



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 239/34 (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003136080/04, 23.05.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.05.2002(30) Конвенционный приоритет:
29.05.2001 DE 10127581.1
11.03.2002 DE 10212098.6

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2005

(45) Опубликовано: 27.07.2008 Бюл. № 21

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: SU 679143 A, 05.08.1979. RU 2945520
C1, 10.10.1995. DE 4029650 A, 26.03.1992. On
line! Beilstein Institut zur Forderung der
Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main,
DE; Database accession no. BRN 249340,
265505. & NAITO, I. et al.: CHEM. PHARM. BULL
vol.6, 1958, p.338-341, JP 03-127790 A,
30.05.1991. EP 0224339 A, 03.06.1987.
BOSCHELLI (см. прод.)(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
29.12.2003(86) Заявка РСТ:
EP 02/05669 (23.05.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 02/096888 (05.12.2002)Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

БРУМБИ Томас (DE),
ЯУТЕЛАТ Рольф (DE),
ПРИН Олаф (DE),
ШЕФЕР Мартина (DE),
ЗИМАЙСТЕР Герхард (DE),
ЛЮКИНГ Ультрих (DE),
ХУВЕ Кристоф (DE)

(73) Патентообладатель(и):

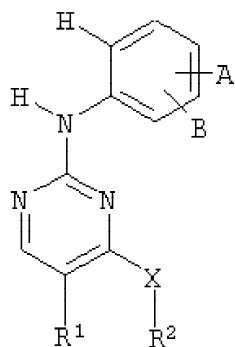
ШЕРИНГ АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

(54) ИНГИБИРУЮЩИЕ CDK-КИНАЗЫ ПИРИМИДИНЫ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым пиримидинам общей формулы (I), обладающим свойствами ингибитора CDK-киназы. Соединения могут найти применение для лечения рака, аутоиммунных заболеваний, вызванной химиотерапевтическими

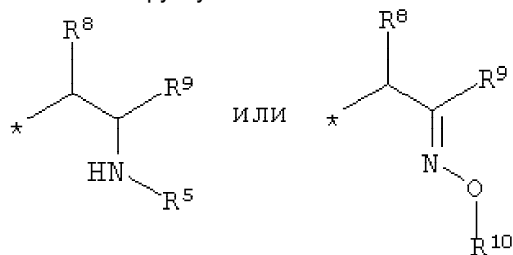
средствами алопеции и воспаления слизистой оболочки, сердечно-сосудистых заболеваний, инфекционных заболеваний, хронических нейродегенеративных и вирусных инфекций. В общей формуле (I)



(I),

R^1 обозначает водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, R^2 обозначает C_1 - C_{10} алкил, C_2 - C_{10} алкенил, или C_3 - C_{10} циклоалкил, который может быть моно-, би- или трициклическим, либо обозначает одно- либо многозамещенный идентичными или различными заместителями из числа гидроксигруппы, галогена, C_1 - C_6 алкоксигруппы, C_1 - C_6 алкилтиогруппы, -NH- $(CH_2)_n$ - C_3 - C_{10} циклоалкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 гидроксиалкила, C_1 - C_6 алкокси- C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси- C_1 - C_6 алкокси- C_1 - C_6 алкила, -NHC $_1$ - C_6 алкила, -N(C_1 - C_6 алкила) $_2$, C_1 - C_6 алканоила, -CONR 3 R 4 , -COR 5 , C_1 - C_6 алкилОАс, где Ас означает C_1 - C_4 алкилСО-группу, карбоксигруппы, фенила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-2-гетероатома в кольце, выбранных из азота, $-(CH_2)_n$ -фенила, $-(CH_2)_n$ -5-6-членного гетероарила, содержащего 1-2-гетероатома в кольце, выбранных из азота, фенил- $(CH_2)_n$ -R 5 , $-(CH_2)_n$ PO $_3$ (R 5) $_2$ и группы -R 6 и -NR 3 R 4 C $_1$ - C_{10} алкил, или C_3 - C_{10} циклоалкил, при этом фенил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероарил, $-(CH_2)_n$ -фенил и $-(CH_2)_n$ -гетероарил в свою очередь необязательно могут быть одно- либо многозамещены идентичными или различными заместителями из числа галогена, гидроксигруппы, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксигруппы,

бензоксигруппы и группы -CF $_3$, а кольцо C_3 - C_{10} циклоалкила и C_1 - C_{10} алкил необязательно могут быть прерваны одним или несколькими атомами азота, кислорода и/или серы и/или указанное кольцо может быть прервано одной или двумя группами =C=O или R 2 обозначает группу



X обозначает кислород или группу -NH-, либо один из A и B независимо означает водород, а другой означает водород, гидроксигруппу, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_6 алкокси, группу SR 7 , SO $_2$ R 7 , CO(OH)R 7 , CR 7 (OH)R 7 , C_1 - C_6 алкил-P(O)OR 3 OR 4 , COR 7 либо A и B совместно образуют C_{3-6} -циклоалкильное кольцо, которое необязательно может быть прервано 1-3 атомами азота, кислорода и/или серы и/или может быть прервано =C=O или =SO $_2$ группами, и/или необязательно может содержать одну или несколько возможных двойных связей, X обозначает кислород или группу -NH-, либо один из A и B независимо означает водород, а другой означает водород, гидроксигруппу, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_6 алкокси, группу SR 7 , SO $_2$ R 7 , CO(OH)R 7 , CR 7 (OH)R 7 , C_1 - C_6 алкил-P(O)OR 3 OR 4 , COR 7 либо A и B совместно образуют C_{3-6} -пиклоалкильное кольцо, которое необязательно может быть прервано 1-3 атомами азота, кислорода и/или серы и/или может быть прервано =C=O или =SO $_2$ группами, и/или необязательно может содержать одну или несколько возможных двойных связей, значения R 3 -R 10 указаны в формуле изобретения. 8 н. и 5 з.п. ф-лы, 1 табл.

(56) (продолжение):

D.H. et al: "Synthesis and tirosine kinase inhibitory activity of a series of 2-amino-8H-pyrido[2,3-d] pyrimidines: indetification of potent, selective platelet-derived Growth factor Receptor tirosine kinase inhibitors" J. OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.41, no.22, 1998, p.4365-4377,. WO 98/33798 A, 06.08.1998. WO 00/53595 A, 14.09.2000. WO 01/14375 A, 01.03.2001. WO 00/39101 A, 06.07.2000. WO 99/50251 A, 07.10.1999. EP 0310550 A, 05.04.1989.

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) RU (11)

2 330 024 (13) C2

(51) Int. Cl.

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 239/34 (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2003136080/04, 23.05.2002

(24) Effective date for property rights: 23.05.2002

(30) Priority:

29.05.2001 DE 10127581.1

11.03.2002 DE 10212098.6

(43) Application published: 20.05.2005

(45) Date of publication: 27.07.2008 Bull. 21

(85) Commencement of national phase: 29.12.2003

(86) PCT application:

EP 02/05669 (23.05.2002)

(87) PCT publication:

WO 02/096888 (05.12.2002)

Mail address:

101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.
I.A.Veselitskoj, reg. № 11

(72) Inventor(s):

BRUMBI Tomas (DE),

JaUTELAT Rol'f (DE),

PRIN Olaf (DE),

ShEFER Martina (DE),

ZIMAJSTER Gerkhard (DE),

LJuKING Ul'trikh (DE),

KhUVE Kristof (DE)

(73) Proprietor(s):

ShERING AKTsIENGEZEL'ShAFT (DE)

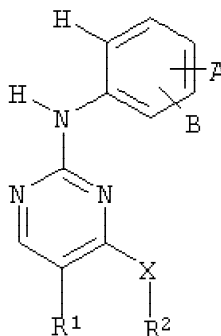
(54) INHIBITIN CDK-KINASES PYRIMIDINES AND THEIR APPLICATION AS MEDICINES

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to new pyrimidine of the general formula (I), which possess properties of the inhibitor of CDK-kinase. In the general formula

(I)



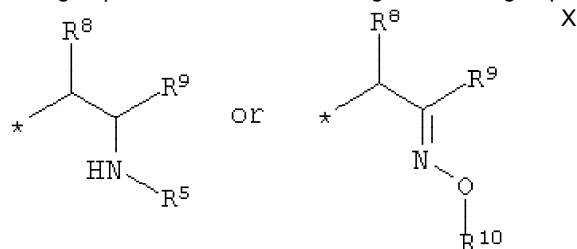
R¹ designates

(I),

hydrogen,

halogen, C₁-C₆alkyl, R² designates C₁-C₁₀alkyl, C₁-C₁₀alkenyl, or C₃-C₁₀cycloalkyl which can be mono-, bi- or tricyclic or denotes one- or polysubstituted by identical or different substituents from the number of hydroxy-group, halogen, C₁-C₆alkoxygroup, C₁-C₆kalkylthiogroup, -NH-(CH₂)_n-C₃-C₁₀cycloalkyl, C₃-C₁₀cycloalkyl, C₁-C₆hydroxyalkyl, C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆

alkyl, C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkyl, -NHC₁-C₆alkyl, -N(C₁-C₆alkyl)₂, C₁-C₆alkanoil, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆alkyloAc, where Ac indicates C₁-C₄alkylCO-group, carboxygroups, phenyl, 5-6-member heteroaryl, containing 1-2-heteroatom in the ring, selected from nitrogen, -(CH₂)_n-phenyl, -(CH₂)_n-5-6-member heteroaryl containing 1-2-heteroatom in a ring, selected from nitrogen, phenyl-(CH₂)_n-R⁵, -(CH₂)_nPO₃(R⁵)₂ and -R⁶ and -NR³R⁴C₁-C₁₀alkyl, or C₃-C₁₀cycloalkyl, in this case phenyl, C₃-C₁₀cycloalkyl, heteroaryl, -(CH₂)_n-phenyl and -(CH₂)_nheteroaryl can be one or polysubstituted by identical or different substitutes from halogens, hydroxygroup, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxygroup, benzoxy-group and -CF₃ groups, and ring of C₃-C₁₀cycloalkyl and C₁-C₁₀alkyl can be separated by one or several nitrogen atoms, oxygen and/or sulfur and/or the said ring can be interrupted by one or two groups of =C=O or R² designates the group



designates oxygen or group-NH-, and one of A and

B independently indicates hydrogen, and the other indicates hydrogen,

hydroxygroup, C₁-C₃alkyl, C₁-C₆alkoxy, group SR⁷, SO₂R⁷, CO(OH)R⁷, CR⁷(OH)R⁷, C₁-C₆alkyl-P(O)OR³OR⁴, COR⁷ or A and B together form C₃₋₆-cycloalkyl ring which does not necessarily have to be interrupted by 1-3 atoms of nitrogen, oxygen and/or sulfur and/or can be interrupted by =C=O or =SO₂ groups, and/or does not necessarily have to contain one or several double bonds, X designates oxygen or group-NH-, either one from A and B independently indicates hydrogen, and the other indicates hydrogen, hydroxygroup, C₁-C₃alkyl, C₁-C₆alkoxy, group SR⁷, SO₂R⁷, CO(OH)R⁷, CR⁷(OH)R⁷, C₁-C₆alkyl-P(O)OR³OR⁴, COR⁷ or A and B together form C₃₋₆-cycloalkyl ring which does not necessarily have to be interrupted by 1-3 atoms of nitrogen, oxygen and/or sulfur and/or can be interrupted by =C=O or =SO₂ groups, and/or does not necessarily have to contain one or several double bonds, values of R³ -R¹⁰ are specified in the formula of the invention.

EFFECT: connections can be used for the treatment of cancer, autoimmune diseases caused by chemotherapeutic means of alopecia and inflammations of mucous membrane, cardiovascular diseases, infectious diseases, chronic neurodegenerative and viral infections.

13 cl, 1 tbl, 540 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Настоящее изобретение относится к производным пиримидина, к способу их получения, а также к их применению в качестве лекарственного средства для
5 лечения различных заболеваний.

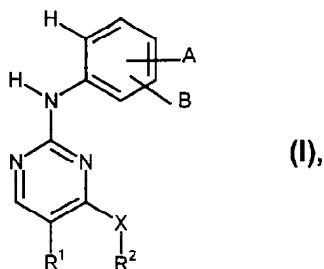
CDK-киназы (от англ. "cyclin-dependent kinase", циклинзависимые киназы) образуют семейство ферментов, которые играют важную роль в регуляции
10 клеточного цикла и тем самым представляют особый интерес в качестве объекта для разработки небольших ингибирующих их молекул. Избирательные ингибиторы CDK-киназ могут использоваться для лечения рака или иных заболеваний, причиной которых является нарушение пролиферации клеток.

