтвор на натриев хлорид. След като се суши с безводен магнезиев сулфат и концентриране, остатъкът се прекристализира от бензен за да се получат 25.47 г карбоксилна киселина (14). Матерната луга се пречиства чрез колонна хроматография (силикагел, водно съдържание 6 %; 250 г, етилацетат : хексан = 1:2) за да се получат 4.58 г кристали. Общ добив: 30.05 г (67 %) + 9.23 г от матерната луга (чистота 40 %). ТСХ; етилацетат : хексан = 1:2 или 1:1).

MS (EI): 354, 352, 269

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 3.76 (2H, s, CH_2), 3.77 (6H, s, CH_3x2), 6.22 (2H, d, J=2.5 Hz, Ar-H), 6.33 (1H, d, J=2.5 Hz, Ar-H), 6.85 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.57 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz, Ar-H), 8.26 (1H, d, J=2.2 Hz, Ar-H).

Синтез на алкохола (15)

Към разтвор на 21.5 г (МТ 353.168р 60.9 ммола) карбоксилна киселина (14) в 75 мл тетрахидрофуран се прибавя на части 2.65 г (МТ 37.83, 70.05 ммола) натриев борохидрид при стайна температура и след това се накапват 9.49 мл (МТ 141.93, d=1.154, 77.16 ммола) боров трифлуорид диетил етерат. Полученият разтвор се бърка при стайна температура един час. След това към реакционният разтвор бавно се прибавят 200 мл ледена вода. Полученият разтвор се екстрахира с етилацетат и екстрактите се промиват с наситен воден разтвор на натриев хлорид три пъти. След сушене върху безводен магнезиев сулфат,

разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се прекристализира от бензен-диизопорпил етер за да даде 19.04 г (98 %) от алкохола (15). (ТСХ: етилацетат : хексант . 1:4).

MS (EI): 340, 338, 291, 289.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 3.75 (6H, s, CH_3 x 2), 4.70 (2H, s, CH_2), 6.02 (2H, d, J=2.5 Hz, Ar-H), 6.07 (1H, d, J=2.5 Hz, Ar-H), 6.85 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.39 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz, Ar-H), 7.64 (1H, d, J=2.2 Hz, Ar-H).

Синтез на хлорида (16)

Алкохолът (15) се суши чрез азеотропно дестилиране с бензен 20.0г (МТ 339.185, 62.6 ммола). Към сухия алкохол се прибавят 40 мл бензен и 10 мл метиленхлорид в който има 5.63 мл (МТ 118.97, d=1.631, 76.7 ммола) тионилхлорид и 5.6 мл метиленхлорид при 0^0 С. Получената смес се бърка при същата температера 30 минути. След това реакционната смес се бърка при стайна температура една нощ. Към сместа се прибавя ледена вода и получения разтвор се екстрахира с етилацетат и екстракта се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене върху безводен магнезиев сулфат разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез силикагел колонна хроматография (елуент: етилацетат : хексан = 1:9) за да се получат 14.03 г (65 %) от хлорида (16). (ТСХ етилацетат : хексан = 1:4).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 3.75 (6H, s, CH_3 x 2), 4.49 (2H, s, CH_2), 6.16 (2H, d, J=2.5 Hz, Ar-H), 6.25 (1H, d, J=2.5 Hz, Ar-H), 6.78 (1H, d, J=8.7 Hz, Ar-H), 7.35 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz, Ar-H), 7.57 (1H, d, J=2.4 Hz, Ar-H).

Синтеза на нитрила (17)

В 30 мл диметилсулфоксид се разтварят 27.9 г (МТ 357.631, 78.0 ммола) от хлорида (16). Към този разтвор се прибавят 5.49 г (МТ 49.01, 112.0 ммола) натриев цианид и се бърка при 80^0 С един час. При охлаждане с ледена вода се прибавя вода към реакционния разтвор и след това се екстрахира с етилацетат три пъти. Екстрактът се промива с

вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид. Суши се над безводен магнезиев сулфат разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се прекристализира от метиленхлорид - хексан за да се получи 16.91 г (65 %) от нитрилното съединение (17). (ТСХ етилацетат : хексан = 1:4).

MS (EI):349, 347.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 3.70 (6H, s, CH_2), 3.74 (3H, s, CH_3), 3.75 (3H, s, CH_3), 6.11 (2H, d, J=2.5 Hz, Ar-H), 6.26 (1H, d, J=2.5 Hz, Ar-H), 6.81 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.40 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz, Ar-H), 7.62 (1H, d, J=2.2 Hz, Ar-H).

Синтез на фенилоцетна киселина (18)

Към 14.0 г (МТ 348.196, 40.0 ммола) нитрилно съединение (17) се прибавят 33.6 мл етанол и 33.6 мл 6 N воден разтвор на натриев хидроксид (8.06 г (МТ 40.00, 201.5 ммола), който е разтворен във вода) и се бърка при 110^0 С една нощ. Към реакционният разтвор се прибавя лед и разтворът се подкислява до pH 2 с конц. хлороводородна киселина. Реакционният разтвор се екстрахира с етилацетат и екстракътът се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене върху безводен магнезиев сулфат разтворителят се отстранява цялостно под вакуум и остатъкът се прекристализира от бензен - хексан за да се получи 13.33 г (90 %) фенилоцетна киселина (18). (ТСХ етилацетат : хексан = 1:2 или 1:1).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 3.70 (3H, s, CH_3), 3.90 (3H, s, CH_3), 3.95 (1H, s, CH_2), 6.26 (1H, d, J=2.5 Hz, Ar-H), 6.46 (1H, d, J=2.5 Hz, Ar-H), 7.08 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.33 (1H, dd, J=8.5, 2.3 Hz, Ar-H), 7.41 (1H, d, J=2.3 Hz, Ar-H), 12.91 (1H, s, OH).

Синтез на циклизирано съединение (19)

Към 11.75 г (МТ 367.195, 32.0 ммола) карбоксилна киселина (18) се прибавя 60 мл метансулфонова киселина за да се разтвори карбоксилната киселина (18). Полученият разтвор се бърка при 40^0 С три дни. Към реакционният разтвор се прибавя 300 мл ледена вода за да се

утаи циклизираното съединение. Утайката се отделя чрез филтруване, екстрахира се с етилацетат и се въздейства по обичайния метод за да се получи суровия продукт. Суровият продукт се прекристализира от хексан - метиленхлорид за да се получи 6.0 г (54 %) от циклизираното съединение (19). (ТСХ етилацетат : хексан = 1:2).

MS (EI): 349, 347, 269.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 3.84 (3H, s, CH_3), 3.90 (3H, s, CH_3), 3.95 (1H, s, CH_2), 6.26 (2H, d, J=2.5 Hz, Ar-H), 6.46 (1H, d, J=2.5 Hz, Ar-H), 7.08 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.33 (1H, dd, J=8.5, 2.3 Hz, Ar-H), 7.41 (1H, d, J=2.3 Hz, Ar-H), 12.91 (1H, s, OH).

Синтез на 2-бромо-7,9-дихидрокси-10,11-дихидродибенз[b,f]оксепин-10-он (20)

Към 395 мг (МТ 349.18, 1.13 ммола) диметоксилирано съединение (19) се прибавя 2.0 г пиридин хидрохлорид и се бърка при 195^0 С 1.5 часа при нагряване и след това бавно се прибавя ледена вода. Полученият разтвор се екстрахира с етилацетат и екстрактът се промива последователно с 1 N хлороводородна киселина, с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене с безводен магнезиев хлорид екстрактът се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент етилацетат : хексан = 1:2). Полученият така продукт се прекристализира от диизопропилов етер - хексан за да се получат 223 мг (61 %) от съединението от заглавието. (ТСХ етилацетат : хексан = 1:2). Т.т. 194 - 195^0 С.

MS (EI): 322, 320, 241.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): 4.03 (2H, s, CH_2), 5.88 (1H, s, OH), 6.17 (1H, d, J=2.5 Hz, Ar-H), 6.35 (1H, d, J=2.5 Hz, Ar-H), 7.10 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.36 (1H, dd, J=8.5, 2.3 Hz, Ar-H), 7.43 (1H, d, J=2.3 Hz, Ar-H), 12.91 (1H, s, OH).

Синтез на 8-бромо-10,11- дихидродибенз[b,f]оксепин-1,3-диол (21)

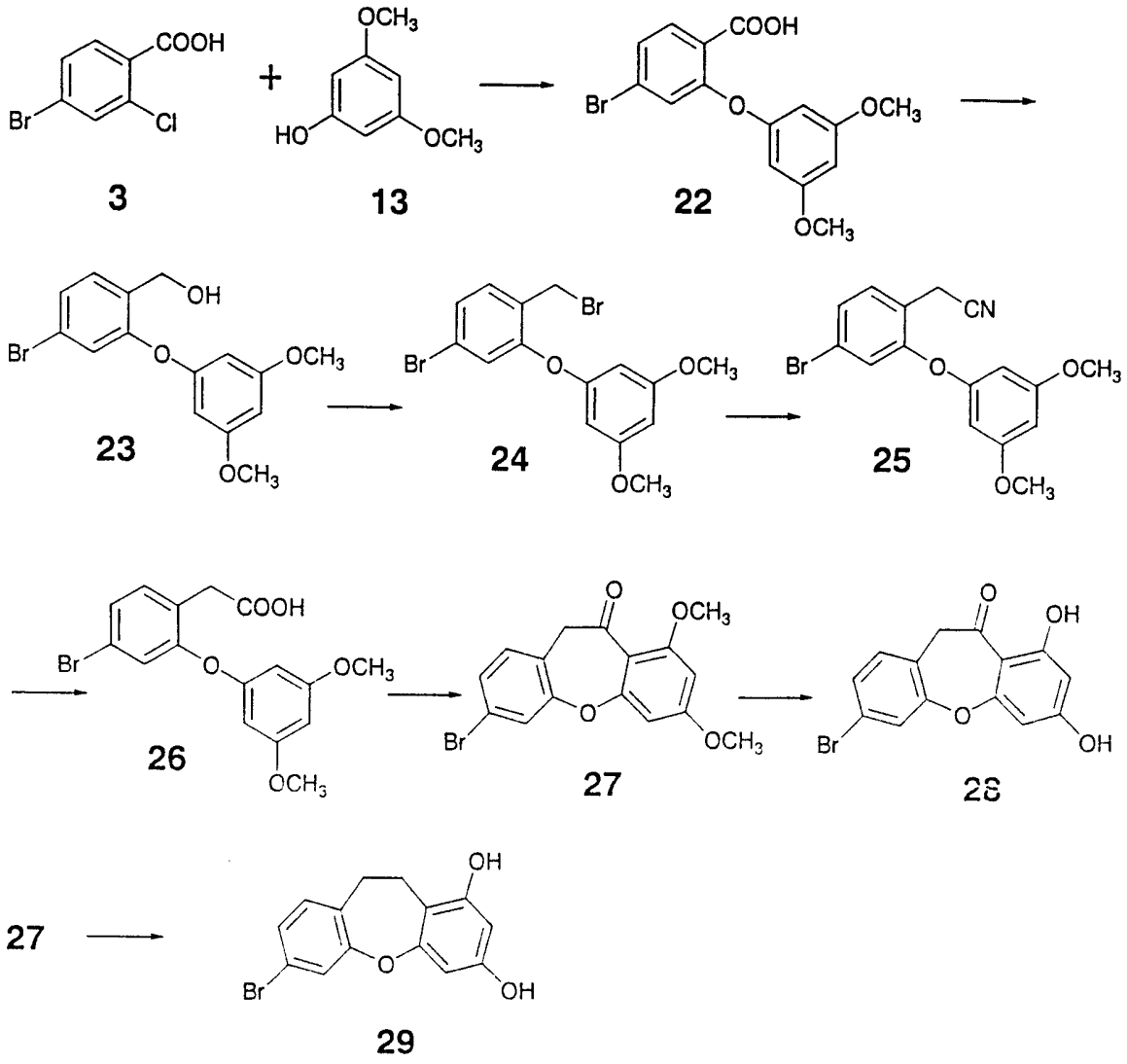
Към 2.00 г (МТ 321.126, 6.23 ммола) диметоксилирано съединение (19) се прибавят 50 мл метанол при бъркане. Получената суспензия се охлажда до 0^0 С. Към нея се прибавят 500 мг натриев борохидрид на няколко порции. Реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура и се бърка 1 час. Към реакционния разтвор се прибавя разредена хлороводородна киселина за прекъсване на реакцията. Метанолът се отдестилира под вакуум. Полученият разтвор се разделя с етилацетат. Органичният слой се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид, суши се над безводен магнезиев сулфат и разтворителят се отделстилирва под вакуум за да се получи маслообразно вещество. Към него се прибавят 10 г пиридин хидрохлорид и се бърка при 200^0 С два часа при нагряване. След приключване на реакцията, реакционният разтвор се разпределя между етилацетат и разредена хлороводородна киселина. Орагничният слой се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид, суши се над безводен магнезиев сулфат и разтворителят се отделстилирва под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан : етилацетат = 1:1). Полученото маслообразното вещество се разтваря в 20 мл етилацетат. Към получения разтвор се прибавят 100 мг паладиев (IV) оксид за да се предизвика каталитично редуциране при стайна температура в продължение на три дни. След приключване на реакцията разтворът се отфилтрува и концентрира и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан : етилацетат = 2:1). Така полученият продукт се прекристализира от хлороформ - хексан за да се получи съединението от заглавието (901.0 мг, 52.2 %) като оранжеви плочки. Т.т. 173.8 - 175.8^0 С.

ЯМР (DMSO-d_6): 2.74 (2H, t, J=6.3 Hz, CH_2), 2.99 (2H, t, J=6.3 Hz, CH_2), 6.05 (1H, d, J=2.3 Hz, Ar-H), 6.10 (1H, d, J=2.3 Hz, Ar-H), 7.04 (1H, d,

J=8.5 Hz, Ar-H), 7.32 (1H, dd, J=8.5, 5.3 Hz, Ar-H), 7.42 (1H, d, J=2.5 Hz, Ar-H), 9.19 (1H, s, Ph-OH), 9.39 (1H, s, Ph-OH).

Реферативен пример 5

Метод за получаване на 7-бромо-10,11-дихидродибенз[b,f]оксепин-1,3-диол (29)



Синтез на 4-бромо-2-(3,5-диметоксифенокси)бензоена киселина (22)

Към смес от 88.3 т (МТ 235.46, 375 ммола) 4-бромо-2-хлоробензоена киселина (3), 57.8 г (МТ 154.165, 375 ммола) 3,5-диметоксифенол (13), 93.2 г (МТ 138.21, 670 ммола) калиев карбонат и 400 мл N-метил-2-пиролидон се прибавя бензен (200 мл) и полученият разтвор

се суши с помощта на Дин и Старк воден отделител (140 - 170^0 С) в продължение на три часа. След това се прибавя 6.0 г (МТ 63.55, 93.7 ммола) прахообразна мед и 17.8 г (МТ 190.45, 93.7 ммола) меден (I) йодид и се бърка при 120^0 С 30 минути. Реакционната смес се оставя да се охлади и се прибавят ледена вода и етилацетат, полученият разтвор се подкислява до pH 2 с концентрирана хлороводородна киселина и се филтрува. Органичният слой се отделя и се промива с вода, изсолва се с наситен воден разтвор на натриев хлорид. Полученият разтвор се суши над безводен магнезиев сулфат и се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: етилацетат - хексан = 1:3) и се прекристализира от етилацетат - хексан за да се получи желания продукт (20) 75.4 г (57 %). (ТСХ етилацетат : хексан = 1:2 или 1:1). Т.т. 112 - 117^0 С.

UV (EtOH)$\lambda_{max}(\varepsilon)$: 292 (2000) нм

ИЧ (KBr) ν_{max} см$^{-1}$: 3411, 1699, 1605;

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.75 (2H, s, CH_2), 3.77 (6H, s, CH_3x 2), 6.23 (1H, d, J=2.1 Hz, Ar-H), 6.34 (1H, d, J=2.1 Hz, Ar-H), 7.09 (2H, m, Ar-H), 7.32 (1H, m, Ar-H), 7.98 (1H. m. Ar-H).

MS(EI) m/z: 354, 352, 309, 307.

Синтез на 4-бромо-2-(3,5-диметоксифенокси)бензилов алкохол (23)

Към разтвор на 75.4 г (МТ 353.168, 213 ммола) 4-бромо-2-(3,5-диметоксифенокси)бензоена киселина (22) в 300 мл тетрахидрофуран се прибавят 8.9 г (МТ 37.83, 235 ммола) натриев борохидрид на порции при стайна температура и след това на капки 31 мл (МТ 141.93, d=1.154, 252 ммола) боров трифлуорид диетилетерат. Полученият разтвор се бърка при стайна температура един час. Към този реакционен разтвор се прибавят бавно 200 мл ледена вода. Полученият разтвор се екстрахира с етилацетат и екстрактът се промива три пъти с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене над безводен магнезиев сулфат, разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се прекристализира

от бензен - диизопропилов етер за да се получат 46.6 г (64 %) от алкохола (23). (ТСХ етилацетат : хексан = 1:4).

MS(EI) m/z: 340, 338.

Синтез на 4-бромо-2-(3,5-диметоксифенокси)бензил бромид (24)

В атмосфера на аргон се прибавя 4.7 мл (МТ 270.70, d=2.850, 49.5 ммола) фосфорен трибромид към разтвор на 46 г (МТ 339.19, 135 ммола) алкохол (23) в 100 мл метиленхлорид при 0^0 С и се бърка 30 минути при стайна температура. Към реакционната смес се прибавя ледена вода и получения разтвор се бърка при стайна температура още 30 минути. Разтворът се екстрахира с етилацетат и екстрактът се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид. Екстрактът се суши над безводен магнезиев сулфат и се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: етилацетат - хексан = 1: 5) за да се получат 44.6 г (84 %) от бромида (24). (ТСХ етилацетат : хексан = 1:4).

Синтез на 4-бромо -2-(3,5-диметоксифенокси)бензил нитрил (25)

В 50 мл диметилсулфоксид се разтварят 44.6 г (МТ 357.631, 111 ммола) бромид (24). Към този разтвор се прибавят 8.15 г (МТ 49.01, 166 ммола) натриев цианид и се бърка при 80^0 С един час. При охлаждане с ледена вода към реакционният разтвор се прибавя вода и след това се екстрахира с етилацетат три пъти. Екстрактът се промива с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене над безводен магнезиев сулфат разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: етилацетат - хексан = 1: 4) за да се получат 34.5 г (89 %) от нитрила (25). (ТСХ етилацетат : хексан = 1:4).

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.70 (2H, s, CH_2), 3.77 (6H, s, CH_3x 2), 6.14 (1H, d, J=2.1 Hz, Ar-H), 6.28 (1H, d, J=2.1 Hz, Ar-H), 7.02 (1H, m, Ar-H), 7.15 (1H, m, Ar-H), 7.21 (1H. m. Ar-H).

MS(EI) m/z: 349, 347, 269.

Синтез на 4-бромо-2-(3,5-диметоксифенокси)фенилоцетна киселина (26)

Към 34.5 г (МТ 348.196, 99.1 ммола) нитрилно съединение (25) се прибавят 83 мл етанол и 83 мл (19.9 г (МТ 40.00, 497 ммола) натриев хидроксид като 6 N натриев хидроксиден воден разтвор и се бърка при 110^0 С една нощ. Към реакционният разтвор се прибавя лед и получения разтвор се подкислява до pH 2 с концентрирана хлороводородна киселина. Така получения реакционен разтвор се екстрахира с етилацетат и екстрактът се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене с безводен магнезиев сулфат, разтворителят се отстранява напълно и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: етилацетат - хексан = 2:3) и се прекристализира от етилацетат - хексан за да се получат 27.3 г (75 %) от карбоксилната киселина (26). (ТСХ етилацетат : хексан = 1:2 или 1:1). Т.т. 121.9 - 123.6^0 С.

UV (EtOH)$\lambda_{max}(\varepsilon)$: 272 (2200) нм

ИЧ (KBr) ν_{max} $см^{-1}$: 2954, 1705, 1606, 1576.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.60 (2H, s, CH_2), 3.60 (6H, s, CH_3x 2), 6.13 (1H, d, J=2.1 Hz, Ar-H), 6.25 (1H, d, J=2.1 Hz, Ar-H), 7.02 (1H, m, Ar-H), 7.15 (1H, m, Ar-H), 7.21 (1H. m. Ar-H).

MS(EI) m/z: 368, 366.

Синтез на 3-бромо-7,9-диметокси-10,11-дихидродибенз[b,f]оксепин-10-он (27)

Към 27.3 г (МТ 367.195, 74.3 ммола) карбоксилна киселина (26) се прибавят 140 мл метансулфонова киселина за да се разтвори карбоксилната киселина (26). Разтворът се бърка при 40^0 С три дни. Към получения реакционен разтвор се прибавят 300 мл ледена вода за да се получи кристална утайка. Тя се отделя чрез филтруване и се екстрахира с етилацетат. Обработва се по обичайния начин за да даде суров продукт. Суровият продукт се пречиства чрез колонна хроматография

върху силикагел (елуент: етилацетат - хексан = 1:2) и се прекристализира от етилацетат - хексан за да се получат 17.1 г (66 %) циклизирано съединение (27). (ТСХ етилацетат : хексан = 1:2). Т.т. 95 - 103^0 С.

UV (EtOH)$\lambda_{max}(\varepsilon)$: 272 (2800) нм

ИЧ (KBr) ν_{max} см$^{-1}$: 2977, 1679, 1604.

^{1}Н ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.84 (3H, s, CH_3), 3.88 (3H, s, CH_3), 3.95 (2H, s, CH_2), 6.27 (1H, d, J=2.1 Hz, Ar-H), 6.47 (1H, d, J=2.1 Hz, Ar-H), 7.15 (1H, m, Ar-H), 7.30 (1H, m, Ar-H), 7.40 (1H. m. Ar-H).

MS(EI) m/z: 350, 348.

Синтез на 3-бромо-7,9-диметокси-10,11-дихидродибенз[b,f]оксепин-10-он (28)

Към 395 мг (МТ 349.18, 15.75 ммола)диметоксилирано съединение (27) се прибавят 2.0 г пиридин хидрохлорид и се бърка при 195^{0}С 1.5 часа. След това се прибавя бавно ледена вода. Полученият разтвор се екстрахира с етилацетат и екстрактът се промива последователно с 1N хлороводородна киселина, с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид. Суши се над безводен магнезиев сулфат и се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: етилацетат - хексан = 1:2). Така полученият продукт се прекристализира от диоксан и диоксан - хексан за да се получат 223 мг (61 %) от съединението от заглавието. (ТСХ етилацетат : хексан = 1:2). Т.т. 194 - 195^0 С.

^{1}Н ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.03 (2H, s, CH_2), 6.09 (1H, d, J=2.1 Hz, Ar-H), 6.39 (1H, d, J=2.1 Hz, Ar-H), 7.43 (2H, m, Ar-H), 7.64 (1H, m, Ar-H), 11.07 (1H, s, OH), 12.95 (1H, s, OH).

MS(EI) m/z: 322, 320.

Синтез на 7-бромо-10,11- дихидродибенз[b,f]оксепин-1,3-диол (29)

Към 5.5 г (МТ 349.18, 15.75 ммола) диметоксилирано съединение (27) се прибавят 80 мл метанол и се бърка. Получената суспензия се

охлажда до 0^0 С. Към нея се прибавят 890 мг натриев борохидрид разделен на няколко порции. Реакционият разтвор се оставя да се затопли до стайна температура и се бърка един час. Прибавя се разредена хлороводородна киселина за прекъсване на реакцията и метанолът се отдестилирва под вакуум. Към получения реакционен разтвор се прибавя етилацетат за да се получи разделяне на фазите. Органичната фаза се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид, суши се над безводен магнезиев сулфат и разтворителят се отдестилирва под вакуум за да се получи маслообразно вещество. Към него се прибавят 20 мл пиридин и 3.6 г тозилхлорид и се бърка при 90^0 С една нощ. Реакционният разтвор се разпределя между етилацетат и разредена хлороводородна киселина. Органичният слой се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид, суши се над безводен магнезиев сулфат и разтворителят се отдестилира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан - етилацетат = 5:1) (4.96 г, добив 95 %). Така полученото маслообразно вещество се разтваря в 50 мл етилацетат и се прибавя 150 мг паладиев (IV) оксид за да се предизвика каталитично редуциране при стайна температура за един ден. След приключване на реакцията разтворът се отфилтрува, концентрира се и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан - етилацетат = 10:1) (4.21 г, добив 84 %); т.т. 60.0 - 66.2^0 С). Към получените кристали 150 мг (МТ 335.20, 0.45 ммола) се прибавя 2 г пиридин хидрохлорид и разтворът се бърка при 200^0 С два часа. След приключване на реакцията разтворът се разпределя между етилацетат и разредена хлороводородна киселина. Органичният слой се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид, суши се над безводен магнезиев сулфат и разтворителят се отдестилирва под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан - етилацетат = 1:1). Полученият продукт се

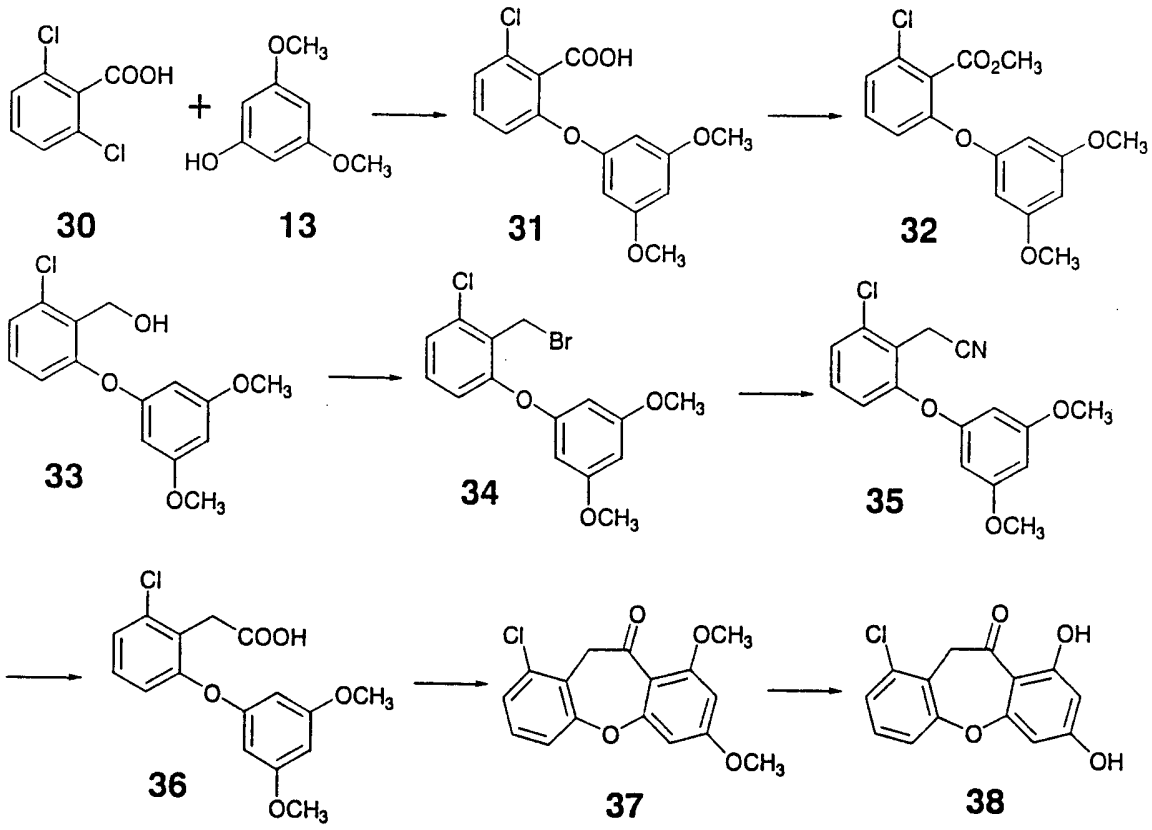
прекристализира от хлороформ - хексан за да се получат 80 мг (58 %) от съединението от заглавието като розовочервени плочки. Т.т. 177.5 - 179.5^{0}C.

ЯМР (90 Mz, DMSO-d_6) δ: 2.7 - 2.9 (2H, m, CH_2), 2.9 - 3.1 (2H, m, CH_2), 6.0 - 6.2 (2H, m, Ar-H), 7.1 - 7.4 (3H, m, Ar-H), 9.22 (1H, s, OH), 9.41 (1H, s, OH).

MS(EI) m/z: 308, 306, 227.

Реферативен пример 6

Метод за получаване на 1-хлоро-7,9-дихидрокси-10,11-дихидродибенз[b,f]оксепин-10-он (38)



Синтез на карбоксилна киселина (31)

Към смес от 9.32 г (МТ 191.01, 48.8 ммола) 2,6-дихлоробензоена киселина (30), 6.60 г (МТ 154,165), 4.29 ммола) 3,5-диметоксифенол (13), 9.32 г (МТ 138.21, 67.4 ммола) калиев карбонат и 56 мл N-метил-2-

пиролидон се прибавя бензен (40 мл). Полученият разтвор се суши на Дин и Старк воден отделител (140 - 170^0 С) и след това се прибавят 614 мг (МТ 63.55, 9.67 ммола) мед (на прах) и 2.30 мг (МТ 190.45, 12.1 ммола) меден (I) йодид и получения разтвор се бърка при 140^0 С един час. Реакционният разтвор се оставя да се охлади, прибавят се ледена вода и етилацетат и получения разтвор се подкислява до pH 2 с концентрирана хлороводородна киселина и се филтрува. Органичният слой се отделя, промива се с вода и се изсолва чрез наситен воден разтвор на натриев хлорид. Разтворът се суши над безводен магнезиев сулфат и се концентрира. Остатъкът (17 г) се пречиства чрез колонна хроматография (силикагел, водно съдържание 6 %; 340 г,елуент: етилацетат - хексан = 1:2) за да се получат 5.05 г (38 %) кристали (31).

Синтез на естерифицирано съединение (32)

Към смесен разтвор на 2.5 г (МТ 353.168, 8.10 ммола) карбоксилна киселина (31) в 10 мл дихлорометан и 10 мл метанол се прибавя етерен разтвор на диазометан до изчезване на жълтото оцветяване. Реакционният разтвор се концентрира и пречиства чрез колонна хроматография (силикагел; 90 г, етилацетат - хексан = 1:4) за да се получат 2.507 г (98 %) естерифицирано съединение (32). (ТСХ етилацетат : хексан = 1:4).

Синтез на алкохола (33)

Към смес от 250 мг (МТ 37.83, 6.60 ммола) литиево алуминиев хидрид и 10 мл диетилов етер се прибавя разтвор на 2.51 г (МТ 322.744, 7.76 ммола) естерифицирано съединение (32) в етер (5 + 2 мл) на части при 0^0 С и бъркане. След като се бърка при стайна температура три часа се прибавят 90 % метанолов разтвор и наситен воден разтвор на амониев хлорид. Органичният слой се отделя и промива три пъти с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене върху безводен магнезиев хлорид разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография (силикагел; 150 г, етилацетат -

хексан = 3:7) за да се получат 1.53 г (64 %) алкохол (33). (ТСХ етилацетат : хексан = 1:4).

Синтез на бромид (34)

Чрез ацеотропно дестилиране с бензен 2.24 г (МТ 308.761, 7.28 ммола) алкохол (33) се изсушават. Прибавят се 5 мл метиленхлорид към който има прибавени 0.254 мл (МТ 270.70, d=2.85, 2.67 ммола) фосфорен трибромид и още 5.6 мл метиленхлорид при 0^0 С и се бърка при стайна температура 2 часа. Към реакционната смес се прибавя ледена вода и полученият разтвор се екстрахира с етилацетат. Екстрактът се промива с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене над безводен магнезиев сулфат, разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: етилацетат - хексан = 1:4) за да се получат 2.58 г (99 %) бромид (34) като кристали. (ТСХ етилацетат : хексан = 1:4).

Синтез на нитрилното съединение (35)

В 5 мл диметилсулфоксид се разтварят 2.58 г (МТ 357.631, 7.21 ммола) бромид (34). Към този разтвор се прибавят 530 мг (МТ 49.01, 10.82 ммола) натриев цианид и се бърка при 80^0 С 30 минути. При охлаждане с ледена вода към реакционният разтвор се прибавя вода и получения разтвор се екстрахира с етилацетат трикратно. Екстрактите се промиват с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене върху безводен магнезиев сулфат, разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: етилацетат - хексан = 1:4) за да се получат 1.95 г (89 %) нитрил (35). (ТСХ етилацетат : хексан = 1:4).

Синтез на фенилоцетна киселина (36)

Към 1.93 г (МТ 303.745, 6.35 ммола) нитрилно съединение (35) се прибавят 4.56 мл етанол и 4.56 мл (1.13 г (МТ 40.00, 28.3 ммола) натриев хидроксид като 6 N разтвор и се бърка при 110^0 С една нощ. Към реакционният разтвор се прибавя лед и разтворът се подкислява до pH 2

с концентрирана хлороводородна киселина. Така полученият разтвор се екстрахира с етилацетат и екстракта се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене върху безводен магнезиев сулфат, разтворителят се отделя цялостно под вакуум и остатъкът изкристализира от бензен - хексан за да даде 1.36 г (66 %) фенилоцетна киселина (36). (ТСХ етилацетат : хексан = 1:2 или 1:1).

Синтез на циклизирано съединение (37)

Към 1.30 г (МТ 332.74, 4.03 ммола) карбоксилна киселина (36) се прибавя 6 мл толуен за да се разтвори карбоксилната киселина (36) и след това полифосфорна киселина (10 мл фосфорна киселина и 7 г фосфорен пентоксид загряти до 150^0 С). Полученият разтвор се концентрира. Разтворът се бърка при 100^0 С 1.5 часа. Към получения реакционен разтвор се прибавя ледена вода и се екстрахира с етилацетат след което се обработва по обичайния начин за да се получи суров продукт. Този суров продукт се прекристализира от хексан - метиленхлорид за да даде 1.17 г (85 %) циклизирано съединение (37). (ТСХ етилацетат : хексан = 1:2).

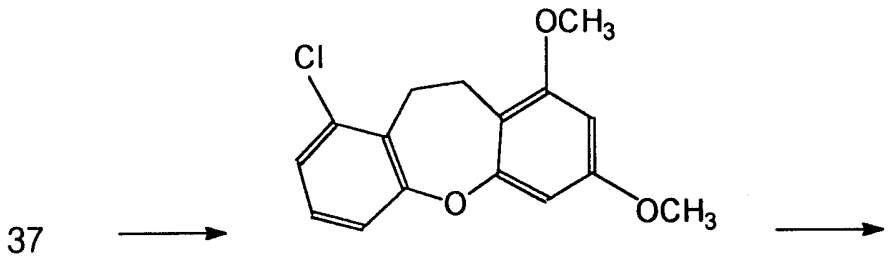
Синтез на 1-хлоро-7,9- дихидрокси-10,11-

дихидродибенз[b,f]оксепин-10-он (38)

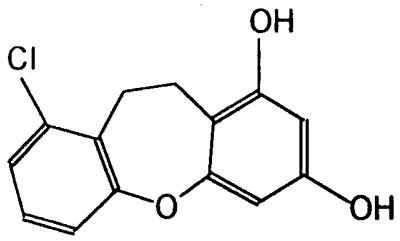
Към 150 мг (МТ 304.729, 0.492 ммола) диметоксилирано съединение (37) и 0.15 мл бензен се прибавят 2.0 г пиридин хидрохлорид и се бърка при 195^0 С 1.5 часа при нагряване и след това се прибавя бавно ледена вода. Полученият разтвор се екстрахира с етилацетат, екстрактите се промиват последователно с 1N хлороводородна киселина, с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене над безводен магнезиев сулфат, сухият екстракт се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: етилацетат - хексан = 1:2). Така полученият продукт се пречиства чрез прекристализиране от дихлорометан - хексан за да даде 104 мг (77 %) от съединението от заглавието. (ТСХ етилацетат : хексан = 1:2).

Реферативен пример 7

Метод за получаване на 9-хлоро-10,11-дихидродибенз[b,f]оксепин-1,3-диол (40)



39



40

Редуциране на кетона в пръстена B

В 20 мл етиленгликол се разтварят 475 мг (МТ 304.729, 1.56 ммола) от пръстен B-кетоновото съединение (37) и към него се прибавят 2.25 мл (МТ 50.06, d=1.032, 46.5 ммола) хидразин - монохидрат и 3.05 г (МТ 56.11, 54.3 ммола) калиев хидроксид. Бърка се при 70^0 C 4.5 часа. При повишаване на температурата до 140^0 C реакционният разтвор се бърка още 2 часа. При охлаждане с лед, реакционният разтвор се неутрализира чрез прибавяне на 4 N хлороводородна киселина. Реакционният разтвор след неутрализирането се екстрахира с етилацетат и екстрактът се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене с безводен натриев сулфат, разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан - етилацетат = 19:1) за да се получат 347 мг (МТ 290.746, 1.19 ммола, 76 %) от редуцираното съединение (39).

Премахване на защитата

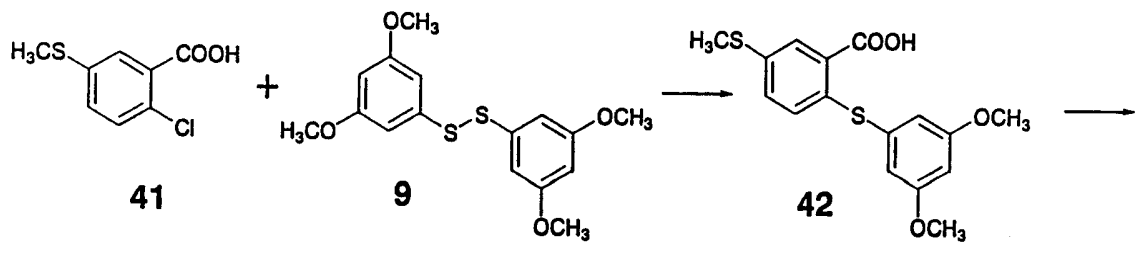
Към 347 мг (МТ 290.746, 1.19 ммола) диметокси съединение (39) се прибавят 3.5 г пиридин хидрохлорид и се бърка при 200^0 С два часа при нагряване след което се прибавя бавно ледена вода. Реакционният разтвор се екстрахира с етилацетат и екстрактът се промива последователно с 1N хлороводородна киселина, с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене върху безводен натриев сулфат екстрактът се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: етилацетат - хексан = 3:1) и след прекристализиране от хлороформ - хексан се получават 225 мг (МТ 262.692, 0.86 ммола, 72 %) от съединението от заглавието (40).