15 Применение пиримидинов и их аналогов в качестве действующих веществ уже известно из различных литературных источников, в которых, например, описано применение 2-анилинопиримидинов в качестве фунгицидов

(DE 4029650) или применение замещенных пиримидиновых производных для
лечения неврологических или нейродегенеративных заболеваний (WO 99/19305).
Из литературы известно далее применение самых разнообразных
пиримидиновых производных в качестве ингибиторов CDK-киназ, например
бис(анилино)пиримидиновых производных (WO 00/12486), 2-амино-4-
замещенных пиримидинов (WO 01/14375), пуринов (WO 99/02162), 5-циано-
пиримидинов (WO 02/04429), анилинопиримидинов (WO 00/12486) и 2-гидрокси-
3-N,N-диметиламинопропоксипиримидинов (WO 00/39101).

В основу настоящего изобретения была положена задача предложить
соединения, которые обладали бы лучшими свойствами по сравнению с уже
известными ингибиторами. Предлагаемые в изобретении вещества обладают
более высокой эффективностью, поскольку они проявляют ингибирующее
действие уже при их применении в наномолярном диапазоне концентраций и в
этом отношении отличаются от иных, уже известных ингибиторов CDK-киназ,
таких, например, как оломоуцин и росковитин.

При создании изобретения было установлено, что соединения общей
формулы I



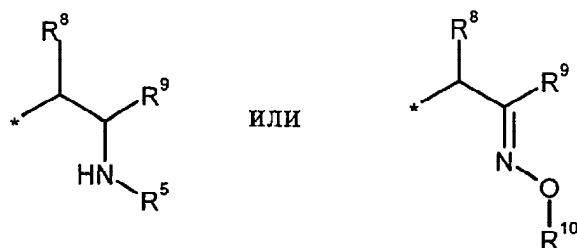
в которой

R^1 обозначает водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, нитрогруппу или группу $-COR^5$,
 $-OCF_3$, $-(CH_2)_nR^5$, $-S-CF_3$ либо $-SO_2CF_3$,

R^2 обозначает C_1 - C_{10} алкил, C_2 - C_{10} алкенил, C_2 - C_{10} алкинил или
 C_3 - C_{10} циклоалкил либо обозначает одно- либо многозамещенный
идентичными или различными заместителями из числа гидроксигруппы,
галогена, C_1 - C_6 алкоксигруппы, C_1 - C_6 алкилтиогруппы, аминогруппы,
цианогруппы, C_1 - C_6 алкила, $-NH-(CH_2)_n-C_3$ - C_{10} циклоалкила,
 C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 гидроксиалкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила,
 C_1 - C_6 алкокси- C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси- C_1 - C_6 алкокси- C_1 - C_6 алкила,

-NHC₁-C₆алкила, -N(C₁-C₆алкила)₂, -SO(C₁-C₆алкила), -SO₂(C₁-C₆алкила),
 C₁-C₆алканоила, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆алкилОАс, карбоксигруппы,
 арила, гетероарила, -(CH₂)_n-арила, -(CH₂)_n-гетероарила, фенил-(CH₂)_n-R⁵,
 -(CH₂)_nPO₃(R⁵)₂ и группы -R⁶ и -NR³R⁴ C₁-C₁₀алкил, C₂-C₁₀алкенил,
 C₂-C₁₀алкинил или C₃-C₁₀циклоалкил, при этом фенил, C₃-C₁₀циклоалкил,
 арил, гетероарил, -(CH₂)_n-арил и -(CH₂)_n-гетероарил в свою очередь
 необязательно могут быть одно- либо многозамещены идентичными или
 различными заместителями из числа галогена, гидроксигруппы,
 C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксигруппы, гетероарила, бензоксигруппы и группы
 -CF₃ и -OCF₃ и кольцо C₃-C₁₀циклоалкила и C₁-C₁₀алкил необязательно
 могут быть прерваны одним или несколькими атомами азота, кислорода
 и/или серы и/или указанное кольцо может быть прервано одной или
 несколькими группами =C=O и/или в указанном кольце необязательно
 могут присутствовать одна или несколько возможных двойных связей, или

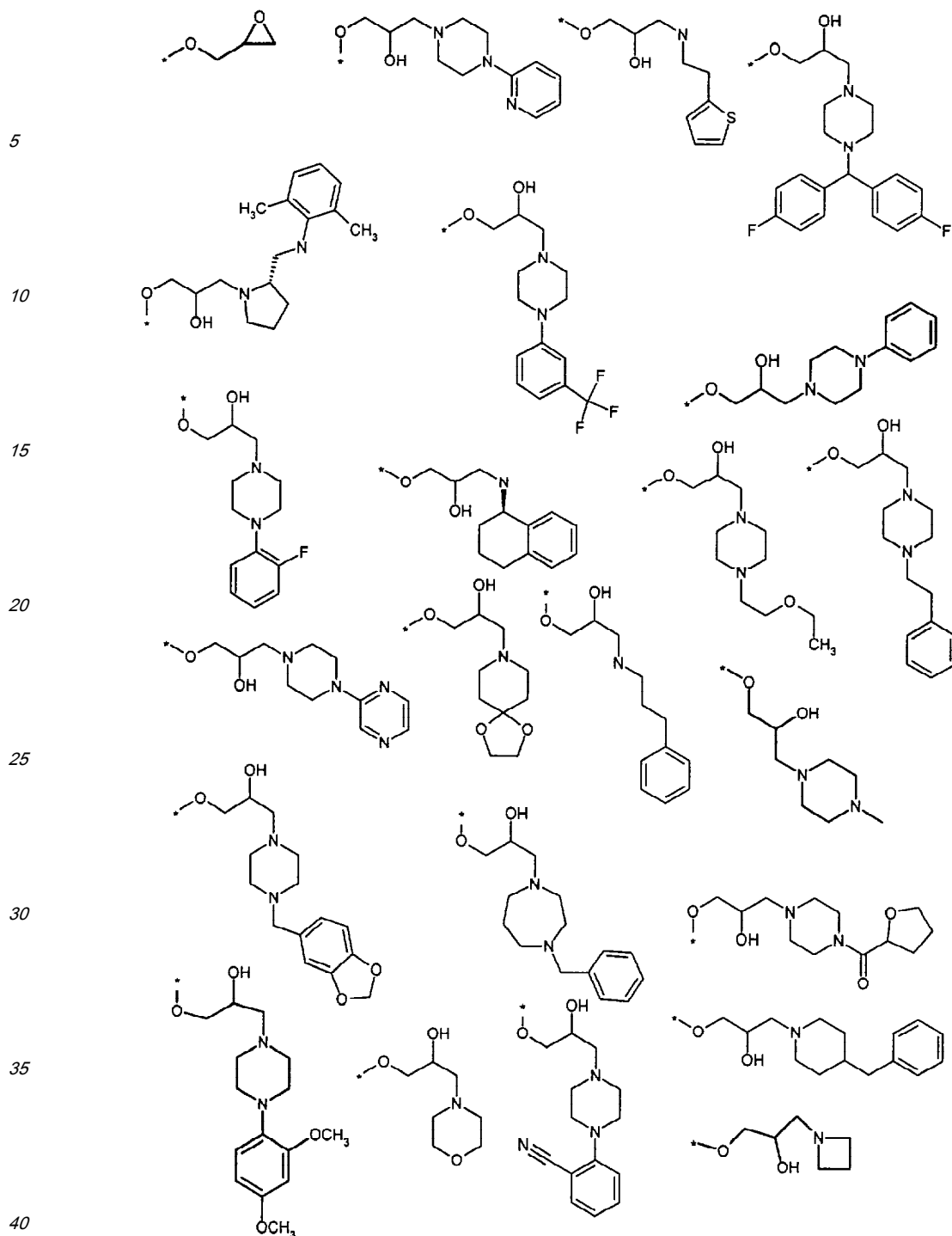
R² обозначает группу



X обозначает кислород или группу -NH-, -N(C₁-C₃алкил) либо
 -OC₃-C₁₀циклоалкил, который может быть одно- либо многозамещен
 идентичными или различными гетероароматическими остатками, или

X и R² совместно образуют C₃-C₁₀циклоалкильное кольцо, которое
 необязательно может содержать один или несколько гетероатомов и
 необязательно может быть одно- или многозамещено гидроксигруппой,
 C₁-C₆алкилом, C₁-C₆алкоксигруппой или галогеном,

A и B в каждом случае независимо друг от друга обозначают водород,
 гидроксигруппу, C₁-C₃алкил, C₁-C₆алкоксигруппу или группу -SR⁷,
 -S(O)R⁷, -SO₂R⁷, -NH₂SO₂R⁷, -CH(OH)R⁷, -CR⁷(OH)-R⁷,
 C₁-C₆алкилP(O)OR³OR⁴, -COR⁷ либо



или

А и В совместно образуют C_3 - C_{10} циклоалкильное кольцо, которое необязательно может быть прервано одним или несколькими атомами азота, кислорода и/или серы и/или может быть прервано одной или несколькими группами $=C=O$ или $=SO_2$ и/или необязательно может содержать одну или несколько возможных двойных связей и необязательно может быть одно- либо многозамещено идентичными или различными заместителями из числа

гидроксигруппы, галогена, C₁-C₆алкоксигруппы, C₁-C₆алкилтиогруппы, аминогруппы, цианогруппы, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила,

5 C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆алкокси-C₁-C₆алкила, -NHC₁-C₆алкила, -N(C₁-C₆алкила)₂, -SO(C₁-C₆алкила), -SO₂R⁷, C₁-C₆алканоила, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆алкилОАс, фенила и группы R⁶, при этом фенил в свою

10 очередь необязательно может быть одно- либо многозамещен идентичными или различными заместителями из числа галогена, гидроксигруппы, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксигруппы и группы -CF₃ и -OCF₃,

15 R³ и R⁴ в каждом случае независимо друг от друга обозначают водород, фенил, бензилоксигруппу, C₁-C₁₂алкил, C₁-C₆алкоксигруппу,

C₂-C₄алкенилоксигруппу, C₃-C₆циклоалкил, гидроксигруппу,

20 гидрокси-C₁-C₆алкил, дигидрокси-C₁-C₆алкил, гетероарил,

гетероцикло-C₃-C₁₀алкил, гетероарил-C₁-C₃алкил, необязательно

замещенный цианогруппой C₃-C₆циклоалкил-C₁-C₃алкил или необязательно
25 одно- либо многозамещенный идентичными или различными

заместителями из числа фенила, пиридила, фенилоксигруппы,

C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкоксигруппы C₁-C₆алкил, при

30 этом фенил в свою очередь может быть одно- или многозамещен идентичными или различными заместителями из числа галогена,

C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксигруппы и группы -SO₂NR³R⁴, либо обозначают

35 группу -(CH₂)_nNR³R⁴, -CNHNNH₂ или -NR³R⁴ или

R³ и R⁴ совместно образуют C₃-C₁₀циклоалкильное кольцо, которое
40 необязательно может быть прервано одним или несколькими атомами азота, кислорода и/или серы и/или может быть прервано одной или несколькими группами =C=O и/или необязательно может содержать одну или несколько возможных двойных связей,

45 R⁵ обозначает гидроксигруппу, фенил, C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, бензоксигруппу, C₁-C₆алкилтиогруппу или C₁-C₆алкоксигруппу,

R⁶ обозначает гетероарил или C₃-C₁₀циклоалкильное кольцо, имеющее
50 указанное выше значение,