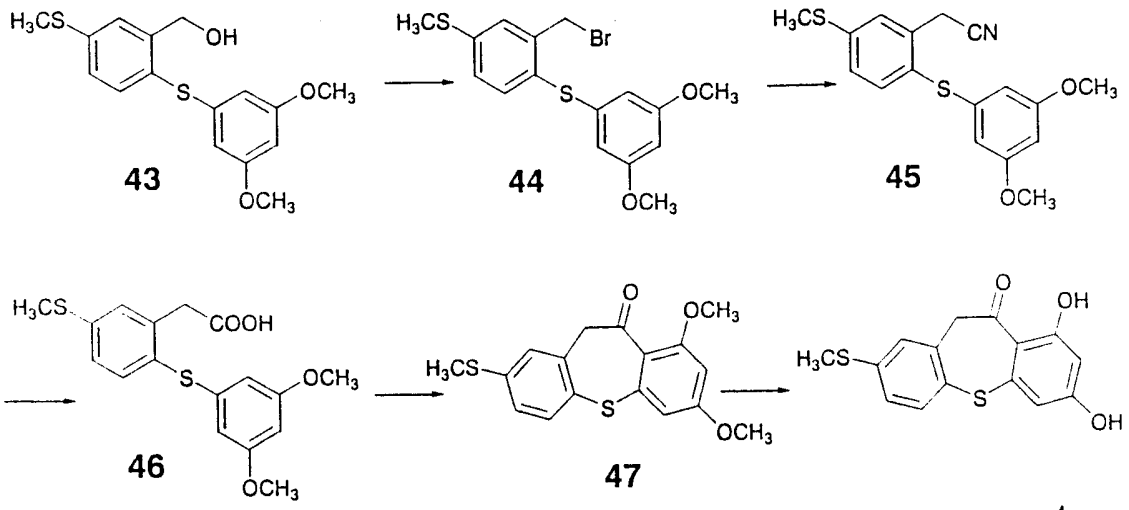
Примери

Изобретението ще се поясни по-подробно въз основа на примери, без те да го ограничават като могат да се правят промени без да се излиза от обхвата му. Елуирането при хроматографирането в пример 1 се провежда с оглед на тънкослойна хроматография (ТСХ), освен ако е казано друго. При ТСХ наблюдения се използва „$60F_{254}$" на Merck като ТСХ плака и като елуиращ разтворител, разтворител използван за елуиране в колонната хроатография. За детектиране се използва UV детектор. При колонната хроматография се използва „Silica Gel 60" (70 до 230 меша) на Merck или „Microshere Gel D75 - 60A" на Asahi Glass. Терминът „стайна температура" означава от около 10^0 С до около 35^0 С.

Пример 1

Получаване на 2-метилтио-7,9-дихидрокси-10,11-дихидродибенз[b,f]тиепин-10-он (съединение от пример 1)





пример 1

Синтез на карбоксилна киселина (42)

Към смес от 60.8 г (МТ 202.66, 0.30 ммола) 5-тиометил-2-хлоробензоена киселина (41), 21.0 г (МТ 338.448, 0.15 ммола) 3,5-диметокси дисулфид (9), 21.0 г (МТ 138.21, 0.15 ммола) калиев карбонат и 300 мл N-метил-2-пиролидон се прибавя бензен (100 мл х 3) и получената смес се подлага на азеотропно сушене чрез Дин и Старк воден отделител и се нагрява при 135^0 С. Към този реакционен разтвор се прибавят 9.53 г (МТ 63.55, 0.15 мола) мед (на прах) и 28.57 г (МТ 190.45, 0.15 мола) меден (I) йодид и се бърка при 135^0 С 5.5 часа. Реакционната смес се оставя да се охлади и след това се прибавят ледена вода и етилацетат. Полученият разтвор се подкислява до pH 2 с концентрирана хлороводорона киселина и се филтрува. Органичният слой се отделя и след това се промива с вода и се подлага на изсолване с наситен воден разтвор на натриев хлорид. Суши се над безводен магнезиев сулфат и се концентрира. Получената сурова карбоксилна киселина се прекристализира от 2-бутанон - изопропилов етер за да се получат 65.08 г карбоксилна киселина (42). Общ добив 65.08 г (65 %) + 11.03 г от матерната луга (чистота 40 %) (ТСХ етилацетат : хексан = 1:2 или 1:1).

MS(EI) : 336, 318, 303, 244.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2.48 (3H, s, CH_3), 3.78 (6H, s, CH_3x2), 6.50 (1H, d, J=2.2 Hz, Ar-H), 6.69 (1H, d, J=2.2 Hz, Ar-H), 6.91 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz, Ar-H), 7.97 (1H, d, J-2.2 Hz, Ar-H).

Синтез на алкохол (43)

Към разтвор на 50.45 г (МТ 336.432, 150 ммола) карбоксилна киселина (42) в 200 мл тетрахидрофуран се прибавят 6.24 г (МТ 37.83, 165.0 ммола) натриев борохидрид на малки части при стайна температура. След това се прибавят на капки 20.29 мл (МТ 141.93, d=1.154, 165 ммола) боров трифлуорид диетил етерат. Получената смес се бърка при стайна температура един час. Към разтвора бавно се прибавя ледена вода. Полученият разтвор се екстрахира с етилацетат и екстрактът се промива с наситен воден разтвор на натриев хлорид три пъти. Суши се над магнезиев сулфат, разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се прекристализира от диизопропилов етер за да се получат 46.23 г алкохол (43). Тези кристали се прекристализират отново от етилацетат - хексан за да се получат 43.61 г (77 %) продукт. (ТСХ етилацетат : хексан = 1:2).

MS(EI) : 322, 303, 289, 273.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2.51 (3H, s, CH_3), 3.71 (6H, s, CH_3x2), 4.74 (2H, d, J=6.3 Hz, CH_2), 6.26 (3H, s, Ar-H), 6.85 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz, Ar-H), 7.40 (1H, d, J= 2.2 Hz, Ar-H), 7.42 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H).

Синтез на бромид (44)

Към разтвор на 59.06 г (МТ 322.449, 175.5 ммола) алкохол (43) в метиленхлорид (127 мл) се прибавят 6.4 мл (МТ 118.97, d=1.631, 64.4 ммола) фосфорен трибромид при 0^0 С и бъркане в продължение на 30 минути. Реакционният разтвор се бърка при стайна температура още 15 минути. Към реакционната смес се прибавя ледена вода и получения разтвор се екстрахира с етилацетат. Екстрактът се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене над безводен магнезиев сулфат разтворителят се отстранява под вакуум.

Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: етилацетат - хексан = 1:5) и след прекристализиране от етилацетат - хексан се получават 57.74 г (82 %) от бромида (44).

MS(EI) : 386, 384.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2.50 (3H, s, CH_3), 3.73 (6H, s, CH_3x2), 4.64 (2H, s, CH_2), 6.28 (1H, d, J=2.2 Hz, Ar-H), 6.33 (2H, d, J=2.2 Hz, Ar-H), 7.12 (1H, dd, J=8.2, 2.4 Hz, Ar-H), 7.33 (1H, d, J= 8.2 Hz, Ar-H), 7.35 (1H, d, J=2.4 Hz, Ar-H).

Синтез на нитрилното съединение (45)

В 127 мл диметилсулфоксид се разтварят 57.74 г (МТ 385.346, 149.8 ммола) бромид (44). Към този разтвор се прибавят 11.02 г (МТ 49.01, 224.8 ммола) натриев цианид и се бърка при 80^0 С 45 минути. При охлаждане с ледена вода към реакционният разтвор се прибавя вода и полученият разтвор се екстрахира трикратно с етилацетат. Екстрактът се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене над безводен магнезиев сулфат, разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се прекристализира от етилацетат - хексан за да се получат 34.83 г (70 %) нитрилно съединение (45). (ТСХ етилацетат : хексан = 1:4).

MS(EI) : 331.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2.53 (3H, s, CH_3), 3.72 (6H, s, CH_3), 3.85 (3H, s, CH_3), 6.20 (2H, d, J=2.5 Hz, Ar-H), 6.27 (1H, d, J=2.5 Hz, Ar-H), 7.19 (1H, dd, J=8.5, 2.3 Hz, Ar-H), 7.44 (1H, d, J= 2.3 Hz, Ar-H), 7.45 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H).

Синтез на фенилоцетна киселина (46)

Към 30.07 г (МТ 331.46, 90.8 ммола) нитрилно съединение (45) се прибавят 75 мл етанол и 75 мл 6 N воден разтвор на натриев хидроксид (18.06 г (МТ 40.00, 450 ммола)) и се бърка при 110^0 С една нощ. Към реакционния разтвор се прибавя лед и полученият разтвор се подкислява до pH 2 с концентрирана хлороводородна киселина. Така полученият

разтвор се екстрахира с етилацетат и екстрактът се промива с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене върху безводен магнезиев сулфат, разтворителят се отстранява напълно под вакуум и остатъкът изкристализира от бензен - хексан за да даде 28.86 г (91 %) фенилоцетна киселина (46). (ТСХ етилацетат : хексан = 1:2 или 1:1).

MS(EI) : 350, 273.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2.49 (3H, s, CH_3), 3.70 (6H, s, CH_3), 3.84 (1H, s, CH_2), 6.25 (3H, m, Ar-H), 7.15 (1H, dd, J=8.5, 2.3 Hz, Ar-H), 7.21 (1H, d, J=2.3 Hz, Ar-H),7.42 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 12.91 (1H, s, OH).

Синтез на циклизирано съединение (47)

Към 27.89 г (МТ 350.32.0 ммола) от карбоксилната киселина (46) се прибавят 140 мл метансулфонова киселина за да се разтвори карбоксилната киселина (46). Полученият разтвор се бърка при 40^0 С един ден. Към разтвора се прибавя ледена вода за да се утаи циклизираното съединение. То се отделя чрез филтруване и се екстрахира с етилацетат и се дообработва по обичайния начин за да се получи суровия продукт. Този суров продукт се прекристализира от хексан - метиленхлорид за да се получат 15.22 г (58 %) от циклизираното съединение (47). (ТСХ етилацетат : хексан = 1:2).

MS(EI) : 332, 347, 269.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2.49 (3H, s, CH_3), 3.81 (3H, s, CH_3), 3.85 (3H, s, CH_3), 4.19 (1H, s, CH_2), 6.36 (1H, d, J=2.5 Hz, Ar-H), 6.66 (1H, d, J=2.3 Hz, Ar-H), 7.04 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz, Ar-H), 7.22 (1H, d, J=2.2 Hz, Ar-H), 7.46 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H).

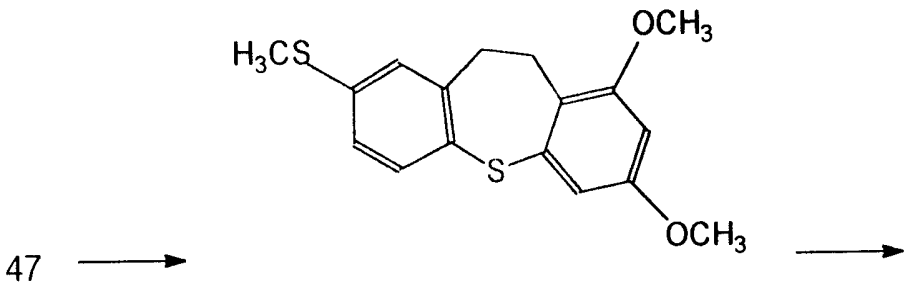
Синтез на 7-метилтио-7,9-дихидрокси-10,11-дихидродибенз[b,f]тиепин-10-он (съединение от пример 1)

Към 27.86 г (МТ 332.44, 1.13 ммола) диметокси съединение (47) се прибавя 120 г пиридин хидрохлорид и се бърка при 195^0 С 1.5 часа при нагряване. След това внимателно се прибавя ледена вода. Реакционният разтвор се екстрахира с етилацетат и екстрактът се промива

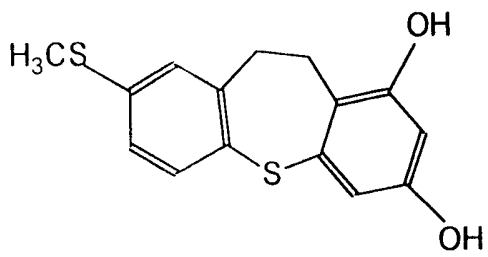
последователно с 1 N хлороводородна кисалина, с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене върху безводен магнезиев сулфат се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: етилацетат - хексан = 1:2) и след прекристализиране от изопропилов алкохол - 2-бутанон се получават 19.40 г (64 %) от съединението от заглавието.

Пример 2

Получаване на 8-метилтио-10,11- дихидродибенз[b,f]тиепин-1,3-диол (съединение от пример 2)



47 → 48



пример 2

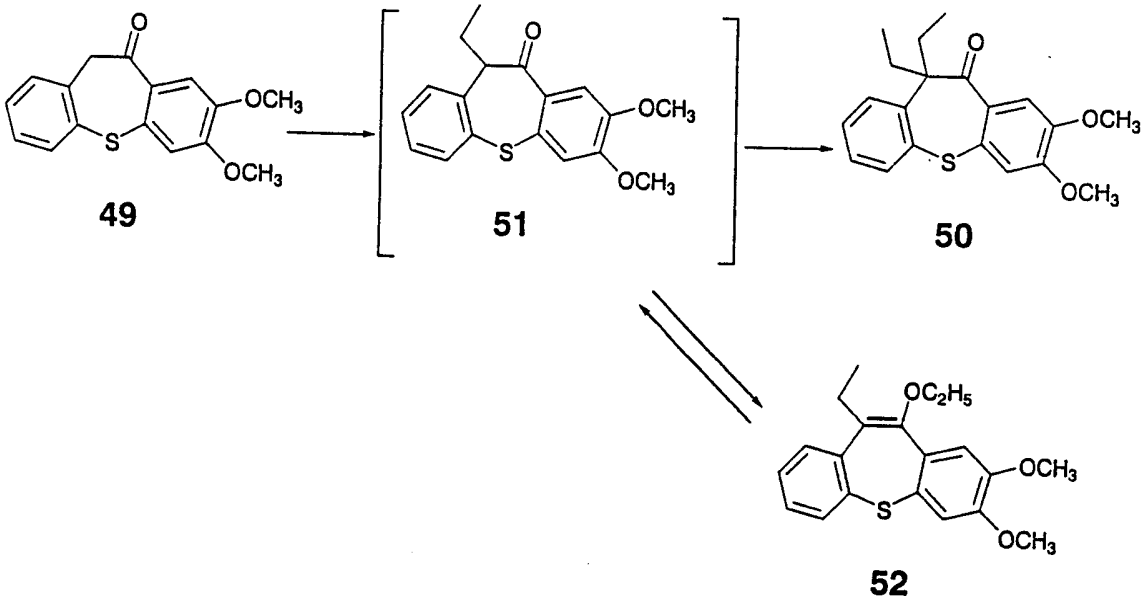
В 50 мл етиленгликол се разтварят 665 мг (МТ 332.43, 2.0 ммола) циклизирано съединение (47) и 2.9 мл (МТ 50.06, d=1.032, 60.0 ммола) хидразин монохидрат и се прибавят 4.04 г (МТ 56.11, 72.0 ммола) калиев хидроксид като се бърка 1.5 часа при 80^0 С. След като се повиши температурата до 140^0 С реакционният разтвор се бърка още 5 часа. При охлаждане с лед разтворът се неутрализира чрез прибавяне на 1 N хлороводородна киселина. Реакционният разтвор се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид. Суши се над безводен натриев сулфат и разтворителят се отстранява цялостно под вакуум за да се получи суровия продукт. Остатъкът се пречиства чрез

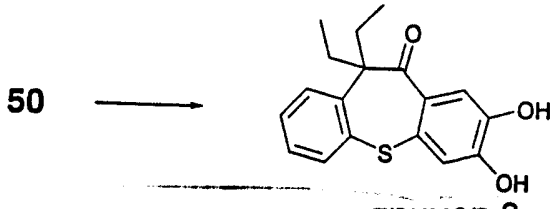
колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан - етилацетат= 19:1) за да се получат 238.5 мг (37.5 % от редуцираното съединение (48).

Към 238.5 мг (МТ 318.45, 0.75 ммола) от редуцираното съединение (48) се прибавят 3.0 г пиридин хидрохлорид и се бърка при 200^0 С при нагряване 6 часа. След това се прибавя бавно ледена вода и полученият разтвор се екстрахира с етилацетат. Ексрактът се промива последователно с 1 N хлороводородна киселина, с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След като се суши с безводен натриев сулфат, получения разтвор се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан - етилацетат= 19:1) и след това се прекристализира от хексан - етилацетат за да се получат 132.7 мг (61 %) от съединението от заглавието.

Пример 3

Получаване на 11-диетил-7,9-дихидрокси-10,11-дихидродибенз[b,f]тиепин-10-он (съединение от пример 3)





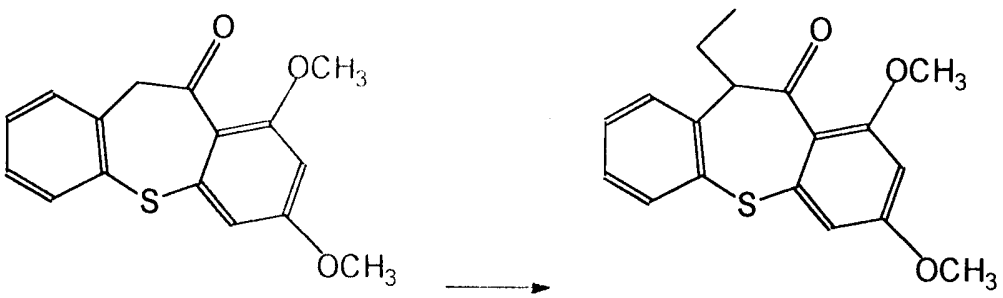
пример 3

Към суспензия на 1.92 г (60 % съдържание, МТ 24.00, 48.0 ммола) натриев хидрид и 50 мл тетрахидрофуран се прибавя на капки разтвор на 5.72 г (МТ 286.34, 20.0 ммола) от съединение (49), разтворено в 200 мл тетрахидрофуран. Получената суспензия се бърка при стайна температура 30 минути и след това се прибавят 3.84 мл (МТ 155.97, d=1.94, 48.0 ммола) етилйодид и се бърка при стайна температура още два дни. При охлаждане с лед се прибавя амониев хлорид и тетрахидрофуранът се отстранява цялостно под вакуум. Остатъкът се разпределя между етилацетат и вода, промива се с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене с безводен натриев сулфат, разтворителят се отстранява цялостно под вакуум за да се получат 9.234 г суров продукт. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан - етилацетат= 9:1 до 3:1) за да се получат 3.62 г смес от съединение (50) със съединение (51) и 2.62 г (МТ 342.45, 7.65 ммола, 38.2 %) от съединението (52). Страничният продукт на съединение (52) се подлага на киселинна обработка с етанол - концентрирана хлороводородна киселина за да се превърне в съединение (51). Със съединение (51) се повтаря гореописаната реакция за да се получи съединението (50).

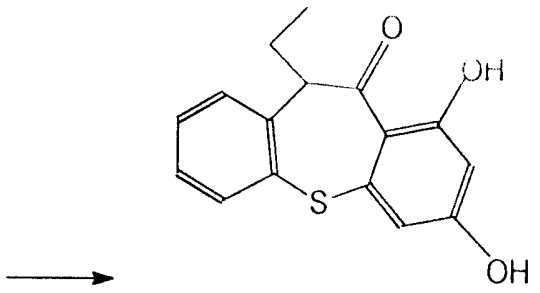
Суровият продукт (50) се събира и се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан - етилацетат= 9:1 до 5:1) за да се получат 3.73 г (МТ 342.45, 10.89 ммола, 54.5 %) от съединението (50). Реакция на деметилиране се провежда съгласно метода от пример 1 за да се получи съединението от заглавието.

Пример 4

Получаване на 11-етил-7,9-дихидрокси-10,11-дихидродибенз[b,f]тиепин-10-он (съединение от пример 4)



49 51



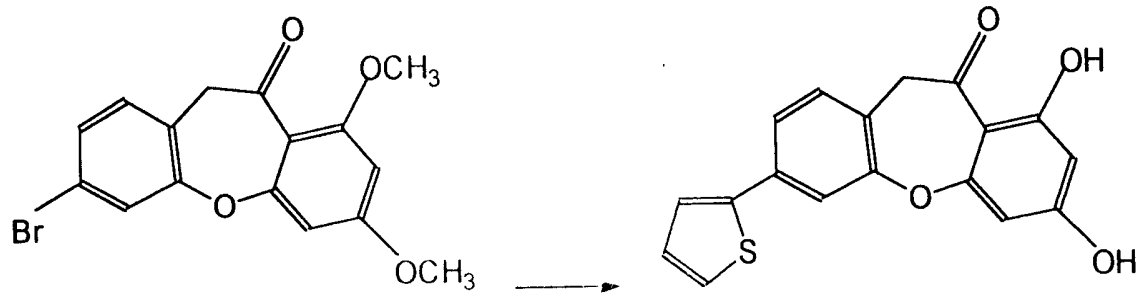
пример 4

Към суспензия от калиев трет.-бутоксид (12.3 г, 110 ммола) и 500 мл тетрахидрофуран се прибавя на капки разтвор на 30 г (МТ 286.34, 105 ммола) съединение (49) в 500 мл тетрахидрофуран при 0^0 С. Тази суспензия се бърка при стайна температура два часа и след това се охлажда до 0^0 С, прибавят се 16.8 мл (МТ 155.97, d=1.94, 210 ммола) етилйодид и се бърка при стайна температура 20 часа. При охлаждане с лед се прибавя хлороводородна киселина и тетрахидрофуранът се отстранява цялостно под вакуум. Остатъкът се разпределя между етилацетат и вода, органичният слой се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид. Суши се над безводен магнезиев сулфат и разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан - етилацетат= 4:1) и след това се прекристализира от метанол за да се получат 18.7 мг (57 %) от съединението (51). Деметилирането на съединение (51) се провежда съгласно метода от пример 1 за да се получат 14.8 г от съединението от заглавието.

Пример 5

Получаване на 3-(2-тиофен)-7,9-дихидрокси-10,11-

дихидродибенз[b,f]оксепин-10-он (съединение от пример 5)

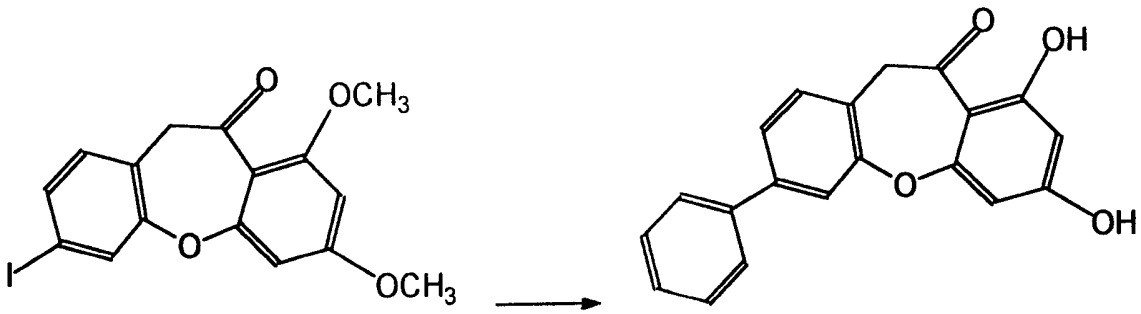


27 пример 5

Към 3-бромо-7,9-диметокси-10,11-дихидродибенз[b,f]оксепин-10-он (27) (500 мг, 1.4 ммола), 2-(трибутилстанил)тиофен (0.9 мл, 2.8 ммола) и тетракис(трифенилфосфин) паладий (82.5 мг, 0.07 ммола) се прибавят 5 мл хексаметилфосфорен триамид и се бърка при 100^0 С един час. След приключване на реакцията разтворът се разпределя между диетилов етер и вода и органичният слой се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид, суши се над безводен магнезиев сулфат и разтворителят се отдестилира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан - етилацетат= 1:1) за да се получат 538 мг (добив 89 %) 3-(2-тиофен)-7,9-диметокси-10,11-дихидродибенз[b,f]оксепин-10-он. Деметилирането се провежда съгласно метода от пример 1 за да се получи съединението от заглавието.

Пример 6

Получаване на 3-фенил-7,9-дихидрокси-10,11-дихидродибенз[b,f]оксепин-10-он (съединение от пример 6)

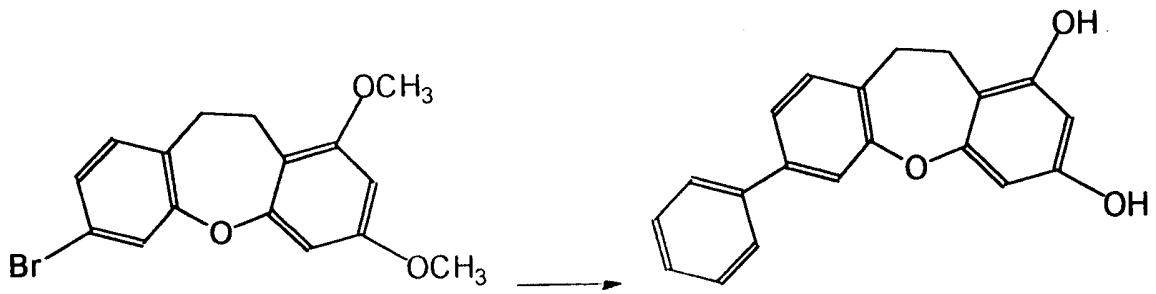


52 пример 6

Към 3-йодо-7,9-диметокси-10,11-дихидродибенз[b,f]оксепин-10-он (52) (403 мг, 1.0 ммола), фенилборна киселина (186 мг, 1.5 ммола), 2М воден разтвор на калиев карбонат (0.6 мл, 1.2 ммола) и тетракис(трифенилфосфин)парадий (118 мг, 0.10 ммола) се прибавят 5 мл толуен и се бърка при 125^0 С 19 часа. След приключване на реакцията разтворът се неутрализира с разредена хлороводородна киселина и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид, суши се над безводен магнезиев сулфат и разтворителят се отдестилирва под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан - етилацетат= 2:1) за да се получат 108 мг (добив 31 %) 3-фенил-7,9-диметокси-10,11-дихидродибенз[b,f]оксепин-10-он. Деметилирането се провежда съгласно метода от пример 1 за да се получи съединението от заглавието.

Пример 7

Получаване на 7-фенил-10,11-дихидродибенз[b,f]оксепин-1,3-диол (съединение от пример 7)



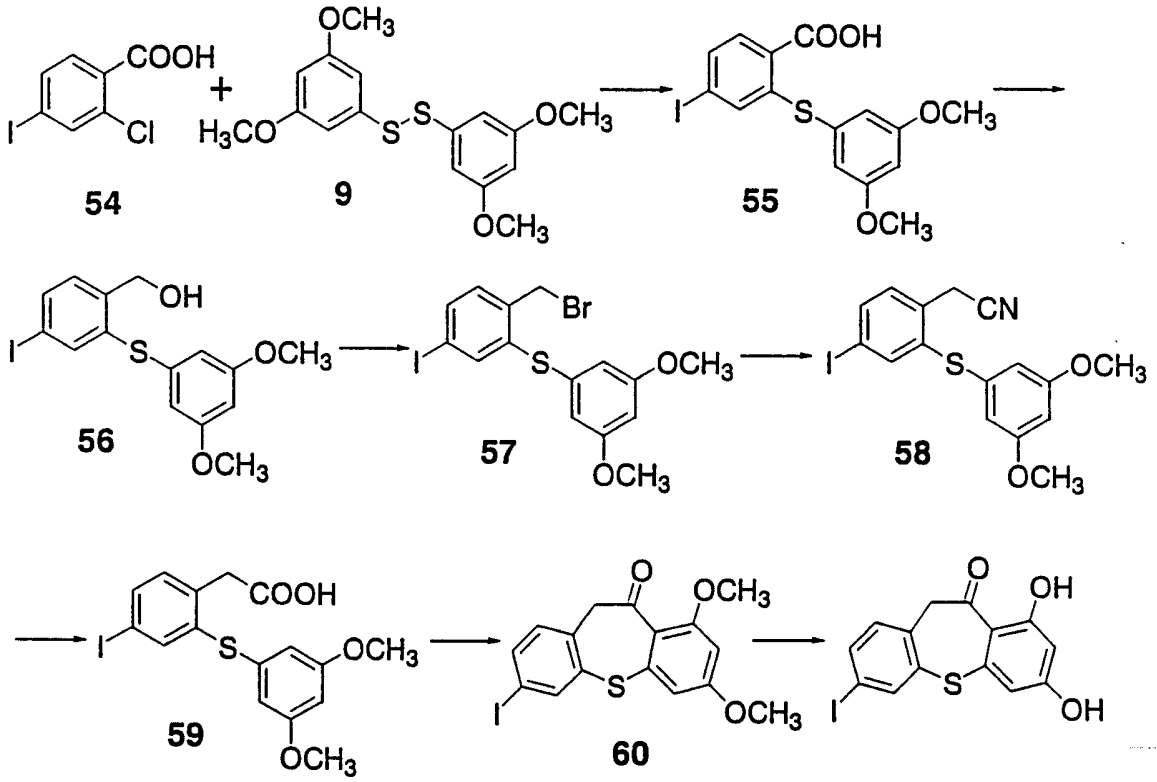
53 пример 7

Към 1,3-диметокси-7-бромо-10,11- дихидродибенз[b,f]оксепин (53) (970 мг, 2.9 ммола), получен при редуциране в 1--позиция на карбонилната група на предишното съединение (27), фенилборна киселина (380 мг, 3.1 ммола), калиев карбонат (1.98 мг, 14.3 ммола), паладиев ацетат (20 мг, 0.09 ммола) и тетра-н-бутиламониев бромид (920 мг, 2.9 ммола) се прибавят 5 мл вода и се бърка при 70^0 С един час. След приключване на реакцията реакционният разтвор се неутрализира с

разредена хлороводородна киселина и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид, суши се над безводен магнезиев сулфат и разтворителят се отдестилира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан - етилацетат= 10:1) за да се получи количествен добив от 1,3-диметокси-7-фенил-10,11-дихидродибенз[b,f]оксепин. Деметилирането се провежда съгласно метода от пример 1 за да се получи съединението от заглавието.

Пример 8

Получаване на 3-йодо-7,9-дихидрокси-10,11-дихидродибенз[b,f]тиепин-10-он (съединение от пример 8)



Синтез на карбоксилна киселина (55)

Смес от 14.1 г (МТ 282.46, 50.0 ммола) 2-хлоро-3-йодобензоена киселина (54), 8.46 г (МТ 338.44, 25.0 ммола) дисулфид (9), 1.58 г (МТ 190.45, 25.0 ммола) меден (I) йодид, 12.4 г (МТ 138.21, 90.0 ммола) калиев карбонат и 100 мл N-метил-2-пиролидон се бърка при 120^0 С 1.5 часа. Реакционният разтвор се оставя да се охлади и се подкислява до pH 2 с 4 N хлороводородна киселина. Полученият разтвор се екстрахира с етилацетат и органичният слой се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид, суши се над безводен магнезиев сулфат и разтворителят се отдестилира под вакуум. Получената сурова карбоксилна киселина се прекристализира от етилацетат за да се получат 4.21 г (МТ 416.23, 10.1 ммола) карбоксилна киселина (55). Филтратът след прекристализацията се оставя отново да изкристализира (от етилацетат) за да даде 3.45 г (МТ 416.23, 8.3 ммола) карбоксилна киселина (55). Добив 36.8 %.

Синтез на алкохола (56)

Към разтвор на 7.66 г (МТ 416.23, 18.4 ммола) карбоксилна киселина (55) в 20 мл тетрахидрофуран се прибавя 722 мг натриев борохидрид и след това на капки 2.74 мл боров трифлуорид диетил етерат. Получената смес се бърка при стайна температура 45 минути. Бавно се прибавя ледена вода и така получения разтвор се екстрахира с етилацетат. Екстрактът се промива с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене над безводен магнезиев сулфат, разтворителят се отстранява под вакуум. Полученият суров продукт се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан - етилацетат= 4:1) за да се получи количествен добив от алкохола (56) 7.59 г (МТ 402.25).

Синтез на бромидното съединение (57)

Към разтвор на 7.49 г (МТ 402.25) от суровия алкохол (56) в 20 мл метиленхлорид се прибавят 0.62 мл фосфорен трибромид при 0^0 С и се бърка при стайна температура 30 минути. Към този реакционен разтвор

се прибавя бавно ледена вода. Разтворът се бърка нови 30 минути при стайна температура, екстрахира се с метиленхлорид и екстрактът се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене с безводен магнезиев сулфат, разтворителят се отстранява под вакуум. Получава се суровия продукт. Той се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан - етилацетат= 4:1) за да се получат 5.14 т (МТ 465.14, 11.05 ммола) от бромида (57). Добив 61.4 % в два етапа.

Синтез на нитрилното съединение (58)

В 20 мл диметил сулфоксид се разтварят 5.00 г (МТ 465.14, 10.75 ммола) бромид (57). Към този разтвор се прибавят 630 мт натриев цианид и се бърка при 80^0 С един час. При охлаждане с лед към получения разтвор се прибавя вода и след това се екстрахира с етилацетат. Екстрактът се промива последователно с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене над безводен магнезиев сулфат, разтворителят се отстранява под вакуум. Получава се суровия продукт, който се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан - етилацетат= 3:1) за да се получат 2.30 г (МТ 411.26, 5.59 ммжло) нитрилно съединение (58) и 2.06 г (МТ 411.26) сурово нитрилно съединение (58).

Синтез на карбоксилна киселина (59)

Към 30 мл етанол се прибавят 2.27 г (МТ 411.26, 5.5 ммола) нитрилно съединение (58) и то се разтваря напълно при повишаване на температурата до 110^0 С. Към този разтвор се прибавят 2.35 мл 1N воден разтвор на натриев хидроксид. Полученият разтвор се бърка при 110^0 С още една нощ. Към разтворът се прибавя лед и полученият разтвор се неутрализира с 1N хлороводородна киселина. Екстрахира се с етилацетат и екстрактът се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене с безводен магнезиев сулфат,

разтворителят се отстранява под вакуум. Получават се 2.36 г (МТ 430.26) сурова карбоксилна киселина (59).

Синтез на циклизирано съединение (60)

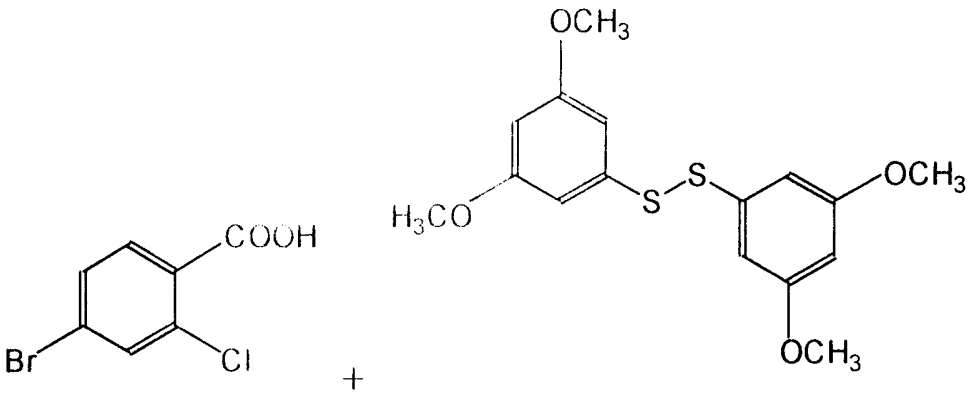
Към 4.40 г (МТ 430.26) сурова карбоксилна киселина (59) се прибавят 60 мл метансулфонова киселина за да се разтвори суровата карбоксилна киселина (59). Полученият разтвор се бърка при стайна температура една нощ. Към разтвора се прибавя вода при охлаждане с лед и се екстрахира с етидлацетат. Екстрактът се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене с безводен магнезиев сулфат, разтворителят се отстранява под вакуум. Получава се суров продукт, който се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан - етилацетат= 4:1). Така полученият продукт се прекристализира от хексан и метиленхлорид и от хексан и етилацетат за да се получи 1.82 г (МТ 412.24, 4.4 ммола) циклизирано съединение (60). Добив 41.1 % от трите етапа.

Синтез на 3-йодо-7,9-дихидрокси-10,11-дихидродибенз[b,f]тиепин-10-он (съединение от пример 8)

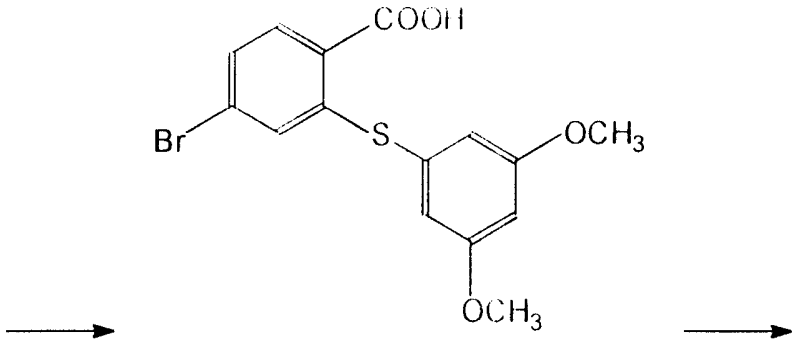
Към 412.2 мт (МТ 412.24, 1.0 ммола) се прибавя 2.0 г пиридин хидрохлорид и температурата се повишава на 200^0 С. Полученият разтвор се бърка при тази температура два часа и след това се прибавя бавно ледена вода. Реакционният разтвор се екстрахира с етилацетат, към който е прибавено малко количество тетрахидрофуран. Екстрактът се промива последователно с 1N хлороводородна киселина, с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене с безводен магнезиев сулфат, разтворителят се отстранява напълно под вакуум за да се получат 289.1 мг суров продукт. Този суров продукт се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан - етилацетат=9:1 до 4:1). Така полученият продукт се прекристализира от хлороформ за да даде 150.1 мг (МТ 384.19, 39.1 ммола) от съединението от заглавието. Добив 39.1 %.

Пример 9

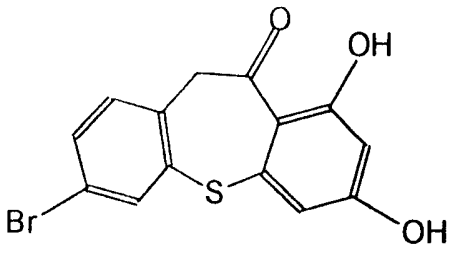
Получаване на 3-бромо-7,9-дихидрокси-10,11-дихидродибенз[b,f]тиепин-10-он (съединение от пример 9)



3 9



61



пример 9

Синтез на карбоксилна киселина (61)

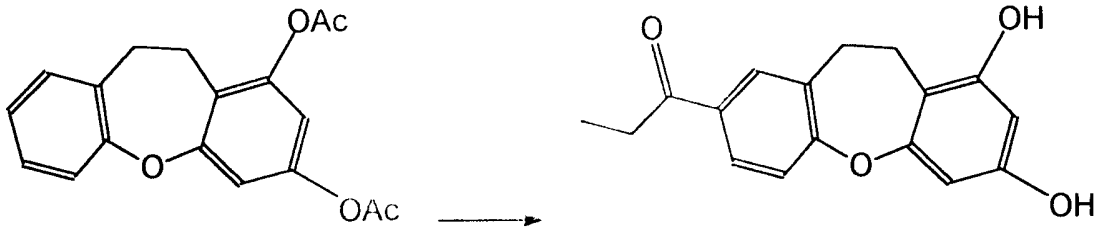
Смесен разтвор на 58.87 мг (МТ 235.47, 0.25 ммола) 3-бромо-2-хлоробензоена киселина (3), 42.31 мг (МТ 338.44, 0.10 ммола) дисулфид (80 %) (9), 7.94 мг (МТ 63.55, 0.155 ммола) мед (на прах), 23.81 мг (МТ 190.45, 0.125 ммола) меден (I) йодид, 41.46 мг (МТ 138.21, 0.30 ммола) калиев карбонат и 3 мл N-метил-2-пиролидон се бърка при 150^0 С 2.5

часа. Този реакционан разтвор се оставя да се охлади и се подкислява до pH 2 с 1 N хлороводородна киселина. Полученият разтвор се екстрахира с етилацетат и се промива последователно с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене върху безводен натриев сулфат, разтворителят се отстранява под вакуум за да се получи суровата карбоксилна киселина (61) (МТ 369.23). Добив 64.5 % чрез ВЕТХ.

По-нататъшните етапи след синтезата на карбоксилната киселина (61) се провеждат съгласно метода от пример 8 за да се получи съединението от заглавието.