R^7 обозначает галоген, гидроксигруппу, фенил, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, имеющий указанное выше значение, или
 5 группу $-NR^3R^4$ либо обозначает одно- либо многозамещенный идентичными или различными заместителями из числа гидроксигруппы, C_1 - C_6 алкоксигруппы, галогена, фенила, $-NR^3R^4$ и фенила, который в свою
 10 очередь может быть одно- либо многозамещен идентичными или различными заместителями из числа галогена, гидроксигруппы, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксигруппы, гало- C_1 - C_6 алкила и
 15 гало- C_1 - C_6 алкоксигруппы, C_1 - C_{10} алкил, C_2 - C_{10} алкенил, C_2 - C_{10} алкинил или C_3 - C_{10} циклоалкил либо обозначает фенил, который в свою очередь может
 20 быть одно- либо многозамещен идентичными или различными заместителями из числа галогена, гидроксигруппы, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксигруппы, гало- C_1 - C_6 алкила и гало- C_1 - C_6 алкоксигруппы,
 R^8 , R^9 и R^{10} в каждом случае независимо друг от друга обозначают водород,
 25 гидроксигруппу, C_1 - C_{10} алкил, C_2 - C_{10} алкенил, C_2 - C_{10} алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, арил, гетероарил или обозначают одно- либо
 30 многозамещенный идентичными или различными заместителями из числа гидроксигруппы, галогена, C_1 - C_6 алкоксигруппы, C_1 - C_6 алкилтиогруппы, аминогруппы, цианогруппы, C_1 - C_6 алкила, $-NH-(CH_2)_n-C_3-C_{10}$ циклоалкила,
 C_3-C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 гидроксиалкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила,
 35 C_1 - C_6 алкокси- C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси- C_1 - C_6 алкокси- C_1 - C_6 алкила, $-NHC_1-C_6$ алкила, $-N(C_1-C_6$ алкила) $_2$, $-SO(C_1-C_6$ алкила), $-SO_2(C_1-C_6$ алкила), C_1 - C_6 алканоила, $-CONR^3R^4$, $-COR^5$, C_1 - C_6 алкилОАс, карбоксигруппы,
 40 арила, гетероарила, $-(CH_2)_n$ -арила, $-(CH_2)_n$ -гетероарила, фенил- $(CH_2)_n-R^5$, $-(CH_2)_nPO_3(R^5)_2$ и группы $-R^6$ и $-NR^3R^4$ C_1 - C_{10} алкил, C_2 - C_{10} алкенил,
 45 C_2 - C_{10} алкинил либо C_3 - C_{10} циклоалкил, при этом фенил, C_3 - C_{10} циклоалкил, арил, гетероарил, $-(CH_2)_n$ -арил и $-(CH_2)_n$ -гетероарил в свою очередь
 50 необязательно могут быть одно- либо многозамещены идентичными или различными заместителями из числа галогена, гидроксигруппы, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксигруппы и группы $-CF_3$ и $-OCF_3$, а кольцо

C₃-C₁₀циклоалкила и C₁-C₁₀алкил необязательно могут быть прерваны одним или несколькими атомами азота, кислорода и/или серы и/или указанное кольцо может быть прервано одной или несколькими группами =C=O и/или в указанном кольце необязательно могут присутствовать одна или несколько возможных двойных связей, и

n обозначает 0-6,

а также их изомеры, диастереомеры, энантиомеры и соли позволяют устранить недостатки, присущие известным соединениям.

Под алкилом в контексте настоящего описания в каждом случае подразумевается алкильный остаток с прямой или разветвленной цепью, такой, например, как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил, изопентил, гексил, гептил, октил, нонил и децил.

Под алкоксигруппой в контексте настоящего описания в каждом случае подразумевается алкоксиостаток с прямой или разветвленной цепью, такой, например, как метилоксигруппа, этилоксигруппа, пропилоксигруппа, изопропилоксигруппа, бутилоксигруппа, изобутилоксигруппа, *втор*-бутилоксигруппа, *трет*-бутилоксигруппа, пентилоксигруппа, изопентилоксигруппа или гексилоксигруппа.

Под алкилтиогруппой в контексте настоящего описания в каждом случае подразумевается алкилтиоостаток с прямой или разветвленной цепью, такой, например, как метилтиогруппа, этилтиогруппа, пропилтиогруппа, изопропилтиогруппа, бутилтиогруппа, изобутилтиогруппа, *втор*-бутилтиогруппа, *трет*-бутилтиогруппа, пентилтиогруппа, изопентилтиогруппа или гексилтиогруппа.

Под циклоалкилом в контексте настоящего описания, как правило, имеются в виду моноциклические алкильные кольца, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил, а также бициклические или трициклические кольца, такие, например, как норборнил, адамантил и т.д.

Под кольцевыми системами, у которых в кольце необязательно могут присутствовать одна или несколько возможных двойных связей, подразумеваются, например, циклоалкенильные группы, такие как циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и циклогептенил,

при этом присоединение возможно и через двойную связь, и через простые связи.

Если попарно А и В, R³ и R⁴, а также Х и R² в каждом случае независимо друг от друга совместно образуют C₃-C₁₀циклоалкильное кольцо, которое необязательно может быть прервано одним или несколькими гетероатомами, такими как атомы азота, кислорода и/или серы, и/или может быть прервано одной или несколькими группами =C=O и/или необязательно может содержать одну или несколько возможных двойных связей, то такое кольцо может также иметь значения, указанные ниже для гетероарильного остатка, соответственно для гетероциклоалкила и гетероциклоалкенила.

Под галогеном в каждом случае подразумевается фтор, хлор, бром или иод.

Алкенильные заместители в каждом случае имеют прямую или разветвленную цепь и представляют собой, например, следующие остатки: винил, пропен-1-ил, пропен-2-ил, бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, 2-метилпроп-2-ен-1-ил, 2-метилпроп-1-ен-1-ил, бут-1-ен-3-ил, аллил.

Под алкинилом в каждом случае подразумевается алкинильный остаток с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 6, предпочтительно от 2 до 4 С-атомов. В качестве примера при этом можно назвать следующие остатки: ацетилен, пропин-1-ил, пропин-3-ил, бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-4-ил, бут-2-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил и т.д.

Арильный остаток в каждом случае имеет от 3 до 12 атомов углерода и в каждом случае может быть сконденсирован с бензольным ядром. В качестве примера при этом можно назвать циклопропенил, циклопентадиенил, фенил, тропил, циклооктадиенил, инденил, нафтил, азуленил, бифенил, флуоренил, антраценил и т.д.

Гетероарильный остаток в каждом случае имеет от 3 до 16 атомов в кольце и вместо одного или нескольких атомов углерода может содержать в кольце соответственно один или несколько идентичных или различных гетероатомов, таких как кислород, азот или сера, а также может быть моно-, би- или трициклическим и дополнительно может быть в каждом случае сконденсирован с бензольным ядром. В качестве примера при этом можно назвать тиенил, фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил,

изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил и т.д., а также их бензопроизводные, такие, например, как бензофуранил, бензотиенил, бензоксазолил, бензимидазолил, индазолил, индолил, изоиндолил и т.д., либо
 5 пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил и т.д. и их бензопроизводные, такие, например, как хинолил, изохинолил и т.д., или же азоцинил, индолизинил, пуринил и т.д. и их бензопроизводные, или хинолинил,
 10 изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, птеридинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, ксантенил, оксепинил и т.д.

15 Гетероциклоалкил представляет собой содержащее от 3 до 12 атомов углерода алкильное кольцо, которое вместо одного или нескольких атомов углерода содержит соответственно один или несколько идентичных или различных гетероатомов, таких как кислород, сера или азот. В качестве примера гетероциклоалкильных остатков можно назвать оксиранил, оксетанил,
 20 азиридирил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, диоксоланил, имидазолидинил, пиазолидинил, диоксанил, пиперидинил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, пиперазинил, тритианил, хинуклидинил и т.д.

Гетероциклоалкенил представляет собой содержащее от 3 до 12 атомов углерода алкильное кольцо, которое вместо одного или нескольких атомов
 30 углерода содержит соответственно один или несколько идентичных или различных гетероатомов, таких, например, как кислород, сера или азот, и которое является частично насыщенным. В качестве примера гетероциклоалкенильных остатков можно назвать пиран, тиин, дигидроазет и т.д.

Физиологически совместимые соли предлагаемых в изобретении соединений при наличии у них кислотной функции могут быть образованы с органическими и неорганическими основаниями, например можно образовывать
 40 хорошо растворимые соли с щелочными и щелочноземельными металлами, а также соли с N-метилглюкамином, диметилглюкамином, этилглюкамином, лизином, 1,6-гексадиамином, этаноламином, глюкозамином, саркозином, серином, трисгидроксиметиламинметаном, аминопропандиолом, основанием
 45 Совака и 1-амино-2,3,4-бутантриолом.

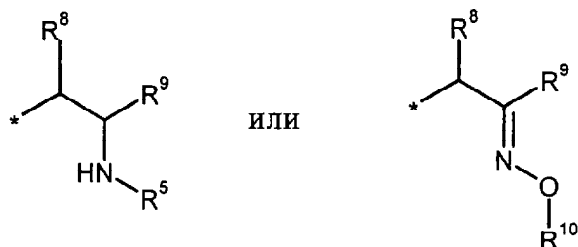
Физиологически совместимые соли предлагаемых в изобретении соединений при наличии у них основной функции могут быть образованы с
 50

органическими и неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, лимонная кислота, винная кислота и др.

Особо эффективны те соединения общей формулы (I), в которых

R^1 обозначает водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, нитрогруппу либо группу $-COR^5$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_nR^5$, $-S-CF_3$ или $-SO_2CF_3$,

R^2 обозначает C_1 - C_{10} алкил, C_2 - C_{10} алкенил, C_2 - C_{10} алкинил или C_3 - C_{10} циклоалкил либо обозначает одно- либо многозамещенный идентичными или различными заместителями из числа гидроксигруппы, галогена, C_1 - C_6 алкоксигруппы, C_1 - C_6 алкилтиогруппы, аминогруппы, цианогруппы, C_1 - C_6 алкила, $-NH-(CH_2)_n-C_3$ - C_{10} циклоалкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 гидроксиалкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси- C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси- C_1 - C_6 алкокси- C_1 - C_6 алкила, $-NHC_1$ - C_6 алкила, $-N(C_1$ - C_6 алкила) $_2$, $-SO(C_1$ - C_6 алкила), $-SO_2(C_1$ - C_6 алкила), C_1 - C_6 алканоила, $-CONR^3R^4$, $-COR^5$, C_1 - C_6 алкилоАс, карбоксигруппы, арила, гетероарила, $-(CH_2)_n$ -арила, $-(CH_2)_n$ -гетероарила, фенил- $-(CH_2)_n-R^5$, $-(CH_2)_nPO_3(R^5)_2$ и группы $-R^6$ и $-NR^3R^4$ C_1 - C_{10} алкил, C_2 - C_{10} алкенил, C_2 - C_{10} алкинил или C_3 - C_{10} циклоалкил, при этом фенил, C_3 - C_{10} циклоалкил, арил, гетероарил, $-(CH_2)_n$ -арил и $-(CH_2)_n$ -гетероарил в свою очередь необязательно могут быть одно- либо многозамещены идентичными или различными заместителями из числа галогена, гидроксигруппы, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксигруппы, гетероарила, бензоксигруппы и группы $-CF_3$ и $-OCF_3$ и кольцо C_3 - C_{10} циклоалкила и C_1 - C_{10} алкил необязательно могут быть прерваны одним или несколькими атомами азота, кислорода и/или серы и/или указанное кольцо может быть прервано одной или несколькими группами $=C=O$ и/или в указанном кольце необязательно могут присутствовать одна или несколько возможных двойных связей, или R^2 обозначает группу



Х обозначает кислород либо группу -NH-, -N(C₁-C₃алкил) или обозначает -OC₃-C₁₀циклоалкил, который может быть одно- либо многозамещен идентичными или различными гетероароматическими остатками, или

Х и R² совместно образуют C₃-C₁₀циклоалкильное кольцо, которое необязательно может содержать один или несколько гетероатомов и необязательно может быть одно- или многозамещено гидроксигруппой, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆алкоксигруппой или галогеном,

А и В в каждом случае независимо друг от друга обозначают водород, гидроксигруппу, C₁-C₃алкил, C₁-C₆алкоксигруппу или группу -S-CH₃, -SO₂-C₂H₄-OH, -CO-CH₃, -S-CHF₂, -S-(CH₂)_nCH(OH)CH₂N-R³R⁴, -CH₂P(O)OR³OR⁴, -S-CF₃, -SO-CH₃, -SO₂CF₃, -SO₂-(CH₂)_n-N-R³R⁴, -SO₂-NR³R⁴, -SO₂R⁷, -CH-(OH)-CH₃ либо