Пример 10

Получаване на 8-пропионил-10,11-дихидродибенз[b,f]оксепин-1,3-диол (съединение от пример 10)



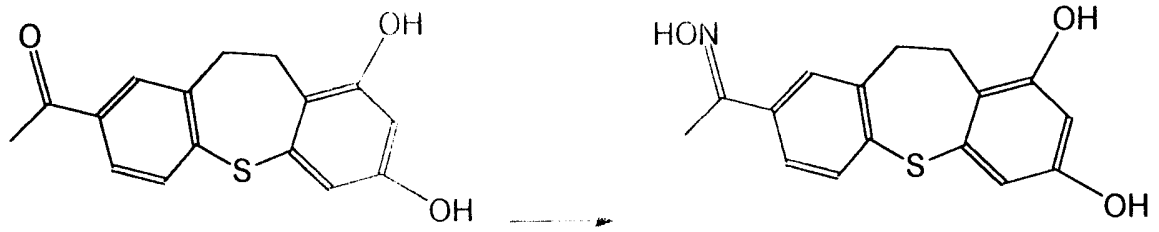
62 пример 10

Към суспензия на алуминиев хлорид (1 г, 7.5 ммола) в безводен метиленхлорид (3 мл) се прибавя пропионилхлорид (668 мкл, 7.7 ммола) и се бърка при стайна температура един час. Този разтвор се прибавя на капки към разтвор на 10,11- дихидродибенз[b,f]оксепин-1,3-диол диацетат (62) (300 мг, 0.96 ммола) в метиленхлорид (5 мл) при 0^0 С и се бърка при стайна температура един час. Към разтвора се прибавя на капки метанол (10 мл) при 0^0 С и 20 % воден разтвор на натриев хидроксид (3 мл) и се бърка при стайна температура 30 минути. След приключване на реакцията разтворът се излива в хлороводородна киселина - ледена вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се промива с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене върху безводен магнезиев сулфат, разтворителят се отстранява под вакуум.

Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан - етилацетат=2:1). Така полученият продукт се прекристализира от етилацетат и хексан за да даде 190 мг (добив 70 %) бежово оцветени иглички от съединението от заглавието.

Пример 11

Получаване на 8-(1-хидроксиаминоетил)-10,11-дихидродибенз[b,f]тиепин-1,3-диол (съединение от пример 11)

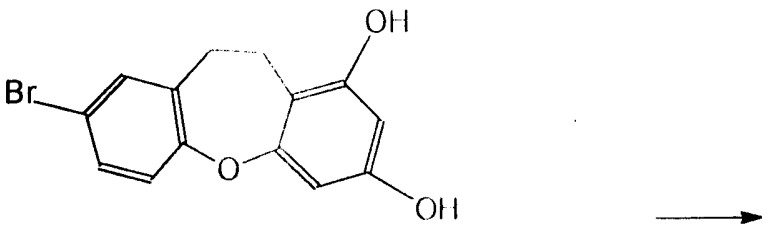


63 пример 11

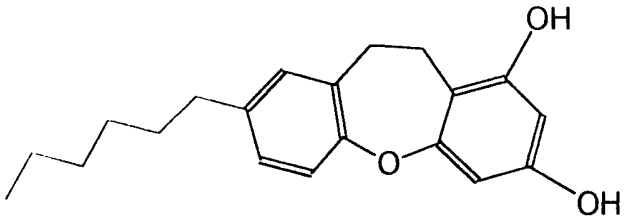
В етанол се разтваря 180 мг 8-ацетил-10,11-дихидродибенз[b,f]тиепин-1,3-диол (63) и към него се прибавя воден разтвор на 49 мг хидроксиламин хидрохлорид и 100 мг натриев ацетат, разтворен в 1 мл вода. Смесеният разтвор се бърка при 120^0 С 3 часа, концентрира се под вакуум и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се промива с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене върху безводен магнезиев сулфат, разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан - етилацетат=1:1). Така полученият продукт се прекристализира от хлороформ и хексан за да даде 120 мг (добив 63 %) бежово оцветено аморфно съединението от заглавието. Т.т. 215.4 до 217.5^0 С.

Пример 12

Получаване на 8-хексил-10,11- дихидродибенз[b,f]оксепин-1,3-диол (съединение от пример 12)



64



пример 12

В реакционен съд под налягане се поставят 200 мг 2-бромо-7,9-диметокси-10,11-дихидродибенз[b,f]оксепин-10-он (64), 32 мг паладиев комплекс, 34 мг трифенилфосфин, 11.8 мг меден йодид и 3 мл ацетонитрил (дехидратиран) и се бърка. Към този разтвор при стайна температура се прибавя разтвор на O,N-бис(триметилсилил)ацетамид (по-нататък означен като „BSA") и се бърка 5 минути за да се получи силилиране. След силилирането се прибавят 110 мкл 1-хексин и 250 мкл N,N-диизопропилетиламин и съдът се затваря и се бърка при 120^0 C при нагряване 17 часа. След приключване на реакцията, разтворът се разпределя между етилацетат и разредена хлороводородна киселина. Органичният слой се промива с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид, суши се над безводен магнезиев сулфат и разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан - етилацетат=3:1). Към така полученият маслообразен продукт се прибавя 5 мл етилацетат за да се разтвори маслото и 20 мг паладий върху въглен за да се получи хидриране в продължение на една нощ. След приключване на реакцията сместа се филтрува, концентрира се и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан - етилацетат=7:1). След прекристализиране от хлороформ - хексан се

получават 49.3 мг безцветни плочки от съединението от заглавието (добив 24.3 %).

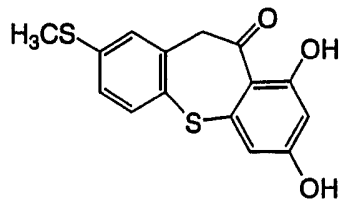
Различни съединения от настоящето изобретение се синтезират по същите методи на описаните в примерите по-горе. Структурите на общо 178 съединения, включително синтезираните в примерите 1 до 12 са показани по-долу. Тези съединения могат да се синтезират чрез комбиниране на (1) реакцията на Ullmann; (2)-1: реакция на Friedel-Crafts или (2)-2: фотореакция; (3) реакция за увеличаване на броя на въглеродните атоми; (4): реакция за превръщане на халогени в друга функционална група; (5): реакция за въвеждане на алкилова група или на алкилкарбонилна група; (6) реакция на конверсия в 10-та позиция; и (7) реакция на премахване на защитата съгласно същите методи от препаративните методи на референтивните примери и на другите примери и етапите за получаване на всяко съединение ще бъдат обяснени в таблица 1.

Данните и свойствата на тези съединения са дадени в таблици 2 до 18.

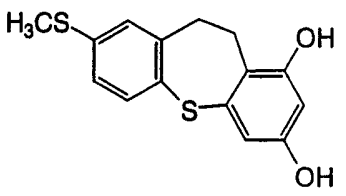
Таблица 1

примери NoNo	етапи на получаване
примери 13 до 23	(1)→(2) →1→(3) →(7)
примери 24 до 36	(1)→(2) →1→(3) →(6) →(7)
примери 37 до 46	(1)→(2) →1→(3) →(5) →(7)
примери 47 до 101	(1)→(2) →1→(3) →(4) →(7)
примери 102 до 127	(1)→(2) →1→(3) →(4) →(6)→(7)
примери 128 до 151	(1)→(2) →1→(3) →(5) →(6)→(7)
пример 4, пример 37, пример 152	(1)→(2) →2→(5) →(7)
примери 153 до 163, примери 168 до 179	(1)→(2) →1→(3) →(4) →(5)→(7)

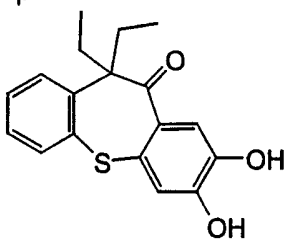
пример 1



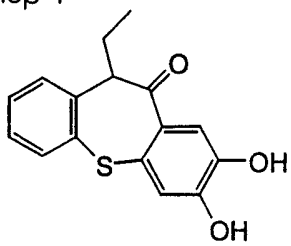
пример 2



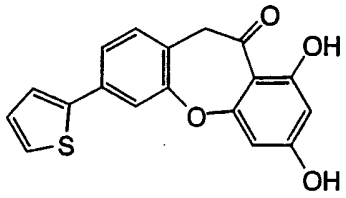
пример 3



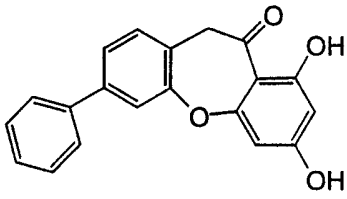
пример 4



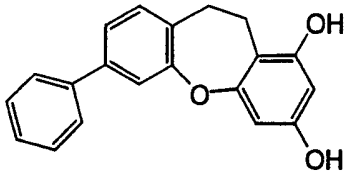
пример 5



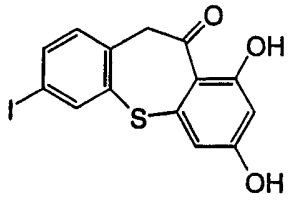
пример 6



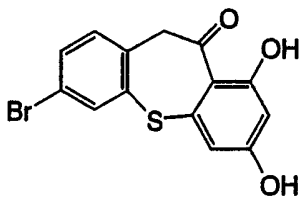
пример 7



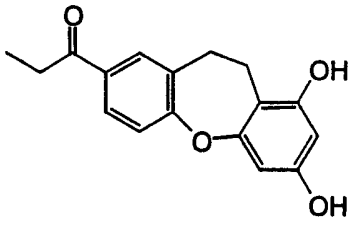
пример 8



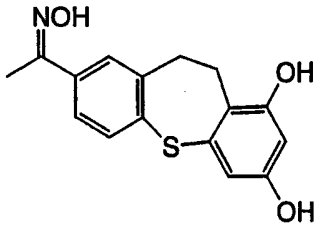
пример 9



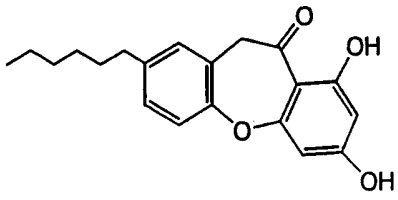
пример 10



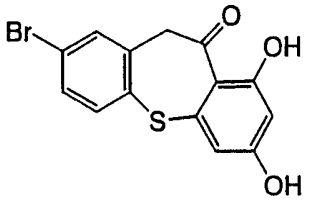
пример 11



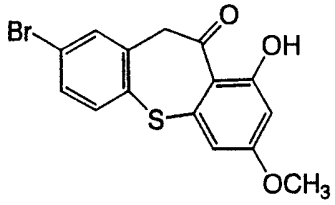
пример 12



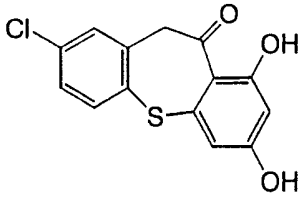
пример 13



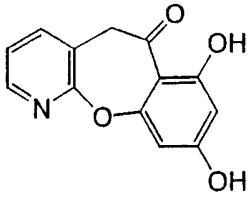
пример 14



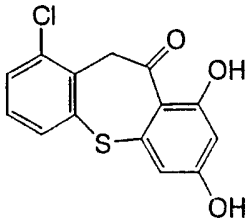
пример 15



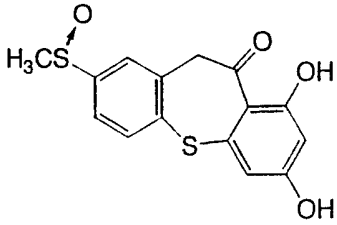
пример 16



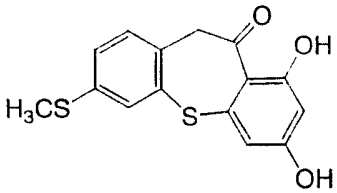
пример 17



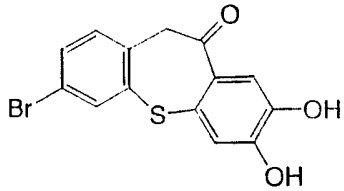
пример 18



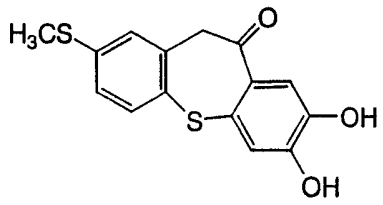
пример 19



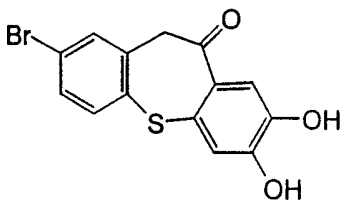
пример 20



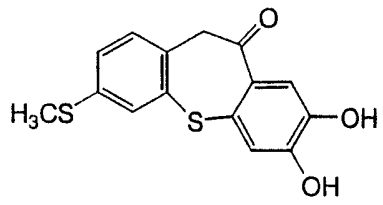
пример 21



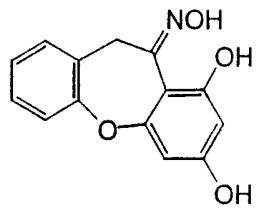
пример 22



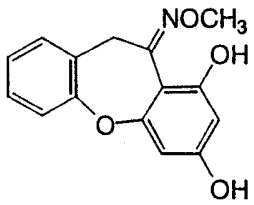
пример 23



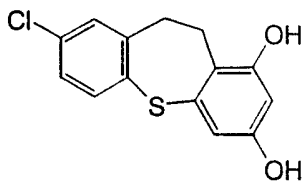
пример 24



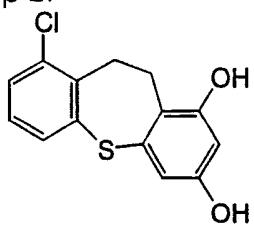
пример 25



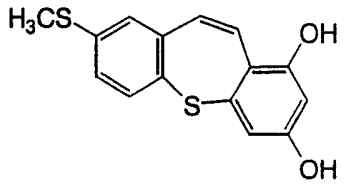
пример 26



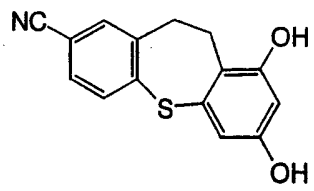
пример 27



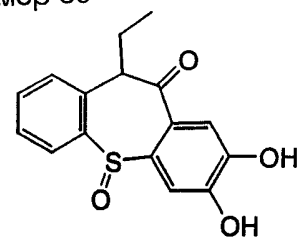
пример 28



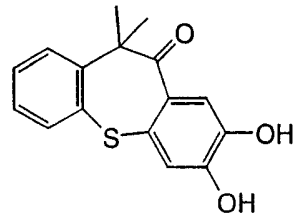
пример 29



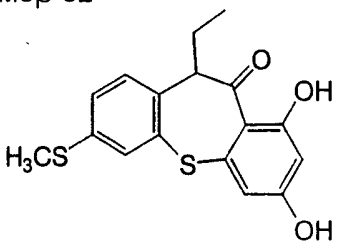
пример 30



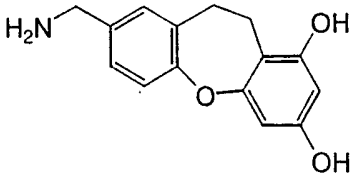
пример 31



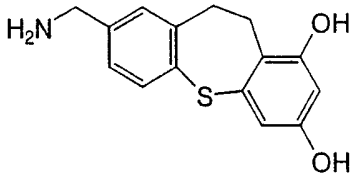
пример 32



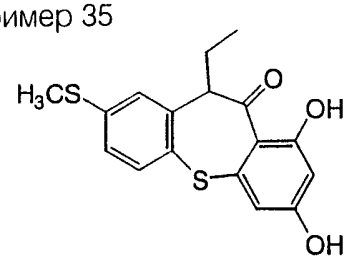
пример 33



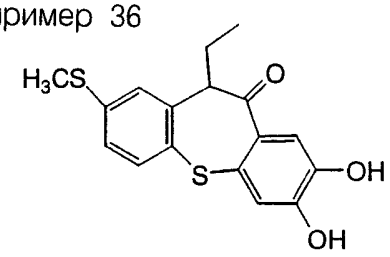
пример 34



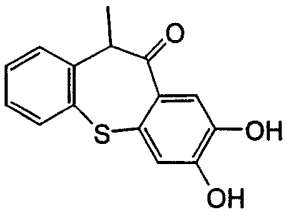
пример 35



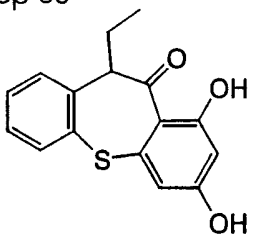
пример 36



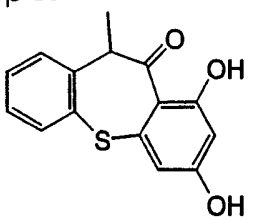
пример 37



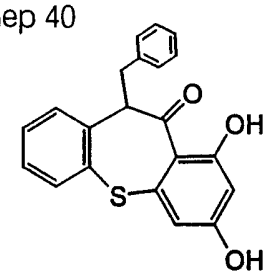
пример 38



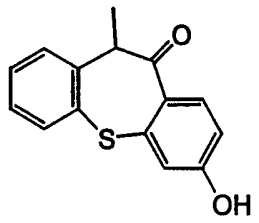
пример 39



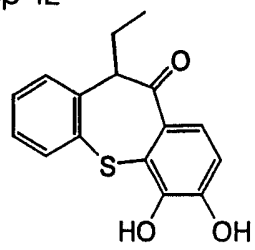
пример 40



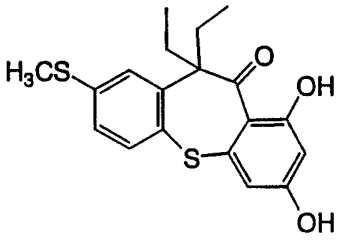
пример 41



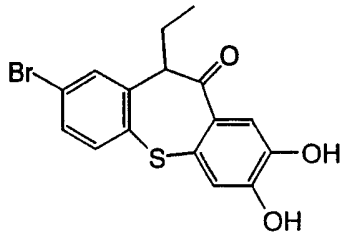
пример 42



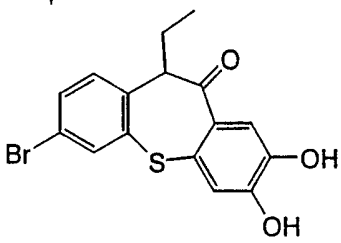
пример 43



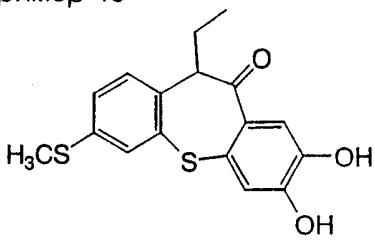
пример 44



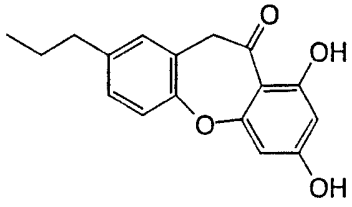
пример 45



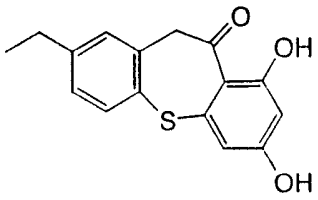
пример 46



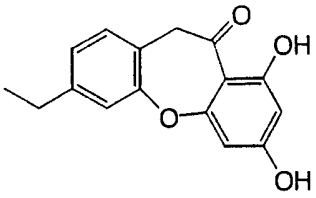
пример 47



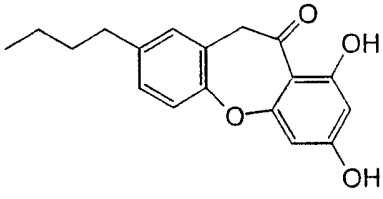
пример 48



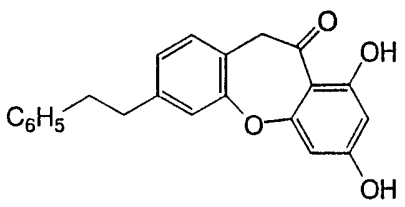
пример 49



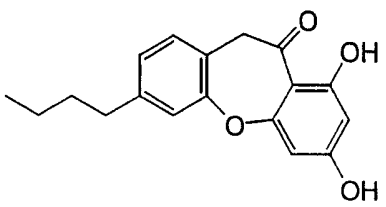
пример 50



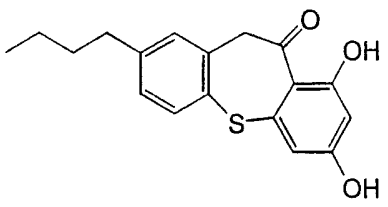
пример 51



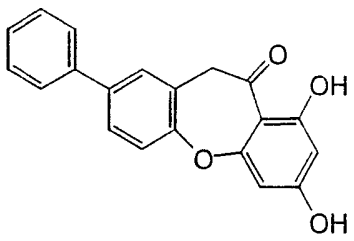
пример 52



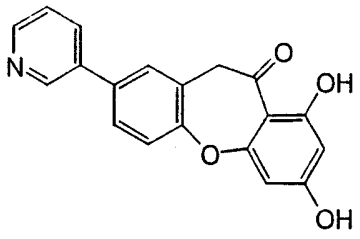
пример 53



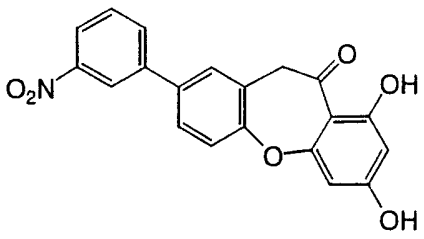
пример 54



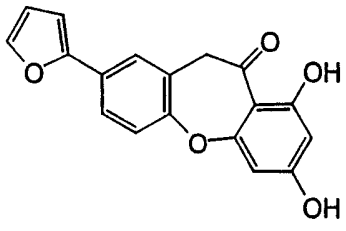
пример 55



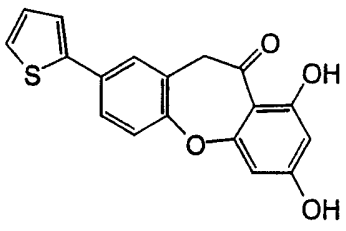
пример 56



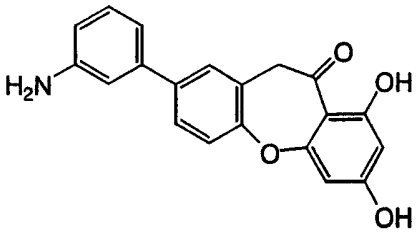
пример 57



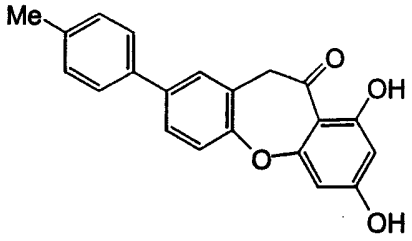
пример 58



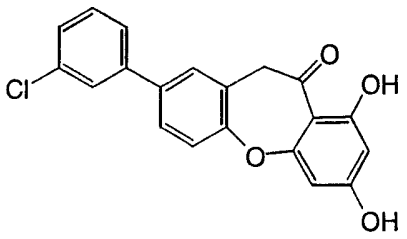
пример 59



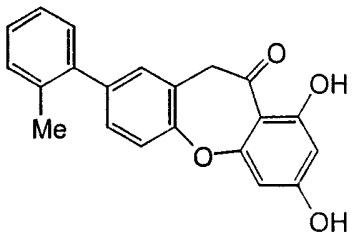
пример 60



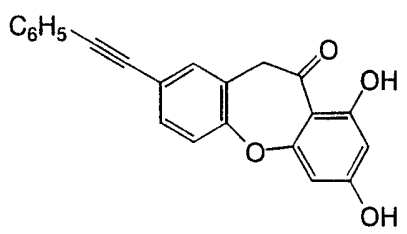
пример 61



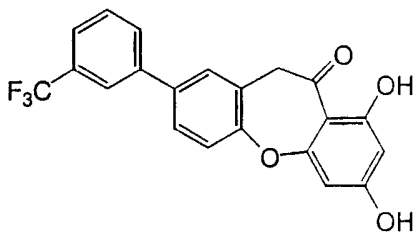
пример 62



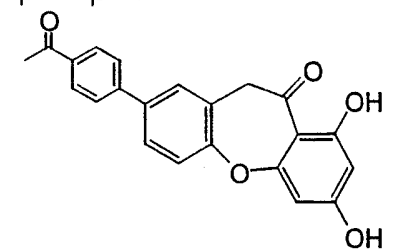
пример 63



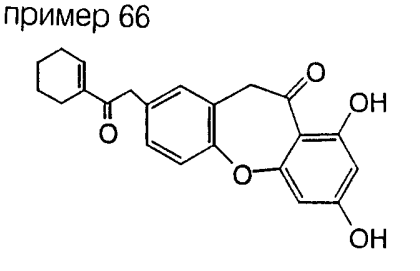
пример 64



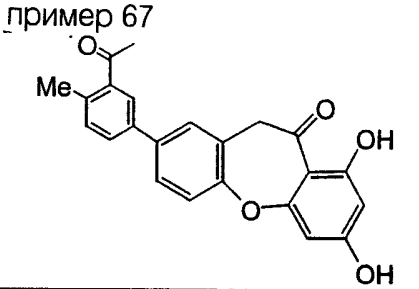
пример 65



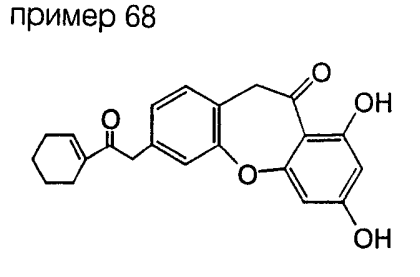
пример 66



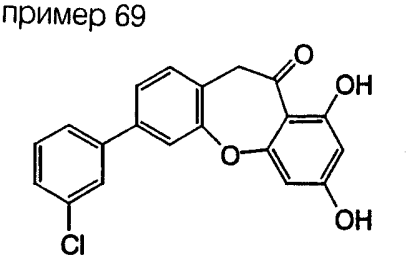
пример 67



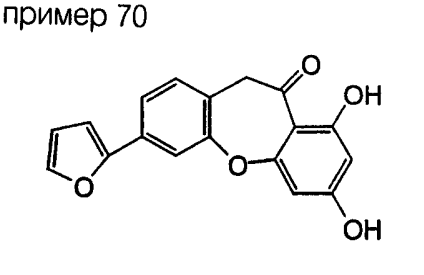
пример 68



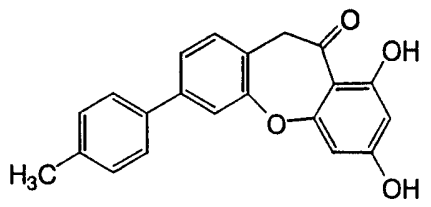
пример 69



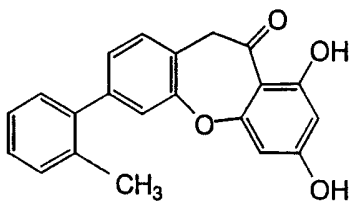
пример 70



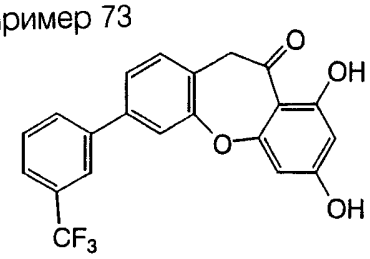
пример 71



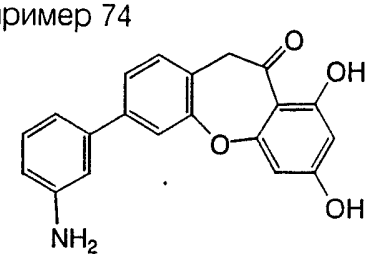
пример 72



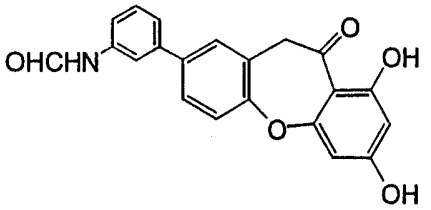
пример 73



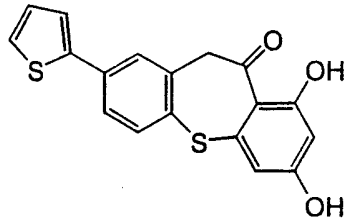
пример 74



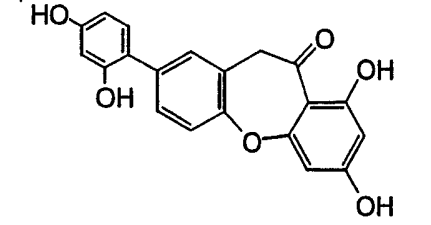
пример 75



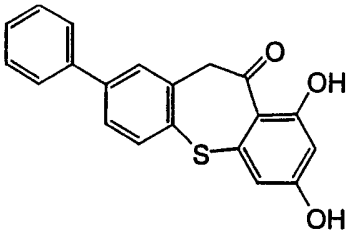
пример 76



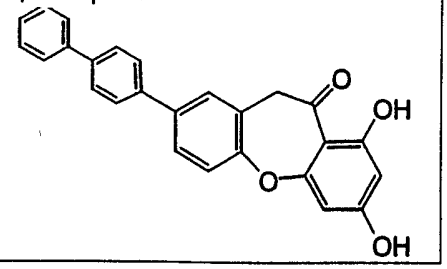
пример 77



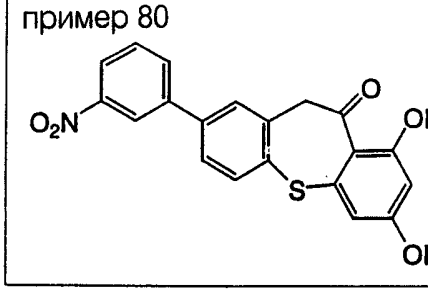
пример 78



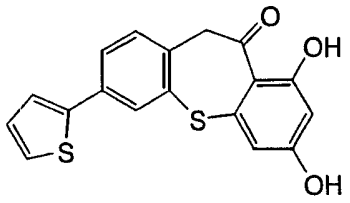
пример 79



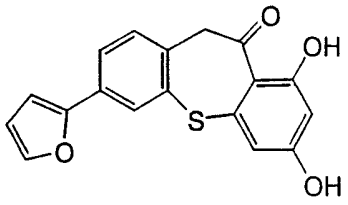
пример 80



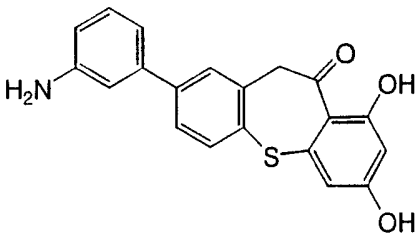
пример 81



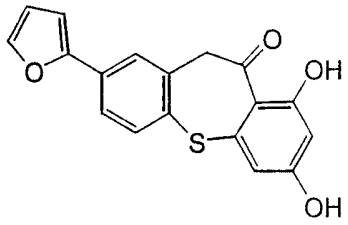
пример 82



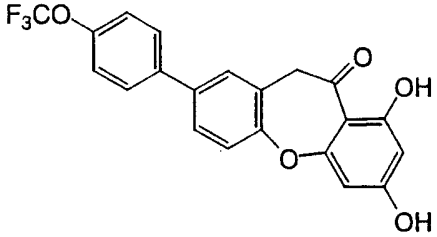
пример 83



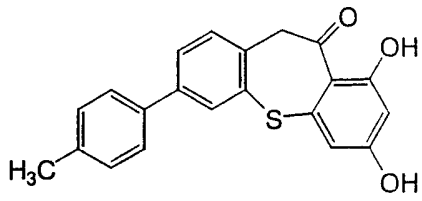
пример 84



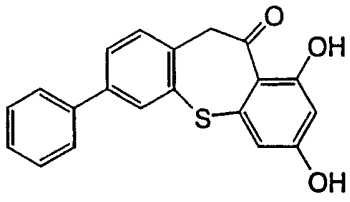
пример 85



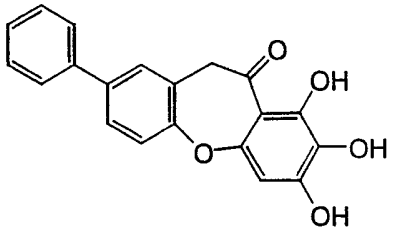
пример 86



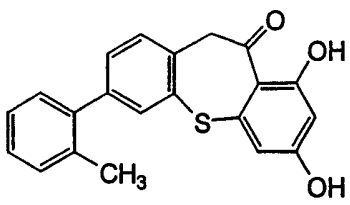
пример 87



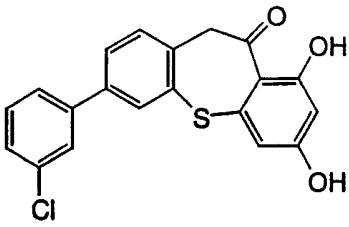
пример 88



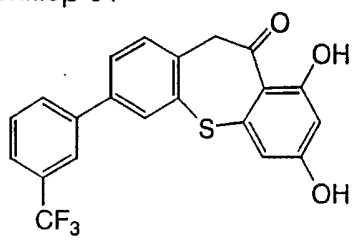
пример 89



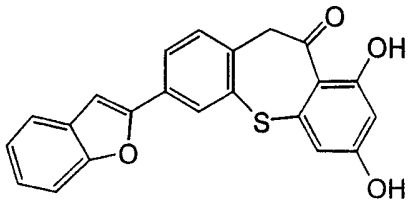
пример 90



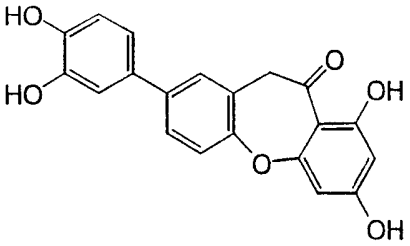
пример 91



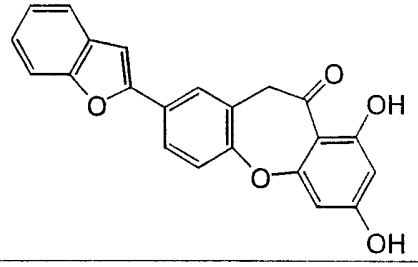
пример 92



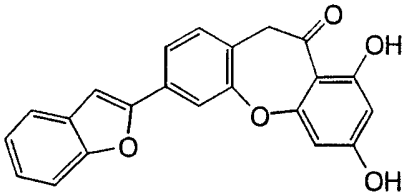
пример 93



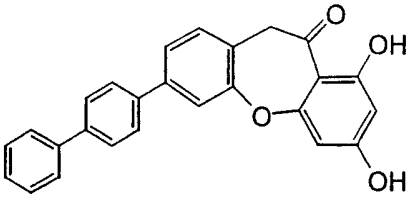
пример 94



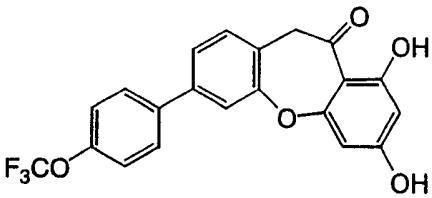
пример 95



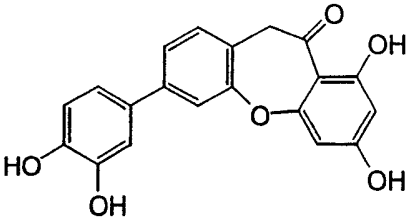
пример 96



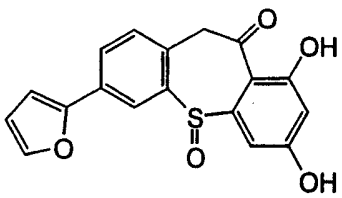
пример 97



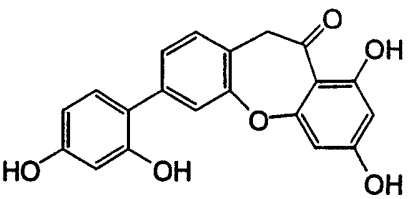
пример 98



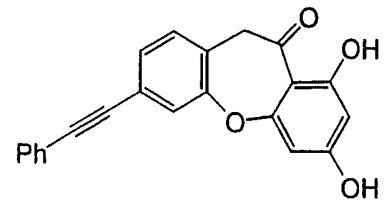
пример 99



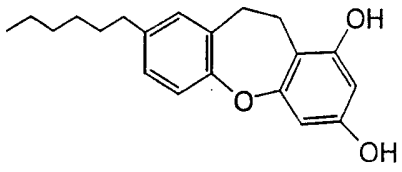
пример 100



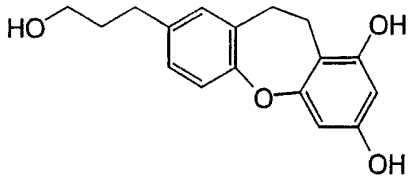
пример 101



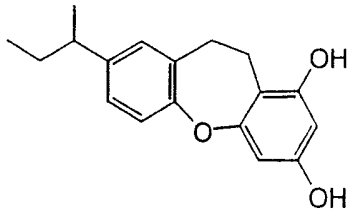
пример 102



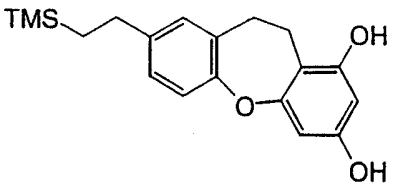
пример 103



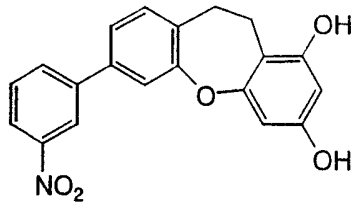
пример 104



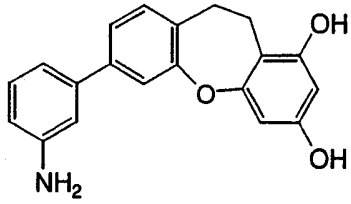
пример 105



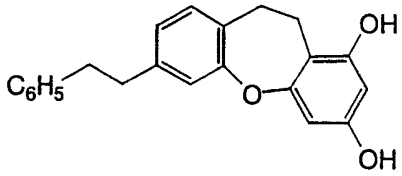
пример 106



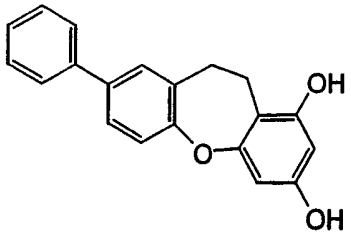
пример 107



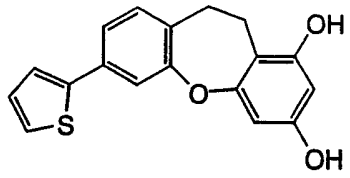
пример 108



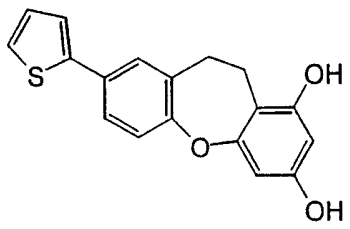
пример 109



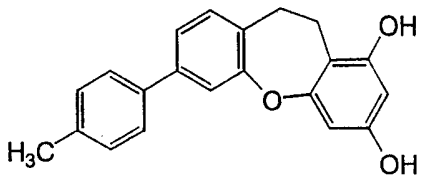
пример 110



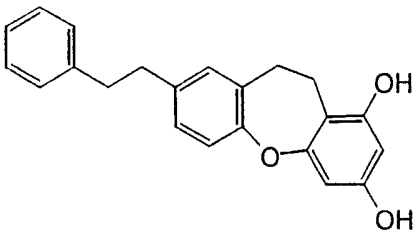
пример 111



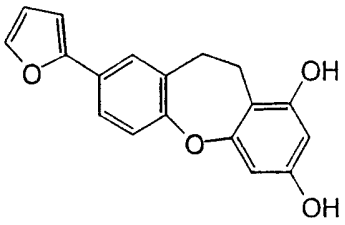
пример 112



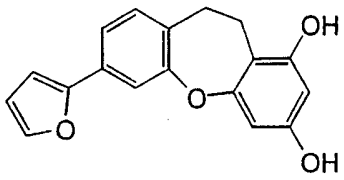
пример 113



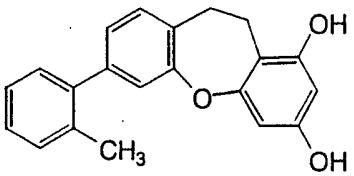
пример 114



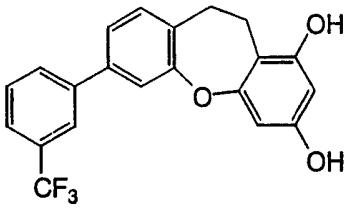
пример 115



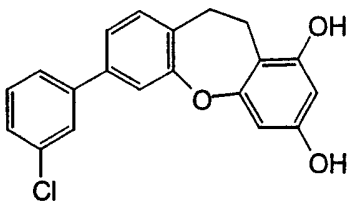
пример 116



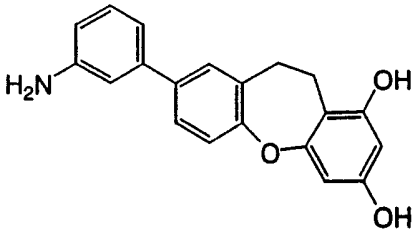
пример 117



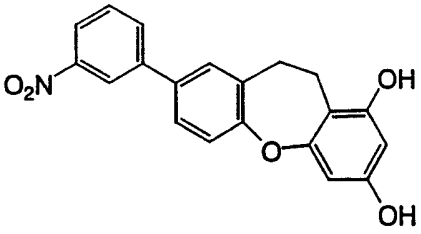
пример 118



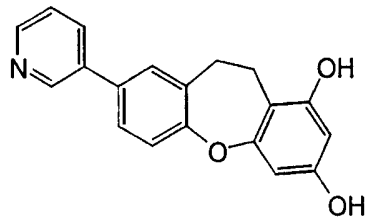
пример 119



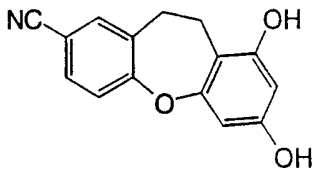
пример 120



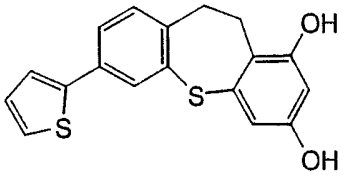
пример 121



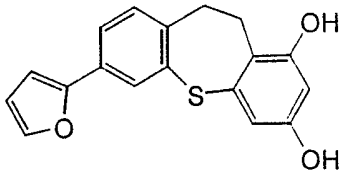
пример 122



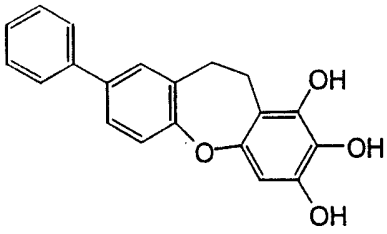
пример 123



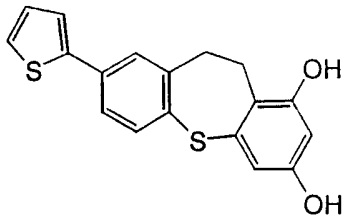
пример 124



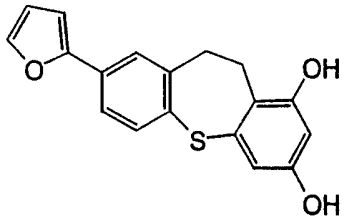
пример 125



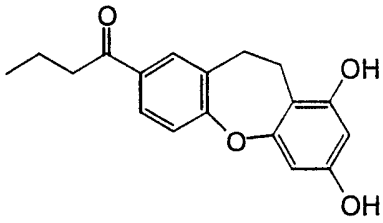
пример 126



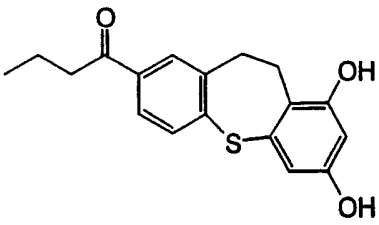
пример 127



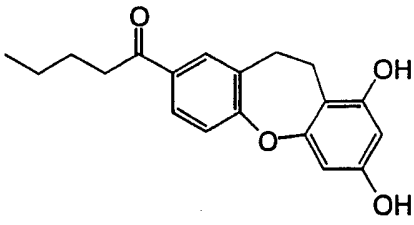
пример 128



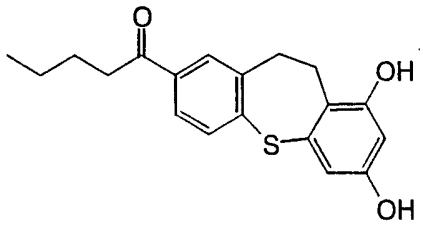
пример 129



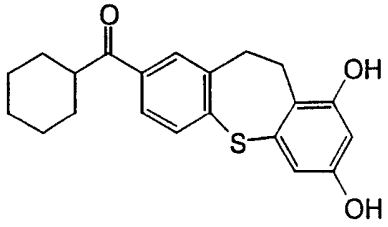
пример 130



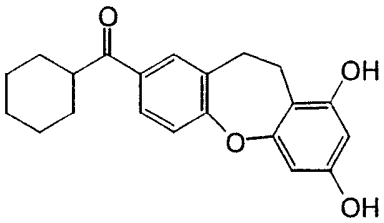
пример 131



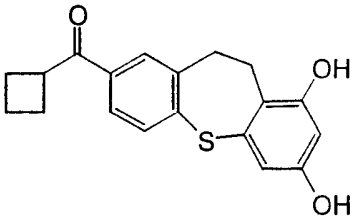
пример 132



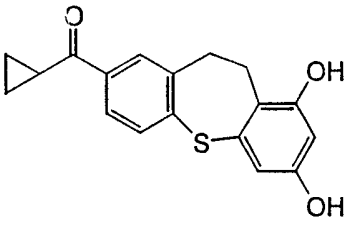
пример 133



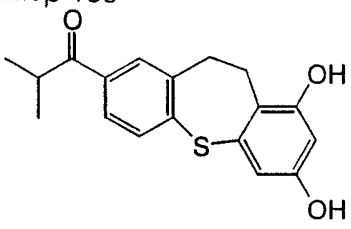
пример 134



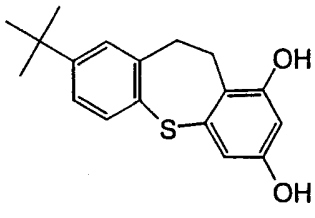
пример 135



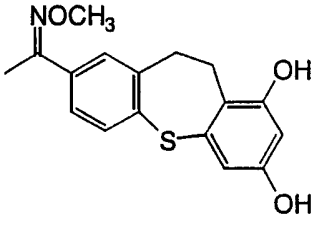
пример 136



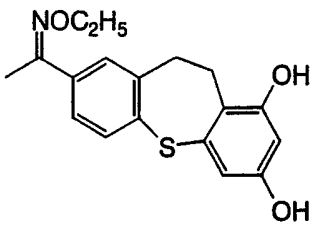
пример 137



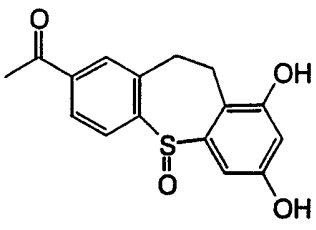
пример 138



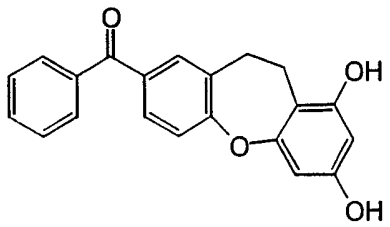
пример 139



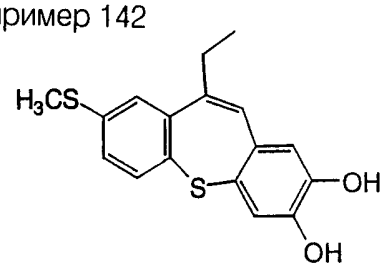
пример 140



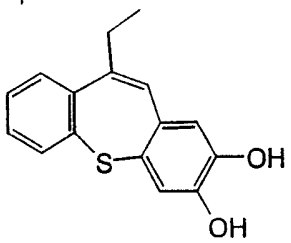
пример 141



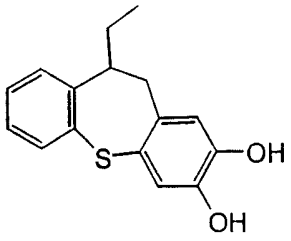
пример 142



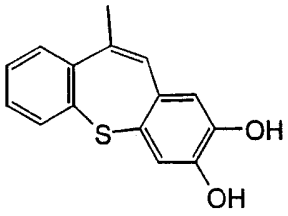
пример 143



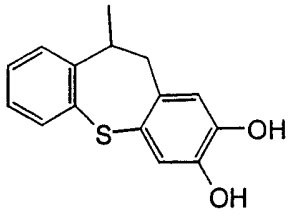
пример 144



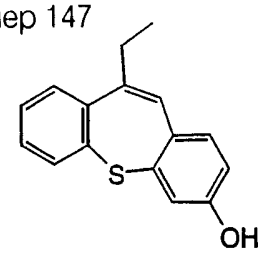
пример 145



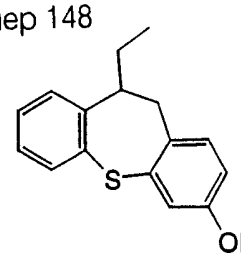
пример 146



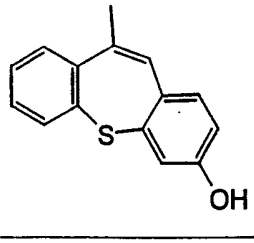
пример 147



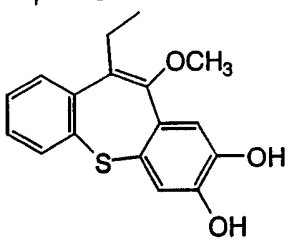
пример 148



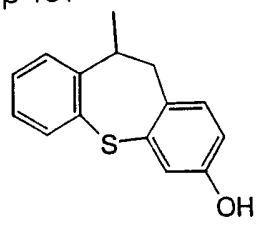
пример149



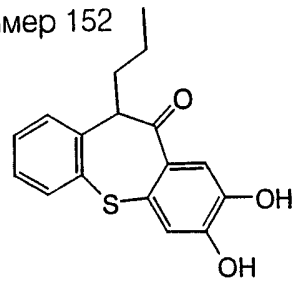
пример 150



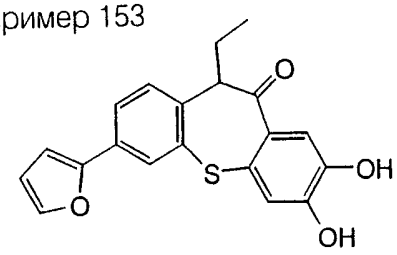
пример 151



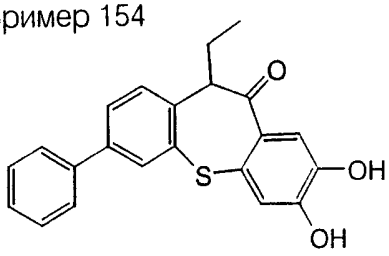
пример 152



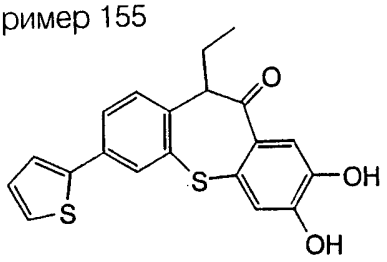
пример 153



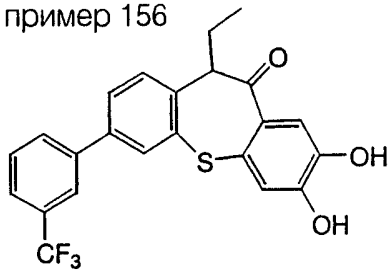
пример 154



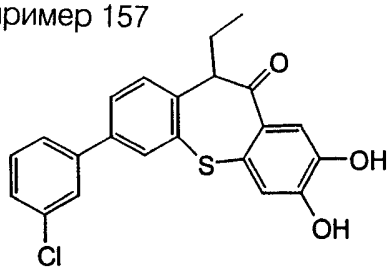
пример 155



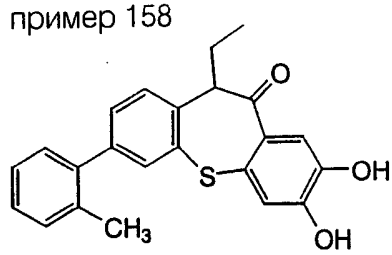
пример 156



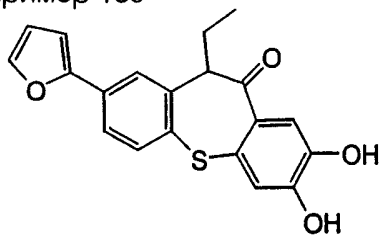
пример 157



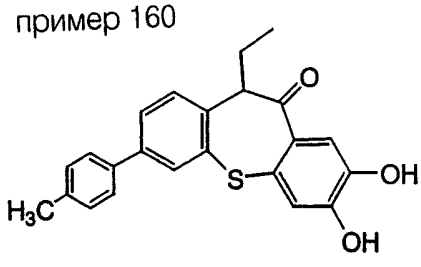
пример 158



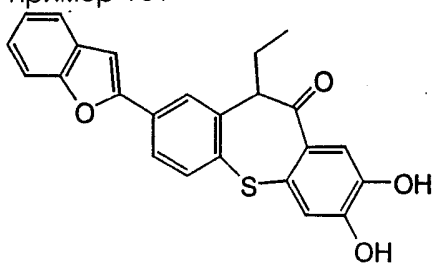
пример 159



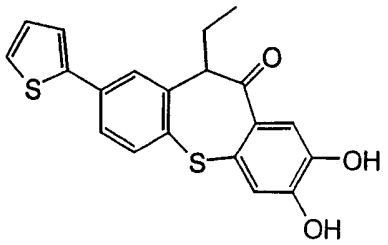
пример 160



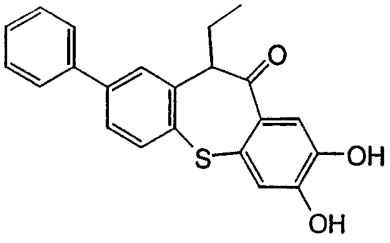
пример 161



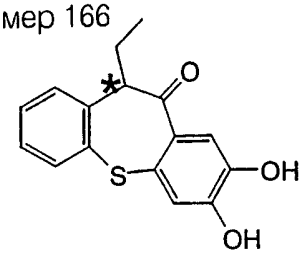
пример 162



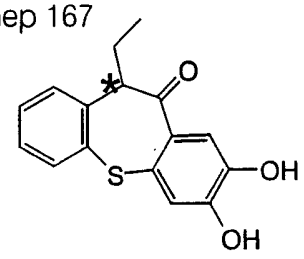
пример 163



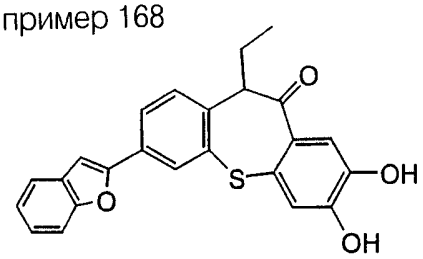
пример 166



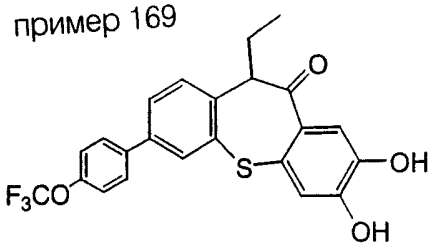
пример 167



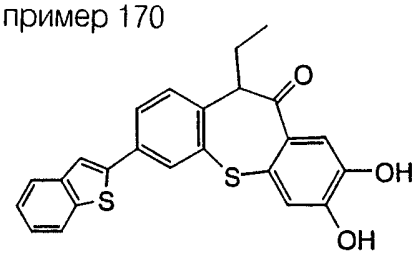
пример 168



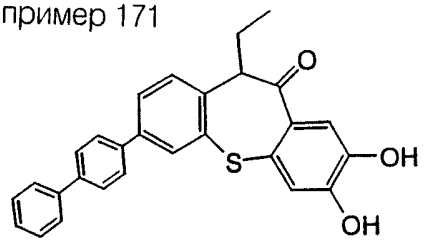
пример 169



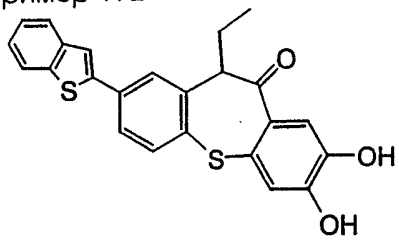
пример 170



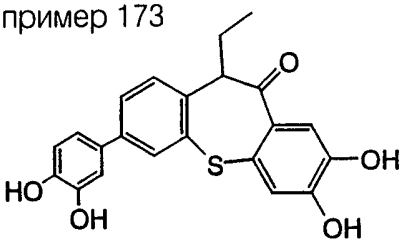
пример 171



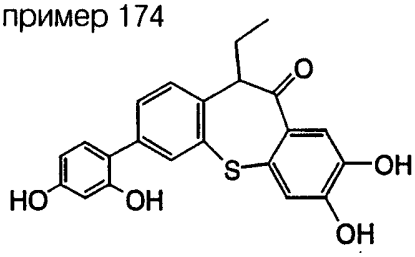
пример 172



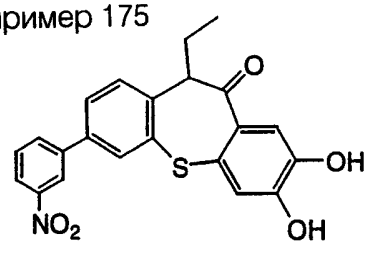
пример 173



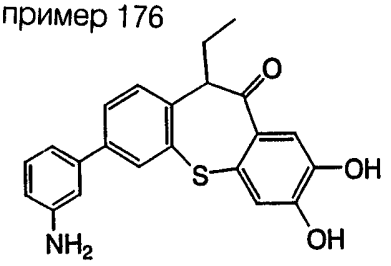
пример 174



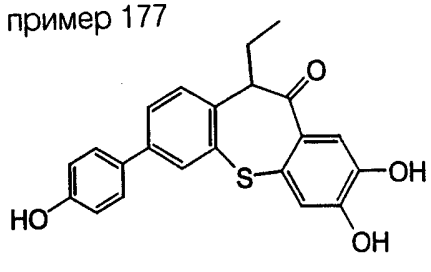
пример 175



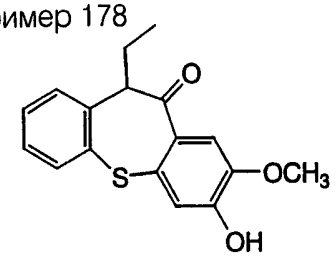
пример 176



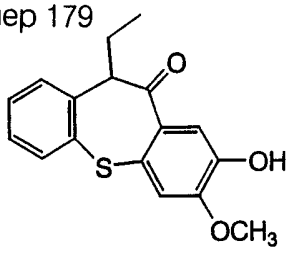
пример 177



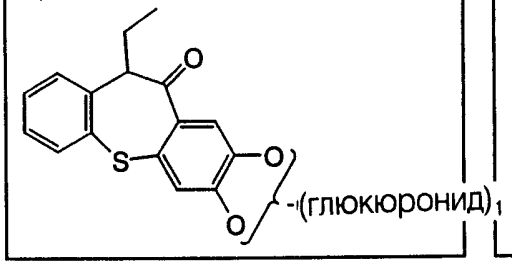
пример 178



пример 179



пример 180



сравнителен пример

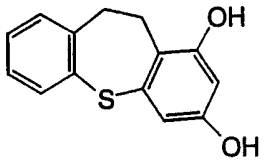


Таблица 2

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
1	189.4–191.9	2.47(3H,s,CH3)·4.03(2H,s,CH2)·5.86(1H,s,OH)·6.15(1H,d,J=2.5Hz,Ar–H)·6.35(1H,d,J=2.5Hz,Ar–H)·7.15(1H,s,Ar–H)·7.20(2H,d,J=7.8Hz,Ar–H)·12.96(1H,s,OH)	DMSO–d6	3213·1611		332·285	λ max nm (ε)·243 (23100)·278 (27600)·345.6 (7900)·
2	161.6–163.9	2.97–3.00(2H,m,CH2)·3.27–3.30(2H,m,CH2)·6.28(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.33(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.08(1H,dd,J=8,2Hz,Ar–H)·7.23(1H,s,Ar–H)·7.40(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.62(1H,s,Ar–H)·9.28(1H,brs,OH)·9.49(1H,brs,OH)	DMSO–d6	3463·3368·1606			ε max 20209 (λ max 283.6nm)· ε max 17842 (λ max 259.6nm)
3	238.0–244.1	0.74(6H,t,J=7Hz,CH3)·2.08(1H,q,J=7Hz,CH2) 2.11(1H,q,J=7Hz,CH2) 2.36(1H,q,J=7Hz,CH2) 2.49(1H,q,J=7Hz,CH2) ·6.83(1H,s,Ar–H) 6.90(1H,s,Ar–H)·7.27(1H,t,J=7Hz,Ar–H)·7.44(1H,t,J=7Hz,Ar–H)·7.53(1H,d,J=7Hz,Ar–H) 7.64(1H,d,J=7Hz,Ar–H)·9.68(2H	DMSO–d6	3467·3267·2973·2963·2957·2934·2875·1646·1596·1508·1451·	иглести кристали	314 (M+,base)	ε max 15545 (λ max 260.8nm)· ε max 20821 (λ max 244nm)
4	237.8– 239.4(с разл.)	0.90(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·1.91–1.99(1H,m,J=7.7Hz,CH2)·2.35–2.68(1H,m,J=7.7Hz,CH2)·4.61(1H,t,J=7.1Hz,CH)·6.96(1H,s,Ar–H)·7.23(1H,t,J=7.6Hz,Ar–H)·7.35(1H,d,J=7.6Hz,Ar–H)·7.47(1H,t,J=7.7Hz,Ar–H)·7.49(1H,s,Ar–H)·7.70(1H,d,J=7.6Hz,Ar–H)·	DMSO–d6	3503·3281·2970·1644·1596·784	св.розови иглести кристали	286(M+,Base)·271·257·229	ε max 6018 (λ max 338.4nm)· ε max 22356 (λ max 257.2nm) · ε max 23553 (λ max 243.2nm)
5	227.6–228.1	4.18(2H,s,CH2)·6.16(1H,d,J=2.4Hz,Ar–H)·6.50(1H,d,J=2.4Hz,Ar–H)·7.20(1H,t,J=4.3Hz,Ar–H)·7.51–7.71(5H,m,Ar–H)·11.11(1H,brs,OH)·13.07(1H,s,OH).	DMSO–d6	3340·1633·1610·704·	св.жълти иглести кристали	324(M+,Base)	ε max 28742.1 (λ max 281.0nm)·
6	182.7–184.4	4.21(2H,s,CH2)·6.16(1H,d,J=2.4Hz,Ar–H)·6.5(1H,d,J=2.5Hz,Ar–H)·7.43(8H,m,Ar–H)·11.10(1H,brs,OH)·13.08(1H,s,OH)	DMSO–d6	3339·1614·1586	сивожълти иглести кристали	318(M+,Base)	ε max 7353 (λ max 321.6nm)· ε max 15358 (λ max 286.2nm)· ε max 21057 (λ max 256.8nm)

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
7	179.6–180.4	2.85–2.86(2H,m,CH2)·3.09–3.12(2H,m,CH2)·6.18(1H,d,J=2.4Hz,Ar–H)·6.19(1H,d,J=2.4Hz,Ar–H)·7.35–7.53(6H,m,Ar–H)·7.70–7.72(2H,m,Ar–H)·9.25(1H,br,OH)·9.44(1H,br,OH)·		3440·3368·2923·2854·1624·1610·1509·1457	св.розови плочести кристали	304(M+,Base)	λ max nm (ε)·207.6 (64200)·247.8 (sh 24300)
8	>250 (с разлагане)	4.36(2H,s,CH2)·6.26(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.70(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.37(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.84(1H,dd,J=8,1Hz,Ar–H)·8.08(1H,d,J=1Hz,Ar–H)·11.10(1H,brs,OH)·13.48(1H,s,OH)	DMSO–d6	3330·1618		384 (M+,base)·351 (M+–33)·257 (M+–127)	ε max 8579.4 (λ max 343.0nm)· ε max 12476.8 (λ max 301.2nm)· ε max 31556.5 (λ max 240.4nm)· ε max 49370 (λ max 203.0nm)
9	>200°C сублимиране и разлагане	4.31(2H,s,CH2)·6.19(1H,d,J=2.3Hz,Res–H)·6.63(1H,d,J=2.3Hz,Res–H)·7.46(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.61(1H,dd,J=8,2Hz,Ar–H)·7.86(1H,d,J=2,Ar–H)·11(1H,brs,OH)·13.40(1H,s,OH)	DMSO–d6	3338·1599	бяли иглести кристали	338(M+, Base)·336·305·303·257·	ε max 7008 (λ max 340.0nm) ε max 10843(λ max 301.6nm) ε max 9218 (λ max 278.4nm) ε max 21932(λ max 238.8nm)
10	159.0–160.3	1.05(3H,t,J=7Hz,CH3)·2.79(2H,m,CH2)·2.98(2H,q,J=7Hz,CH2)·3.06(2H,m,CH2)·6.07(1H,d,J=2.5Hz,Ar–H)·6.11(1H,d,J=2.5Hz,Ar–H)·7.18(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.78(1H,dd,J=2,8Hz,Ar–H)·7.83(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·9.26(1H,br,OH)·9.41(1H,br,OH)	DMSO–d6	3361·3197·2944·1660·1621·1598	св.розови иглести кристали	284(M+)·269·255(Base)	ε max 12965(λ max 260.8nm) · ε max 12364(λ max 245.6nm) · ε max 51685(λ max 207.2nm)
11	215.4–217.5	2.11(3H,s,CH3)·2.96(2H,m,CH2)·3.23(2H,m,CH2)·6.23(1H,d,J=2.4Hz,Ar–H)·6.28(1H,d,J=2.4Hz,Ar–H)·7.39(2H,m,Ar–H)·7.51(1H,m,Ar–H)·9.20(1H,brs,OH)·9.43(1H,brs,OH)·11.20(1H,brs,OH)	DMSO–d6	3361·2938·1607	св.розова аморфна маса	301(M+,Base)·284	ε max 11366(λ max 291.6nm) · ε max 10157(λ max 273.2nm) · ε max 43942(λ max 211.6nm)

Таблица 3

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
12	109.5–111.2	0.820(3H,t,J=6.4Hz,–CH3)·1.23–1.26(6H,m,CH2*3)·1.507(2H,t,J=7.0Hz,CH2)·2.521(2H,t,J=7.5Hz,CH2)·4.040(2H,s,CH2)·6.060(1H,d,J=2.3Hz,Ar–H)·6.333(1H,d,J=2.3Hz,Ar–H)·7.089(1H,dd,J=8.0,1.3Hz,Ar–H)·7.16–7.21(2H,m,Ar–H)·10.970(1H,s,Ph–OH)·12.997(1H,s,Ph–OH)	DMSO–d6	3316·2959·2924·2856·1636·1593·1497·1445	безцветни иглести кристали		ε max 6755(λ max 327.6nm)·ε max 6396(λ max 312.8nm)·ε max 13808(λ max 287.2nm)·ε max 4863(λ max 255.6nm)
13	236.4–237.3	4.34(2H,s,CH2)·6.17(1H,d,J=2.3Hz,Res–H)·6.62(1H,d,J=2.3Hz,Res–H)·7.47(1H,d,J=8.3Hz,Ar–H)·7.59(1H,d,J=8.3,Ar–H)·7.77(1H,s,Ar–H)·10.99(1H,s,OH)·13.37(1H,s,OH)	DMSO–d6	3339·1618·1602	св.жълти иглести	336 (M+,base)·303 (M+–33)·257 (M+–79)	λ max nm (ε)·206.4 (46400)·238.5 (27700)·272.4 (13900)·300.4 (12600)·340.0 (8800)
14	187.5, сублимира	3.90(3H,s,CH3)·4.46(2H,m,CH2)·6.51(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.85(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.58(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.69(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.89(1H,s,Ar–H)·13.50(1H,s,Ph–OH)··	DMSO–d6	3448·1612·1576	бели иглести кристали	352 (M++2,base)·350 (M+)·317 (M+–33)·271 (M+–79)	λ max nm (ε)·206.4 (44800)·239.2 (25900)·270.7 (14100)·298.8 (11300)·340.0 (6200)
15	217.9–221.6	4.43(2H,s,CH2)·6.26(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.71(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.43(1H,dd,J=8,2Hz,Ar–H)·7.73(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.75(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·11.09(1H,brs,OH)·13.46(1H,s,OH)·	DMSO–d6	3338·3089·1602	бяли иглести кристали	292 (M+,base)·259 (M+–33)·	λ max nm (ε)·203.6 (53600)·269.6 (14900)·300.8 (13100)·340.0 (9100)·
16		4.12(2H,s,CH2)·6.26(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.71(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.43–7.75(3H,d,J=8Hz,Ar–H)·11.09(1H,brs,OH)·12.94(1H,s,OH)	DMSO–d6	3368·3227·1634·1615·1498			λ max nm (ε)·287.6 (7500)·326.4 (5500)·
17	>200°C (с разл.)	4.60(2H,s,CH2)·6.27(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.72(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.36(1H,t,J=8Hz,Ar–H)·7.64(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.73(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·11.11(1H,brs,OH)·13.42(1H,s,OH)·	DMSO–d6	3362·1617·1595			ε max 8119 (λ max 340.0nm)·ε max 12239 (λ max 299.2nm)·ε max 23541 (λ max 240.8nm)·ε max 47654 (λ max 205.2nm)

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
18	245.3–246.6	2.47(3H,s,CH3)·4.03(2H,s,CH2)·5.86(1H,s,OH)·6.15(1H,d,J=2.5Hz,Ar–H)·6.35(1H,d,J=2.5Hz,Ar–H)·7.15(1H,s,Ar–H)·7.20(2H,d,J=7.8Hz,Ar–H)·12.96(1H,s,OH)	DMSO–d6	3168·1610·1578	иглести кристали	320 (M+)	λ max nm (ε)·203.6 (59600)·286.8 (18800)·340.0 (13600)··
19	182.3–184.4	2.48(3H,s,CH3)·4.27(2H,s,CH2)·6.18(1H,d,J=2.4Hz, Ar–H)·6.63(1H,d,J=2.3Hz,Ar–H)·7.30(1H,d,J=8.0Hz,Ar–H)·7.42(1H,d,J=8.0Hz,Ar–H) 7.51(1H,s,Ar–H)·10.9(1H,br,OH)·13.45(1H,s,OH)	DMSO–d6	3333·1594	иглести кристали	304(M+, Base)·271·257·	λ max nm (ε)·245.2 (23900) ·258.4 (24100)·298.4 (12400)·340.0 (9400)
20	>250	4.23 (2H,s,CH2)·6.97 (1H,s,Ar–H)·7.43 (1H,d,J=8.1Hz,Ar–H)·7.51 (1H,s,Ar–H)·7.59(1H,dd,J=8.1–1.8Hz,Ar–H)·7.88 (1H,d,J=1.6Hz,Ar–H)· (2H,brs,OH)	DMSO–d6	3453·3261·1647·1602·1589·1512·1465	св.кафяви иглести кристали	338(M+,Base)·336	ε max 15804 (λ max 259.6nm)· ε max 21547 (λ max 240.4nm)· ε max 34053 (λ max 206.0nm)
21		2.44(3H,s,CH3)·4.16(2H,s,CH2)·6.96(1H,s,Ar–H)·7.25(1H,m,Ar–H)·7.36(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.48(2H,s,Ar–H)	DMSO–d6	3542·3344·1638·1591·1506		304(M+)·257(M+–SMe)	λ max nm (ε)·205.6 (28400)·249.6 (23400)·264.4 (25900)·282.4 (25200)·337.6 (4900)
22	285.7 разл.	4.23(2H,s,CH2)·6.95(1H,s,Ar–H)·7.41(1H,dd,J=8,2Hz,Ar–H) 7.48(1H,s,Ar–H)·7.58(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.70(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·(2H,brs,OH)	DMSO–d6	3452·3246·1652·1604	плочести кристали	338(M+, Base)·336·305·303·257·	λ max nm (ε)·246.8 (28400)·283.3 (15300)·337.6 (6300)
23	232.0–236.9	2.45(3H,s,CH3)·4.20(1H,s,CH2)·6.94(1H,s,Ar–H)·7.10(1H,dd,J=7.2,1Hz,Ar–H)·7.32(1H,d,J=1.0Hz,Ar–H)·7.48(1H,s,Ar–H)·7.55(1H,d,J=8.2Hz,Ar–H)·	DMSO–d6	3457·3239·1647·1603·	иглести кристали	304(M+)·257(M+–SMe)	λ max nm (ε)·203.6 (36000)·248.0 (29300)·260.4 (29700)·335.6 (6800)

Таблица 4

пример No	т.т. °C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
24	208.0–213.7	4.20(2H,s,CH2)·6.06(1H,d,J=3Hz,Ar–H)·6.29(1H,d,J=3Hz,Ar–H)·7.16(1H,ddd,J=7,7,2Hz, Ar–H)·7.23(1H,dd,J=7,2Hz,Ar–H)·7.27(1H,ddd, J=7,7,2Hz,Ar–H)·7.34(1H,d,J=7,2Hz,Ar–H)·10.01 (1H,br,OH)·11.53(1H,br,OH)·12.25(1H,brs,OH)	DMSO–d6	3390·3339·3223·1618·1599	бели иглести кристали	257(M+,Base)·211	ε max 13691(λ max 273.6nm)·ε max 7662(λ max 253.2nm)·ε max 32958(λ max 205.2nm)
25		4.02(3H,s,CH3)·4.26(2H,s,CH2)·6.16(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.39(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.22–7.41(4H,m,Ar–H)·10.21(1H,br,OH)·11.63(1H,brs,OH)	DMSO–d6	3352(OH)·2935(CH)·1634(CN)·1597(aroma)	св.розови иглести кристали	271(M+,base)·211	ε max 15241(λ max 283.6nm)·ε max 7228(λ max 255.2nm)·ε max 37261(λ max 204.4nm)
26	181.1–184.9	2.98–3.01(2H,m,CH2)·3.28–3.31(2H,m,CH2)·6.30(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.35(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.25(1H,dd,J=8,2Hz,Ar–H)·7.43(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.48(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·9.31(1H,s,OH)·9.55(1H,s,OH)	DMSO–d6	3429·3370·1608		278 (M+,base)·263 (M+–15)·245 (M+–33)·210 (M+–68)	ε max 11694 (λ max 276.8nm)·ε max 58928 (λ max 202.0nm)
27	127.3–130.7	3.03–3.06(2H,m,CH2)·3.42–3.45(2H,m,CH2)·6.32(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.36(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.21(1H,t,J=8Hz,Ar–H)·7.48(2H,t,J=8Hz,Ar–H)·9.35(1H,brs,OH)·9.57(1H,brs,OH)	DMSO–d6	3368·1593·		278 (M+,base)·263 (M+–15)·245 (M+–33)·243 (M+–35)·210 (M+–68)	ε max 8881 (λ max 275.2nm)·ε max 55704 (λ max 204.4nm)
28	182.9–184.4	2.45(3H,s,CH3)·6.30(1H,d,J=1.9Hz,Ar–H)·6.33(1H, d,J=1,8Hz,Ar–H)·6.79(1H,d,J=12.4Hz,CH–H) 7.05(1H,d,J=12.4Hz,CH–H)·7.20(2H,m,J=5.2Hz, Ar–H)·7.29(1H,d,J=3.6Hz,Ar–H) 9.66(1H,s,OH) 9.83(1H,s,OH)·		3340·1599·1575	плочки	288(M+,Base)·256·241	λ max nm (ε)·239.6 (29100)·276.4 (26000)·326.4 (8300)
29	237.4–238.6	3.04–3.07(2H,m,CH2)·3.27–3.30(2H,m,CH2)·6.33(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.37(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.64(2H,s,Ar–H)·7.78(1H,s,Ar–H)·9.33(1H,s,OH) 9.57(1H,s,OH)	DMSO–d6	3394·2229·1613·1499·1454	бяли иглести кристали	269 (M+,base)·254 (M+–15)·236 (M+–33)	λ max nm (ε)·206.0 (49700)·299.6 (11400)

пример No	т.т. °C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
30		0.95(3H,t,J=7.3Hz,CH3)·1.99–2.05(1H,m,CH2)·2.32–2.37(1H,m,CH2)·4.31(1H,t,J=6.76Hz,CH)·7.21–7.26(1H,m,Ar–H)·7.31(1H,s,Ar–H)·7.45–7.52(4H,m,Ar–H)·7.63(1H,m,Ar–H)	DMSO–d6	3386·3082·1671·1586	св.жълти иглести кристали	302(M+)·226(Base)	ε max 6083 (λ max 321.6nm)· ε max 32508 (λ max 244.4nm)· ε max 37486 (λ max 210.4nm)··
31	194.2–196.1	1.67(6H,s,CH3)·6.8(1H,s,Ar–H)·7.10(1H,s,Ar–H)·7.24(1H,t,J=1Hz,Ar–H)·7.54(1H,t,J=1.1Hz,Ar–H)·7.59(2H,dd,J=8,1.3Hz,Ar–H)··	DMSO–d6	3470·3337·1633·1595	оранжеви призми	285(M+)·272(Base)	ε max 3969 (λ max 339.2nm)· ε max 20771 (λ max 260.0nm)· ε max 21049 (λ max 242.0nm)· ε max 35595 (λ max 204.4nm)·
32		1.01(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·2.02–2.09(1H,m,CH2)·2.50–2.58(1H,m,CH2)·4.73(1H,dd,J=8.2,6.0Hz,CH)·5.45(1H,s,OH)·6.8(1H,dd,J=8.8,2.5Hz,Ar–H)·7.04(1H,d,Ar–H)·7.16(1H,t,J=4.4Hz,Ar–H)·7.36(1H,d,J=6.8Hz,Ar–H)·7.40(1H,dd,J=7.2,1Hz,Ar–H)·7.64(1H,dd,J=8.8,1.0Hz,Ar–H)·8.1	DMSO–d6	3339·2968·2917·2878·1621·1590	иглести кристали	332·303·285	λ max nm (ε)· 204.4 (33400)·246.0 (22300)·272.8 (sh 16300)·295.2 (11200)·340.0 (6900)
33		2.83(2H,t,J=6Hz,CH2)·3.07(2H,t,J=6Hz,CH2)·4.01(2H,s,NCH2)·6.12(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.18(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.19(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.33(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.39(1H,s,Ar–H)·9.29(1H,s,OH) 9.43(1H,s,OH)	DMSO–d6	3524·3298·3156·2999·2897·1624·1605·1509·1496·1458		257 (M+,base)·240 (M+–17)	λ max nm (ε)· 206.4 (45100)·274.0 (3400)
34		2.99(2H,t,J=6Hz,CH2)·3.28(2H,t,J=6Hz,CH2)·3.72(2H,s,NCH2)·6.27(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.34(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.15(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.29(1H,s,Ar–H)·7.39(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·9.25(1H,s,OH) 9.47(1H,s,OH)	DMSO–d6	3433·1595·1560·1457·		273 (M+,base)·256 (M+–17)·223 (M+–50)	λ max nm (ε)· 204.8 (41200)·275.6 (8400)