5

10

15

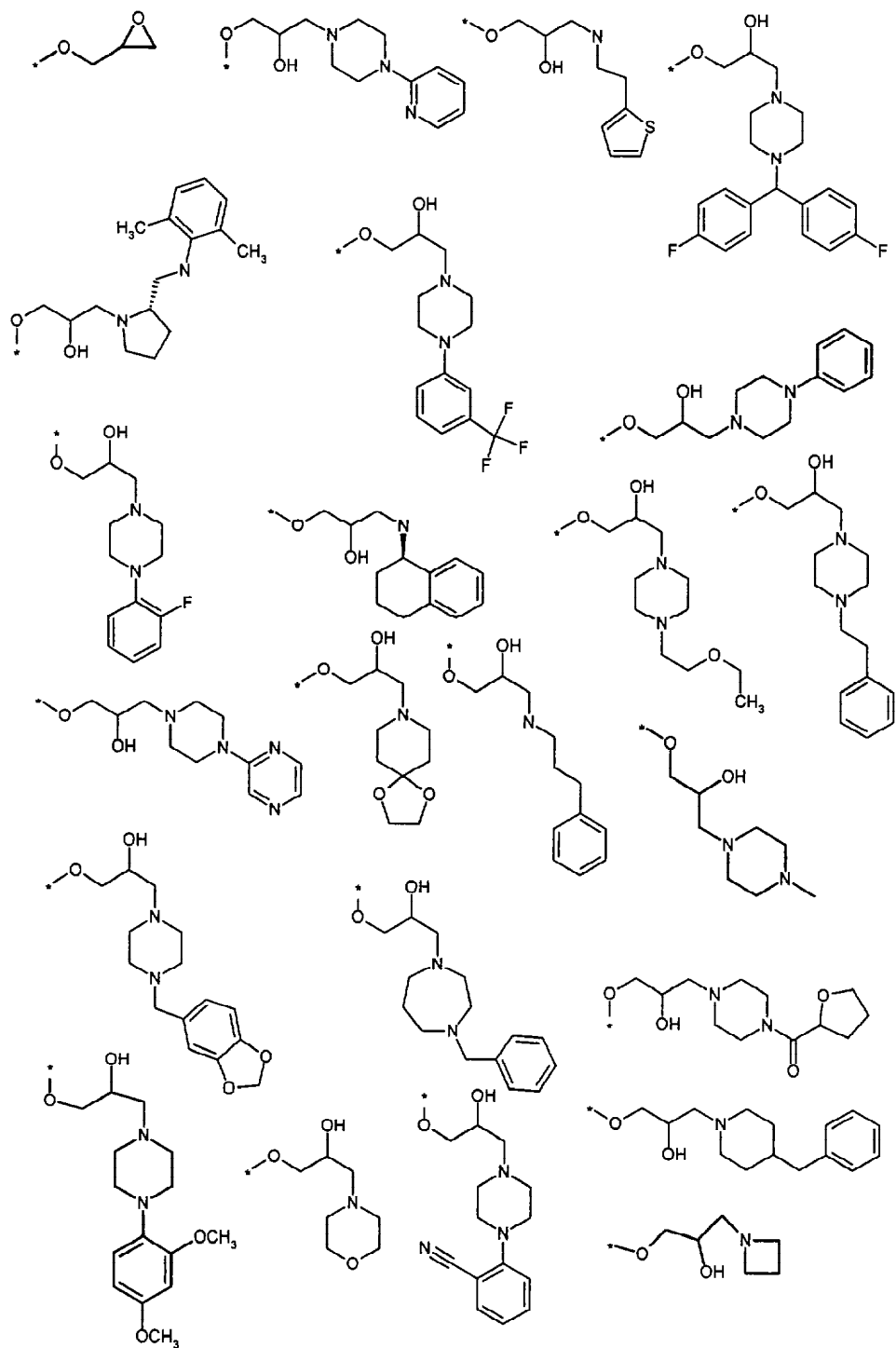
20

25

30

35

40

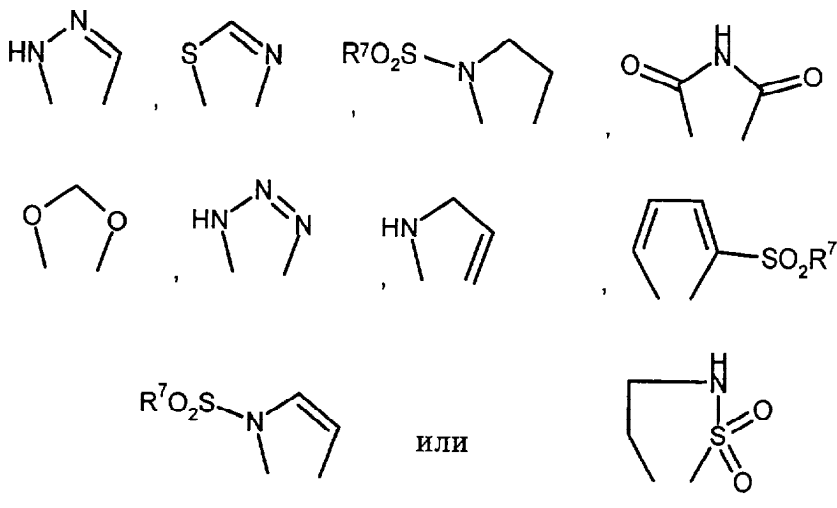


или

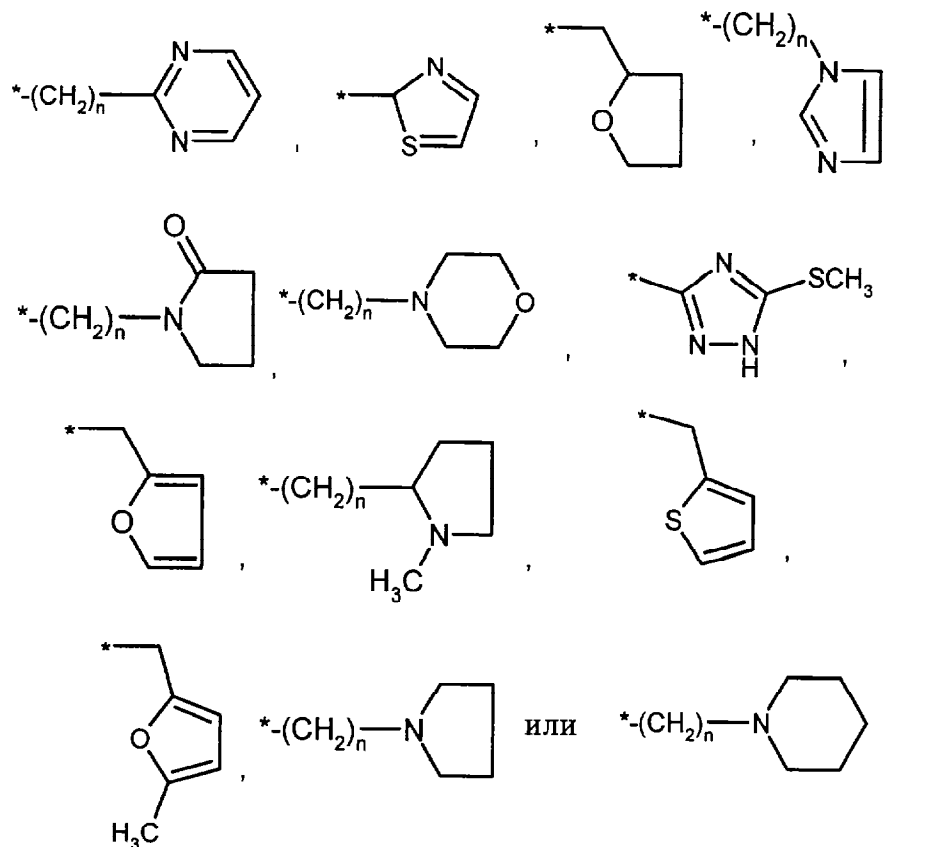
А и В совместно могут образовывать группу

45

50



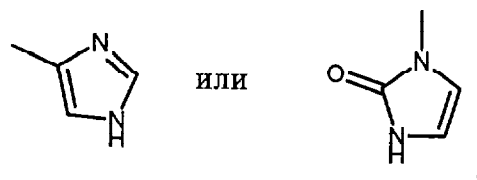
R^3 и R^4 в каждом случае независимо друг от друга обозначают водород, фенил, бензилоксигруппу, C_1 - C_{12} алкил, C_1 - C_6 алкоксигруппу, C_2 - C_4 алкенилоксигруппу, C_3 - C_6 циклоалкил, гидроксигруппу, гидроксид- C_1 - C_6 алкил, дигидроксид- C_1 - C_6 алкил, гетероарил, гетероцикло- C_3 - C_{10} алкил, гетероарил- C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный цианогруппой C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_3 алкил или необязательно одно- либо многозамещенный идентичными или различными заместителями из числа фенила, пиридила, фенилоксигруппы, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкоксигруппы C_1 - C_6 алкил, при этом фенил в свою очередь может быть одно- или многозамещен идентичными или различными заместителями из числа галогена, трифторметила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксигруппы и группы $-SO_2NR^3R^4$, или обозначают группу $-(CH_2)_nNR^3R^4$, $-CNHNNH_2$ либо $-NR^3R^4$ или одну из групп



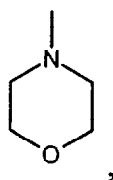
которые необязательно могут быть замещены C₁-C₆алкилом,

R⁵ обозначает гидроксигруппу, фенил, C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, бензоксигруппу, C₁-C₆алкилтиогруппу или C₁-C₆алкоксигруппу,

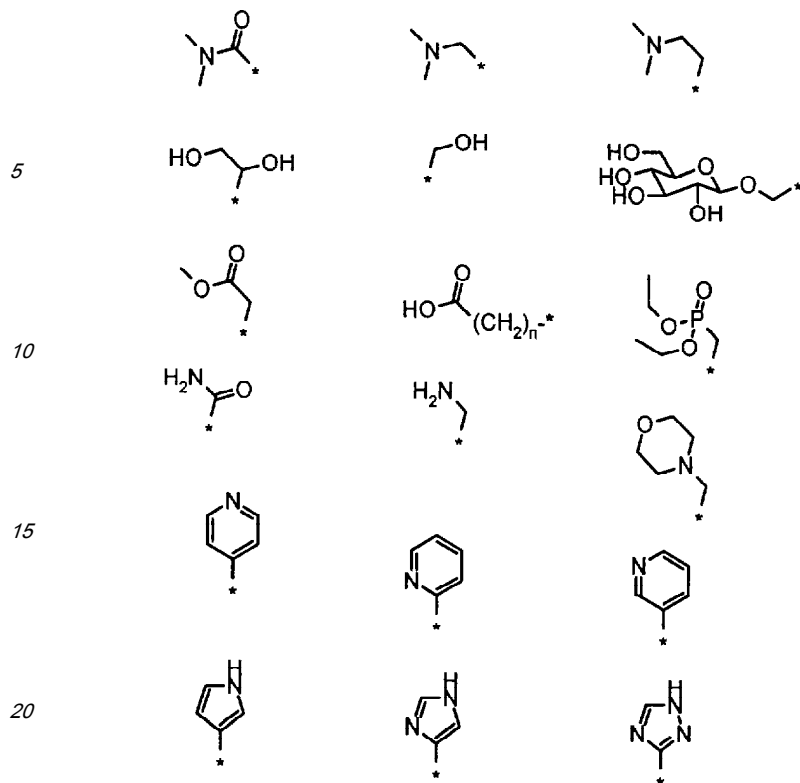
R⁶ обозначает группу



R⁷ обозначает галоген, гидроксигруппу, фенил, C₁-C₆алкил, -C₂H₄OH, -NR³R⁴, либо группу



R⁸, R⁹ и R¹⁰ в каждом случае независимо друг от друга обозначают водород, гидроксигруппу, C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил либо группу



и

25 n обозначает 0-6,

а также их изомеры, энантиомеры, диастереомеры и соли.