Таблица 5

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
35	167.4–168.2	1.02(3H,t,J=7Hz,CH3)·2.01(1H,sev,J=7Hz,CH2)·2.48(3H,s,SCH3)·2.49(1H,sev,J=7Hz,CH2)·4.83(1H,t,J=7Hz,CH)·6.24(1H,s,Ar–H)·6.63(1H,s,Ar–H)·7.04(1H,dd,J=8,2Hz,Ar–H) 7.17(1H,s,Ar–H)·7.53(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·?(1H,?,OH)·13.40(1H,s,OH)	CDCl3	3340·2973·2912·2879·1618·1594·1489·1466·		332 (M+,base)	λ max nm (ε)·244.4 (22900)·280.4 (25700)·348.8 (7100)
36	199.6–200.5	0.96(3H,t,J=7Hz,CH3)·2.00(1H,sev,J=7Hz,CH2)·2.44(1H,sev,J=7Hz,CH2)·2.55(3H,s,SCH3)·4.67(1H,t,J=7Hz,CH)·7.00(1H,s,Ar–H)·7.16(1H,d,J=8Hz,Ar–H) 7.19(1H,s,Ar–H)·7.55(1H,s,Ar–H)·7.67(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·9.92(2H,brs,OH)	DMSO–d6	3487·3271·2974·2935·2914·2877·1644·1606·1586·1499·1456	кафяв прах	332 (M+,base)	λ max nm (ε)·207.2 (28200)·248.8 (21100)·264.0 (23800)·280.8 (21200)·339.6 (4700)
37		1.54(3H,d,J=6.7Hz,CH3)·4.84(1H,q,J=6.7Hz,CH)·6.96(1H,s,Ar–H)·7.24(1H,t,J=7.4Hz,Ar–H)·7.39(1H,d,J=7.7Hz,Ar–H)·7.46(1H,t,J=7.4Hz,Ar–H)·7.51(1H,s,Ar–H)·7.68(1H,d,J=7.5Hz,Ar–H)·	DMSO–d6	3490·3274·1645·1601·1581·1509			λ max nm (ε)·204.4 (22800)·243.6 (15900)·257.2 (15000)·338.4 (3700)
38	175.0–177.5	0.98(3H,t,J=7Hz,CH3)·2.05(1H,sev,J=7Hz,CH2)·2.44(1H,sev,J=7Hz,CH2)·4.84(1H,t,J=7Hz,CH)·6.23(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.70(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.35(1H,t,J=8Hz,Ar–H)·7.46(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.57(1H,t,J=8Hz,Ar–H)·7.77(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·10.97(1H,brs,OH) 13.30(1H	DMSO–d6	3332·2977·2887·1621·1591·		286 (M+,base)·271 (M+–15)·253 (M+–33)·	ε max 8811 (λ max 340.0nm)· ε max 13046 (λ max 299.6nm)· ε max 25492 (λ max 241.6nm)· ε max 30052 (λ max 202.4nm)
39	152.1–153.4	1.62(3H,d,J=7Hz,CH3)·5.09(1H,q,J=7Hz,CH)·6.23(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.70(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.35(1H,t,J=8Hz,Ar–H)·7.49(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.57(1H,t,J=8Hz,Ar–H)·7.76(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·10.96(1H,brs,OH) 13.41(1H,s,OH)·	DMSO–d6	3271·1618·1594·			ε max 8221 (λ max 340.0nm)· ε max 12798 (λ max 299.2nm)· ε max 24627 (λ max 241.2nm)· ε max 44124 (λ max 202.4nm)·

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
40	67.5–68.3	3.41–3.47(1H,m,CH2)·3.73–3.74(1H,m,CH)·5.38–5.40(3H,m,CH3)·6.23(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.70(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.18(1H,t,J=8Hz,Ar–H)·7.26–7.42(5H,m,Ar–H)·7.55(1H,t,J=8Hz,Ar–H)·7.66(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.75(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·11.00(1H,brs,OH) 13.22(1H,s,OH)·	DMSO–d6	3338·1620·1583	жълт прах	348 (M+,base)·330 (M+–18)·257 (M+–91)·229 (M+–119)	λ max nm (ε)·241.2 (19600)·300.8 (10600)·340.0 (6500)
41	190.0–191.6	1.68(3H,d,J=6.7Hz,CH3)·4.94(1H,dd,J=13.2,6.7Hz,CH2)·5.55(1H,s,OH)·6.76(1H,dd,J=8.8,2.2Hz,CH)·7.05(1H,d,J=2.1Hz,Ar–H)·7.17(1H,td,J=6.8,2.3Hz,Ar–H)·(2H,q,Ar–H) 7.64(1H,d,J=7.7Hz,Ar–H)·8.13(1H,d,J=8.7Hz,Ar–H)	CDCl3	3324·1656·1589	безцветни иглести кристали	256(M+,Base)	ε max 20467 (λ max 256.0nm)··
42		1.01 (3H,t,J=7.2Hz,CH3)·2.02–2.09 (1H,m,CH2)·2.50–2.58 (1H,m,CH2)·4.91 (1H,dd,J=8.2,6.0Hz,CH)·6.1 (2H,s,OH)·6.9 (1H,dd,J=8.6Hz,Ar–H)·7.04 (1H,d,Ar–H)·7.16 (1H,m,Ar–H)·7.36 (1H,m,Ar–H)·7.40 (1H,m,Ar–H)·7.64 (1H,m,Ar–H)·7.83 (1H,d,J=8.6Hz,Ar–H)	CDCl3	3398·2969·2877·1652·1595·1471·		286·253·229	ε max 20284 (λ max 244nm)· ε max 34443 (λ max 204.4nm)
43		0.77(6H,t,J=7Hz,CH3)·1.98(2H,six,J=7Hz,CH2) 2.25(2H,six,J=7Hz,CH2) ·2.54(3H,s,SCH3)·6.31(1H,d,J=2Hz,Ar–H) 6.34(1H,d,J=2Hz,Ar–H) 7.15(1H,dd,J=8,2Hz,Ar–H)·7.32(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.55(1H,d,J=8Hz,Ar–H) 9.96(2H,brs,OH)·10.03(2H,br	DMSO–d6	3365·2968·2923·2879·1617·1576·1457·		360 (M+,base)·345 (M+–15)·275 (M+–85)	λ max nm (ε)·254.0 (9717)·284.0 (11907)·362.0 (2323)·
44	235.6–237.4	0.87(3H,t,J=7.3Hz,CH3)·1.89(1H,sev,J=6.8Hz,CH2)·2.35(1H,sev,J=7.3Hz,CH2)·4.59(1H,t,J=7.1Hz,CH)·6.94(1H,s,Ar–H)·7.41(1H,dd,J=8,2Hz,Ar–H) 7.44(1H,s,Ar–H)·7.46(1H,s,Ar–H)·7.62(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·(2H,brs,OH)		3517·3294·2974·2960·2936·1647·1597·1586·1507·1461	св.лилави иглести кристали	366(M+,Base)·364·333·331·309·307·285	λ max nm (ε)·246.4 (30500)·258 (sh 27400) ·280 (sh 16200)·340.0 (6800)·

Таблица 6

пример No	т.т. °C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
45	227.2–229.9	0.95(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·1.96–2.01(1H,m,CH2)·2.38–2.44(1H,m,CH2)·4.64(1H,t,J=7.2Hz,CH)·7.02(1H,s,Ar–H)·7.35(1H,d,J=8.4Hz,Ar–H)·7.56(1H,s,Ar–H)·7.71(1H,dd,J=1.7,8.4Hz,Ar–H)·7.97(1H,d,J=1.7Hz,Ar–H)·10.04(2H,brs,OH)·	DMSO–d6	3516·3307·2968·2877·1645·1596·1506·1463	св.розови иглести кристали	366 (M+, Base)·364	λ max nm (ε)·337.6 (5600)·280.8 (12000)·257.2 (25600)·241.6 (28100)·205.2 (36100)
46	179.8–183.0	0.98(3H,t,J=7Hz,CH3)·2.04(2H,m,J=7Hz,CH2)·2.25(2H,m,J=7Hz,CH2)·2.44(1H,sev,J=7Hz,CH2)·2.47(3H,s,SCH3)·4.71(1H,t,J=7Hz,CH)·6.40(2H,brs,OH)·7.00(1H,m,Ar–H)·7.10(1H,m,J=8Hz,Ar–H) 7.16(1H,m,Ar–H)·7.22(1H,m,Ar–H)·7.54(1H,s,Ar–H)·7.90(2H,brs,OH)·8.01(1H,	DMSO–d6	3514·3289·2970·2936·2877·1645·1598·1505			λ max nm (ε)
47	121.0–123.0	0.850(3H,t,J=7.5Hz,–CH3)·1.540(2H,Sx,J=7.5Hz,–CH3)·2.509(2H,t,7.5Hz,–CH2)·4.044(2H,s,CH2)·6.063(1H,d,J=2.2Hz,Ar–H)·6.337(1H,d,J=2.2Hz,Ar–H)·7.094(1H,dd,J=8.1,1.4Hz,Ar–H)·7.204(1H,d,J=8.1Hz,Ar–H)·7.214(1H,s,Ar–H)·10.969(1H,s,Ph–OH)	DMSO–d6	3328·2959·2929·2869·1636·1592·1498·1445	безцветни иглести кристали		ε max 7180(λ max 325.2nm)·ε max 6924(λ max 313.6nm)·ε max 15843(λ max 287.2nm)·ε max 4214(λ max 253.2nm)·ε max 40043(λ max 204.0nm)·
48	179.1–180.1	1.22(3H,t,J=8Hz,CH3)·2.64(2H,q,J=8Hz,CH2)·4.35(2H,brs,CH2)·5.76(1H,brs,OH)·6.25(1H,d,J=2Hz,Res–H)·6.67(1H,d,J=2Hz,Res–H)·7.06(1H,dd,J=8,1Hz,Ar–H)·7.27(1H,d,J=1Hz,Ar–H)·7.52(1H,d,J=8,Ar–H)·13.53(1H,s,OH)	CDCl3	3315·2964·2931·2872·1618·1594	безцветни иглести кристали	286 (M+, base)	λ max nm (ε)·241.2 (21400)·262.8 (14700)·301.6 (11200)·340.0 (7800)
49		1.15(3H,t,J=7.1Hz,CH3)·2.58(2H,q,J=7.1Hz,CH2)·4.03(2H,s,CH2)·6.07(1H,d,J=2.5Hz,Ar–H)·6.36(1H,d,J=2.5Hz,Ar–H)·7.05–7.25(3H,m,Ar–H)·11.00(1H,brs,OH)·13.00(1H,s,OH)	DMSO–d6	3339·2968·2932·1637·1597·1506·1446	аморфна маса	270·241	λ max nm (ε)·287.2 (12600)·327.2 (6700)

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
50	105.6–106.8	0.94(3H,t,J=7Hz,CH3)·1.33(2H,Sx,J=7Hz,CH2)·1.58(2H,quintet,J=7Hz,CH2)·2.61(2H,t,J=7Hz,CH2)·4.11(2H,s,CH2)·6.13(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.40(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.16(1H,d,J=8.Hz,Ar–H)·7.28(2H,dd,J=8,2Hz,Ar–H)·11.05(1H,brs,Ph–OH)·13.07(1H,s,Ph–OH)	DMSO–d6	3314·2956·2929·2860·1636·1498·1445·	бели иглести кристали	298 (M+,base)·269 (M+–29)·255 (M+–43)·241 (M+–57)	λ max nm (ε)·204.4 (36300)·220.0 (sh,28100)·287.2 (15000)·326.0 (6900)
51	125.9–127.7	2.9(4H,m,CH2)·4.02(2H,s,CH2)·6.16(1H,d,J=2.5Hz,Ar–H)·6.36(1H,d,J=2.5Hz,Ar–H)·7.0–7.3(8H,m,Ar–H)·13.04(1H,s,OH)	CDCl3	3482·2923·2859·1636·1507·1447	безцветна аморфна маса	346(M+)·255(base)	ε max 7420 (λ max 325.2nm) ε max 7063 (λ max 312.8nm) ε max 14590 (λ max 286.8nm) ε max 6445 (λ max 257.2nm) ε max 54184 (λ max 204.0nm)
52		0.91(3H,t,J=6Hz,CH3)·1.2–1.7(4H,m,CH2×2)·2.59(2H,t,J=7Hz,CH2)·4.02(2H,s,CH2)·6.0(1H,brs,Ph–OH)·6.16(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.38(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.9–7.3(3H,m,Ar–H)·13.04(1H,s,Ph–OH)	CDCl3	3310·2959·2933·2860·1636·1595·1508·1445	масло	298(M+,base)·241	ε max 7414(λ max 324.0nm)· ε max 7140(λ max 313.6nm) · ε max 15675(λ max 286.8nm)· ε max 4885(λ max 254.8nm) · ε max 40878(λ max 204.8nm)·
53	106.9–108.1	0.94(3H,t,J=7Hz,CH3)·1.34(2H,qt,,J=7, 7Hz,CH2)·1.58(2H,tt,,J=7, 7Hz,CH2)·2.64(2H,t,J=7Hz,CH2)·4.37(2H,s,CH2)·6.24(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.70(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.19(1H,d,J=8, 2Hz,Ar–H)·7.41(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.62(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·11.02(1H,brs,OH)·13.52(1H,s,OH)	DMSO–d6	3308·2929·2859·1618·	св.жълти иглести кристали	314 (M+, base)	λ max nm (ε)·204.0 (46000)·241.6 (22500)·263.6 (15600)·301.6 (11800)·340.0 (8000)
54	170.3–172.0	4.25(2H,s,CH2)·6.17(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.47(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.42(1H,tt,J=8, 1Hz,Ar–H)·7.48(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.52(2H,t,J=8Hz,Ar–H)·7.66(1H,dd,J=8, 2Hz,Ar–H)·7.72(2H,dd,J=8, 1Hz,Ar–H)·7.81(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·11.10(1H,brs,OH)·13.10(1H,s,OH)	DMSO–d6	3465·3032·1644·1592	безцветни иглести кристали	318 (M+, base)	λ max nm (ε)·204.8 (55366)·255.6 (25351)·284.0 (sh,16957)·320.0 (6840)

Таблица 7

пример No	т.т. °C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
55	293.9–300.1	4.25(2H,s,CH2)·6.16(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.46(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.50–7.55(2H,m,Ar–H)·7.73(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.89(1H,s,Ar–H)·8.12(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·8.62(1H,s,Ar–H)·8.94(1H,s,Ar–H)·11.15(1H,brs,OH)·13.08(1H,s,OH)	DMSO–d6	3427·1637	жълт прах	319 (M+, base)	λ max nm (ε)·203.6 (20952)·256.0 (10308)·279.2 (10274)·317.5 (3383)
56	244.3–250.7	4.28(2H,s,CH2)·6.16(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.47(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.53(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.79–7.83(2H,m,Ar–H)·7.99(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·8.21(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·8.27(1H,dd,J=8, 2Hz,Ar–H)·8.52(1H,t,J=2Hz,Ar–H)·11.12(1H,brs,OH)·13.09(1H,s,OH)	DMSO–d6	3502·3085·1641·1593	безцветна аморфна маса	363 (M+, base)	λ max nm (ε)·204.8 (49743)·255.6 (32260)·327.6 (9997)
57	171.0–172.7	4.15(2H,s,CH2)·6.09(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.38(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.59(1H,dd,J=3,2Hz,Ar–H)·6.95(1H,d,J=3Hz,Ar–H)·7.38(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.63(1H,dd,J=8,2Hz,Ar–H)·7.75(1H,s,Ar–H)·7.78(1H,d,J= 2Hz,Ar–H)·11.?(1H,brs,OH)·13.00(1H,s,OH)	DMSO–d6	3543·3468·3062·1641	св.розови иглести кристали	308 (M+, base)·279 (M+–29)	λ max nm (ε)·203.5 (30330)·220.0 (sh,24545)·282.0 (30829)·320.5 (6430)
58	199.9–201.0	4.17(2H,s,CH2)·6.10(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.38(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.13(1H,dd,J=4,5Hz,Ar–H)·7.37(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.51(1H,dd,J=4,1Hz,Ar–H)·7.55(1H,dd,J=5,1Hz,Ar–H)·7.59(1H,dd,J=8,2Hz,Ar–H)·7.76(1H,d,J= 2Hz,Ar–H)·11.?(1H,brs,OH)·13.01(1H,s,OH).	DMSO–d6	3369·3111·1645·1601·	св.жълти иглести кристали	324 (M+,base)	λ max nm (ε)·203.6 (3996)·225.0 (sh,26343)·284.4 (33237)·330.0 (sh,7905)
59	>300 (с разлагане)	4.23(2H,s,CH2)·5.21(2H,brs,NH2)·6.15(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.45(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.62(1H,dd,J=8,2Hz,Ar–H)·6.82(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·6.88(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.14(1H,t,J=8Hz,Ar–H)·7.44(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.52(1H,dd,J=8,2Hz,Ar–H)·7.67(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·?(1H,brs,OH)·13.09(	DMSO–d6	3368·3280·1641·1606	св.жълти плочести кристали	333 (M+,base)	λ max nm (ε)·206.4 (35877)·229.5 (sh,27582)·285.0 (12124)·319.0 (sh,6503)

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
60	174.0–175.0	2.34(2H,s,CH3)·4.17(2H,s,CH2)·6.09(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.39(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.26(2H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.39(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.54–7.58(3H,m,Ar–H)·7.72(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·?(1H,brs,OH)·13.04(1H,s,OH)	DMSO–d6	3503·3031·2917·1640·1591	св. жълт прах	332 (M+,base)	λ max nm (ε)·206.0 (53935)·260.4 (27534)·320.8 (7109)
61	208.9–213.6	4.19(2H,s,CH2)·6.10(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.40(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.40–7.43(2H,m,Ar–H)·7.48(1H,t,J=8Hz,Ar–H)·7.63–7.66(2H,m,Ar–H)·7.74(1H,t,J=2Hz,Ar–H)·7.82(1H,d,J= 2Hz,Ar–H)·?(1H,brs,OH)·13.03(1H,s,OH)	DMSO–d6	3503·2919·1645·1593	светло кафяв прах	352 (M+,base)	λ max nm (ε)·212.0 (52265)·258.8 (24168)·280.0 (sh,17980)·319.0 (6840)
62	91.8–94.8	2.21(2H,s,CH3)·4.16(2H,s,CH2)·6.11(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.41(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.18(1H,dd,J=7,2Hz,Ar–H)·7.17–7.21(4H,m,Ar–H)·7.39(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.41(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·?(1H,brs,OH)·13.04(1H,s,OH)	DMSO–d6	3556·3467·3060·1637·1602	жълт прах	332 (M+,base)	λ max nm (ε)·207.6 (50567)·286.8 (14377)·322.0 (6601)
63	151.5–155.0	1.20(3H,t,J=7.1Hz,CH3)·2.2(4H,m,CH2)·4.03(2H,s,CH2)·6.16(1H,d,J=2.5Hz,Ar–H)·6.38(1H,d,J=2.5Hz,Ar–H)·6.55(1H,brs,OH)·7.0–7.7(8H,m,Ar–H)·13.02(1H,s,OH)	DMSO–d6	3314·1629		346·332·285·275	λ max nm (ε)·286.8 (14800)·
64	191.7–195.0	4.21(2H,s,CH2)·6.10(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.41(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.45(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.68–7.74 (3H,m,Ar–H)·7.89(1H,dt,J=8, 2Hz,Ar–H)·7.98–8.00 (2H,m,Ar–H)·?(1H,brs,OH)·13.04(1H,s,OH)	DMSO–d6	3502·3057·1647·1594	бяли иглести кристали	386 (M+,base)	λ max nm (ε)·208.0 (50083)·257.6 (23573)·280.0 (sh,18210)·321.0 (6975)
65	274.0–279.0 (с разлагане)	2.67(2H,s,CH3)·4.27(2H,s,CH2)·6.16(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.47(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.52(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.76(1H,dd,J=8, 2Hz,Ar–H)·7.88–7.92(3H,m,Ar–H)·8.09(2H,d,J=8Hz,Ar–H)·?(1H,brs,OH)·13.09(1H,s,OH)	DMSO–d6	3195·1677·1641·1606	св.розов прах	360 (M+,base)	λ max nm (ε)·204.8 (44022)·285.6 (32630)
66	173.8–175.8	1.60–1.61(4H,m,CH2*2)·2.16(2H,m,CH2)·2.30 (2H,m,CH2)·4.05(2H,s,CH2)·4.11(2H,s,CH2)·6.13(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.41(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.16(1H,d,J=8, 2Hz,Ar–H)·7.23(1H,t,J=4Hz,CH)·7.26(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.29(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·11.0(1H,br,OH)·13.05(1H,s,OH)	DMSO–d6	3322·2940·1640·1606	сивожълта аморфна маса	364(M+)·109(Base)·81	ε max 16815(λ max 286.4nm) · ε max 10407(λ max 262.4nm) ·

Таблица 8

пример No	т.т. °C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
67	228.4–230.8	2.44(2H,s,Ar–CH3)·2.64(2H,s,CH3)·4.20(2H,s,CH2)·6.10(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.41(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.37(1H,dd,J=8, 2Hz,Ar–H)·7.43(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.68(1H,dt,J=8, 2Hz,Ar–H)·7.73(1H,dt,J=8, 2Hz,Ar–H)·7.85(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·8.05(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·11.05(1H,brs,OH)·13	DMSO–d6	3210·2977·2926·1637·1591·1508·1446	бял прах		λ max nm (ε)·207.6 (46800)·238.0 (sh,37400)·261.0 (sh,26300)·284.0 (sh,19000)·322.4 (9400)
68	195.5–195.8	1.57–1.61(4H,m,CH2*2)·2.16(2H,m,CH2)·2.31(2H,m,CH2)·4.09(2H,s,CH2)·4.12(2H,s,CH2)·6.14(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.41(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.11(1H,d,J=8, 2Hz,Ar–H)·7.21(1H,m,CH)·7.26(1H,m,Ar–H)·7.39(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·11.0(1H,br,OH)·13.07(1H,s,OH)	DMSO–d6	3244·2938·2874·1629·1507·1447	св.жълта аморфна маса	364(M+)·255·109· 81	ε max 15975(λ max 287.2nm)·ε max 7762(λ max 261.6nm)·ε max 46059(λ max 206.0nm)
69	199.9–201.4	4.22(2H,s,CH2)·6.16(1H,d,J=2.3Hz,Ar–H)·6.50(1H,d,J=2.3Hz,Ar–H)·7.48–7.83(7H,m,Ar–H)·11.11(1H,brs,OH)·13.08(1H,s,OH)	DMSO–d6	3354·1634·1605	безцветни иглести кристали	352(M+,Base)·	ε max 7572 (λ max 322.4nm)· ε max 16068 (λ max 284.4nm)· ε max 21047 (λ max 257.2nm)
70	249.6–250.8	4.18(2H,s,CH2)·6.16(1H,d,J=2.1Hz,Ar–H)·6.49(1H,d,J=2.1Hz,Ar–H)·6.67(1H,q,J=1.6Hz,Furyl–H)·7.1(1H,d,J=3.4Hz,Furyl–H)·7.53(1H,d,J=7.9Hz,Ar–H)·7.63(1H,d,J=7.9Hz,Ar–H)·7.72(1H,s,Ar–H)·7.82(1H,s,Ar–H)·11.11(1H,brs,OH)·13.06(1H,s,OH).	DMSO–d6	3250·1633·884	жълти иглести кристали	308(M+),279(Base)	ε max 10430.2 (λ max 320.2nm)· ε max 30636.9 (λ max 279.6nm)·
71	208.8–210.2	2.4(3H,s,CH3)·4.2(2H,s,CH2)·6.16(1H,d,J=2.3Hz,Ar–H)·6.49(1H,d,J=2.3Hz,Ar–H)·7.33(2H,d,J=8.0Hz,Ar–H)·7.53–7.69(5H,m,Ar–H)·11.10(1H,brs,OH)·13.09(1H,s,OH)	DMSO–d6	3328·1636·1595	жълти иглести кристали	332(M+,Base)	ε max 7458 (λ max 320.6nm)· ε max 23077 (λ max 262.2nm)·
72	163.5–165.8	2.28(3H,s,CH3)·4.22(2H,s,CH2)·6.16(1H,d,J=1.3Hz,Ar–H)·6.46(1H,d,J=1.2Hz,Ar–H)·7.24–7.56(7H,m,Ar–H)·11.09(1H,brs,OH)·13.1(1H,s,OH)	DMSO–d6	3377·1633·1591	св.розова аморфна маса	332(M+,Base)	ε max 6656 (λ max 322.0nm)· ε max 14655 (λ max 287.0nm)·

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
73	183.0–184.7	4.23(2H,s,CH2)·6.17(1H,d,J=2.2Hz,Ar–H)·6.51(1H,d,J=2.1Hz,Ar–H)·7.60–7.85(5H,m,Ar–H)·8.08(2H,d,J=1.9Hz,Ar–H)·11.11(1H,brs,OH)·13.07(1H,s,OH)	DMSO–d6	3290·1633·1594·1336	св.жълти иглести кристали	386(M+,Base)	ε max 7394 (λ max 323.2nm)· ε max 16194 (λ max 286.0nm)· ε max 21318 (λ max 256.2nm)
74	228.3–230.0	4.19(2H,s,CH2)·5.22(2H,br s,NH2)·6.16(1H,d,J=2.2Hz,Ar–H)·6.49(1H,d,J=2.4Hz,Ar–H)·6.62–6.65(1H,m,Ar–H)·6.87(2H,t,J=13.8Hz,Ar–H)·7.15(1H,t,J=7.8Hz,Ar–H)·7.46–7.56(3H,m,Ar–H)·11.09(1H,brs,OH)·13.09(1H,s,OH)·	DMSO–d6	3393·3309·1637·1572	жълта аморфна маса	333(M+,Base)	ε max 9332 (λ max 322.0nm)· ε max 14937 (λ max 287.4nm)· ε max 34865 (λ max 223.4nm)
75	241.0–247.08	4.25(2H,s,CH2)·6.15(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.46(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.39–7.51(3H,m,Ar–H)·7.55–7.70(2H,m,Ar–H)·7.74(1H,dt,J=8,2Hz,Ar–H)·7.94(1H,s,Ar–H)·8.38(1H,s,OH)·10.32(1H,s,OH)·11.?(1H,brs,OH)·13.09(1H,s,OH)	DMSO–d6	crude (containg 20% of CNS–183)			crude (containing 20% of CNS–183)·measured
76	240.1–246.1	4.46(2H,s,CH2)·6.25(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.72(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.22(1H,dd,J=5,4Hz,Ar–H)·7.62–7.68(3H,m,Ar–H)·7.74(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.95(1H,s,Ar–H)·11.08(1H,brs,OH)·13.52(1H,s,OH)	DMSO–d6	3331·3091·1598		340 (M+,base)· 307 (M+–33)· 279 (M+–61)	λ max nm (ε)·244.4 (22300)·297.2 (30000)·343.0 (sh,1000)
77	212.6–215.7	4.49(2H,s,CH2)·6.26(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.74(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.46(1H,t,J=7Hz,Ar–H)·7.54(2H,t,J=7Hz,Ar–H)·7.66(1H,dd,J=8,2Hz,Ar–H)·7.76(2H,d,J=7Hz,Ar–H)·7.81(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.91(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·11.06(1H,brs,OH)·13.55(1H,s,OH)	DMSO–d6	3619·3478·3393·3184·1640·1601		350 (M+,base)	λ max nm (ε)·268.0 (19100)·287.6 (20900)·322.0 (7400)

Таблица 9

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
78	190.8-195.3	4.49(2H,s,CH2)·6.26(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·6.74(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·7.46(1H,t,J=7Hz,Ar-H)·7.54(2H,t,J=7Hz,Ar-H)·7.66(1H,dd,J=8,2Hz,Ar-H)·7.76(2H,d,J=7Hz,Ar-H)·7.81(1H,d,J=8Hz,Ar-H)·7.91(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·11.07(1H,brs,OH)·13.55(1H,s,OH)	DMSO-d6	3332·3073·1598		334 (M+,base)·301 (M+-33)	λ max nm (ε)·246.4 (26400)·282.4 (20800)·344.0 (6900)
79	>250 (с разлагане)	4.27(2H,s,CH2)·6.16(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·6.47(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·7.43-7.56(4H,m,Ar-H)·7.73(1H,dd,J=8, 2Hz,Ar-H)·7.79-7.83(6H,m,Ar-H)·7.88(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·11.08(1H,brs,OH)·13.01(1H,s,OH)	DMSO-d6	3370·1638		394 (M+,base)	ε max 52384.9 (λ max 283.0nm)· ε max 88456.4 (λ max 208.4nm)
80	>250 (с разлагане)	4.51(2H,s,CH2)·6.26(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·6.74(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·7.77-7.88(3H,m,Ar-H)·8.67(1H,s,Ar-H)·8.24(1H,d,J=8Hz,Ar-H)·8.30(1H,dd,J=8,2Hz,Ar-H)·8.55(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·11.06(1H,brs,OH)·13.55(1H,s,OH)·	DMSO-d6	3421·3090·2911·2360·1617		379 (M+,base)·346 (M+-33)	λ max nm (ε)·247.6 (45100)·282.7 (27100)·340.0 (10900)
81	>250 (с разлагане)	4.37(2H,s,CH2)·6.21(1H,d,J=2.4Hz,Ar-H)·6.69(1H,d,J=2.3Hz,Ar-H)·7.14(1H,dd,J=5.2,3.7Hz,Ar-H)·7.54-7.6(3H,m,Ar-H)·7.71(1H,dd,J=7.9,1.9Hz,Ar-H)·7.95(1H,d,J=1.9Hz,Ar-H)·13.46(1H,s,OH)	DMSO-d6	3310·1616·1591·701	св.жълта аморфна маса		ε max 7707 (λ max 340.0nm)· ε max 19923 (λ max 286.4nm)· ε max 14694 (λ max 241.6nm)· ε max 17445 (λ max 204.8nm)
82	234.9-238.8	4.36(2H,s,CH2)·6.20(1H,d,J=2.4Hz,Ar-H)·6.60(1H,dd,J=3.4,1.9Hz,Ar-H)·6.68(1H,d,J=2.4Hz,Ar-H)·7.06(1H,d,J=3.2Hz,Ar-H)·7.55(1H,d,J=6Hz,Ar-H)·7.75(2H,dd,J=7.7,1.7Hz,Ar-H)·7.99(1H,d,J=1.6Hz,Ar-H)·13.46(1H,s,OH)·	DMSO-d6	3226·1611·1575·885	св.розова аморфна маса	324(M+,Base)	ε max 9678 (λ max 340.0nm)· ε max 29245 (λ max 282.0nm)· ε max 17358 (λ max 239.2nm)· ε max 17404 (λ max 204.8nm)

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
83	>200 (с разл.)	4.47(2H,s,CH2)·5.25(2H,s,NH2)·6.25(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.65(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·6.73(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.86(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·6.92(1H,s,Ar–H)·7.17(1H,t,J=8Hz,Ar–H)·7.54(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.77(2H,m,Ar–H)·11.02(	DMSO–d6	3364·3295·1582		349 (M+,base)	λ max nm (ε)·204.8 (30900)·243.6 (26500)·281.6 (16100)·337.0 (6400)
84	243.5–248.4 (с разл.)	4.45(2H,s,CH2)·6.26(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.68(1H,dd,J=3,2Hz,Ar–H)·6.72(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.15(1H,d,J=3Hz,Ar–H)·7.67(1H,dd,J=8,2Hz,Ar–H)·7.76(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.85(1H,s,Ar–H)·7.92(1H,s,Ar–H)·11.05(1H,s,OH)·13.51(1H,s,OH)	DMSO–d6	3338·3075·1598		324 (M+,base)·295 (M+–29)·291 (M+–33)·263 (M+–61)	λ max nm (ε)·238.0 (sh,49100)·298.4 (26600)·339.0 (21100)
85	198.3–203.2	4.25(2H,s,CH2)·6.15(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.46(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.49–7.52(3H,m,Ar–H)·7.69(1H,dd,J=8,2Hz,Ar–H)·7.84–7.86(3H,m,Ar–H)·11.06(1H,brs,OH)·13.09(1H,s,OH)	DMSO–d6	3467·3069·1650·1594		402 (M+,base)	λ max nm (ε)·251.7 (19600)·281.5 (sh,45900)·323.0 (68000)
86	228.4–235.2	2.34(3H,s,CH3)·4.38(2H,s,CH2)·6.21(1H,d,J=2.3Hz,Ar–H)·6.69(1H,d,J=2.4Hz,Ar–H)·7.27(2H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.58(3H,t,J=7.6Hz,Ar–H)·7.71(1H,dd,J=7.9,1.8Hz,Ar–H)·7.92(1H,d,J=1.8Hz,Ar–H)·13.48(1H,s,OH)·	DMSO–d6	3318·1619·1589	св.жълта аморфна маса	348(M+,Base)	ε max 10566 (λ max 342.2nm)· ε max 36653 (λ max 259.4nm)· ε max 70816 (λ max 203.8nm)·
87	209.7–212.0	4.36(2H,s,CH2)·6.21(1H,s,CH2)·6.7(1H,s,Ar–H)·7.39–7.95(7H,m,Ar–H)·7.94(1H,s,Ar–H)·13.48(1H,s,OH)·	DMSO–d6	3295·1618·1590	св.жълти иглести кристали	334(M+,Base)	ε max 8621 (λ max 340.0nm)· ε max 13242 (λ max 300.8nm)· ε max 35927 (λ max 245.2nm)· ε max 64276 (λ max 205.6nm)
88	124.0–125.8	4.19(2H,s,CH2)·6.46(1H,s,Ar–H)·7.36–7.74(8H,m,Ar–H)·12.98(1H,s,OH)·	DMSO–d6	3401·1640·1600	жълти иглести кристали	334(M+,Base)	ε max 16414 (λ max 295.6nm)· ε max 34018 (λ max 248.8nm)· ε max 71778(λ max 204.4 nm)

Таблица 10

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
89	178.1–198.3	2.21(3H,s,CH3)·4.40(2H,s,CH2)·6.21(1H,s,J=2.3Hz,Ar–H)·6.67(1H,s,J=2.3Hz,Ar–H)·7.20–7.62(7H,m,Ar–H)·13.48(1H,s,OH)·	DMSO-d6	3340·1591	[illegible]	348(M+,Base)	ε max 11569 (λ max 340.0 nm)· ε max 12408 (λ max 300.0nm) · ε max 36540 (λ max 241.2nm)· ε max 70476 (λ max 203.2nm)
90	180.3–191.6	4.46(2H,s,CH2)·6.26(1H,d,J=2.1Hz,Ar–H)·6.74(1H,d,J=2.2Hz,Ar–H)·7.49–8.06(7H,m,Ar–H)·11.07(1H,brs,OH)·13.52(1H,s,OH)	DMSO-d6	3329·1617·1594·782	кафяви иглести кристали аморфни	368(M+,Base)	ε max 6061 (λ max 340.0nm)· ε max 9184 (λ max 298.4nm)· ε max 23829 (λ max 240.0nm)· ε max 46353 (λ max 210.0nm)
91	225.3–226.5	4.48(2H,s,CH2)·6.26(1H,d,J=2.3Hz,CH2)·6.75(1H,d,J=2.4Hz,Ar–H)·7.7–7.90(4H,m,Ar–H)·8.06–8.13(3H,q,Ar–H)·11.08(1H,brs,OH)·13.52(1H,s,OH)	DMSO-d6	3314·1615·1588·1335	светло кафяви иглести кристали	402(M+,Base)	λ max nm (ε)·254.4 (32300)·301.6 (12700)·340.0 (8300)
92	251.6–253.8	4.48(2H,s,CH2)·6.27(1H,d,J=2.2Hz,Ar–H)·6.77(1H,d,J=2.3Hz,Ar–H)·7.33–7.74(7H,m,Ar–H)·8.03–8.06(1H,q,Ar–H)·8.28(1H,d,J=1.3Hz,Ar–H)·11.13(1H,brs,OH)·13.52(1H,s,OH)	DMSO-d6	3209·3180·1610·1575	оранжеви иглести кристали	374(M+,Base)	ε max 27125 (λ max 302.0nm)· ε max 31051 (λ max 236.4nm)·
93	>250	4.21(2H,s,CH2)·6.15(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.44(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.86(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·6.98(1H,dd,J=8,2Hz,Ar–H)·7.07(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.39(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.50(1H,dd,J=8,2Hz,Ar–H)·8.08(1H,s,Ar–H)·9.05(1H,brs,OH)·9.13(1H,brs,OH)·11.07(1H,brs,OH)·13.09(1H,s,OH)·	DMSO-d6	3459·3291·3170·1647		350 (M+,base)	ε max 25618 (λ max 277.6nm)· ε max 56647 (λ max 206.0nm)·
94	268.4–268.5	4.27(2H,s,CH2)·6.17(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.47(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.33(1H,t,J=8Hz,Ar–H)·7.39(1H,t,J=8Hz,Ar–H)·7.50(1H,s,Ar–H)·7.53(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.68(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.73(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.93(1H,dd,J=8,2Hz,Ar–H)·8.08(1H,s,Ar–H)·11.13(1H,brs,OH)·13.07(1H,s,O	DMSO-d6	3340·1641			ε max 29487 (λ max 322.0nm)· ε max 41425 (λ max 307.2nm)· ε max 41043 (λ max 291.2nm)· ε max 56920 (λ max 205.6nm)

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
95	257.9–259.9	4.18(2H,s,CH2)·6.10(1H,d,J=2.3Hz,Ar–H)·6.46(1H,d,J=2.4Hz,Ar–H)·7.28(1H,t,J=7.4Hz,Ar–H)·7.33(1H,m,Ar–H)·7.53(1H,s,Ar–H)·7.57(1H,d,J=7.9Hz,Ar–H)·7.65(2H,q,Ar–H)·7.81(1H,dd,J=7.8,1.5Hz,Ar–H)·7.89(1H,d,J=1.3Hz,Ar–H)·11.10(1H,br,OH)·13.00(1H,s,OH)	DMSO–d6	3339.2·1633.9·1609.8·881.6	св.жълти иглести кристали	358 (M+, Base)·329	ε max 22612 (λ max 323 nm)· ε max 30616 (λ max 307.6 nm)· ε max 31103 (λ max 290.0 nm)· ε max 52850 (λ max 204.8 nm)
96	261.8–263.2	4.16(2H,s,CH2)·6.1(1H,d,J=2.2Hz,Ar–H)·6.45(1H,d,J=2.4Hz,Ar–H)·7.4(1H,d,J=7.3Hz,Ar–H)·7.47–7.54(1H,m,Ar–H)·7.62(1H,d,J=1.7Hz,Ar–H)·7.72–7.82(7H,m,Ar–H)·10.97(1H,br,OH)·13.03(1H,s,OH)	DMSO–d6	3347·1633·1614	св.жълта аморфна маса	394 (M+, Base)	ε max 45218 (λ max 281.2 nm)· ε max 83321 (λ max 206.4 nm)
97	197.7–200.8	4.16(2H,s,CH2)·6.08(1H,d,J=2.0Hz,Ar–H)·6.41(1H,d,J=2.2Hz,Ar–H)·7.44(2H,d,J=8.3Hz,Ar–H)·7.52–7.59(2H,m,Ar–H)·7.69(1H,s,Ar–H)·7.82(2H,d,J=8.6Hz,Ar–H)·11.05(1H,br,OH)·13.02(1H,s,OH)	DMSO–d6	3258·1629·1586·1263	св.жълти иглести кристали	402 (M+, Base)	ε max 11227 (λ max 322.8nm)· ε max 20844 (λ max 280.4nm)· ε max 29734 (λ max 252.4 nm)· ε max 75178 (λ max 203.6nm)
98	229.8–231.6	4.10(2H,s,CH2)·6.08(1H,d,J=2.3Hz,Ar–H)·6.41(1H,d,J=2.3Hz,Ar–H)·6.8(1H,d,J=8.2Hz,Ar–H)·6.96(1H,dd,J=8.2,2.2Hz,Ar–H)·7.04(1H,d,J=2.2Hz,Ar–H)·7.39(1H,dd,J=7.9,1.5Hz,Ar–H)·7.43(1H,d,J=7.9Hz,Ar–H)·7.48(1H,d,J=1.2Hz,Ar–H)·9.01(1H,br,OH)·9.13(1H,br,OH)·11.03(1H,	DMSO–d6	3288·1641·1598	светло кафява аморфна маса	350 (M+, Base)	ε max 24641 (λ max 286.4nm)· ε max 63587 (λ max 204.4nm)·
99					св.жълта аморфна маса	340 (M+)·324·295 (Base)	λ max nm (ε)·207.2 (22300) ·227.0 (22100)·239.0 (16300)·287.6 (15500)·331.2 (6400)

Таблица 11

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел :	IR	вид	маса	UV
100	239.1–242.6	4.09(2H,s,CH2)·6.08(1H,d,J=2.3Hz,Ar–H)·6.3(1H,dd,J=8.3,2.3Hz,Ar–H)·6.37(1H,d,J=2.2Hz,Ar–H)·6.40(1H,d,J=2.3Hz,Ar–H)·7.07(1H,d,J=8.4Hz,Ar–H)·7.34(1H,dd,J=7.8,1.3Hz,Ar–H)·7.37(1H,d,J=7.9Hz,Ar–H)·7.44(1H,d,J=0.9Hz,Ar–H)·9.38(1H,br,OH)·9.47(1H,s,OH)·11(1H,br,O	DMSO–d6	3467·3256·1638·1593	светло кафяви иглести кристали	350 (M+, Base)	ε max 21818 (λ max 287.6nm)· ε max 20338 (λ max 265.6nm)· ε max 63304 (λ max 202.4 nm)
101	189.4–191.1	4.23(2H,s,CH2)·6.17(1H,d,J=2.4Hz,Ar–H)·6.48(1H,d,J=2.4Hz,Ar–H)·7.4–7.6(8H,m,Ar–H)·11.2(1H,brs,OH)·13.04(1H,s,OH)	DMSO–d6	3348·1633·1609·1505	жълта аморфна маса	342(M+, Base)	ε max 40436(λ max 283.6nm)· ε max 18280 (λ max 249.2nm)· ε max 56341 (λ max 204.4nm)
102	135.6–137.6	0.833(3H,t,J=6Hz,CH3)·1.15–1.35(6H,m,CH2)·1.504(2H,t,J=6Hz,CH2)·2.482(2H,t,J=8Hz,CH2)·2.728(2H,t,J=6Hz,CH2)·2.955(2H,t,J=6Hz,CH2)·6.026(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.072(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.91–6.97(2H,m,Ar–H)·6.700(1H,s,Ar–H)·9.127(1H,s,Ph–OH)·9.302(1H,s,Ph–OH)	DMSO–d6	3434·3364·2956·2924·2855·1624·1498·1457	безцветна аморфна маса		ε max 3707(λ max 275.2nm) · ε max 3404(λ max 262.8nm) · ε max 52641(λ max 206.4nm)
103	153.3–154.8	1.66(2H,quintet,J=3Hz,CH2)·2.49–2.54(2H,m,CH2)·0.73(2H,t,J=5Hz,CH2)·0.73(2H,t,J=5Hz,CH2)·2.49–2.54(2H,m,CH2)·4.41(1H,t,J=4Hz, R–OH)·6.02(1H,s,Ar–H)·6.07(1H,s,Ar–H)·6.95(2H,s,Ar–H)·7.01(1H,s,Ar–H)·9.12(1H,s,Ph–OH)·9.31(1H,s,Ph–OH)		3423·3318·2939·1618·1497·1461	безцветна аморфна маса		λ max nm (ε)·206.0 (52200)·275.2 (3800)
104		0.73(3H,t,J=7Hz,CH3)·1.13(3H,d,J=7Hz,CH3)·1.50(2H,quintet,J=7Hz,CH2)·2.49(1H,m,CH)·2.73(2H,t,J=6Hz,CH2)·2.97(2H,t,J=6Hz,CH2)·6.03(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.07(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.96(2H,m,Ar–H)·7.01(1H,m,Ar–H)·9.13(1H,s,Ph–OH)·9.31(1H,s,Ph–OH)	DMSO–d6	3338·2961·2928·2873·1624·1496·1458		284 (M+,base)· 269 (M+–15)·255 (M+–29)	λ max nm (ε)·206.0 (53000)·274.4 (3900)
105	125.2–126.9	–0.03(9H,s,TMS)·0.78(2H,t,J=8Hz,CH2)·2.49–2.53(2H,m,CH2)·2.72(2H,m,CH2)·2.94(2H,m,CH2)·6.01(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.06(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.95(2H,m,Ar–H)·7.03(1H,m,Ar–H)·9.14(1H,s,Ph–OH)·9.32(1H,s,Ph–OH)··	DMSO–d6	3360·2954·2923·2854·1623·1496·1457	светло оранжеви иглести кристали		λ max nm (ε)·205.6 (57600)·271.2 (4200)

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
106		2.86-2.89(2H,m,CH2)·3.12-3.15(2H,m,CH2)·6.18(1H,d,J=2.4Hz,Ar-H)·6.21(1H,d,J=2.4Hz,Ar-H)·7.41-7.43(1H,m,Ar-H)·7.55-7.60(2H,m,Ar-H)·7.80(1H,t,J=8Hz,Ar-H)·8.20-8.27(2H,m,Ar-H)·8.48-8.49(2H,m,Ar-H)·9.25(1H,br,OH)·9.44(1H,br,OH)·	DMSO-d6	3402·2926·2858·1623·1508·1458	жълто масло	349 (Base, M+),	λ max nm (ε)·204.4 (60000) 252.8 (28700)
107		2.56-2.57(2H,m,CH2)·3.08-3.11(2H,m,CH2)·5.19(2H,br s,NH2)·6.17(1H,d,J=2.4Hz,Ar-H)·6.18(1H,d,J=2.4Hz,Ar-H)·6.61(1H,dd,J=8,2Hz,Ar-H)·6.82(1H,d,J=8Hz,Ar-H)·6.89(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·7.14(1H,t,J=8Hz,Ar-H)·7.32(2H,m,Ar-H)·7.42(1H,m,Ar-H)·9.25(1H,br,OH)·9.43(1H,br,	DMSO-d6	3378·2921·2851·1623·1509·1457	св.жълто масло	319 (Base, M+)	λ max nm (ε)·206.0 (57700)
108	169.1-174.9	2.79-2.82(2H,m,CH2)·2.89(4H,s,CH2*2)·3.01-3.04(2H,m,CH2)·6.11(1H,d,J=2.1Hz,Ar-H)·6.15(1H,d,J=2.1Hz,Ar-H)·6.97-7.35(8H,m,Ar-H)·9.21(1H,br,OH)·9.39(1H,br,OH)·	DMSO-d6	3469·3368·1621		332 (M+)·241 (Base)	ε max 2548 (λ max 340.6nm)·
109	176.7-179.2	2.85-2.89(2H,m,CH2)·3.13-3.16(2H,m,CH2)·6.15(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·6.17(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·7.21(1H,d,J=8Hz,Ar-H)·7.39(1H,t,J=8Hz,Ar-H)·7.48-7.52(3H,m,Ar-H)·7.58(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·7.68(2H,d,J=8Hz,Ar-H)·9.25(1H,s,OH)·9.44(1H,s,OH)·	DMSO-d6	3437·3361·		304 (M+,base)	ε max 21325.6 (λ max 258.0nm)· ε max 68335.7 (λ max 204.6nm)
110	194.2-195.6	2.79(2H,t,J=6.3Hz,CH2)·3.02(2H,t,J=6.3Hz,Ar-H)·6.13(2H,t,J=2.8Hz,Ar-H)·7.07-7.14(1H,m,Ar-H)·7.26(1H,d,J=7.8Hz,Ar-H)·7.35-7.38(2H,m,Ar-H)·7.51-7.54(2H,m,Ar-H)·9.21(1H,s,OH)·9.4(1H,s,OH)	DMSO-d6	3440·3368·2923·2856·1623·698	св.сиви иглести кристали	310(M+,Base)	ε max 12818 (λ max 282.8nm)· ε max 35269 (λ max 205.2nm)·

Таблица 12

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
111	188.3-191.4	2.83-2.87(2H,m,CH2)·3.10-3.13(2H,m,CH2)·6.14 (1H,d,J=2Hz,Ar-H)·6.17(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·7.16-7.19(2H,m,Ar-H)·7.48-7.51(2H,m,Ar-H)·7.55-7.58(2H,m,Ar-H)·9.25(1H,s,OH)·9.45(1H,s,OH)·	DMSO-d6	3369·687·		310 (M+,base)	ε max 22325 (λ max 284.4nm)· ε max 64475 (λ max 204.4nm)
112	195.1-197.1	2.33(3H,s,CH3)·2.8(2H,t,J=6.3Hz,CH2)· 3.09(2H,t,J=6.3Hz,CH2)· 6.12(2H,dd,J=6.1,2.4Hz,Ar-H)·7.24-7.36(5H,m,Ar-H)·7.54(2H,d,J=8.1Hz,Ar-H)·9.23(1H,s,OH)· 9.41(1H,s,OH)	DMSO-d6	3432·3362· 1625·1612	св.розови иглести кристали	318(M+,Base)	ε max 21032 (λ max 256.4nm)· ε max 56257 (λ max 207.6nm)·
113	151.8-152.7	2.78-2.84(2H,m,CH2)·2.88-2.91(4H,m,CH2)·3.01-3.04(2H,m,CH2)·6.10(1H,d,J=2Hz,Ar-H)· 6.14(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·7.01-7.07(2H,m,Ar-H)· 7.12(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·7.21-7.25(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·7.27-7.28(2H,d,J=2Hz,Ar-H)·7.31-7.35(2H,d,J=2Hz,Ar-H)·9.20(1H,s,OH)· 9.39(1H,s,OH)	DMSO-d6	3440·3368		332 (M+)·241 (M+-91,base)	ε max 4037.3 (λ max 275.4nm)· ε max 69082.7 (λ max 206.2nm)
114	163.6-173.9	2.83-2.86(2H,m,CH2)·3.10-3.15(2H,m,CH2)· 6.13(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·6.16(1H,d,J=2Hz,Ar-H)· 6.63(1H,m,Ar-H)·6.91(1H,d,J=3Hz,Ar-H)· 7.19(1H,d,J=8Hz,Ar-H)·7.55(1H,dd,J=8,2Hz,Ar-H)·7.63(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·7.77(1H,s,Ar-H)· 9.25(1H,s,OH)·9.45(1H,s,OH)	DMSO-d6	3432·3370		294 (M+,base)	ε max 24574.5 (λ max 283.0nm)· ε max 52361.3 (λ max 204.8nm)
115	198.6-201.1	2.79(2H,m,CH2)·3.02(2H,t,J=6.3Hz,CH2)· 6.12(2H,s,Ar-H)·6.58(1H,dd,J=3.3,1.8Hz,Ar-H)· 6.94(1H,d,J=3.4Hz,Ar-H)·7.26(1H,t,J=4.1Hz,Ar-H)·7.39-7.41(2H,m,Ar-H)·7.72(1H,d,J=1.6Hz,Ar-H)·9.25(1H,brs,OH)·9.43(1H,brs,OH)	DMSO-d6	3456·3362· 2924·2856· 1622·874	безцветни иглести кристали	294(M+,Base)	ε max 25034 (λ max 282.2nm)· ε max 39332 (λ max 207.8nm)·
116		2.23(3H,s,CH3)·2.82(2H,t,J=6.3Hz,Ar-H)· 3.06(2H,t,J=6.3Hz,Ar-H)· 6.10(2H,dd,J=11.2,2.3Hz,Ar-H)·7.02-7.29(8H,m,Ar-H)·9.22(1H,s,OH)·9.43(1H,s,OH)	DMSO-d6	3410·3348· 2923·2847· 1622·751	светло розово масло	318(M+,Base)	ε max 23012 (λ max 228.2nm)· ε max 22380 (λ max 221.8nm)·

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
117	150.2–152.6	2.81(2H,t,J=6.3Hz,CH2)·3.07(2H,t,J=6.3Hz,CH2)·6.12(1H,d,J=2.4Hz,Ar–H)·6.15(1H,d,J=2.4Hz,Ar–H)·7.35(1H,d,J=7.82Hz,Ar–H)·7.45–7.50(2H,td,Ar–H)·7.67–7.73(2H,m,Ar–H)·7.96–7.99(2H,m,Ar–H)·9.24(1H,brs,OH)·9.43(1H,brs,OH)	DMSO–d6	3370·2923·2853·1624·1336·1174·1129	св.розова аморфна маса	372(M+,Base)	ε max 18307 (λ max 253.2nm)· ε max 56560 (λ max 206.6nm)·
118	137.1–143.2	2.81(2H,t,J=6.3Hz,CH2)·3.05(2H,t,J=6.3Hz,CH2)·6.12(1H,d,J=2.4Hz,Ar–H)·6.15(1H,d,J=2.4Hz,Ar–H)·7.31(1H,d,J=7.8Hz,Ar–H)·7.4–7.49(4H,m,Ar–H)·7.63(1H,dd,J=6.4,1.3Hz,Ar–H)·7.72(1H,t,J=1.8Hz,Ar–H)·9.24(1H,s,OH)·9.43(1H,s,OH)·	DMSO–d6	3445·3370·2922·2855·1622·785	безцветна аморфна маса	338(M+,Base)	ε max 20038 (λ max 253.2nm)· ε max 61114 (λ max 207.6nm)·
119	197.2–199.3	2.85–2.88(2H,m,CH2)·3.11–3.14(2H,m,CH2)·5.17(2H,br,N–H2)·6.14(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.17(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.59(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·6.79(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·6.86(1H,s,Ar–H)·7.13(1H,t,J=8Hz,Ar–H)·7.18(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.49(1H,dd,J=8,2Hz,Ar–H)·7.45(1H,s,Ar–H)·9.25(1H,b	DMSO–d6	3371·3224·3059·2885·2622·1618·		319 (M+,base)	λ max nm (ε)· 307.0 (sh,12300)
120	199.6–201.8	2.87–2.90(2H,m,CH2)·3.16–3.19(2H,m,CH2)·6.16(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.18(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.28(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.64(1H,dd,J=8,2Hz,Ar–H)·7.72–7.74(1H,m,Ar–H)·7.78–7.82(1H,m,Ar–H)·8.18(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·8.25(1H,dd,J=8,2Hz,Ar–H)·8.47(1H,s,Ar–H)·9.27(1H,s,OH)·9.47(	DMSO–d6	3401·2920·1626		349 (M+,base)·322 (M+–17)·	λ max nm (ε)· 260.8 (26800)·323.5 (3500)
121		2.88(2H,t,J=6Hz,CH2)·3.16(2H,t,J=6Hz,CH2)·6.16(1H,s,Ar–H)·6.18(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.26(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.51(1H,dd,J=8,4Hz,Ar–H)·7.55(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.65(1H,s,Ar–H)·8.09(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·8.60(1H,d,J=4Hz,Ar–H)·8.91(1H,s,Ar–H)·9.26(1H,s,OH)·9.46(1H,s,OH)·	DMSO–d6	3369·1624·1476			λ max nm (ε)· 204.0 (57600)·261.6 (16600)

Таблица 13

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел :	IR	вид	маса	UV
122	211.8-217.3	2.84-2.87(2H,m,CH2)·3.09-3.12(2H,m,CH2)·6.15(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·6.19(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·7.34(1H,d,J=8Hz,Ar-H)·7.72(1H,dd,J=8,2Hz,Ar-H)·7.80(1H,s,Ar-H)·9.33(1H,s,OH)·9.55(1H,s,OH)·	DMSO-d6	3373·2237·1608		253 (M+,base)·236 (M+-17)	λ max nm (ε)·226.5 (sh,52500)·281.0 (sh,13900)·
123	196.1-198.5	2.99(2H,q,J=3.8Hz,CH2)·3.23(2H,q,J=3.9Hz,CH2)·6.26(1H,d,J=2.4Hz,Ar-H)·6.34(1H,d,J=2.4Hz,Ar-H)·7.12(1H,dd,J=5.0,3.6Hz,Ar-H)·7.3(1H,d,J=8Hz,Ar-H)·7.51-7.54(3H,m,Ar-H)·7.67(1H,d,J=1.9Hz,Ar-H)·9.29(1H,s,OH)·9.52(1H,s,OH)	DMSO-d6	3429·3370·1609·692	светло кафява аморфна маса	326(M+,Base)	ε max 27602 (λ max 279.6nm)· ε max 54275 (λ max 207.6nm)
124	148.5-149.6	3.04(2H,q,J=4.1Hz,CH2)·3.29(2H,q,J=3.9Hz,CH2)·6.31(1H,d,J=2.3Hz,Ar-H)·6.39(1H,d,J=2.4Hz,Ar-H)·6.64(1H,dd,J=3.6,1.7Hz,Ar-H)·7.03(1H,d,J=3.1Hz,Ar-H)·7.36(3H,d,J=8.0Hz,Ar-H)·7.62(1H,dd,J=7.6,1.8Hz,Ar-H)·7.79(2H,d,J=1.7Hz,Ar-H)·9.3(1H,s,OH)·9.53(1H,s,OH)	DMSO-d6	3428·3366·1605·829	светло оранжева аморфна маса	310(M+,Base)	ε max 22619 (λ max 275.6nm)· ε max 57427 (λ max 205.6nm)
125	175.1-178.3	2.92(2H,q,J=3.7Hz,CH2)·3.15(2H,t,J=6.2Hz,CH2)·6.26(1H,s,Ar-H)·7.19-7.68(8H,m,Ar-H)·8.08(1H,brs,OH)·8.37(1H,brs,OH)·9.06(1H,brs,OH)	DMSO-d6	3494·3462·3421·1627	аморфна маса	320(M+,Base)	ε max 24764 (λ max 254.4nm)· ε max 64910 (λ max 204.4nm)
126	207.3-208.1	3.03-3.06(2H,m,CH2)·3.33-3.36(2H,m,CH2)·6.30(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·6.36(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·7.19(1H,dd,J=5,3Hz,Ar-H)·7.47(1H,d,J=8Hz,Ar-H)·7.50(1H,d,J=8Hz,Ar-H)·7.57(1H,d,J=3Hz,Ar-H)·7.61(1H,d,J=5Hz,Ar-H)·7.62(1H,s,Ar-H)·9.28(1H,s,OH)·9.52(1H,s,OH)	DMSO-d6	3435·3369·1607			ε max 21933 (λ max 308.0nm)· ε max 61186 (λ max 202.4nm)
127	213.7-214.7	3.02-3.05(2H,m,CH2)·3.32-3.35(2H,m,CH2)·6.30(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·6.36(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·6.65(1H,dd,J=3,2Hz,Ar-H)·7.01(1H,d,J=3Hz,Ar-H)·7.49-7.54(1H,m,Ar-H)·7.67(1H,s,Ar-H)·7.80(1H,s,Ar-H)·9.28(1H,s,OH)·9.52(1H,s,OH)	DMSO-d6	3447·3376·1607·			ε max 26495 (λ max 301.2nm)· ε max 55066 (λ max 207.6nm)

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
128	157.6–157.9	0.90(3H,t,J=7Hz,CH3)·1.60(2H,tq,J=7,7Hz,CH2)·2.94(2H,t,J=7Hz,CH2)·2.79(2H,m,CH2)·3.08(2H,m,CH2)·6.07(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.11(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.18(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.78(1H,dd,J=2,8Hz,Ar–H)·7.83(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·9.23(1H,br,OH)·9.43(1H,br,OH)	DMSO–d6	3353·3170·2964·1652·1622·1597	безцветни иглести кристали	298(M+)·255(Base)	ε max 13003(λ max 261.2nm)·ε max 12385(λ max 245.6nm)·ε max 53218(λ max 206.8nm)
129	151.8–152.8	0.90(3H,t,J=7Hz,CH3)·1.60(2H,tq,J=7,7Hz,CH2)·2.94(2H,t,J=7Hz,CH2)·2.99(2H,m,CH2)·3.25(2H,m,CH2)·6.25(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.30(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.50(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.68(1H,dd,J=2,8Hz,Ar–H)·7.80(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·9.30(1H,br,OH)·9.48(1H,br,OH)	DMSO–d6	3360·2959·1679·1591	св.розова аморфна маса	314(M+)·271(Base)	ε max 9626(λ max 315.6nm)·ε max 5918(λ max 276.4nm)·ε max 44639(λ max 208.4nm)
130	119.8–121.7	0.88(3H,t,J=7Hz,CH3)·1.32(2H,tq,J=7,7Hz,CH2)·1.56(2H,tt,J=7,7Hz,CH2)·2.79(2H,m,CH2)·2.95(2H,t,J=7Hz,CH2)·3.06(2H,m,CH2)·6.07(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.11(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.18(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.78(1H,dd,J=2,8Hz,Ar–H)·7.83(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·9.23(1H,br,OH)·9.43(1H	DMSO–d6	3367·3203·2946·1656·1597	безцветни иглести кристали	312(M+)·255(Base)	ε max 12405(λ max 260.0nm)·ε max 12019(λ max 245.6nm)·ε max 51546(λ max 206.4nm)
131	155.1–158.7	0.88(3H,t,J=7Hz,CH3)·1.31(2H,tq,J=7,7Hz,CH2)·1.56(2H,tt,J=7,7Hz,CH2)·2.94(2H,t,J=7Hz,CH2)·2.99(2H,m,CH2)·3.25(2H,m,CH2)·6.25(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·6.30(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·7.50(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.68(1H,dd,J=2,8Hz,Ar–H)·7.80(1H,d,J=2Hz,Ar–H)·9.28(1H,br,OH)·9.49(1H	DMSO–d6	3429·3370·2957·1678·1591	св.розова аморфна маса	328(M+)·271(Base)	ε max 10260(λ max 314.8nm)·ε max 6421(λ max 276.8nm)·ε max 48033(λ max 208.8nm)

Таблица14

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
132		1.38-1.44(5H,m,cyclo-hex)·1.77-1.83(5H,m,cyclo-hex)·3.06(2H,m,CH2)·3.32(2H,m,CH2)·3.34(1H,m,cyclo-hex)·6.32(1H,d,J=2.4Hz,Ar-H)·6.37(1H,d,J=2.4Hz,Ar-H)·7.58(1H,d,J=8.1Hz,Ar-H)·7.75(1H,dd,J=1.6,8.1Hz,Ar-H)·7.85(1H,d,J=1.6Hz,Ar-H)·9.33(1H,br,OH)·9.57(1H,br,O	DMSO-d6	3348·2930·2853·1660·1589	масло	354(M+)·271(Base)	ε max 9403(λ max 299.2nm)·ε max 6935(λ max 277.6nm)·ε max 47934(λ max 208.0nm)
133		1.17(1H,m,cyclo-hex)·1.25-1.46(4H,m,cyclo-hex)·1.62-1.78(5H,m,cyclo-hex)·2.79(2H,m,CH2)·3.06(2H,m,CH2)·3.34(1H,m,cyclo-hex)·6.07(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·6.11(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·7.18(1H,d,J=8Hz,Ar-H)·7.78(1H,dd,J=2,8Hz,Ar-H)·7.82(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·9.23(1H,br,OH)·9.4	DMSO-d6	3370·2931·2855·1661·1601	масло	338(M+)·255(Base)	ε max 12018(λ max 261.6nm)·ε max 11355(λ max 246.0nm)·ε max 51180(λ max 206.4nm)
134	141.2-141.7	1.83(1H,m,cyclo-bu)·2.07(1H,m,cyclo-bu)·2.20-2.32(4H,m,cyclo-bu)·3.06(2H,m,CH2)·3.32(2H,m,CH2)·4.15(1H,dddd,J=8.5Hz each,cyclo-bu)·6.32(1H,d,J=2.5Hz,Ar-H)·6.37(1H,d,J=2.5Hz,Ar-H)·7.58(1H,d,J=8Hz,Ar-H)·7.68(1H,dd,J=2,8Hz,Ar-H)·7.79(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·9.33(1H	DMSO-d6	3359·2944·1669·1591	св.розова аморфна маса	326(M+)·271(Base)	ε max 11180(λ max 317.2nm)·ε max 6902(λ max 277.2nm)·ε max 51325(λ max 208.4nm)
135	142.2-143.5	1.02(4H,m,cyclo-pro)·2.85(1H,m,cyclo-pro)·3.00(2H,m,CH2)·3.27(2H,m,CH2)·6.26(1H,d,J=3Hz,Ar-H)·6.31(1H,d,J=3Hz,Ar-H)·7.53(1H,d,J=8Hz,Ar-H)·7.75(1H,dd,J=2,8Hz,Ar-H)·7.88(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·9.26(1H,brs,OH)·9.51(1H,brs,OH)	DMSO-d6	3371·1660·1591	св.розова аморфна маса	312(M+, Base)·271	ε max 10456(λ max 317.6nm)·ε max 6176(λ max 277.2nm)·ε max 47193(λ max 208.8nm)
136		1.07(6H,d,J=6.8Hz,CH3*2)·3.00(2H,m,CH2)·3.26(2H,m,CH2)·3.59(1H,q,J=6.8Hz,CH)·6.25(1H,d,J=2.4Hz,Ar-H)·6.30(1H,d,J=2.4Hz,Ar-H)·7.50(1H,d,J=8.1Hz,Ar-H)·7.69(1H,dd,J=1.6,8.1Hz,Ar-H)·7.79(1H,d,J=1.6Hz,Ar-H)·9.26(1H,br,OH)·9.50(1H,br,OH)	DMSO-d6	3332·2972·1664·1589	масло	314(M+)·271(Base)	ε max 8618(λ max 316.0nm)·ε max 5596(λ max 276.8nm)·ε max 41069(λ max 208.4nm)

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
137	151.7–153.7	1.29(9H,s,CH3*3)·3.11(2H,m,CH2)·3.39(2H,m,CH2)·3.34(1H,m,cyclo-hex)·4.8(1H,br,OH)·4.9(1H,br,OH)·6.19(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·6.54(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·7.15(1H,dd,J=2,8Hz,Ar-H)·7.22(1H,d,J=8Hz,Ar-H)·7.38(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·	CDCl3	3373·2963·1604	св.розова аморфна маса	300(M+, Base)·285	ε max 10084(λ max 274.4nm)·ε max 7945(λ max 261.2nm)·ε max 46454(λ max 204.0nm)
138	176.7–177.6	2.13(3H,s,CH3)·2.95(2H,m,CH2)·3.23(2H,m,CH2)·3.90(3H,s,CH3)·6.23(1H,d,J=2.4Hz,Ar-H)·6.28(1H,d,J=2.4Hz,Ar-H)·7.40(2H,m,Ar-H)·7.52(1H,m,Ar-H)·9.20(1H,br,OH)·9.43(1H,br,OH)·	DMSO-d6	3461·3370·1607	св.розови плочести кристали	315(M+,Base)·300·284	ε max 16817(λ max 296.0nm)·ε max 13182(λ max 274.8nm)·ε max 50814(λ max 210.4nm)
139	110.7–112.4	1.30–1.33(3H,m,CH3)·3.01–3.04(2H,m,CH2)·3.30–3.32(2H,m,CH2)·4.20–4.26(2H,m,CH2)·6.32(1H,d,J=2.4Hz,Ar-H)·6.35(1H,d,J=2.4Hz,Ar-H)·7.48(2H,m,Ar-H)·7.59(1H,m,Ar-H)·9.2(1H,br,OH)·9.5(1H,br,OH)·	DMSO-d6	3452·3371·2938·1607	безцветна аморфна маса	329(M+,base)·284	ε max 14745.1 (λ max 296.4nm)·ε max 14631.9 (λ max 258.0nm)
140		3.00–3.04(2H,m,CH2)·3.14–3.18,3.45–3.47(2H,m,CH2)·6.41(1H,d,J=2.4Hz,Ar-H)·6.68(1H,d,J=2.4Hz,Ar-H)·7.79(1H,d,J=8.1Hz,Ar-H)·7.94(1H,dd,J=1.5Hz,Ar-H)·8.02(1H,dd,J=1.5,8.1Hz,Ar-H)·9.63(1H,s,OH)·9.83(1H,s,OH)	DMSO-d6	3276·2924·1674·1611·1057	безцветна аморфна маса	TMS後, 447(M+1)	ε max 16018(λ max 256.4nm)·ε max 14603(λ max 244.8nm)·ε max 45362(λ max 206.4nm)
141		2.87–2.90(2H,t,J=6Hz,CH2)·3.13–3.16(2H,t,J=6Hz,CH2)·6.17(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·6.20(1H,d,J=2Hz,Ar-H)·7.31(1H,d,J=8Hz,Ar-H)·7.59–7.64(3H,m,Ar-H)·7.71–7.74(2H,m,Ar-H)·7.78(2H,d,J=7Hz,Ar-H)·9.31(1H,s,OH)·9.51(1H,s,OH)	DMSO-d6	3366·2924·1626·1599·	бяло		λ max nm (ε)·268.2 (11100)·253.2 (12400)
142		1.09(3H,t,J=7Hz,CH3)·2.52(3H,s,SCH3)·2.70–2.85(1H,m,CH2)·6.71(1H,s,Ar-H)·6.85(1H,s,Ar-H)·6.93(1H,s,Ar-H)·7.23(1H,d,J=8Hz,Ar-H)·7.33(1H,s,Ar-H)·7.44(1H,d,J=8Hz,Ar-H)·?(1H,?,OH)·?(1H,?,OH)·	DMSO-d6	3369·2966·2923·2872·1595·1575·1501·1458		316 (M+,base)·301 (M+–15)·283 (M+–33)·269 (M+–47)	λ max nm (ε)·205.2 (31900)·218.8 (32000)·271.6 (29000)

Таблица 15

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
143	37.9–41.5	1.15(3H,t,J=7.6Hz,CH3)·2.75(2H,br,CH2)·5.25(2H,s,OH)·6.73(1H,s,Ar–H) 6.88(1H,s,Ar–H)·7.00(1H,s,,Ar–H)·7.21–7.29(2H,m,Ar–H)·7.37(1H,d,J=7.5Hz,Ar–H)·7.51(1H,d,J=7.1Hz,Ar–H)	CDCl3	3499·3262·1588	оранжеви иглести кристали	270(M+,Base)	ε max 36839 (λ max 219.2nm)··
144		0.99(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·1.62–1.73(2H,m,CH2)·3.08(1H,dd,J=14.8,10.3Hz,CH2)·3.25(1H,dd,J=14.8,3.6Hz,CH2)·3.42(1H,m,CH)·5.24(1H,brs,OH)·5.32(1H,brs,OH)·6.71(1H,s,Ar–H) 6.98(1H,s,Ar–H)·7.04(1H,t,J=7.2Hz,Ar–H)·7.12(1H,d,J=7.13Hz,Ar–H)·7.17(1H,t,J=7.6	CDCl3	3379·2962·2932·2873·1598·1504	оранжево масло	272(M+,Base)	ε max 8392 (λ max 273.6nm)· ε max 45531 (λ max 205.2nm)·
145	68.2–70.1	2.40(3H,s,CH3)·5.31(1H,s,OH)·6.71(1H,s,Ar–H)·6.92(1H,s,Ar–H)·7.00(1H,s,Ar–H)·7.24–7.29(3H,m,Ar–H)·7.38(1H,d,J=1.5Hz,Ar–H)·7.50(1H,d,J=Hz,Ar–H)·	CDCl3	3393·3216·1589	оранжеви иглести кристали	256(M+,Base)	ε max 19345 (λ max 265.6nm)· ε max 39937 (λ max 219.2nm)··
146		(3H,t,J=Hz,CH3)·2.98(1H,dd,J=14.8,9.8Hz,CH2)·3.39(1H,dd,J=14.8,3.9Hz,CH2)·(1H,q,CH)·5.12(1H,s,OH)·5.24(1H,s,OH)·6.70(1H,s,Ar–H) 7.00(1H,s,Ar–H)·7.02–7.06(1H,m,Ar–H)·7.16(2H,s,Ar–H)·7.40(1H,d,J=7.6Hz,Ar–H)	CDCl3	3369·2962·2927·1598·1506·1472	бледо жълто масло	258(M+,Base)	λ max nm (ε)·206.0 (47400)·273.2 (8700)
147		1.16(3H,t,J=7.6Hz,CH3)·2.77(2H,d,J=6.6Hz,CH2)·4.74(1H,s,OH)·6.72(1H,dd,J=8.4,2.4Hz,CH)·6.94(1H,s,Ar–H)·6.98(1H,d,J=2.3Hz,Ar–H)·7.09(1H,d,J=8.4Hz,Ar–H) 7.23(1H,dd,J=7.2,0.9Hz,Ar–H)·7.29(1H,td,J=7.1,1.2Hz,Ar–H)·7.38(1H,d,J=7.7Hz,Ar–H)·7.52(1H,dd,	CDCl3	3213·2962·2926·2869·1593	бледо червено масло	254(M+,Base)	λ max nm (ε)·212.0 (40800)·sh 230 (27300)·263.6 (20200)·292.8 (sh 7000)
148		0.99(3H,t,J=7.4Hz,CH3)·1.59–1.77(2H,m,CH2)·3.06(1H,dd,J=15.2,10.2Hz,CH2)·3.29(1H,dd,J=15.2,3.2Hz,CH2)·3.47(1H,q,CH)·4.62(1H,s,OH)·6.63(1H,dd,J=8.2,2.6Hz,Ar–H)·6.94(1H,d,J=2.5Hz,Ar–H)·7.01(1H,d,J=8.3Hz,Ar–H)·7.07(1H,td,J=7.8,7.8Hz,Ar–H) 7.15(1H,d,J=	CDCl3	3360·2962·2931·2873·1601·1493	безцветно масло	256(M+)·213(Base)	λ max nm (ε)·203.6 (31900)·274.0 (6800)

пример No	т.т. °C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
149		2.40 (3H,s,CH3)·4.86 (1H,s,OH)·6.71 (1H,dd,J=8.4,2.5Hz,Ar-H)·6.98 (2H,s,Ar-H)·7.07 (1H,d,J=8.4Hz,Ar-H)·7.23-7.31 (2H,m,Ar-H)·7.4 (1H,dd,J=7.7,1.0Hz,Ar-H)·7.51 (1H,dd,J=7.5,0.9Hz,Ar-H)·	CDCl3	3369·1598·1489·1473	червено масло	240(M+,Base)	ε max 17324 (λ max 264.4nm)· ε max 35918 (λ max 208.0nm)
150		1.06(6H,t,J=7.5Hz,CH3)·2.51-2.56(1H,m,CH2) 3.31-3.15(1H,m,CH2) 5.39(2H,brs,OH)·6.99(1H,s,Ar-H) 7.03(1H,s,Ar-H)·7.15-7.16(1H,m,Ar-H)·7.24-7.26(1H,m,Ar-H)·7.37-7.38(1H,m,Ar-H)·7.47-7.48(1H,m,Ar-H)·	CDCl3	3491·3308·2978·2969·2933·2871·2834·1608·1584·1503·		300(M+, Base)·285·267·254	ε max 19832 (λ max 266.8nm)· ε max 28582 (λ max 239.6nm)· ε max 44022 (λ max 206.0nm)·
151		1.29(3H,d,J=7.0Hz,CH3)· 2.98(1H,dd,J=15.1,9.9Hz,CH2)· 3.38(1H,dd,J=15.1,3.2Hz,CH2)·3.72-3.78(1H,m,CH)· 4.7(1H,s,OH)·6.64(1H,dd,J=8.4,2.6Hz,Ar-H)· 6.96(1H,d,J=2.5Hz,Ar-H)·7(1H,d,J=8.3Hz,Ar-H)· 7.05-7.10(1H,m,Ar-H)·7.19(2H,d,J=3.0Hz,Ar-H)· 7.43(1H,d,J=7.7Hz,Ar-H)	CDCl3	3361·2962·2927·2874·1601·1494	безцветно масло		λ max nm (ε)·205.6 (36500)·272.4 (8300)
152		0.98(3H,t,J=7.6Hz,CH3)·1.34-1.42(2H,m,CH2)·1.95-2.05(1H,m,CH2)·2.43-2.48(1H,m,CH2)· 4.82(1H,t,J=8Hz,CH)·7.06(1H,s,Ar-H)· 7.14(1H,t,J=8Hz,Ar-H)·7.33-7.40(2H,m,Ar-H)· 7.58(1H,s,Ar-H)·7.65(1H,d,J=7.6Hz,Ar-H)·	CDCl3+CD3OD	3372·3270·2959·2937·2873·1647·1595·1582·1506·1462			
153	242.9-248.4	0.91(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·1.92-2.01(1H,m,CH2)·2.33-2.43(1H,m,CH2)·4.61-4.65(1H,m,CH)·6.59-6.60(1H,m,Furyl-H)·6.98(1H,s,Ar-H)· 7.04(1H,d,J=3.3Hz,Furyl-H)·7.39(1H,d,J=8.2Hz,Ar-H)·7.50(1H,s,Ar-H)·7.77(2H,m,Ar-H,Furyl-H)· 8.01(1H,s,Ar-H)·	DMSO-d6	3504·3288·2968·2935·2877·1645·1596·1503·1465	оранжеви иглести кристали	352(M+,Base)·323	λ max nm (ε)· 205.2 (28400)·244.4 (24400)·260.0 (22500)·280.4 (21200)·328.8 (sh 7500)

Таблица 16

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
154	274.3–276.1	0.99(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·2.01–2.08(1H,m,CH2)·2.39–2.51(1H,m,CH2)·4.72(1H,t,J=7.0Hz,CH)·7.04(1H,s,Ar–H)·7.44(1H,t,J=7.2Hz,Ar–H)·7.51(3H,q,J=7.6Hz,Ar–H)·7.57(1H,s,Ar–H)·7.73(2H,d,J=7.5Hz,Ar–H)·7.81(1H,dd,J=8.1,1.4Hz,Ar–H)·8.02(1H,d,J=1.4Hz,Ar–H)·	DMSO–d6	3480·3343·1645·1600·1508	оранжева аморфна маса	362(M+,Base)	λ max nm (ε)·204.4 (54900)·246.4 (37300)·260.8 (40400)·332.4 (6200)
155	270.3–271.9	0.98(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·1.98–2.05(1H,m,CH2)·2.41–2.49(1H,m,CH2)·4.69(1H,t,J=7.1Hz,CH)·7.04(1H,s,Ar–H)·7.2(1H,dd,J=4.7,4.0Hz,Ar–H)·7.43(1H,d,J=8.2Hz,Ar–H)·7.57(1H,s,Ar–H)·7.63(2H,dd,J=2.6,2.5Hz,Ar–H)·7.78(1H,dd,J=8.1,1.5Hz,Ar–	DMSO–d6	3509·3282 ·2974·2934·2875·1645·1597·1506	червени иглести кристали	368(M+,Base) ·335·	λ max nm (ε)·205.6 (30200)·246.4 (28900)·260 (sh 24700) ·285.2 (25800)
156	109.7–111.9	1.03(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·2.08–2.15(1H,m,CH2)·2.49–2.56(1H,m,CH2)·4.79(1H,t,J=7.2Hz,CH)·6.03(1H,s,OH)·7.16(1H,s,Ar–H)·7.22(1H,s,OH)·7.42(1H,d,J=8.1Hz,Ar–H)·7.54(1H,t,J=7.8Hz,Ar–H)·7.60–7.62(2H,m,Ar–H)·7.71(1H,d,J=7.6Hz,Ar–	CDCl3	3325·2970·2939·2879·1649·1602·1507·1336	светло кафяви иглести кристали	430(M+,base)	λ max nm (ε)·334.8 (4800)·260.4 (36100)·248.4 (sh 31600)·205.6 (43800)
157	175.5–176.8	1.03(3H,t,J=7.5Hz,CH3)·2.07–2.14(1H,m,CH2)·2.49–2.56(1H,m,CH2)·4.77(1H,t,J=6.8Hz,CH)·7.14(1H,s,Ar–H)·7.31–7.42(4H,m,Ar–H)·7.52(1H,s,Ar–H)·7.58(1H,d,J=8.1Hz,Ar–H)·7.87(1H,d,J=1.6Hz,Ar–H)·7.95(1H,s,Ar–H)·	CDCl3	3494·3302·2967·2936·2877·1646·1595·1581·1508·1466	св.кафява аморфна маса	396 (M+,Base)·363·	λ max nm (ε)·334.4 (6200)·260.8 (41000)·246.4 (sh 35500)·209.2 (49700)
158	179.2–181.1	1.00(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·2.00–2.07(1H,m,CH2)·2.26(3H,s,Ar–CH3)·2.46–2.54(1H,m,CH2)·4.68–4.72(1H,m,CH)·7.03(1H,s,Ar–H)·7.24–7.34(4H,m,Ar–H)·7.46(1H,d,J=8.1Hz,Ar–H)·7.51(1H,dd,J=8.1,1.2Hz,Ar–H)·7.58(1H,s,Ar–H)·7.70(1H,d,J=1.2Hz,CH)·9.65(1H,s,OH)·10.26(1H,s,OH	DMSO–d6	3511·3293·2970·2935·2877·1645·1599·1507·1455	тъмно червена аморфна маса	376 (M+, Base)	λ max nm (ε)·337.2 (5300)·290 (sh 11200)·258.4 (31000)·244.4 (32500)·207.6 (46600)