В качестве наиболее эффективных зарекомендовали себя те соединения
30 общей формулы I, в которой

R^1 обозначает водород, галоген, C_1 - C_3 алкил либо группу $-(CH_2)_nR^5$,

R^2 обозначает $-CH(CH_3)-(CH_2)_nR^5$, $-CH-(CH_2OH)_2$, $-(CH_2)_nR^7$,

35 $-CH(C_3H_7)-(CH_2)_nR^5$, $-CH(C_2H_5)-(CH_2)_nR^5$, $-CH_2-CN$, $-CH(CH_3)COCH_3$,

$-CH(CH_3)-C(OH)(CH_3)_2$, $-CH(CH(OH)CH_3)OCH_3$, $-CH(C_2H_5)CO-R^5$,

C_2 - C_4 алкинил, $-(CH_2)_n-COR^5$, $-(CH_2)_n-CO-C_1-C_6$ алкил, $-(CH_2)_n-C(OH)(CH_3)-$

40 фенил, $-CH(CH_3)-C(CH_3)-R^5$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)(C_2H_5)-R^5$, $-CH(OCH_3)-CH_2-$

R^5 , $-CH_2-CH(OH)-R^5$, $-CH(OCH_3)-CHR^5-CH_3$,

$-CH(CH_3)-CH(OH)-CH_2-CH=CH_2$, $-CH(C_2H_5)-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$,

45 $-CH(CH_3)-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$, $-CH(CH_3)-CH(OH)-CH(CH_3)_2$, $(CH_2OAC)_2$,

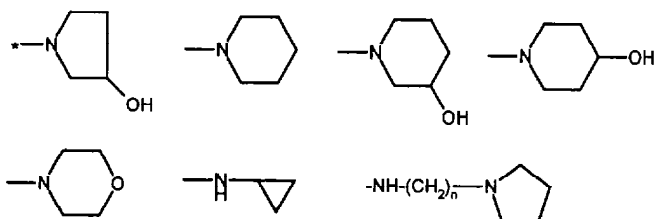
$-(CH_2)_n-R^6$, $-(CH_2)_n-(CF_2)_n-CF_3$, $-CH(CH_2)_n-(R^5)_2$, $-CH(CH_3)-CO-NH_2$,

$-CH(CH_2OH)$ -фенил, $-CH(CH_2OH)-CH(OH)-(CH_2)_nR^5$, $-CH(CH_2OH)-CH(OH)-$

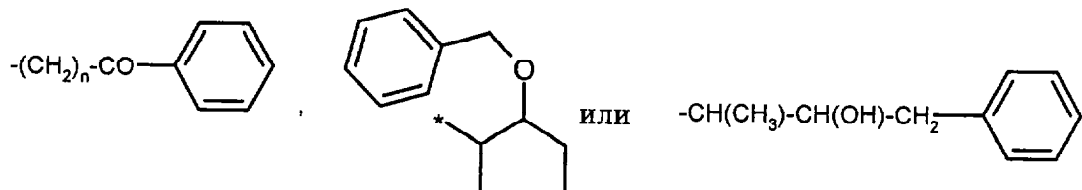
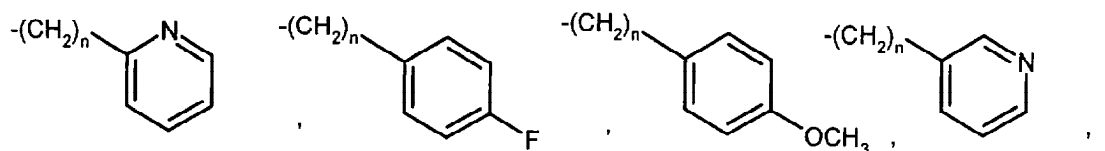
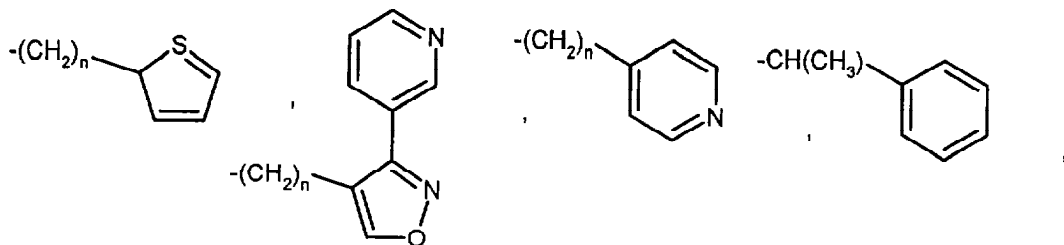
50

фенил, $-CH(CH_2OH)-C_2H_4-R^5$, $-(CH_2)_n-C\equiv C-C(CH_3)=CH-COR^5$,

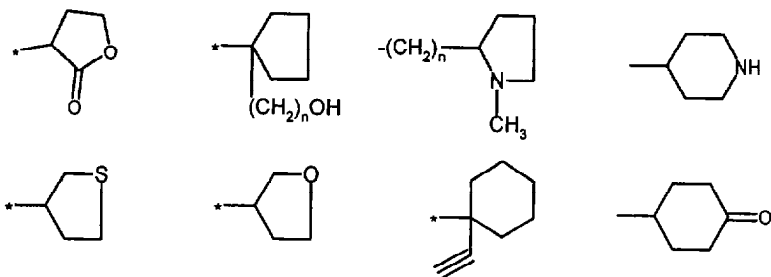
$-\text{CH}(\text{Ph})-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^5$, $-(\text{CH}_2)_n\text{PO}_3(\text{R}^5)_2$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^5$,
 $-\text{CH}((\text{CH}_2)_n\text{OR}^5)\text{CO}-\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CONHCH}((\text{CH}_2)_n\text{R}^5)_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-\text{COR}^5$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5-(\text{CH}_2)_n\text{C}_3-\text{C}_{10}\text{циклоалкил}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_3-\text{C}_{10}\text{циклоалкил}$,
 $\text{C}_3-\text{C}_{10}\text{циклоалкил}$, необязательно одно- либо многозамещенный
 идентичными или различными заместителями из числа гидроксигруппы,
 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкила}$ и группы $-\text{COONH}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ и $-\text{NR}^3\text{R}^4$ $\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил}$,
 $\text{C}_3-\text{C}_{10}\text{циклоалкил}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^3\text{R}^4$,
 $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$,
 $-\text{C}(\text{CH}_2)_n(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{CH}_2)_n-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{трет-бутил})-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$,
 $-\text{CCH}_3(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-\text{COR}^5$,
 $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})-\text{NH}-\text{Ph}$, $-\text{CH}((\text{CH}_2)_n(\text{C}_3\text{H}_7))-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$,
 $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})-\text{NH}-\text{Ph}(\text{OR}^5)_3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^3\text{R}^4$,
 $\text{R}^5-(\text{CH}_2)_n-\text{C}^*\text{H}-\text{CH}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{R}^5$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил}$ или $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}-((\text{CH}_2)_n\text{R}^5)_2$ или
 обозначает $\text{C}_3-\text{C}_{10}\text{циклоалкил}$, который замещен группой



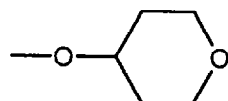
либо обозначает группу



или группу

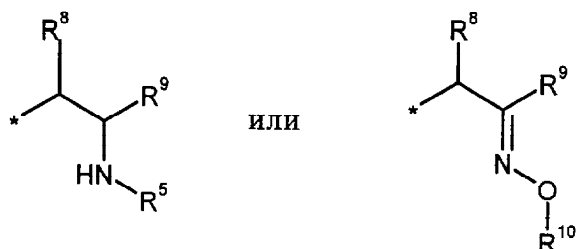


X обозначает кислород либо группу $-NH-$, $-N(C_1-C_3\text{алкил})$ или



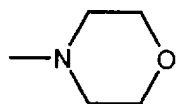
или

R^2 обозначает группу

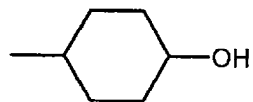


или

X и R^2 совместно образуют группу



или



5 А и В в каждом случае независимо друг от друга обозначают водород,
 гидроксигруппу, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_6 алкоксигруппу или группу $-S-CH_3$,
 $-SO_2-C_2H_4-OH$, $-CO-CH_3$, $-S-CHF_2$, $-S-(CH_2)_nCH(OH)CH_2N-R^3R^4$,
 10 $-CH_2PO(OC_2H_5)_2$, $-S-CF_3$, $-SO-CH_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2-(CH_2)_n-N-R^3R^4$,
 $-SO_2-NR^3R^4$, $-SO_2R^7$, $-CH(OH)-CH_3$, $-COOH$, $-CH((CH_2)_nR^5)_2$, $-(CH_2)_nR^5$,
 $-COO-C_1-C_6$ алкил, $-CONR^3R^4$ либо

15

20

25

30

35

40

45

50

5

10

15

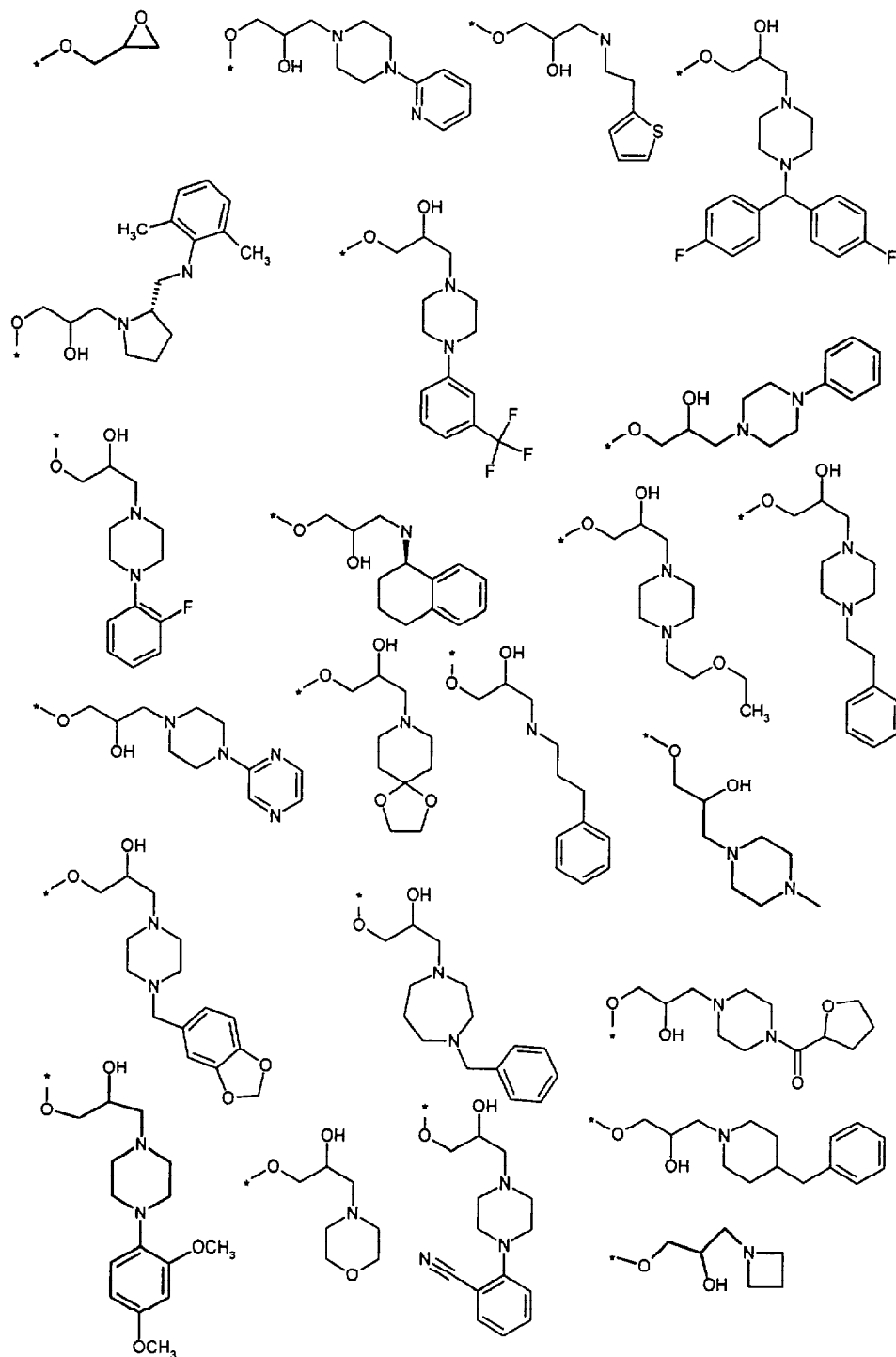
20

25

30

35

40

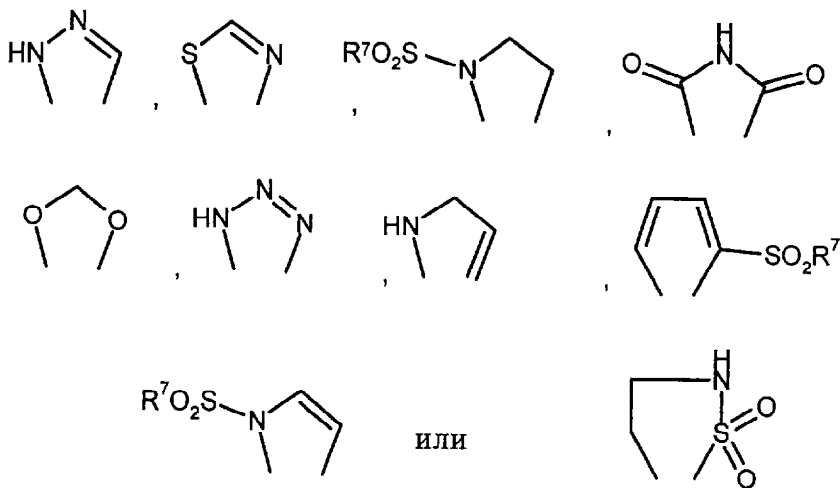


или

А и В совместно могут образовывать группу

45

50



R^3 и R^4 в каждом случае независимо друг от друга обозначают водород, фенил, бензилоксигруппу, C_1 - C_{12} алкил, C_1 - C_6 алкоксигруппу, C_2 - C_4 алкенилоксигруппу, C_3 - C_6 циклоалкил, гидроксигруппу, гидрокси- C_1 - C_6 алкил, дигидрокси- C_1 - C_6 алкил, гетероарил, гетероцикло- C_3 - C_{10} алкил, гетероарил- C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный цианогруппой C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_3 алкил или необязательно одно- либо многозамещенный идентичными или различными заместителями из числа фенила, пиридила, фенилоксигруппы, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкоксигруппы C_1 - C_6 алкил, при этом фенил в свою очередь может быть одно- либо многозамещен идентичными или различными заместителями из числа галогена, трифторметила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксигруппы и группы $-SO_2NR^3R^4$, или обозначает группу $-(CH_2)_nNR^3R^4$, $-CNHNH_2$ или $-NR^3R^4$ либо одну из групп