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
159	238.7-241.7	3.04(2H,q,J=4.1Hz,CH2)·3.29(2H,q,J=3.9Hz,CH2)·6.31(1H,d,J=2.3Hz,Ar-H)·6.39(1H,d,J=2.4Hz,Ar-H)·6.64(1H,dd,J=3.6,1.7Hz,Ar-H)·7.03(1H,d,J=3.1Hz,Ar-H)·7.36(3H,d,J=8.0Hz,Ar-H)·7.62(1H,dd,J=7.6,1.8Hz,Ar-H)·7.79(2H,d,J=1.7Hz,Ar-H)·9.3(1H,s,OH)·9.53(1H,s,OH)	DMSO-d6	3478·3430·2974·1644·1600·1500		352 (M+,Base)·295·319·	λ max nm (ε)·301.6 (33200)·286 (sh 31400)·239.6 (25800)·204.4 (33600)
160	271.9-273.3	0.99(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·2.02-2.05(1H,m,CH2)·2.39(3H,s,CH3)·2.45-2.48(1H,m,CH2)·4.70(1H,t,J=7.2Hz,CH)·7.04(1H,s,Ar-H)·7.32(2H,d,J=7.9Hz,Ar-H)·7.46(1H,d,J=8.2Hz,Ar-H)·7.57(1H,s,Ar-H)·7.63(2H,d,J=8.0Hz,Ar-H)·7.79(1H,d,J=8.0Hz,Ar-H)·7.99(1H,d,J=1.0Hz,Ar-H)·9.9	DMSO-d6	3494·3315·2970·2878·1645·1599·1505	оранжеви иглести кристали	376 (M+, Base)	λ max nm (ε)·262.4 (40933)·245.6 (37746)·204.4 (63180)
161	277.4-279.2	0.94(3H,t,J=7.4Hz,CH3)·2.04(2H,m,CH2)·4.66(1H,t,J=6.0Hz,CH)·6.97(1H,s,Ar-H)·7.27-7.34(2H,m,Ar-H)·7.51(1H,s,Ar-H)·7.61-7.67(3H,m,Ar-H)·7.78-7.82(3H,m,Ar-H)·9.62(1H,brs,OH)·10.09(1H,brs,OH)	DMSO-d6	3509·3288·2965·2874·1647·1597·1506·1450	иглести кристали	402 (M+,Base)	λ max nm (ε)·336 (sh 33900)·318.8 (46200)·241.2 (30200)·207.6 (46100)
162	225.7-227.4			3507·3282·1645·1598·1583·1502	иглести кристали		λ max nm (ε)
163	225.7-227.3				иглести кристали		λ max nm (ε)

Таблица 17

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
166		0.90(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·1.91–1.97(1H,m,CH2)·2.35–2.41(1H,m,CH2)·4.61(1H,t,J=7.2Hz,CH)·6.96(1H,s,Ar–H)·7.23(1H,t,J=7.6Hz,Ar–H)·7.35(1H,d,J=7.7Hz,Ar–H)·7.45–7.49(2H,m,Ar–H)·7.70(1H,d,J=7.6Hz,Ar–H)	DMSO–d6				ε max 6269 (λ max 338.8nm)· ε max 23173 (λ max 257.6nm)· ε max 23680 (λ max 243.6nm)·
167		0.90(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·1.92–1.95(1H,m,CH2)·2.36–2.41(1H,m,CH2)·4.61(1H,t,J=7.2Hz,CH)·6.96(1H,s,Ar–H)·7.23(1H,t,J=7.2Hz,Ar–H)·7.35(1H,d,J=7.7Hz,Ar–H)·7.45–7.49(2H,m,Ar–H)·7.70(1H,d,J=7.6Hz,Ar–H)·	DMSO–d6				ε max 6426 (λ max 339.2nm)· ε max 23731 (λ max 257.6nm)· ε max 24247 (λ max 243.6nm)·
168	293.2 (разл.)	0.99(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·2.01–2.08(1H,m,CH2)·2.45–2.2.52(1H,m,CH2)·4.75(1H,t,J=7.2Hz,CH)·7.07(1H,s,Ar–H)·7.33(1H,t,J=7.6Hz,)·7.40(1H,t,J=7.6Hz,)·7.54(1H,d,J=8.3Hz,Ar–H)·7.58(1H,s,Ar–H)·7.59(1H,s,Ar–H)·7.69(1H,d,J=8.2Hz,Ar–H)·7.72(1H,d,J=7.6Hz,Ar–	DMSO–d6		светло кафява аморфна маса	402 (M+, Base)	λ max nm (ε)·310.4 (32461)·245.6 (31228)·206.4 (48450)
169	216.8–219.1	0.99(3H,t,J=7.4Hz,CH3)·2.01–2.08(1H,m,CH2)·2.39–2.51(1H,m,CH2)·4.72(1H,t,J=7.2Hz,CH)·7.05(1H,s,Ar–H)·7.49–7.51(3H,m,Ar–H)·7.57(1H,s,Ar–H)·7.82–7.84(1H,m,Ar–H)·7.86–7.88(2H,m,Ar–H)·8.06(1H,s,Ar–H)·10.04(2H,brs,OH)	DMSO–d6		св.кафяви иглести кристали	446 (M+, Base)	λ max nm (ε)·260.4 (36913)·245.2 (35410)·204.0 (59710)
170	>312 (разл.)	0.99(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·2.01–2.08(1H,m,CH2)·2.44–2.51(1H,m,CH2)·4.73(1H,t,J=7.2Hz,CH)·7.07(1H,s,Ar–H)·7.41–7.52(3H,m,Ar–H)·7.58(1H,s,Ar–H)·7.90(2H,d,J=7.9Hz,Ar–H)·8.01–8.05(2H,m,Ar–H)·8.16(1H,s,Ar–H)·9.68(1H,s,OH)·10.30(1H,s,OH)	DMSO–d6		кафява аморфна маса	446 (M+, Base)	λ max nm (ε)·302.8 (21641)·209.6 (44871)
171	>300	1.0(3H,t,J=6.8Hz,CH3)·2.04–2.07(1H,m,CH2)·2.45–2.52(1H,m,CH2)·4.73(1H,t,J=7.2Hz,CH)·7.06(1H,s,Ar–H)·7.42–7.56(4H,m,Ar–H)·7.58(1H,s,Ar–H)·7.77–7.89(7H,m,Ar–H)·8.09(1H,s,Ar–H)	DMSO–d6		св.розова аморфна маса	438 (M+, Base)	λ max nm (ε)·279.6 (33361)·245.6 (25555)·205.6 (59442)

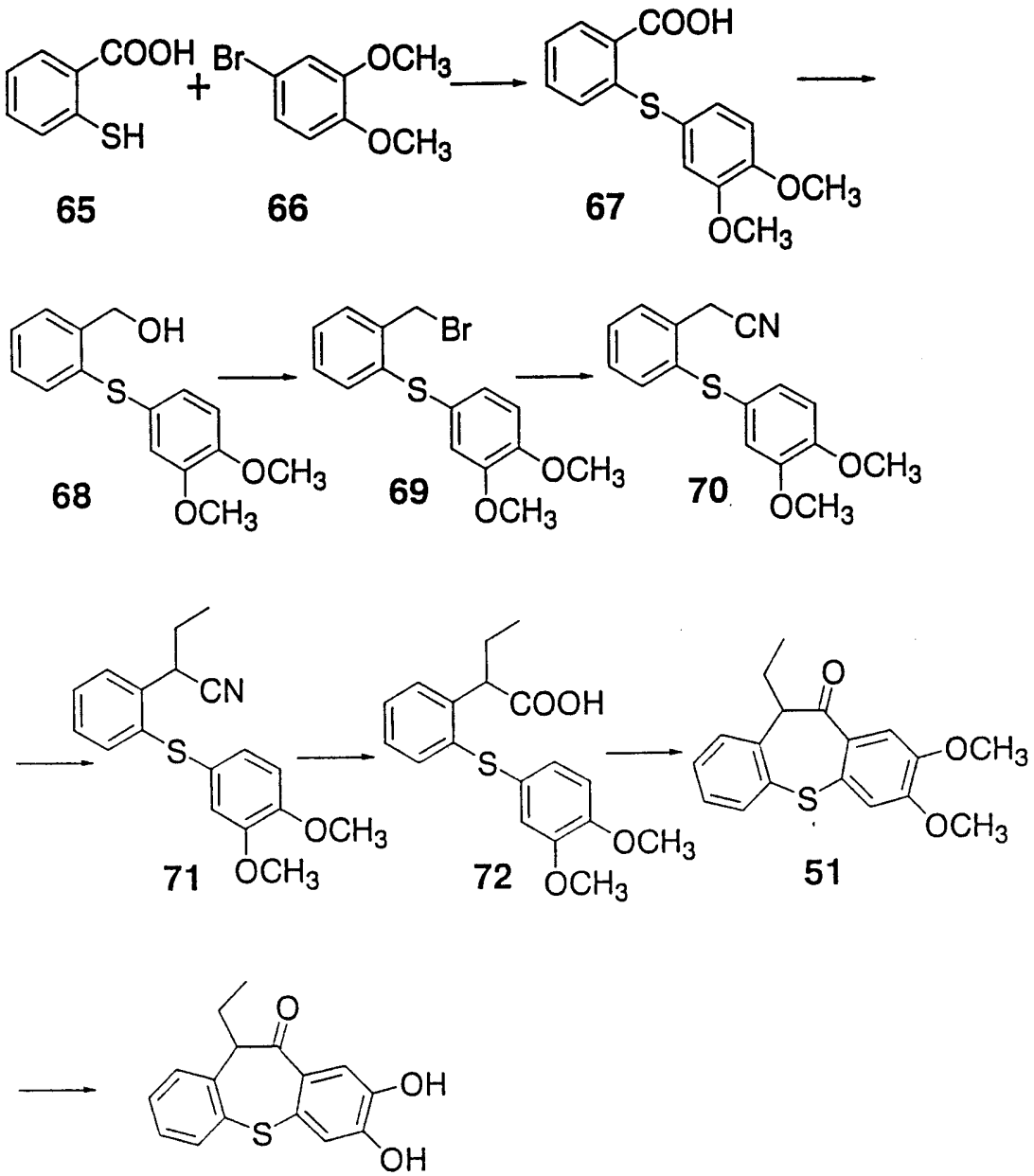
пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
172	251.4–255.5 (разлагане)	0.94(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·1.98–2.07(2H,m,CH2)·4.66(1H,t,J=7.1Hz,CH)·6.96(1H,s,Ar–H)·7.35–7.40(2H,m,Ar–H)·7.51(1H,s,Ar–H)·7.60–7.66(2H,m,Ar–H)·7.77(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.85(1H,d,J=8Hz,Ar–H)·7.97–8.01(2H,m,Ar–H)·9.68(1H,s,OH)·10.30(1H,s,OH)	DMSO–d6		св.розова аморфна маса	418 (M+, Base)·361·385	λ max nm (ε)·233.2 (38900)·250.0 (33300)·312.0 (29900)·340.0 (21700)
173		0.92(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·1.94–1.99(1H,m,CH2)·2.37–2.41(1H,m,CH2)·4.61(1H,t,J=7.1Hz,CH)·6.79(1H,d,J=8.1Hz,Ar–H)·6.94(1H,dd,J=8.1,1.8Hz,Ar–H)·6.98(1H,s,Ar–H)·7.01(1H,d,J=1.8Hz,Ar–H)·7.35(1H,d,J=8.1Hz,Ar–H)·7.50(1H,s,Ar–H)·7.60(1H,dd,J=8.1,1.3Hz,Ar–H)·7.79(1H,	DMSO–d6		светло кафяво масло	394 (M+, Base)	
174		0.92(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·1.94–1.99(1H,m,CH2)·2.35–2.42(1H,m,CH2)·4.60(1H,t,J=7.2Hz,CH)·6.29(1H,dd,J=8.4,2.0Hz,Ar–H)·6.39(1H,d,J=2.0Hz,Ar–H)·6.96(1H,s,Ar–H)·7.06(1H,d,J=8.3Hz,Ar–H)·7.30(1H,d,J=8.1Hz,Ar–H)·7.50(1H,s,Ar–H)·7.56(1H,d,J=8.1Hz,Ar–H)·7.79(1H,s,Ar–	DMSO–d6		светло оранжево масло	394 (M+, Base)	
175	221.8–225.0	0.94(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·1.98–2.01(1H,m,CH2)·2.39–2.47(1H,m,CH2)·4.69(1H,t,J=7.2Hz,CH)·7.01(1H,s,Ar–H)·7.48(1H,d,J=8.2Hz,Ar–H)·7.53(1H,s,Ar–H)·7.75(1H,t,J=8Hz,Ar–H)·7.87(1H,dd,J=8,1.9Hz,Ar–H)·8.11(1H,d,J=1.9Hz,Ar–H)·8.16(1H,d,J=7.7Hz,Ar–H)·8.21–8.23(1H,m,Ar	DMSO–d6		жълти иглести кристали	407 (M+, Base)	λ max nm (ε)·260.4 (52815)·
176	245.5–246.4	0.93(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·1.95–1.99(1H,m,CH2)·2.39–2.42(1H,m,CH2)·4.62–4.65(1H,m,CH)·5.15(2H,s,NH2)·6.56(1H,dd,J=7.9,1.6Hz,Ar–H)·6.77(1H,d,J=7.8Hz,Ar–H)·6.84(1H,d,J=1.6Hz,Ar–H)·6.98(1H,s,Ar–H)·7.08(1H,dd,J=7.9,7.8Hz,Ar–H)·7.39(1H,d,J=8.2Hz,Ar–H)·7.51(1H,s,Ar	DMSO–d6		св.розова аморфна маса	377 (M+, Base)	λ max nm (ε)·243.2 (43705)·206.4 (49928)

Таблица 18

пример No	т.т. ^{0}C	ЯМР	ЯМР р-тел	IR	вид	маса	UV
177	155.4-159.4	0.93(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·1.95-1.99(1H,m,CH2)·2.38-2.41(1H,m,CH2)·4.60-4.64(1H,m,CH)·6.83(2H,d,J=9.3Hz,Ar-H)·6.70(1H,s,Ar-H)·7.36(1H,d,J=8.2Hz,Ar-H)·7.50(3H,d,J=9.3Hz,Ar-H)·7.66(1H,dd,J=8.2,1.9Hz,,Ar-H)·7.86(1H,d,J=1.9Hz,Ar-H)·	DMSO-d6		св.розови иглести кристали	378 (M+, Base)	
178		1.00(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·2.03-2.06(1H,m,CH2)·2.53-2.57(1H,m,CH2)·3.97(3H,s,OCH3)·4.71-4.74(1H,m,CH)·5.54(1H,s,OH)·7.01(1H,s,Ar-H)·7.13-7.16(1H,m,Ar-H)·7.34-7.41(2H,m,Ar-H)·7.65(1H,d,J=7.6Hz,Ar-H)·7.76(1H,s,Ar-H)··	CDCl3		безцветни иглести кристали	300(M+,Base)·285	
179		1.01(3H,t,J=7.2Hz,CH3)·2.02-2.09(1H,m,CH2)·2.51-2.58(1H,m,CH2)·3.89(3H,s,OCH3)·4.70-4.73(1H,m,CH)·6.08(1H,s,OH)·7.12(1H,s,Ar-H)·7.14-7.16(1H,m,Ar-H)·7.33-7.41(2H,m,Ar-H)·7.65(1H,d,J=7.7Hz,Ar-H)·7.71(1H,s,Ar-H)··	CDCl3		оранжеви иглести кристали	300(M+,Base)·285	
180		0.90 (3H, t, J=7.3Hz, CH3), 1.97 (1H, m, CH2CH3), 2.42 (1H, m, CH2CH3), 3.3-3.5 (7H, m, Glu-H), 4.03 (1H, m, Glu-H), 4.61(1H, m, 11-H), 5.29 (0.5H, d, J=7.3Hz, anomeric), 5.18 (0.5H, d, J=7.3Hz, anomeric), 7.2-7.8 (6H, m, aromatic)	DMSO-d6				UV l max : 244nm (e 25,100), 272 (12,700), 337 (4,000)

Пример 164

Получаване на 11-етил-7,9-дихидрокси-10,11-дихидродибенз[b,f]тиепин-10-он (съединение от пример 4)



пример 4

Синтез на карбоксилна киселина (67)

Смес от 39.3 г (МТ 154.19, 255 ммола) тиосалицилова киселина (65), 55.4 г (МТ 217.06, 255 ммола) 4-бромовератрол, 1.90 г (МТ 63.55, 30.0 ммола) мед (на прах), 5.7 г (МТ 190.45, 30.0 ммола) меден (I) йодид, 45.0 г (МТ 138.21, 326 ммола) калиев карбонат и 120 мл N-метил-2-пиролидон се

бърка при 150^0 С четири часа. След това реакционният разтвор се оставя да се охлади до 70 - 80^0 С, прибавя се ледена вода и полученият разтвор се подкислява до pH 2 с хлороводородна киселина. Утаените сурови кристали се отделят чрез филтруване, промиват се последователно с вода, диизопропилов етер и хексан и се сушат за да се получат 74.4 г суров продукт. Той се прекристализира от 1,4-диоксан за да се получат 55 г карбоксилна киселина (67). Към получената чрез концентриране на матерната луга сурова карбоксилна киселина се прибавя етилацетат, получения разтвор се филтрува и остатъкът се промива с етилацетат за даде 6.1 г (обща добив 83 %) карбоксилна киселина (67).

Синтез на алкохол (68)

Към разтвор на 75.2 г (МТ 290.34, 259 ммола) карбоксилна киселина (67) в 200 мл тетрахидрофуран при 0^0 С се прибавя 10.4 г (МТ 37.83, 274 ммола) натриев борохидрид и след това се накапват 37.0 мл (МТ 141.93, d=1.154, 301 ммола) боров трифлуорид диетил етерат при същата температура. Полученият разтвор се бърка при стайна температура 1 час. Към разтвора бавно се прибавя ледена вода и получения разтвор се екстрахира с етилацетат. Екстрактът се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид, суши се над безводен магнезиев сулфат, разтворителят се отстранява под вакуум за да се получат 73.4 г суров алкохол (68).

Синтез на бромида (69)

Към разтвор на 73.4 г (МТ 276.36) суров алкохол (68) в 100 мл метиленхлорид се прибавят при 0^0 С 8.5 мл (МТ 270.70, d=2.850, 89.0 ммола) фосфорен трибромид. След като се бърка при стайна температура 30 минути, разтворът се излива върху натрошен лед. Разтворът се бърка след това при стайна температура 30 минути, след това се прибавя вода и се екстрахира с метиленхлорид. Екстрактът се промива с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид. Полученият разтвор се суши над безводен магнезиев сулфат,

разтворителят се отстранява под вакуум за да се получат 83.4 г суров продукт. Този суров продукт се прекристализира от метиленхлорид - хексан за да даде 75.2 г бромид (69). Добивът от двата етапа е общо 86 %.

Синтез на нитрилното съединение (70)

В 15 мл вода се разтварят 1.76 г (МТ 49.01, 36.0 ммола) натриев цианид и след това се прибавят 20 мл етанол. Към получения разтвор бавно се прибавят 10.2 г (МТ 339.25, 30.0 ммола) бромид (69) при стайна температура. Този смесен разтвор се нагрява до 80^0 С и се бърка при същата температура 30 минути. Оставя се да се охлади до стайна температура при енергично бъркане. Етанолът се отстранява под вакуум и към остатъчния разтвор се прибавя вода. Утаените сурови кристали се отделят чрез филтруване и се промиват с вода. След сушене се получават 8.13 г сурово нитрилно съединение. Тези сурови кристали се прекристализират от етилацетат - хексан за да се получат 7.30 г (добив 85.3 %) нитрилно съединение (70).

Синтез на етилирано съединение (71)

Към разтвор на 22.8 г (МГ 285.37, 80.0 ммола) нитрилно съединение (70) в 50 мл метиленхлорид се накапват 6.72 мл (МТ 155.95, d=1.94, 84.0 ммола)етилйодид при бъркане. Добавят се 27.2 г (МТ 339.54, 80.0 ммола) тетрабутиламониев хидроген сулфат за цялостното разтваряне на нитрилното съединение (70). Към този разтвор се прибавя на капки 20 % воден разтвор на натриев хидроксид (80 г) и се бърка при стайна температура един час. При охлаждане с лед, реакционната смес се неутрализира чрез прибавяне на 4N хлороводородна киселина, екстрахира се с метиленхлорид и органичният слой се промива с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид. Полученият разтвор се суши над безводен магнезиев сулфат и разтворителят се отстранява под вакуум за да се получи маслообразен продукт. Към остатъка се прибавя 3:1 . хексан : етилацетатна смес за да се отстрани тетрабутиламониевия

йодид, наслоен при филтруването. Филтратът се отстранява под вакуум за да се получат 27.0 г сурово етилирано съединение (71).

Синтез на фенилоцетна киселина (72)

Към смес от 27.0 г (МТ 313.41, 77.2 ммола) сурово етилирано съединение (71) и 66 мл етиленгликол се прибавя 30 % воден разтвор на натриев хидроксид (42.7 г). Полученият разтвор се бърка при 150^0 С една нощ. Към разтворът се прибавя лед и се неутрализира с 4 N хлороводородна киселина. Неутрализираният разтвор се екстрахира с етилацетат, екстрактът се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид. Полученият разтвор се суши с безводен магнезиев сулфат и разтворителят се отстранява цялостно под вакуум за да се получат 29.0 г суров продукт от фенилоцетна киселина (72). Суровата фенилоцетна киселина се прекристализира от етилацетат - хексан за да даде 23.0 г фенилоцетна киселина (72). Добив от двата етапа 87 %).

Синтез на циклизирано съединение (51)

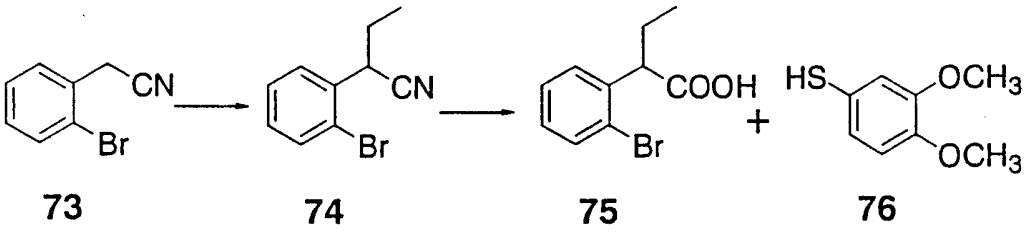
Към 10.0 г (МТ 332.41, 30.1 ммола) суха фенилоцетна киселина (72) се прибавят 50 мл метансулфонова киселина за да разтвори фенилоцетната киселина (72). Бърка се една нощ при стайна температура. Към реакционния разтвор се прибавя вода при охлаждане с лед и след това полученият разтвор се резпределя между етилацетат и вода. Органичният слой се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид. Суши се над безводен магнезиев сулфат и разтворителят се отдестилирва под вакуум за да даде 9.52 г суров продукт. Към суровият продукт се прибавя малко количество етилацетат, филтрува се и остатъкът се промива с малко количество етилацетат за да се получат 8.84 г (добив 93.4 %) циклизирано съединение (52).

Към 25.0 г (МТ 314.40, 80.0 ммола) циклизирано съединение се прибавят 150 г пиридин хидрохлорид и се бърка при 200^0 С два часа. Към реакционната смес се прибавя разредена хлороводородна киселина и

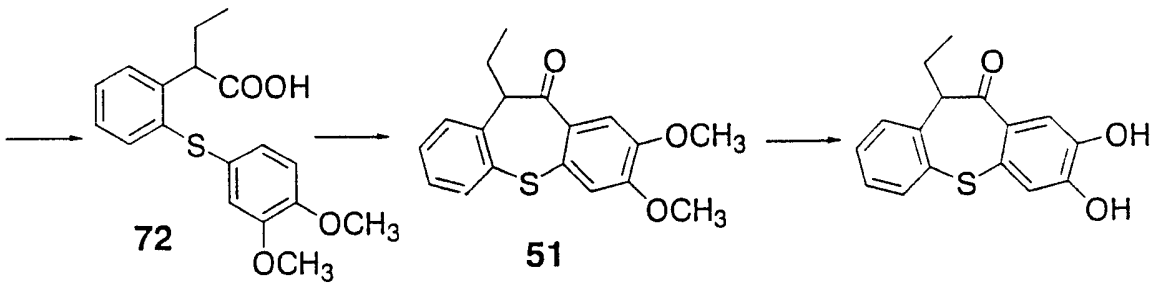
етилацетат и полученият разтвор се екстрахира, органичният слой се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид. Суши се над безводен магнезиев сулфат. Концентрираният остатък се разтваря в 800 мл етилацетат и поларните вещества се адсорбират върху 50 г силикагел и 25 г хлорисил и след това се филтруват. Филтратът се концентрира и остатъкът се прекристализира от етилацетат - хексан за да даде 19.9 г (добив 87 %) от съединението от заглавието.

Пример 165:

Получаване на 11-етил-7,9-дихидрокси-10,11-дихидродибенз[b,f]тиепин-10-он (съединение от пример 4)



73 74 75 76



72 51

пример 4

Към разтвор на 30.0 г (МТ 196.05, 153 ммола) нитрилно съединение (73) и 13.6 мл (МТ 155.97, d=1.94, 169 ммола) етил йодид в 50 мл толуен бързо се прибавя суспензия от 51.8 г (МТ 339.54, 153 ммола) тетрабутиламониев хидроген сулфат и 20 % воден разтвор на натриев

хидроксид (300 г) в ледена баня и се бърка след това при стайна температура два часа. Получените кристали от тетрабутиламониев йодид се отделят чрез филтруване и се промиват с 200 мл толуен. Органичният слой се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид и се суши върху безводен магнезиев сулфат. Разтворителят се отстранява под вакуум за да се получат 34.4 г етилирано съединение (74).

Синтез на карбоксилна киселина (75)

Към 34.4 г (МТ 224.10) етилирано съединение (74) се прибавя 6 N воден разтвор на натриев хидроксид (75. 0 мл) и 75.0 мл етанол и се бърка при 100^0 С два дни. Етанолът се отстранява под вакуум и към получения разтвор се прибавя толуен за да се получи разделяне. Към водния слой се прибавя концентрирана хлороводородна киселина и разтворът се подкиселява до pH 3. Така полученият разтвор се екстрахира с етилацетат и се промива с вода и след това с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След сушене с безводен магнезиев сулфат разтворителят се отстранява под вакуум за да даде 38 г суров продукт. Този суров продукт се прекристализира от хексан за да даде 33.5 т карбоксилна киселина (75). Добивът от двата етапа е 90 %.

Синтез на фенилоцетна киселина (72)

Смес от 26.7 г (МТ 243.10, 110 ммола) карбоксилна киселина (75), 18.7 г (МТ 170.23, 110 ммола) 3,4-диметокситиофенол (76), 3.50 г (МТ 63.55, 55.0 ммола) мед (на прах), 10.5 г (МТ 190.45, 55.0 ммола) и меден (I) йодид, 18.2 г (МТ 138.21, 132 ммола) калиев карбонат и 140 мл N-метил-2-пиролидон се бърка при 140^0 С 3.5 часа. Към реакционният разтвор се прибавя лед и се прибавя концентрирана хлороводородна киселина до pH 6 - 7 при охлаждане с лед. Прибавя се толуен и вода за разтваряне на продукта и утайката се отделя чрез филтруване. Към филтрата се прибавя 20 % воден разтвор на натриев хидроксид за да се получи разделяне. Органичният слой се отделя чрез филтруване и след това се екстрахира с 2 % воден разтвор на натриев хидроксид. Водните слоеве се събират и

се подкисляват до pH 2 - 3 с концентрирана хлороводородна киселина при охлаждане с лед. Полученият разтвор се екстрахира с етилацетат и органичният слой се промива с вода и се суши над безводен натриев сулфат. Разтворителят се отстранява чрез вакуум за да се получат 35.1 т суров продукт. Този продукт се промива с малко количество диизопропилов етер и се суши за да даде 28.7 г (78.6 % добив) фенилоцетна киселина (72).

Синтез на циклизирано съединение (51)

Към 28.6 г (МТ 332.41, 86.0 ммола) суха фенилоцетна киселина (72) се прибавя 140 мл метансулфонова киселина и се бърка при стайна температура една нощ. Реакционният разтвор се прибавя на капки към ледена вода и утайката се отделя чрез филтруване и се промива с вода. След сушене се получават 26.9 г (добив 99.4 %) циклизирано съединение (51).

Към 18.9 г (МТ 314.40, 60.0 ммола) циклизирано съединение (51) се прибавят 56.6 г пиридин хидрохлорид и се бърка при 185^0 С шест часа. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и след това се прибавят ледена вода и етилацетат за да се екстрахира разтвора. Органичният слой се промива с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид, суши се над безводен натриев сулфат и разтворителят се отстранява под вакуум за да се получат 16.2 г суров продукт. Този суров продукт се прекристализира от 60 % изопропилов алкохол за да се получат 15.9 г (добив 92.4 %) от съединението от заглавието.

Пример 166

Получаване на (+)-11-етил-7,9-дихидрокси-10,11-дихидродибенз[b,f]тиепин-10-он [оптичен изомер (+) на съединение от пример 4]

Съединението от пример 4 се подлага на оптично разделяне чрез колона при описаните по-долу условия за да се получи фронтален пик. Това съединение има специфично въртене $[\alpha]_D$ (20^0 С)+16.7.

колона: CHIRALPAK AD

мобилна фаза: н-хексан(етанол)оцетна киселина = 40/60/0.1 о/о

Пример 167

Получаване на (-)-11-етил-7,9-дихидрокси-10,11-дихидродибенз[b,f]тиепин-10-он [оптичен изомер (-) на съединение от пример 4]

Съединението от пример 4 се подлага на оптична разделяне върху колона при условията описани по-долу за да се получи заден пик. Това съединение има специфично въртене $[\alpha]_D$ (20^0 C) -16.7.

колона: CHIRALPAK AD

мобилна фаза: н-хексан(етанол)оцетна киселина = 40/60/0.1 о/о

Пример 168

Получаване на α-етил-2-бромофенилоцетна киселина (75)

Потвърдено бе, че съединението от заглавието, получено до втория етап на метода описан в пример 165, има следните свойства:

Външен вид: безцветни плочести кристали

Т.т.: 37 - 39^0 C (студен хексан)

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.94 (3H, dd, J=7.4, 7.4 Hz), 1.83 (1H, ddq, J=14.9, 7.4, 7.4 Hz), 2.10 (1H, ddq, J=14.9, 7.4, 7.4 Hz), 4.14 (1H, dd, J=7.4, 7.4 Hz), 7.12 (1H, ddd, J=8.0, 7.5, 1.6 Hz), 7.29 (1H, ddd, J=7.8, 7.5, 1.2 Hz), 6.94 (1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz), 7.38 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz),

EIMS m/z: 244, 242 (M+), 199, 197, 171, 169, 163.

ИЧ (KBr) $см^{-1}$: 1705

UV λ_{max} (EtOH) нм (ε): 274 (40), 264 (300)

Пример 179

Получаване на α-етил-2-[(3,4-диметоксифенил)тио]фенилоцетна киселина (72)

Потвърдено бе, че съединението от заглавието, получено до шестия етап на метода описан в пример 165 и до третия етап на пример 165 , има следните свойства:

Външен вид: светлокафяв аморфен прах

Т.т.: 115.2 - 117.0° C (с разлагане)

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.92 (3H, dd, J=7.4, 7.4 Hz), 1.79 (1H, ddq, J=14.8, 7.4, 7.4 Hz), 2.12 (1H, ddq, J=14.8, 7.4, 7.4 Hz), 3.79 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.33 (1H, dd, 7.4, 7.4 Hz), 3.79 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.33 (1H, dd, J=7.4, 7.4 Hz), 6.80 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.88 (1H, d, J=1.9 Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.3, 1.9 Hz), 7.14 - 7.26 (3H, m), 7.37 (1H, d, J=1.8 Hz).

EIMS m/z: 232 (M^+, база).

ИЧ (KBr) $см^{-1}$: 1705, 1585, 1504, 1442.

UV λ_{max} (EtOH) нм (ε): 250 (15200), 283 (8000)

Пример 180

Към смес от 1.00 г (МТ 286.37, 3.50 ммола) съединение от пример 4 и 1 N NaOH (4 мл) се прибавя 6 мл ацетон в който има разтворен 1.40 г (МТ 397.2, 3.50 ммола) метил ацетобромоглюкуронат на малки порции при 0^0 C и след това се бърка 6 часа при стайна температура като при това се нагласява pH на около 6 с 1N NaOH. След концентриране се прибавя 20 % NaOH (11.2 мл) и се бърка при стайна температура 30 минути. След охлаждане към разтвора се прибавя внимателно 5 мл концентрирана хлороводородна киселина, нагласява се на pH 2 - 3 с 1N хлороводородна киселина и се обезсолва върху колона с „PH-20". Колоната се промива добре с вода и след това желаната фракция се елуира с 100 % метанол. Изходното вещество се отстранява от получения 2.57 г суров продукт чрез хроматографиране върху силикагел (силикагел 8 г; елуент: 33 % етилацетат : хексан → 20 % етанол : етилацетат). След концентриране полученият суров продукт се пречиства допълнително чрез ВЕТХ (детекция: 280 нм; мобилна фаза, 50 % MeCN - H_2O, съдържаща 0.2 % AcOH). Концентрираното маслообразно вещество се разтваря в диоксан и се суши чрез замразяване за да даде 463 мг (добив 36 %) от съединението от заглавието.

Биологически примери

Съединенията от изобретението имат отлични фармакорогични свойства съгласно биологическите изпитания.

Опитен пример 1: Дилатиращо действие при контракция на трахеалната гладка мускулатура

Изследането на съединенията от изобретението за тяхното действие върху контракцията на трахеалниите мускули се провежда при използването на свински трахеални мускули. Методът е описан в „Smooth Muscle Manual" (публикуван от Bun'eido Publishing Co.), стр. 125 - 137. Трахеална хрушялна мукозна мембрана и субмукозна тъкан на свинска трахеа се отстранява за да се приготви препарат от трахеални гладки мускули с най-голям диаметър от около 10 мм и най-малък диаметър от около 1.5 мм. Този препарат се суспендира в Magnus тръба, която се аерира със смесен газ от 95 % кислород и 5 % въглероден диоксид и съдържа хранителен разтвор при 37^0 С и се прилага тежест от около 0.8 г. В този препарат, след установяване на напрежението в него, хранителният разтвор се заменя са високо концентриран K' разтвор (72.7 мМ) за да се провокира K' контракция. Тази процедура на заменяне на разтвора в Magnus тръбата с хранителен разтвор, отмиване на разтвора и провокиране на K' контракция с високо концентриран K' разтвор се повтаря отново, докато силата на контрахиране стане постоянна. Когато напрежението на K' контракцията стане постоянно, към висококонцентрирания K' разтвор като опитно вещество се прибавя всяко от съединенията описано в таблица 19 (структурната формула на сравнителния пример е описана в дясната страна на съединението на гореописания пример 180) и се измерва промяната в напрежението. Опитното вещество се разтваря в диметилсулфоксид в предварително определена концентрация и се прибавя към висококонцентрирания K' разтвор по начин, че крайната концентрация да е 10 мкМ. След това крайната концентрация на прибавения диметилсулфоксид се довежда до 0.3 % и по-малко. Промяната в напрежението довежда до усилвател на

напрежението от натиска („AP-621G", произведен от Nippon Koden Kogyo) през FD puckup трансформатор („TB-611T", произведен от Nippon Koden Kogyo) и отчитащо устройство (R-64V", произведено от Rika Electric). Ако напрежението преди заменянето с висококонцентрирания K' разтвор се приеме за 0% и последното напрежение, което се предизвиква от висококонцентрирания K' разтвор преди прибавянето на изпитваното вещество за 100 %, силата на контрахиране на трахеалната гладка мускулатура два часа след прибавянето на изпитваното вещество дава относителния процент. В този момент контракцията, предизвикана от висококонцентрирания K' разтвор, е приблизително константна за най-малко два часа след стабилизирането на напрежението. Резултатите са дадени на таблица 19.

Таблица 19

пример No	относително сила на контракция (%)
1	0
4	2.7
17	0
27	1.4
37	7.5
82	22.4
110	10.9
124	30.3
сравнителен пример	54.5

Опитен пример 2: Инхибиране на непосредствената асматична реакция, на късната асматична реакция и инфилтриране на възпалителни клетки в бял дроб на морски свинчета

Докладвано е, [Pepys, J. and Hutchcroft, B. J., Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma, Am. Rev. Respir. Dis., 112, 829 - 859 (1975)], че когато астматични пациенти инхалират антиген, се

предизвиква непосредствената асматична реакция (по-нататък означена като „IAR"), чийто пик е 15 до 30 минути след инхалирането и възстановяването от тази реакция става в продължение на два часа; обаче при 60 % от астматичните пациенти се появява късна асматична реакция (по-нататък означена като „LAR") 4 до 12 часа след инхалирането на антигена. LAR е значително удължена и е подобна на естествената криза от астма, по-специално криза от трудна за овладяване астма и така се счита много важно за лечението на бронхиална астма изясняването на патологията. От друга страна е известно, че когато морски свинчета активно сензибилизирани с антиген инхалират отново антиген се предизвикват бифазови реакции на дихателните пътища. Поради това, като животински модел на IAR и LAR, които състояния се появяват при астматични пациенти, се използват морски свинчета при оценяване на лекарства за астма и подобни заболявания. Нещо повече, известно е, че при IAR и LAR модела на морски свинчета, когато сензибилизирани морски свинчета са подложени на антиген, се появява инфилтриране на възпалителни клетки в дихателните пътища успоредно с бифазовото контрактиране на дихателните пътища, при което се предизвикват различни възпалителни нарушения на дихателните тъкани. Поради това броя на възпалителни клетки в бронхоалвеоларната промивна течност се използва нашироко като индекс за инфилтрирането на възпалителни клетки в дихателните пътища. Всяко от гореописаните действия в IAR и LAR модела на морско свинче се изследва със съединенията от настоящето изобретение.

Експериментален метод

(1) Сензибилизиране

На морски свинчета се дава да инхалират 1 % овалбумин („OVA", Sigma - Aldrich Co., U. S. A.) физиологичен разтвор в продължение на 10 минути дневно в продължение на 8 дни като се използва ултразвуков небулизатор („NE-U12", Omron, Japan).

(2) Предизвикване

Една седмица след последното сенсибилизиране, на морските свинчета се дава да инхалират 2 % „OVA" физиологичен разтвор в продължение на 5 минути при използване на небулизатор. Двадесет и четири часа и един час преди предизвикателството на морските свинчета се прилага метирапон (10 мг/кг, Sigma - Aldrich Co., U. S. A.) венозно и пириламин (10 мг/кг, Sigma - Aldrich Co., U. S. A.) интраперитонеално 30 минути преди предизвикателството.

(3) Подготовка на опитното вещество и метод за прилагане

Всяко от изпитваните вещества (съединенията от примери 1 и 4) се суспендира в 0.5 % разтвор на натриева сол на карбоксиметилцелулоза (по-надолу означен като „CMC-Na) в концентрация 2 мг/мл. Един час преди предизвикателството на морските свинчета се дава орално от суспензията на опитните вещества в доза 10 мг/кг. За контролната група се използва само средата (0.5 % CMC-Na разтвор).

(4) Измерване на устойчивостта на дихателните пътища

Специфичната устойчивост на дихателните пътища (по-долу означена като „sRaw") се измерва 1 минута, 10 минути и 30 минути след предизвикателството и след това 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часа, 6 часа, 7 часа, 8 часа и 24 часа всеки път в продължение на 1 минута при използване на устройство за измерване на устойчивостта на дихателните пътища (Pulmos-1" M. I. P. S., Japan).

(5) Измерване броя на възпалителните клетки в бронхоалвеоларната промивна течност

Двадесет и три до двадесет и четери часа след предизвикателството с антиген, се разрязва абдоминалната аорта на морските свинчета под интраперитонеална упойка с „Nembutal" (50 мг/кг) за да се отстрани кръвта и се отварят гърдите. Поставя се тръба в брохите, фиксира се там и чрез тази тръба се инжектират 5 мл (37^0 C) физиологичен солев разтвор и се изтегля също толкова. Тази процедура

се повтаря два пъти (общо 10 мл) и получената течност се приема за бронхоалвеоларна промивна течност (по-нататък означена като „BALF". BALF се центрофугира при 1.100 об/мин при 4^0 C в продължение на 10 минути за да се получи утайка (пелет). Този пелет се суспендира в 1 мл физиологичен солев разтвор, прибавя се Turkliquid, и се преброява броя на левкоцитите в мкл с левкоцитна пробroителна плака. Центрофугирането се повтаря при гореописаните условия и се прибавя заешки серум към получения пелет за да се приготви препарат за натриване. След оцветяване препаратът се подлага на оцветяване по Gruenwald - Giemsa. Преброява се броя на левкоцитите с помощта на микроскоп и се получава съотношението на общия брой клетки от неутрофили, еозинофили, макрофаги и лимфоцити и се изчислява броя на клетките за мкл на базата на това съотношение.

(6) Статистически анализ

Получените опитни резултати се дават като средни стойности и стандартно отклонение при използване на student's - test. Степента на значимост е 5 % или по-малка. Броя на животните във всяка опитна група е 6.

Резултати

(1) Антигенпредизвикана непосредствена или забавена реакция

Както се вижда от фигура 1, при активно синзибилизирани морски свинчета, устойчивостта на дихателните пътища бързо се повишава при инхалирането на „OVA" и се увеличава след една минута средно с 475 % по отношение на тази преди предизвикването. След това, резистентността на дихателните пътища бързо намалява и спада до 52 % след три часа. Нещо повече, резистентността на дихателните пътища отново се увеличава и достига 156 % след 6 часа. Площта под кривата на реакцията (по-нататък означена като „AUC") от 4 до 8 часа е 466 %.час. От тук се отчита бифазовата реакция на непосредствената асматична реакция, която се появява 30 минути след

предизвикателството (IAR) чрез „OVA" инхалирането и късната астматична реакция, която се появява няколко часа по-късно (LAR) след предизвикателството.

От тук когато съединенията от примери 1 и 4 са дават орално в доза 10 мг/кг един час преди „OVA" предизвикателството IAR (% на промяна в sRaw) се инхибира с 70 % и 73 % и LAR (AUC) се инхибира с 77 % и 86 % в сравнение с контролната група (фиг. 2).

(2) Брой на клетките в бронхоалвеоларната промивна течност

Резултатите са дадени на фигура 3. При активно сензибилизираните молски свинчета чрез „OVA" инхалирането, общия брой на келтките в бронхоалвеоларната промивна течност 24 часа след предизвикателството с антиген е средно 6667/мкл и броя на клетките от макрофаги, неутрофили, еозинофили и лимфоцити са средно 2499, 2487, 1622 и респективно 59/мкл.

При орално даване на съединението от примар 1 в доза 10 мг/кг един час преди „OVA" предизвикателството, общия брой клетки е средно 3775/мкл и броя на клетките от макрофаги, неутрофили, еозинофили и лимфоцити са средно 1872, 1072, 810 и съответно 21/ мкл; отчита се едно значително намаляване на общия брой клетки, както и тенденция за намаляване на броя клетки от неутрофили, еозинофили и лимфоцити по отношение на контролната група. От друга страна при орално даване на съединението от пример 4 в доза 10 мг/кг един час преди „OVA" предизвикателството, общия брой клетки е средно 4304/мкл и броя на клетките от макрофаги, неутрофили, еозинофили и лимфоцити са средно 2478, 1062, 700 и съответно 64/ мкл; наблюдава се значително намаляване на общия брой клетки и в еозинофилите и тенденция за намаляване броя на клетките от неутрофили в сравнение с контролната група.

От горните резултати се вижда, че съединенията от примери 1 и 4 проявяват инхибиращо действие по отношение на непосредствената и забавена астматична реакция при морски свинчета и в допълнение

инхибиране срещу увеличаването на броя на възпалителни клетки в бронхоалвеоларната промивна течност, с което дават основание да се предполага, че биха били обещаващи лекарства при лечението на астма в клинични изпитания.

Опитен пример 3: Действие при антиген индуцирана свръхчувствителност на дихателните пътища при активно сензибилизирани морски свинчета

Бронхиалната астма е заболяване което се характеризира с бронхиални контракции, свръхчувствителност на дихателните пътища и инфилтриране на възпалителни клетки в дихателните пътища. Свръхчувствителността на дихателните пътища е състояние, при което свръхчувствителността на тези пътища предизвиква реакция на контракция спрямо различни леки предизвикателства. По-специално, свръхчувствителността на дихателните пътища се смята за обичайно състояние при пациенти, страдащи от алергична бронхиална астма. Експерименталната система, при която се използват активно сензибилизирани морски свинчета, е приложима като модел за свръхчувствителност на дихателните пътища.

(1) Сензибилизиране

На морски свинчета се дава да инхалират 1 % овалбумин („OVA", Sigma - Aldrich Co., U. S. A.) физиологичен разтвор в продължение на 10 минути дневно в продължение най 8 дни като се използва ултразвуков небулизатор („NE-U12", Omron, Japan).

(2) Предизвикване

Една седмица след последното сензибилизиране, на морските свинчета се дава да инхалират 2 % „OVA" физиологичен разтвор в продължение на 5 минути. Двадесет и четири часа преди предизвикването и един час преди предизвикването на морските свинчета се прилага метирапон (10 мг/кг, Sigma - Aldrich Co., U. S. A.)

венозно и пириламин (10 мг/кг, Sigma - Aldrich Co., U. S. A.) интраперитонеално 30 минути преди предизвикателството.

(3) Подготовка на опитното вещество и метод за прилагане

Опитното вещество (съединение от пример 4) се суспендира в 0.5 % разтвор на натриева сол на карбоксиметилцелулоза във всяка от предварително определената концентрация. На две групи морски свинчета на всяка от тях орално се дава суспензия от изпитваното вещество при доза 10 мг/кг или 30 мг/кг, а в друга група, морските свинчета получава два пъти дневно орално опитното съединение 16 часа и 2 часа преди предизвикателството в доза 30 мг/кг. Дексаметазон се формулира в суспензия с 0.5 % CMC-Na разтвор, като се дава на два пъти, 16 часа и 2 часа преди антигенното предизвикателство в доза 10 мг/кг. Контролната група получава само от средата (0.5 % CMC-Na разтвор). Всички дози са по 5 мл/кг.

(4) Измерване на устойчивостта на дихателните пътища

Специфичната устойчивост на дихателните пътища (sRaw) на будните морски свинчета се измерва чрез двойно поточен плетизмограф при използването на устройство за измерване на устойчивостта на дихателните пътища (Pulmos-1" M. I. P. S., Japan).

(5) Измерване реактивоспособността на дихателните пътища

В продължение на два часа, от двадесет и два до двадесет и шест часа след антигенното предизвикателство, морските свинчета се поставят в камера за животни и се оставят да инхалират физиологичен солев разтвор и ацетилхолинови (по-надолу означен „ACh") разтвори с концентрация 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1 и съответно 2 мг/мл в тази последователност, всеки за по една минута докато sRaw стане със стойност най-малко два пъти от базовата на sRaw (sRaw след инхалирането на физиологичен солев разтвор). Ach концентрацията (по-нататък дадена като „PC_{100}Ach"), необходима за 100 % увеличаване на

базовата sRaw, се изчислява от концентрацията на Ach и sRaw резистентната крива.

(6) Статистически анализ

Получените опитни резултати се дават като средни стойности и стандартно отклонение при използване на student's - test. Степента на значимост е 5 % или по-малка. Броя на животните във всяка опитна група е 6.

Резултатите са показани на фигура 4. При активно сензибилизираните чрез „OVA" инхалиране морски свинчета, се измерва реакцията на дихателните пътища спрямо Ach 22 часа до 26 часа след предизвикване на антиген-антитела реакция. PC_{100}ACh на контролната група, при която се използва само среда, е 0.15 мг/мл. Съгласно докладваното [Fuchikami, J-I, et al., Pharmacological study on antigen induced immediate and late asmathic responses in actively sensitised guinea-pigs, Jap. J. Pharmacol., 71, p. 196 (1996)] при същия модел, PC_{100}ACh при морски свинчета, предизвикани с физиологичен солев разтвор и активно сензибилизирани чрез „OVA" инхалиране, е средно 1.20 мг/мл. Така контролната група в настоящия експеримент на антиген предизвикана свръхчувствителност на дихателните пътища е ясно потвърдена. Освен това при използването на дексаметазон като положителна контрола, прилаган орално в доза 10 мг/кг 16 часа и 2 часа преди „OVA" предизвикателството, PC_{100}ACh е 1.14 мг/мл, свръхчувствителността на дихателните пътища се инхибира значително в сравнение с контролната група. От друга страна когато се дава орално съединението от пример 4 в доза 10 и 30 мг/мл един час преди „OVA" предизвикателството, PC_{100}ACh е 0.59 и съответно 1.63 мг/мл като се проявява зависещо от дозата инхибиране. Нещо повече, когато съединението от пример 4 се дава орално 30 мг/мл двукратно 16 часа и 2 часа преди „OVA" предизвикателството, PC_{100}ACh е 1.24 мг/мл и

свръхчувствителността на дихателните пътища е значително намалена в сравнение с контролната група.

От горните резултати се вижда, че съединение от пример 4 силна намалява свръхчувствителността при сензибилизирани морски свинчета и се очаква то да е обещаващо противоастматично лекарство при клинични изпитания.

Опитен пример 4

Изследвания за токсичност при двуседмична повтаряща се доза, давана орално при плъхове

С оглед да се изследва токсичността при повтарящи се дози на приложение на съединенията, на Sprague - Dawley плъхове (по три мъжки плъха в група) се дават дози от по 0, 125 и 500 мг/кг/дневно (в 0.5 т/о % CMC-Na разтвор) в продължение на две седмици. Резултатите са показани в таблица 20.

Таблица 20

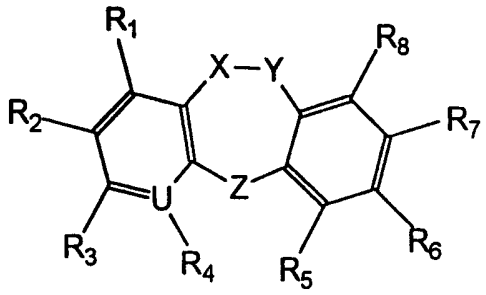
Пример No	Резултати
сравнителен пример	наблюдават се увреждания в бъбреците при 125 мг/кг или при по-високи дози
пример 1	не се наблюдават анормалности в която и да е от групите, получаващи лекарството
пример 4	има тенденция за намаляване на телесното тегло в групата получаваща 500 мг/кг

Индустриална приложимост

Съединенията от изобретението имат широк спектър на фармакологична активност като отлично релаксиращо действие върху трахеалната гладка мускулатура, инхибиране на свръхчувствителността на дихателните пътища и инхибиране инфилтрирането на възпалителни клетки в дихателните пътища като при това имат висока степен на безопасност и в резултат на това са многообещаващи като лекарствени средства.

Патентни претенции

1. Съединение представено с формула (1)



(формула 1)

в която:

когато X - Y е единична връзка, X и Y, които могат да са еднакви или различни, са независимо подбрани от групата състояща се от CW_1W_2 (в която W_1 и W_2, които могат да са еднакви или различни, могат да бъдат независимо водород, халоген, хидроксилна група, нисша алкилова група, заместена нисша алкилова група, нисша алкокси група, циклоалкилова група или циклоалкенилова група), C=O и $C=NOW_3$ (в която W_3 означава водород или нисша алкилова група);

когато X - Y е двойна връзка, X и Y, които могат да са еднакви или различни, са независимо CW_4 (където W_4 може да бъде водород, халоген, хидроксилна група, нисша алкилова група, заместена нисша алкилова група, нисша алкокси група и ацилокси група);

Z означава O, S, S=O или SO_2;

U означава C или N;

R_1 до R_4 могат да са еднакви или различни и означават независио водород, нисш алкил, заместена нисша алкилова група, циклоалкил, заместена циклоалкилова група, нисша алкенилова или заместена нисша алкенилова група, нисша алкинилова или заместена нисша алкинилова група, халоген, нисша алкилкарбонилна или заместена алкилкарбонилна група, трихалогенметил, V_1W_5 (където V_1 означава O, S, S=O или SO_2; и W_5 е водород, нисш алкил или заместен нисш алкил, нисш

алкилакарбонил или заместен нисш алкилкарбонил, ацилокси група или трихалогенметилова група), нитро група, амино или заместена амино група, циано, ацилова група, ациламино група, заместена ацилова група, заместена ациламино група, ароматен пръстен, заместен ароматен пръстен, хетероцикъл или заместен хетероцикъл (когато U е N, R_4 не съществува в някои случаи);

R_5 до R_8 могат да са еднакви или различни и означават независимо водород, нисш алкил, заместена нисша алкилова група, нисша алкенилова или заместена нисша алкенилова група, нисша алкинилова или заместена нисша алкинилова група, халоген, нисша алкилкарбонилна или заместена алкилкарбонилна група, трихалогенметил, V_2W_7 (където V_2 означава O, S, S=O или SO_2; и W_7 е водород, нисш алкил или заместен нисш алкил, нисш алкилкарбонил или заместен нисш алкилкарбонил, трихалогенметилова група), нитро група, амино или заместена амино група, ациламино група, ароматен пръстен, заместен ароматен пръстен, хетероцикъл или заместен хетероцикъл;

при условие, че най-малко един от R_5 до R_8 е хидроксилна група [при условие че най-малко един от R_5 , R_7 или R_8 е хидроксилна група когато X - Y връзката е $CH(C_2H_5)CO$ и R_6 е хидроксилна група] когато X означава CHW_0, CW_0W_0 или CW_0 (където W_0 е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група) и най-малко един от R_5 до R_8 е хидроксилна група и в същото време най-малко един от другите R_5 до R_8 е група OR (където R е водород, нисша алкилова или заместена нисша алкилова, група, нисша алкилкарбонилна или заместена нисша алкилкарбонилна група или заместена нисша алкилсилилова група) когато X е различен от CHW_0, CW_0W_0 или CW_0 (където W_0 е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група);

в допълнение когато X - Y е CH_2CH_2, $CHBrCH_2$, CH_2CO, CHBrCO, CH=CH, $CH=COCOCH_3$ или $CH=COCH_3$,

най-малко един от R_1 до R_4 е ароматен пръстен, заместен ароматен пръстен, хетероцикъл или заместен хетероцикъл (при условие че когато и двата R_6 и R_7 са хидрокси група, някои от R_1 до R_4 не е фенилна група); или

най-малко един от R_1 до R_4 е SW_8 (където W_8 е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група) или $S(O)W_9$ (където W_9 е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група) (при условие че R_7 не е водороден атом когато Z е O; или

R_2 е или нисша алкилова или заместена нисша алкилова група и в същото време R_8 е хидроксилна група (при условие че броя на въглеродните атоми на нисшата алкилова група са 3 или повече когато Z е O); или

най-малко един от R_1 до R_4 е нисша алкилкарбонилна група (при условие че броя на въглеродните атоми на нисшата алкилова група са 3 или повече), циклоалкилкарбонилна група или циклоалкенилкарбонилна група, в същото време R_8 е хидроксилна група; или

най-малко един от R_1 до R_4 е циано група; или

най-малко един от R_1 до R_4 е халоген и в същото време Z означава S, S=O или SO_2; или

R_5 и R_6 са хидрокси групи и в същото време Z означава S; или

най-малко един от R_1 до R_4 е $-C(=NOR)CH_3$ (където R е водород или нисша алкилова група),

тяхни оптични изомери, конюгати или фармацевтично приемлива тяхна сол.

2. Съединение съгласно претенция 1, в което R_6 е хидроксилна група.

3. Съединение съгласно претенция 1, в което R_6 и R_7 са хидроксилни групи.

4. Съединение съгласно претенция 1, в което R_6 и R_8 са хидроксилни групи.

5. Съединение съгласно претенция 1, в което R_5 и R_6 са хидроксилни групи.

6. Съединение, съгласно всяка от претенциите от 1 до 5, в което X - Y е единична връзка и X означава CW_1W_2 (в която най-малко единият от W_1 и W_2 е нисша алкилова или заместена алкилова група, циклоалкилова или циклоалкенилова група) или X - Y е двойна връзка и X означава CW (където W е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група, циклоалкилова група или циклоалкенилова група).

7. Съединение, съгласно всяка от претенциите от 1 до 6, в което Y е CO.

8. Съединение, съгласно претенция 6 или 7, в което нисшата алкилова група е метилова, етилова, н-пропилова, изопропилова, н-бутилова, втор.-бутилова, изобутилова или трет.-бутилова група.

9. Съединение, съгласно всяка от претенциите от 1 до 5, в което R_2 или R_3 е хетероцикъл, заместен хетероцикъл, ароматен пръстен или заместен ароматен пръстен.

10. Съединение, съгласно всяка от претенциите от 1 до 5, в което хетероцикъла е ароматен хетероцикъл.

11. Съединение, съгласно всяка от претенциите от 1 до 5, в което R_2 или R_3 е SW_8 (където W_8 е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група) или $S(O)W_9$ (където W_9 е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група).

12. Съединение съгласно претенция 11, в което нисшата алкилова група е метилова, етилова, н-пропилова, изопропилова, н-бутилова, втор.-бутилова, изобутилова или трет.-бутилова група.

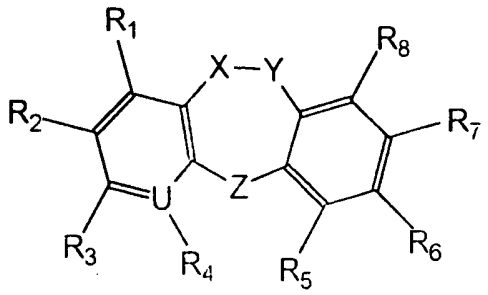
13. Съединение, съгласно всяка от претенциите от 1 до 12, в което Z е S.

14. Съединение съгласно претенция 1, което е 7,8-дихидрокси-11-етил-10,11-дихидродибензо[b,f]тиепин-10-он.

15. Съединение съгласно претенция 1, което е 11-диетил-7,8-дихидрокси-10,11-дихидродибензо[b,f]тиепин-10-он.

16. Съединение съгласно претенция 1, което е 7,9-дихидрокси-2-метилтио-10,11-дихидродибензо[b,f]тиепин-10-он.

17. Метод за получаване на съединение представено с формула (1)



(формула 1)

в която:

когато X - Y е единична връзка, X и Y, които могат да са еднакви или различни, са независимо подбрани от групата състояща се от CW_1W_2 (в която W_1 и W_2, които могат да са еднакви или различни, могат да бъдат независимо водород, халоген, хидроксилна група, нисша алкилова група, заместена нисша алкилова група, нисша алкокси група, циклоалкилова група или циклоалкенилова група), C=O и $C=NOW_3$ (в която W_3 означава водород или нисша алкилова група);

когато X - Y е двойна връзка, X и Y, които могат да са еднакви или различни, са независимо CW_4 (където W_4 може да бъде водород, халоген, хидроксилна група, нисша алкилова група, заместена нисша алкилова група, нисша алкокси група и ацилокси група);

Z означава O, S, S=O или SO_2;

U означава C или N;

R_1 до R_4 могат да са еднакви или различни и означават независио водород, нисш алкил, заместена нисша алкилова група, циклоалкил, заместена циклоалкилова група, нисша алкенилова или заместена нисша алкенилова група, нисша алкинилова или заместена нисша алкинилова група, халоген, нисша алкилкарбонилна или заместена алкилкарбонилна група, трихалогенметил, V_1W_5 (където V_1 означава O, S, S=O или SO_2; и W_5 е водород, нисш алкил или заместен нисш алкил, нисш алкилакарбонил или заместен нисш алкилкарбонил, ацилокси група или трихалогенметилова група), нитро група, амино или заместена амино група, циано, ацилова, ациламино група, заместена ацилова група, заместена ациламино група, ароматен пръстен, заместен ароматен пръстен, хетероцикъл или заместен хетероцикъл (когато U е N, R_4 не съществува в някои случаи);

R_5 до R_8 могат да са еднакви или различни и означават независимо водород, нисш алкил, заместена нисша алкилова група, нисша алкенилова или заместена нисша алкенилова група, нисша алкинилова или заместена нисша алкинилова група, халоген, нисша алкилкарбонилна или заместена алкилкарбонилна група, трихалогенметил, V_2W_7 (където V_2 означава O, S, S=O или SO_2; и W_7 е водород, нисш алкил или заместен нисш алкил, нисш алкилкарбонил или заместен нисш алкилкарбонил, трихалогенметилова група), нитро група, амино или заместена амино група, ациламино група, ароматен пръстен, заместен ароматен пръстен, хетероцикъл или заместен хетероцикъл;

при условие, че най-малко един от R_5 до R_8 е хидроксилна група [при условие че най-малко един от R_5, R_7 или R_8 е хидрокси група когато X - Y връзката е $CH(C_2H_5)CO$ и R_6 е хидроксилна група] когато X означава CHW_0, CW_0W_0 или CW_0 (където W_0 е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група) и най-малко един от R_5 до R_8 е хидроксилна група и в същото време най-малко един от другите R_5 до R_8 е група на OR (където R е водород, нисша алкилова или заместена нисша алкилова, група, нисша алкилкарбонилна или заместена нисша алкилкарбонилна група или заместена нисша алкилсилилова група) когато X е различен от CHW_0, CW_0W_0 или CW_0 (където W_0 е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група);

в допълнение когато X - Y е CH_2CH_2, $CHBrCH_2$, CH_2CO, CHBrCO, CH=CH, $CH=COCOCH_3$ или $CH=COCH_3$,

най-малко един от R_1 до R_4 е ароматен пръстен, заместен ароматен пръстен, хетероцикъл или заместен хетероцикъл (при условие че когато и двата R_6 и R_7 са хидрокси група, някои от R_1 до R_4 не е фенилна група); или

най-малко един от R_1 до R_4 е SW_8 (където W_8 е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група) или $S(O)W_9$ (където W_9 е нисша алкилова или заместена нисша алкилова група) (при условие че R_7 не е водороден атом когато Z е O; или

R_2 е или нисша алкилова или заместена нисша алкилова група и в същото време R_8 е хидроксилна група (при условие че броя на въглеродните атоми на нисшата алкилова група са 3 или повече когато Z е O); или

най-малко един от R_1 до R_4 е нисша алкилкарбонилна група (при условие че броя на въглеродните атоми на нисшата алкилова група са 3 или повече), циклоалкилкарбонилна група или циклоалкенилкарбонилна група, в същото време R_8 е хидроксилна група; или

най-малко един от R_1 до R_4 е циано група; или

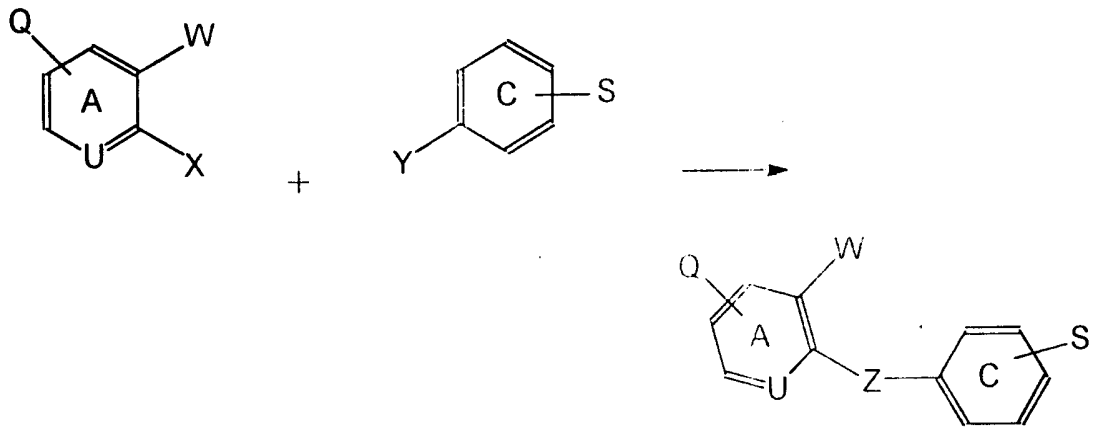
най-малко един от R_1 до R_4 е халоген и в същото време Z означава S, S=O или SO_2; или

R_5 и R_6 са хидрокси групи и в същото време Z означава S; или

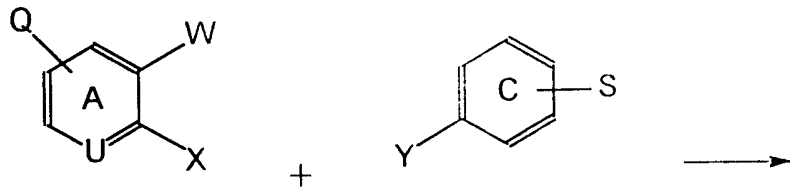
най-малко един от R_1 до R_4 е -(C(=NOR)CH_3 (където R е водород или нисша алкилова група),

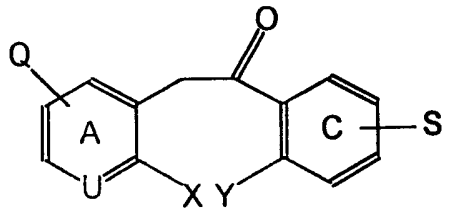
тяхни оптични изомери, конюгати или фармацевтично приемлива тяхна сол,

характеризиращ се с това, че включва, във всяка последователност, етапите на взаимодействие 1) свързване на пръстена A към пръстена C по реакцията на Ullmann, както е показано във формула 2 и 2) свързване на пръстена A към пръстена C чрез Friedel-Crafts-ова реакция или фотореакция, както е показано във формула 3:



(формула 2)





(формула 3)

в които:

Q, S и W всеки от тях е заместител;

U означава C или N;

един от X и Y е отцепваща се група, а другия е нуклеофилна група

и

Z означана O, S, SO или SO_2.

18, Метод съгласно претенция 17, характеризиращ се с това, че включва най-малко един етап на увеличаваща въглеродите реакция, етап на превръщане на заместител, етап на въвеждане на заместител, етап на отстраняване на защитата на заместителя, етап на образуване на сол и етап на извършване на оптично разделяне.

19. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че включва ефективно количество от съединението съгласно претенции от 1 до 16 и фармацевтично приемлив носител или разредител.

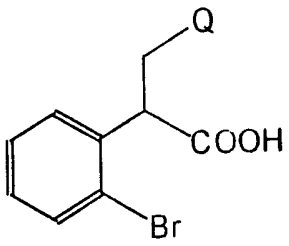
20. Фармацевтичен състав съгласно претенция 19, характеризиращ се с това, че използва релаксиращото действие върху трахеалната гладка мускулатура на съединението.

21. Фармацевтичен състав съгласно претенция 19, характеризиращ се с това, че използва инхибиращия ефект върху свръхчувствителността на дихателните пътища на съединението.

22. Фармацевтичен състав съгласно претенция 19, характеризиращ се с това, че използва инхибиращия ефект върху инфилтрирането на възпалителни клетки на съединението.

23. Фармацевтичен състав съгласно претенция 19, характеризиращ се с това, че се използва като противоасматично лекарство.

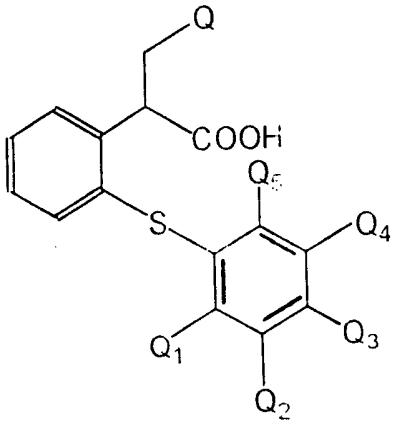
24. Съединение със следната формула:



в която Q означава нисша алкилова група,

негов оптичен изомер или негова сол.

(25) Съединение със следната формула:



в която

Q означава нисша алкилова група и

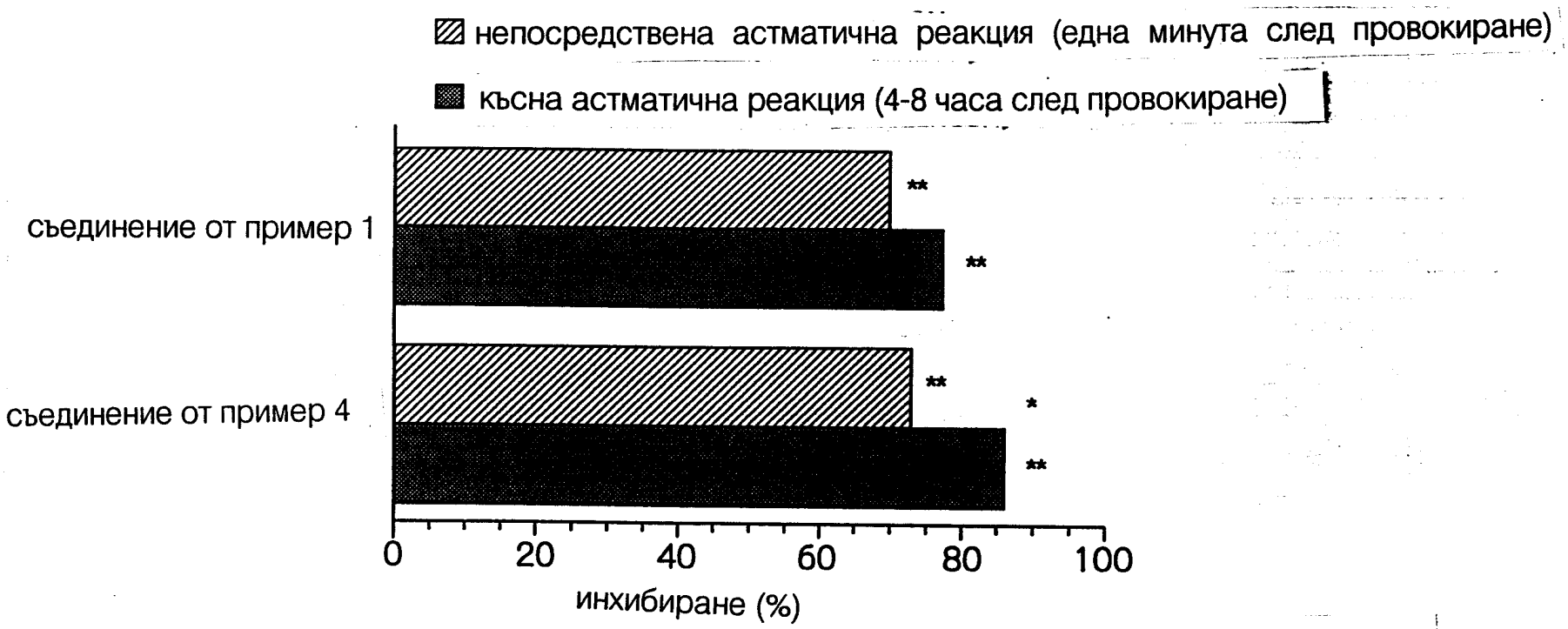
Q_1 до Q_5, които могат да са еднакви или различни, са независимо водород, нисша алкилова група или хидроксилна група,при условие, че най-малко един от заместителите Q_1 до Q_5 е различен от водороден атом,

негов оптичен изомер или негова сол.

ФИГУРА 1

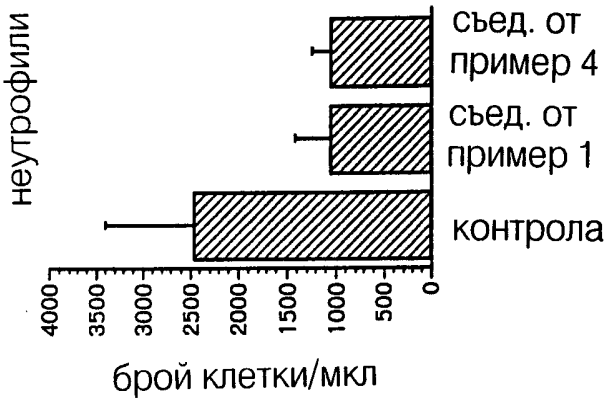
Увеличаване устойчивостта на дихателните пътища (%)
200
150
100
50
0
контролна група
съединение от пример 1
съединение от пример 4
*: p<0.05, **: p<0.01, vs спрямо контролната група
време (часове)
1
2
3
4
5
6
7
8
24
pre
1
10
30
време (мин)
600
500
400
300
200
100
0
Увеличаване устойчивостта на дихателните пътища (%)

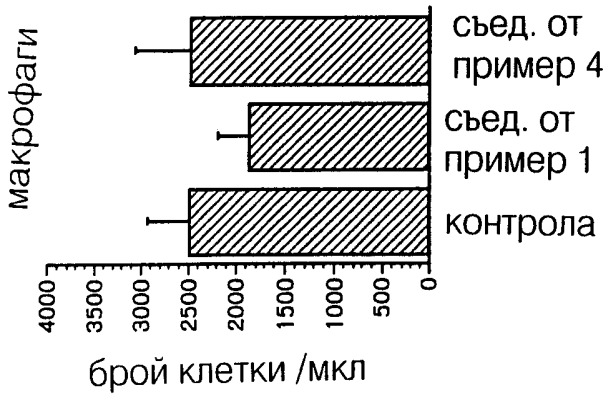
ФИГУРА 2

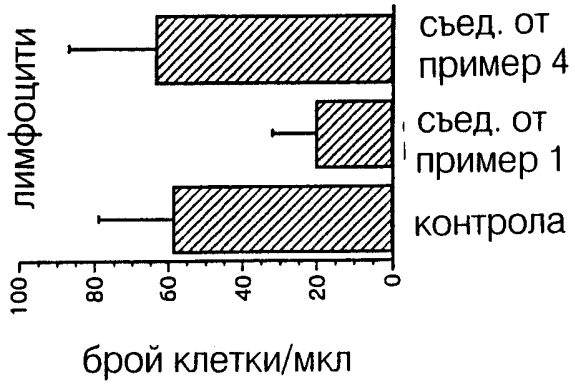


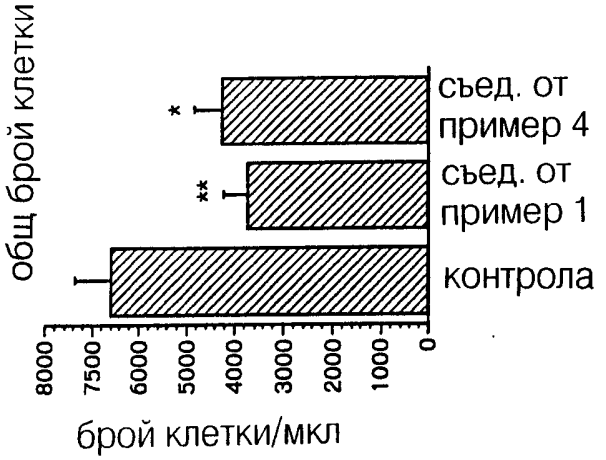
**: p<0.01, спрямо контролната група

ФИГУРА 3


неутрофили
съед. от пример 4
съед. от пример 1
контрола
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
брой клетки/мкл

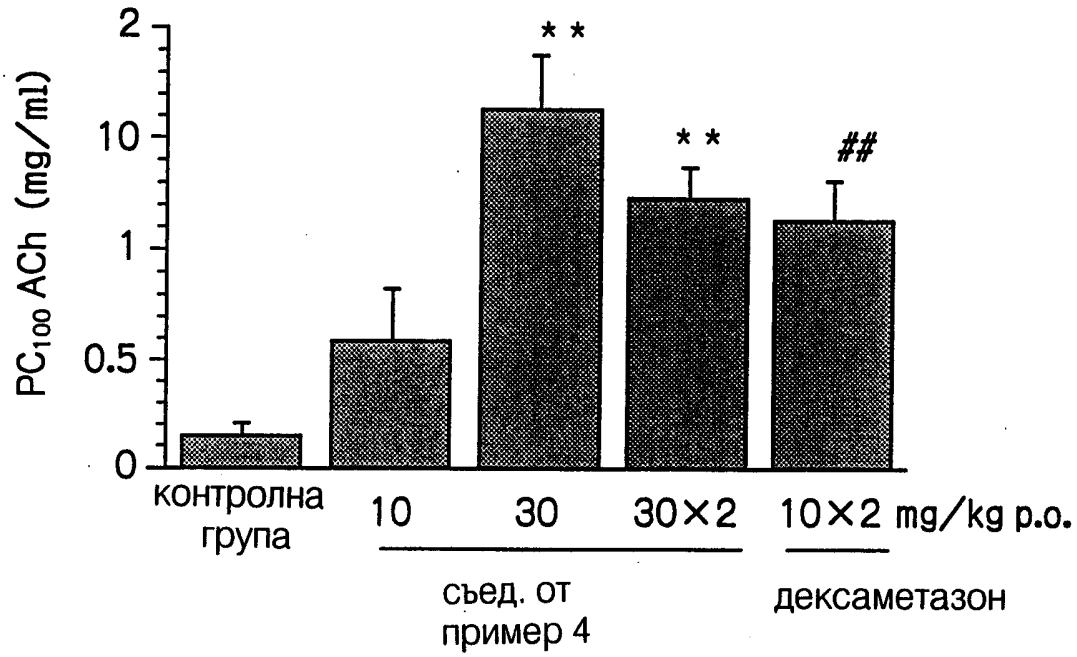

макрофаги
съед. от пример 4
съед. от пример 1
контрола
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
брой клетки /мкл


лимфоцити
съед. от пример 4
съед. от пример 1
контрола
100
80
60
40
20
0
брой клетки/мкл


общ брой клетки
*
**
съед. от пример 4
съед. от пример 1
контрола
8000
7500
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
брой клетки/мкл


еозинофили
съед. от пример 4
съед. от пример 1
контрола
2000
1500
1000
500
0
брой клетки/мкл

ФИГУРА 4



**: p<0.01, vs контролна група (DUNNETT'S MULTIPLE TEST)

##: p<0.01, vs контролна група (STUDENT'S TEST)