20

25

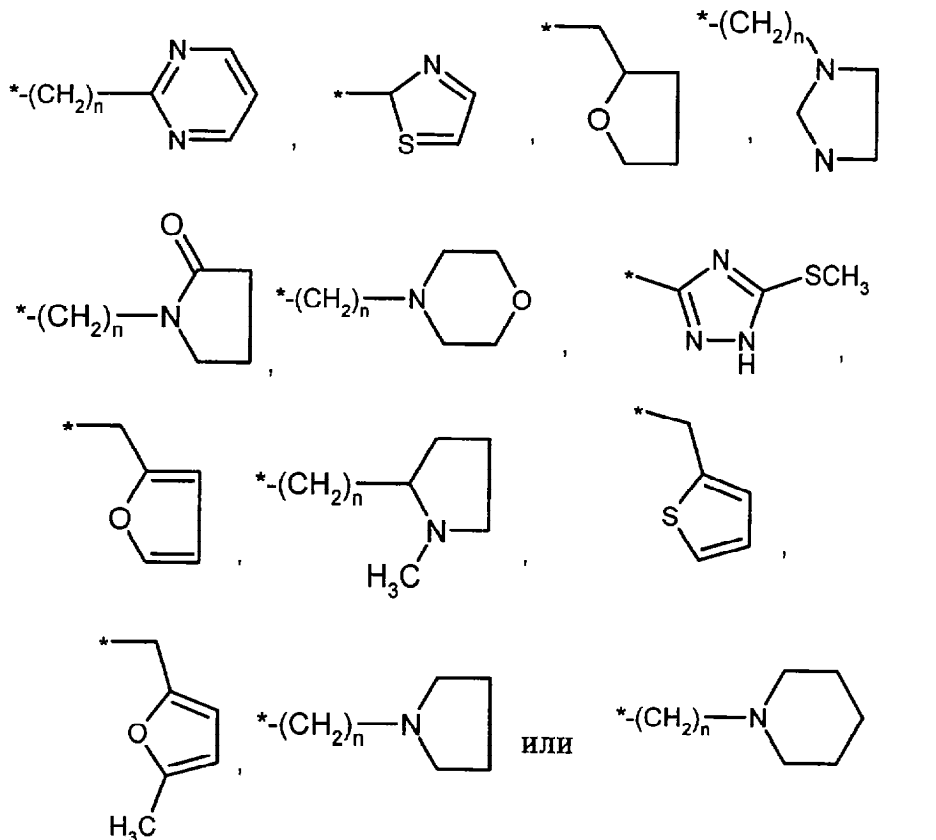
30

35

40

45

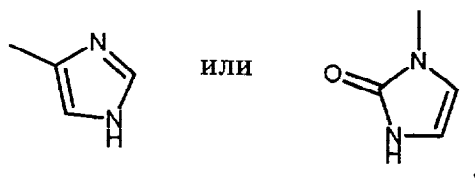
50



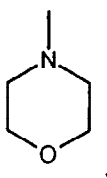
которые необязательно могут быть замещены C_1 - C_6 алкилом,

R^5 обозначает гидроксигруппу, фенил, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, бензоксигруппу, C_1 - C_6 алкилтиогруппу или C_1 - C_6 алкоксигруппу,

R^6 обозначает группу



R^7 обозначает галоген, гидроксигруппу, фенил, C_1 - C_6 алкил, $-(CH_2)_nOH$, $-NR^3R^4$ или группу



R^8 , R^9 и R^{10} обозначают водород, гидроксигруппу, C_1 - C_6 алкил или группу $-(CH_2)_n-COOH$ и

n обозначает 0-6,

а также их изомеры, диастереоизомеры, энантиомеры и соли.

Предлагаемые в изобретении соединения ингибируют в основном циклинзависимые киназы, на чем основано также их терапевтическое действие, проявляющееся, например, при раке, таком как солидные опухоли и лейкемия, при аутоиммунных заболеваниях, таких как псориаз, алопеция и множественный склероз, при вызванной химиотерапевтическими средствами алопеции и воспалении слизистой оболочки, при сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как стенозы, артериосклерозы и рестенозы, при инфекционных заболеваниях, таких, например, как вызванные одноклеточными паразитами, такими как трипаномы, токсоплазмы или плазмодии, либо грибами, при нефрологических заболеваниях, таких, например, как гломерулонефрит, при хронических нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, СПИД-деменция и болезнь Альцгеймера, при острых нейродегенеративных заболеваниях, таких как различные типы ишемии головного мозга и травмы нервной системы, а также при вирусных инфекциях, таких, например, как цитомегалия, герпес, гепатит В и С и ВИЧ-заболевания.

Цикл деления клеток у эукариот обеспечивает дупликацию генома и его распределение по дочерним клеткам и состоит из скоординированной и регулируемой последовательности событий. Клеточный цикл подразделяется на четыре следующих, последовательно сменяющих друг друга периода. G₁-период представляет собой промежуток времени, который предшествует репликации ДНК и в течение которого клетка растет и чувствительна к внешним раздражителям. В S-периоде в клетке происходит репликация ее ДНК, а в G₂-периоде клетка готовится к переходу в митоз. В процессе митоза (M-период) происходит отделение реплицированной ДНК и деление клетки.

"Движущей силой" клеточного цикла служат циклинзависимые киназы (CDK), образующие семейство серин-треонин-киназ, для активации которых требуется их связывание с циклином (Cyc) в качестве регуляторной субъединицы. В различные периоды клеточного цикла активны различные пары CDK/Cyc. В качестве примера таких пар CDK/Cyc, имеющих важное значение для основополагающей функции клеточного цикла, можно назвать CDK4(6)/CycD, CDK2/CycE, CDK2/CycA, CDK1/CycA и CDK1/CycB. Некоторые

ферменты из семейства CDK-киназ выполняют регуляторную функцию, влияя на активность указанных выше CDK-киназ, обеспечивающих протекание клеточного цикла, тогда как у других ферментов из семейства CDK-киназ еще не удалось выявить какую-либо определенную выполняемую ими функцию. Одна из числа таких киназ, а именно, CDK5, отличается тем, что она имеет атипичную, отличающуюся от циклинов регуляторную субъединицу (p35) и проявляет максимальный уровень активности в головном мозге.

Вхождение в клеточный цикл и прохождение через точку рестрикции ("restriction point"), которая для завершения начавшегося процесса деления клетки "помечает" ее как невосприимчивую в последующем к факторам роста, контролируется активностью комплексов CDK4(6)/CycD и CDK2/CycE. Наиболее важным субстратом этих комплексов CDK-киназ является белок ретинобластомы (Rb), представляющий собой продукт гена-супрессора (антионкогена) ретинобластомы. Белок Rb является транскрипционным белком-корепрессором. Белок Rb наряду с другими, еще практически не выявленными механизмами связывает и инактивирует факторы транскрипции E2F-типа, а также образует транскрипционные репрессорные комплексы с гистондеацетилазами (HDAC) (см. Zhang H.S. и др., Exit from G1 and S phase of the cell cycle is regulated by repressor complexes containing HDAC-Rb-hSWI/SNF and Rb-hSWI/SNF, Cell 101, 2000, ss. 79-89). В результате фосфорилирования белка Rb CDK-киназами высвобождаются связанные факторы транскрипции E2F, что приводит к транскрипционной активации генов, продукты которых необходимы для синтеза ДНК и прохождения через S-период. Помимо этого фосфорилирование белка Rb приводит к разложению комплексов Rb-HDAC, в результате чего активируются другие гены. Фосфорилирование белка Rb CDK-киназами следует приравнять к переходу через точку рестрикции. Для прохождения через S-период и для его завершения необходима активность комплексов CDK2/CycE и CDK2/CycA, например факторы транскрипции E2F-типа теряют активность в результате фосфорилирования комплексом CDK2/CycA сразу же после вхождения клеток в S-период. По завершении репликации ДНК CDK1-киназа в комплексе с CycA или CycB регулирует вхождение в G₂- и M-периоды и прохождение через них (см. прилагаемый к описанию чертеж).

Протекание цикла деления клетки с учетом его исключительно важного значения подвержено строгой регуляции и контролю. Ферменты, необходимые для протекания клеточного цикла, должны активироваться в определенный момент времени, а также снова терять активность сразу же по завершении соответствующего периода клеточного цикла. При обнаружении повреждений ДНК либо при еще не завершившемся процессе репликации ДНК или формирования веретена деления протекание клеточного цикла приостанавливается соответствующими точками контроля ("checkpoints").

Активность CDK-киназ напрямую контролируется различными механизмами, такими как синтез и деградация циклинов, образование комплексов CDK-киназ с соответствующими циклинами, фосфорилирование и дефосфорилирование регуляторных треониновых и тирозиновых остатков и связывание естественных ингибирующих белков. Если количество белков – CDK-киназ – в пролиферирующей клетке остается на относительно постоянном уровне, то количество отдельных циклинов колеблется по мере прохождения клеточного цикла. Так, например, экспрессия циклина CusD на ранней стадии клеточного цикла, т.е. в G₁-периоде, стимулируется факторами роста, а экспрессия циклина CusE после прохождения точки рестрикции индуцируется за счет активации факторов транскрипции E2F-типа. Сами циклины разлагаются в результате опосредуемого убихитином протеолиза. Активность CDK-киназ регулируется процессами активирующего и инактивирующего фосфорилирования, например CDK-активирующие киназы (CAK) активируют CDK1-киназу в результате фосфорилирования ее Thr160/161, тогда как киназы из семейства Wee1/Myt1 инактивируют CDK1-киназу в результате фосфорилирования ее Thr14 и Tyr15. Вновь устранить подобное инактивирующее фосфорилирование позволяют фосфатазы cdc25. Особое значение имеет регуляция активности комплексов CDK/Cus двумя семействами естественных белков-ингибиторов CDK-киназ (CKI), одно из которых образуют белковые продукты генов из семейства p21 (p21, p27, p57), а другое – белковые продукты генов из семейства p16 (p15, p16, p18, p19). Белковые продукты генов из семейства p21 связываются с комплексами, образованными киназами CDK 1, 2, 4, 6 с циклинами, но ингибируют лишь комплексы, содержащие CDK1- или

CDK2-киназу. Белковые продукты генов из семейства p16 являются специфичными ингибиторами комплексов, содержащих CDK4- и CDK6-киназы.

Более высокую ступень по отношению к рассмотренной выше комплексной непосредственной регуляции активности CDK-киназ занимает регуляция на уровне так называемых точек контроля. Такие точки контроля обеспечивают клетке возможность упорядоченного прохождения через отдельные периоды ее клеточного цикла. Наиболее важные точки контроля находятся на переходе от G₁- к S-периоду и от G₂- к М-периоду. Точка контроля в G₁-периоде не допускает начала синтеза ДНК клеткой, если она не получает соответствующего питания, неправильно взаимодействует с другими клетками или с субстратом и повреждена ее ДНК. Точка контроля на переходе от G₂- к М-периоду обеспечивает полную репликацию ДНК и формирование митотического веретена деления до вхождения клетки в митоз. Точка контроля в G₁-периоде активируется продуктом гена p53, представляющего собой ген-супрессор опухолевого роста. Ген p53 активируется после обнаружения изменений в метаболизме или изменений в геномной целостности клетки и может инициировать либо остановку клеточного цикла, либо апоптоз. При этом решающую роль играет транскрипционная активация экспрессии белка-ингибитора CDK-киназ, являющегося продуктом гена p21, геном p53. Другая функция точки контроля в G₁-периоде состоит в активации ATM- и Chk1-киназ после повреждения ДНК УФ-излучением или ионизирующим излучением и в конечном итоге в фосфорилировании и последующем протеолитическом разложении фосфатазы cdc25A (Mailand N. и др., Rapid destruction of human cdc25A in response to DNA damage, Science 288, 2000, сс. 1425-1429). Следствием этого является остановка клеточного цикла, поскольку при этом не устраняется ингибирующее фосфорилирование CDK-киназ. После активации точки контроля на переходе от G₂- к М-периоду, обусловленной повреждением ДНК, оба рассмотренных выше механизма аналогичным образом задействуются для остановки клеточного цикла.

Нарушение регуляции клеточного цикла и нарушение функции точек контроля являются характерной особенностью, присущей опухолевым клеткам. В более чем 90% человеческих опухолевых клеток путь передачи сигнала между CDK-киназой и Rb-белком затронут мутациями. К подобным мутациям, которые

в конечном итоге приводят к инактивирующему фосфорилированию Rb-белка, относятся сверхэкспрессия D- и E-циклинов в результате амплификации генов либо хромосомные транслокации, инактивирующие мутации или делеции белков-ингибиторов CDK-киназ, являющихся продуктами генов из семейства p16, а также повышенный (p27) или пониженный (CycD) уровень разложения белка. Ко второй группе генов, затронутых мутациями в опухолевых клетках, относятся гены, кодирующие компоненты точек контроля. Так, в частности, ген p53, имеющий важное значение для точек контроля в G₁-периоде и на переходе от G₂- к М-периоду, является геном, который наиболее часто мутирует в человеческих опухолях (около 50%). В опухолевых клетках, которые экспрессируют продукт гена p53 без мутации, этот ген часто инактивируется вследствие очень высокого уровня деградации белков. Аналогичным образом мутациями затрагиваются гены, продуктами которых являются другие необходимые для выполнения точками контроля их функции белки, например АТМ-киназы (инактивирующие мутации) или фосфатазы cdc25 (сверхэкспрессия).

Экспериментальные данные убедительно свидетельствуют о том, что комплексы CDK2/Cyc играют ключевую роль в ходе клеточного цикла: (1) доминантно-негативные формы CDK2-киназы, равно как и транскрипционная репрессия экспрессии CDK2-киназы антисмысловыми олигонуклеотидами вызывают остановку клеточного цикла; (2) инактивация гена CycA у мышей приводит к их гибели; (3) нарушение функции комплекса CDK2/CycA в клетках под воздействием способных проникать в клетку пептидов приводит к селективному апоптозу опухолевых клеток (Chen Y.N.P. и др., Selective killing of transformed cells by cyclin/cyclin-dependent kinase 2 antagonists, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 1999, ss. 4325-4329).

Изменения в регуляции клеточного цикла играют определенную роль не только при онкологических заболеваниях. Так, в частности, клеточный цикл активируется целым рядом и вызывающих, и не вызывающих трансформацию вирусов для возможности их размножения в клетке-хозяине. Ошибочное вхождение в клеточный цикл в норме постмитотических клеток связывают с различными нейродегенеративными заболеваниями. Сведения о механизмах регуляции клеточного цикла, ее изменениях при различных заболеваниях и

большом числе подходов, направленных на разработку ингибиторов протекания
клеточного цикла и, в частности, CDK-киназ, уже достаточно подробно описаны
в обобщенном виде в многочисленных публикациях (Sielecki T.M. и др., Cyclin-
dependent kinase inhibitors: useful targets in cell cycle regulation, J. Med. Chem. 43,
2000, сс. 1-18; Fry D.W. и Garrett M.D., Inhibitors of cyclin-dependent kinases as
therapeutic agents for the treatment of cancer, Curr. Opin. Oncol. Endo. Metab.
Invest. Drugs 2, 2000, сс. 40-59; Rosiania G.R. и Chang Y.T., Targeting
hyperproliferative disorders with cyclin dependent kinase inhibitors, Exp. Opin. Ther.
Patents 10, 2000, сс. 215-230; Meijer L. и др., Properties and potential applications
of chemical inhibitors of cyclin-dependent kinases, Pharmacol. Ther. 82, 1999, сс.
279-284; Senderowicz A.M. и Sausville E.A., Preclinical and clinical development of
cyclin-dependent kinase modulators, J. Natl. Cancer Inst. 92, 2000, сс. 376-387).

Предлагаемые в изобретении соединения для их применения в качестве
лекарственных средств переводят в форму фармацевтического препарата,
который наряду с действующим веществом содержит также пригодные для
энтерального или парентерального применения фармацевтические органические
или неорганические инертные носители, такие, например, как вода, желатин,
арабийская камедь, лактоза, крахмал, стеарат магния, тальк, растительные масла,
полиалкиленгликоли и т.д. Такие фармацевтические препараты могут быть
представлены в твердой форме, например в виде таблеток, драже, суппозиториев
или капсул, либо в жидкой форме, например в виде растворов, суспензий или
эмульсий. При необходимости фармацевтические препараты могут содержать
далее вспомогательные вещества, такие как консерванты, стабилизаторы,
смачивающие агенты или эмульгаторы; соли для регулирования осмотического
давления или буферы.

Подобные фармацевтические препараты также являются объектом
настоящего изобретения.

Для парентерального применения пригодны прежде всего растворы для
инъекций или суспензии, преимущественно водные растворы активных
соединений в полигидроксиэтоксигированном касторовом масле.

В качестве носителей можно также использовать поверхностно-активные
вспомогательные вещества, например соли желчных кислот, либо фосфолипиды
животного или растительного происхождения, их смеси, а также липосомы или
их компоненты.

Для перорального применения пригодны прежде всего таблетки, драже или капсулы с тальком и/или углеводородными носителями либо связующими, такими, например, как лактоза, кукурузный или картофельный крахмал. Для перорального применения могут также использоваться жидкие препараты, например в виде микстуры, к которой необязательно добавлено подслащающее вещество.

Формы для энтерального, парентерального и перорального применения также являются объектом настоящего изобретения.

Дозировка действующих веществ может варьироваться в зависимости от пути введения, возраста и веса пациента, типа и тяжести подлежащего лечению заболевания и иных аналогичных факторов. Обычно суточная доза составляет от 0,5 до 1000 мг, предпочтительно от 50 до 200 мг и может быть рассчитана на однократный прием в сутки (разовая доза) либо на прием дважды или большее число раз в сутки.

Равным образом объектом настоящего изобретения является применение соединений общей формулы I для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения рака, аутоиммунных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, вызванной химиотерапевтическими средствами алопеции и воспаления слизистой оболочки, инфекционных заболеваний, нефрологических заболеваний, хронических и острых нейродегенеративных заболеваний и вирусных инфекций, при этом под раком подразумеваются солидные опухоли и лейкоз, под аутоиммунными заболеваниями подразумеваются псориаз, алопеция и множественный склероз, под сердечно-сосудистыми заболеваниями подразумеваются стенозы, артериосклерозы и рестенозы, под инфекционными заболеваниями подразумеваются вызванные одноклеточными паразитами заболевания, под нефрологическими заболеваниями подразумевается гломерулонефрит, под хроническими нейродегенеративными заболеваниями подразумеваются болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, СПИД-деменция и болезнь Альцгеймера, под острыми нейродегенеративными заболеваниями подразумеваются различные типы ишемии головного мозга и травмы нервной системы, а под вирусными инфекциями подразумеваются цитомегалия, герпес, гепатит В или С и ВИЧ-заболевания.

Объектом настоящего изобретения являются также лекарственные средства, предназначенные для лечения описанных выше заболеваний и содержащие по меньшей мере одно соединений общей формулы I, а также лекарственные средства в сочетании с приемлемыми используемыми для их приготовления веществами и носителями.

Предлагаемые в изобретении соединения общей формулы I являются помимо прочего высокоэффективными ингибиторами циклинзависимых киназ, таких как CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 и CDK9, а также гликоген-синтазы-киназы (GSK-3 β).

Если получение исходных соединений в последующем описании не рассматривается, то подразумевается, что такие соединения известны или их можно получать аналогично известным соединениям либо по представленным в настоящем описании методам. Равным образом существует также возможность проводить все представленные в настоящем описании реакции в работающих по параллельной схеме реакторах либо с помощью комбинированных технических приемов.

Смеси изомеров можно разделять на индивидуальные энантиомеры, соответственно E/Z-изомеры по обычным методам, таким, например, как кристаллизация, хроматография или солеобразование.

Соли получают традиционным путем смешением раствора соединения формулы I с эквивалентным или избыточным количеством основания или кислоты, которое, соответственно которая необязательно находится в растворе, и отделением выпавшего осадка либо переработкой такого раствора по обычной методике.

Получение предлагаемых в изобретении соединений

В приведенных ниже примерах более подробно рассмотрено получение предлагаемых в изобретении соединений без ограничения при этом объема изобретения описанными в этих примерах конкретными соединениями.

Предлагаемые в изобретении соединения общей формулы I можно получать в соответствии с приведенными ниже общими схемами синтеза.

Схема 1

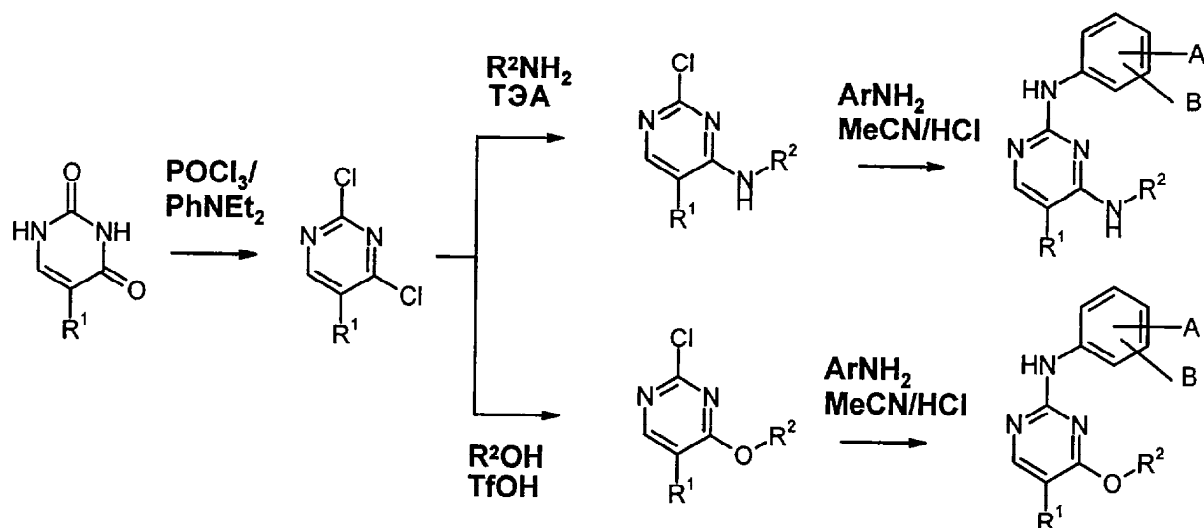
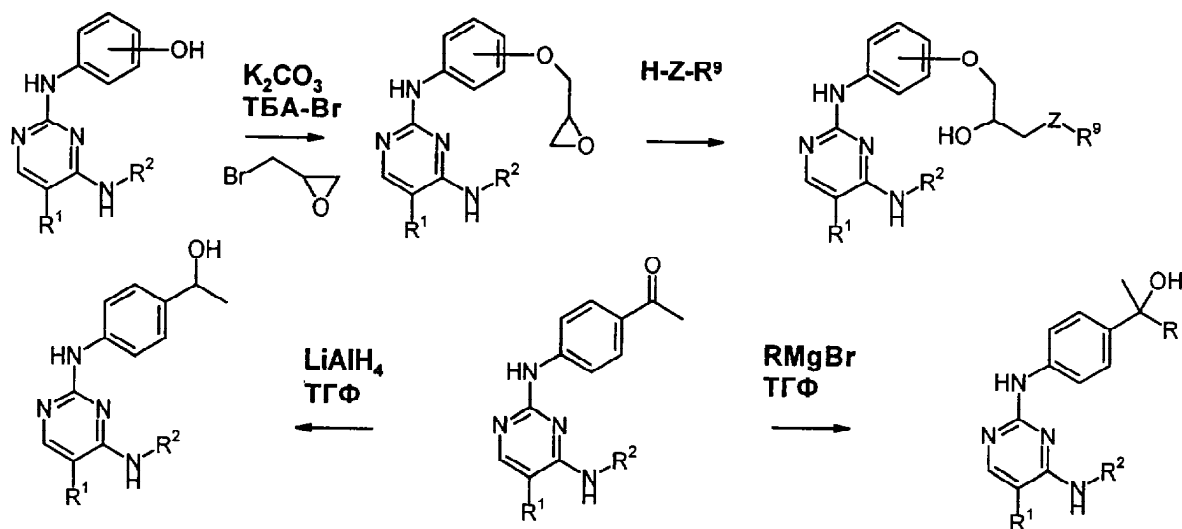


Схема 2



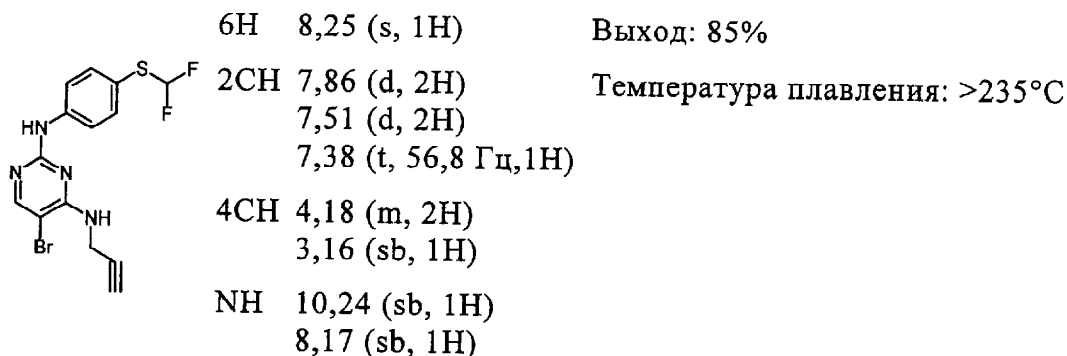
На приведенной выше схеме Z обозначает O или NH.

45

50

Страница: 35

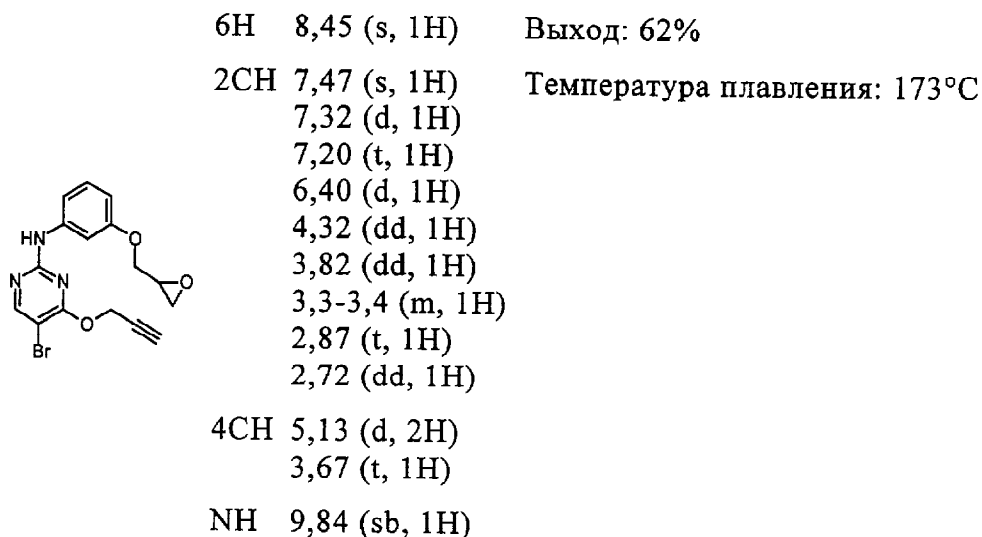
обратным холодильником в атмосфере N₂. После охлаждения смесь фильтруют, оставшуюся твердую фазу промывают H₂O и сушат. Ожидаемый выход продукта составляет 328 мг (85%).



Пример 2

Получение 5-бром-N-(3-(оксиранилметокси)фенил)-2-(2-пропинилокси)-2-пиридинамина (соединение 51), синтезируемого в соответствии со схемой 2

1,55 г (4,9 ммоль) соединения 20 растворяют в 5,5 мл эпибромгидрина и к полученному раствору добавляют 1,38 г K₂CO₃ и 65 мг тетрабутиламмонийбромиды. Реакционную смесь в течение 1 ч перемешивают в атмосфере азота при 100°C. После добавления этилацетата собирают выпавший осадок и перекристаллизовывают из этанола. Выход продукта в виде белого порошка составляет 1,15 г (62%).



Аналогично примеру 2 получают соединение 40:

6-Н 8,36 (s, 1H) Хроматография: Г/ЭА 1:3 0,5% ТЭА

2CH 7,60 (d, 1H) Выход: 38%

6,91 (d, 1H) Температура плавления: 140-141°C

4,28 (dd, 1H)

3,79 (dd, 1H)

3,31 (m, 1H)

2,84 (dd, 1H)

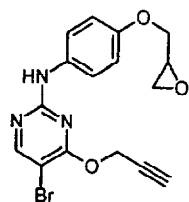
2,70 (dd, 1H)

4CH 5,07 (d, 12H)

3,65 (t, 1H)

NH 9,65 (sb, 1H)

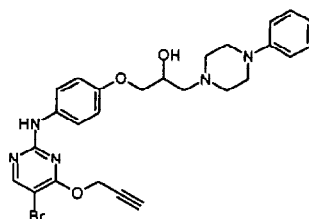
ОН



Пример 3

Получение 1-(4-((5-бром-4-(2-пропинилокси)пиримидин-2-ил)амино)фенокси)-3-(4-фенилпиперазин-1-ил)-2-пропанола (соединение 41)

К раствору 19 мг (0,05мМ) соединения 51 в N,N'-диметилпропилмочевине (ДМПМ) добавляют 0,2 мл 0,5-молярного раствора 4-фенилпиперазина в ДМПМ. Затем реакцию смесь в течение 18 ч выдерживают при температуре 80°C. После охлаждения добавляют 3,5 мл *трет*-бутилметилового эфира, после чего органическую фазу 5 раз экстрагируют 1,5 мл H₂O и в завершение упаривают в вакууме. Полученный остаток хроматографируют на 1,7 г (15мкМ) Lichrosphere Si60 (градиент: дихлорметан/гексан в соотношении 1:1 до чистого ДХМ, а затем дихлорметан/метанол от соотношения 99:1 до соотношения 93:7). Выход продукта составляет 17 мг (64%).



Аналогичным путем получают также следующие соединения:

№	Структура	№	Структура	№	Структура
96		97		98	

№	Структура	№	Структура	№	Структура
99		100		101	
102		103		104	
105		106		107	
108		109		110	
111		112		113	
114		115		116	
117		118		119	

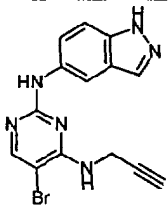
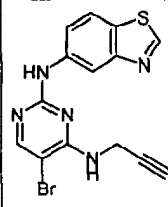
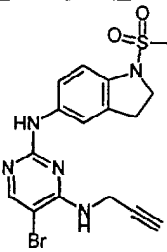
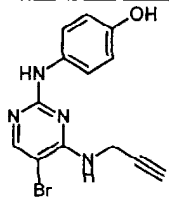
Аналогично описанным выше примерам получают следующие соединения:

№	Структура	Название
28		5-бром-N2-(4-(2-диэтиламиноэтилсульфонил)фенил)-N4-2-пропинил-2,4-пиримидинdiamин

№	Структура	Название
30		1-(4-[5-бром-4-(2-пропиламино)-2-пиримидинил]аминофенилтио)-3-(диэтиламино)-2-пропанол
32		5-бром-N2-(3-фенилсульфонилфенил)-N4-2-пропинил-2,4-пиримидиндиамин
33		N-[4-[[5-бром-4-(2-пропиламино)-2-пиримидинил]амино]бензолсульфонил]морфолин
41		1-(4-((5-бром-4-(2-пропилокси)пиримидин-2-ил)амино)фенокси)-3-(4-фенилпиперазин-1-ил)-2-пропанол
57		N-[5-бром-4-((2R)-1-гидрокси-4-метил-2-бутиламино)-2-пиримидинил]индазол-5-амин
58		4-[[5-фтор-4-((2R)-1-гидрокси-3-метил-2-бутиламино)-2-пиримидинил]амино]бензолсульфонамид
59		4-[[5-иод-4-((2R)-1-гидрокси-3-метил-2-бутиламино)-2-пиримидинил]амино]бензолсульфонамид
62		4-[[5-фтор-4-(2-пропиламино)-2-пиримидинил]амино]бензолсульфонамид
65		4-[[5-этил-4-(2-пропиламино)-2-пиримидинил]амино]бензолсульфонамид

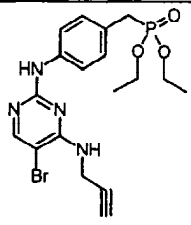
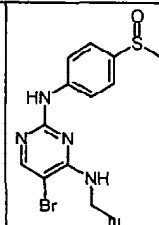
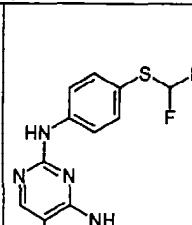
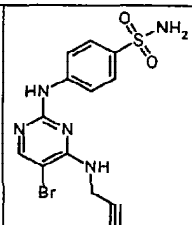
№	Структура	Название
66		1-[4-[(5-иод-4-((2R)-1-гидрокси-3-метил-2-бутиламино)-2-пиримидинил)амино]фенил]этанон
68		1-[4-[(5-этил-4-((2R)-1-гидрокси-3-метил-2-бутиламино)-2-пиримидинил)амино]фенил]этанон
72		4-[[5-бром-4-(2-(2-оксоимидазолин-1-ил)этиламин)-2-пиримидинил]амино]бензолсульфонамид
73		4-[[5-бром-4-(2,2,3,3,3-пентафторпропилокси)-2-пиримидинил]амино]бензолсульфонамид
75		4-[[5-бром-4-(1,3-бисацетокси-2-пропилокси)-2-пиримидинил]амино]бензолсульфонамид
76		4-[[5-бром-4-(1,3-дигидрокси-2-пропилокси)-2-пиримидинил]амино]бензолсульфонамид
79		амид N-(5-бром-2-(4-сульфамойлфенил)аминопиримидин-4-ил)-L-аланина
83		1-[4-[(5-бром-4-(2-пропиниламино)-2-пиримидинил)амино]фенил]этанол

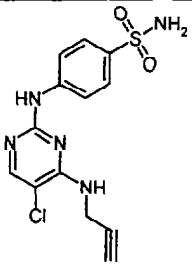
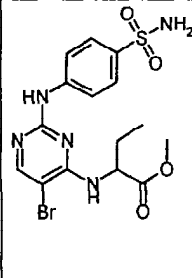
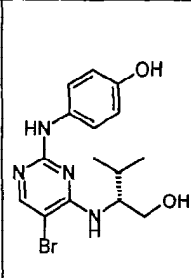
Аналогично описанным выше методам синтеза, проиллюстрированным на схеме 1 или 2, получают приведенные ниже соединения, при этом все ЯМР-спектры регистрировали в указанном растворителе либо в ДМСО.

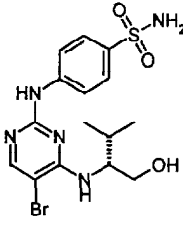
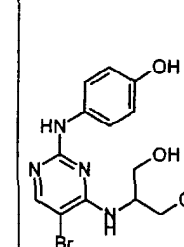
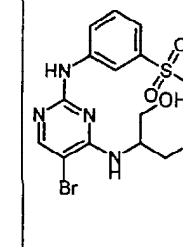
				
Пример №	37	38	39	5
6-Н	8,34 (s, 1H)	8,39 (s, 1H)	8,30 (s, 1H)	8,00 (s, 1H)
2СН	12,88 (sb, 1H) 8,07 (s, 1H) 7,93 (s, 1H) 7,41 (d, 1H) 7,56 (dd, 1H)	9,28 (s, 1H) 8,79 (s, 1H) 7,70 (d, 1H) 8,04 (d, 1H)	7,74 (s, 1H) 7,44 (d, 1H) 7,22 (d, 1H) 3,98 (t, 2H) 3,13 (t, 2H) 2,99 (s, 3H)	7,52 (d, 2H) 6,65 (d, 2H)
4СН	4,15 (dd, 2H) 3,18 (t, 1H)	4,19 (d, 2H) 3,22 (sb, 1H)	4,16 (d, 2H) 3,28 (sb, 1H)	4,09 (d, 2H) 3,09 (s, 1H)
NH	9,30 (sb, 1H) 7,39 (tb, 1H)	10,43 (sb, 1H) 8,45 (sb, 1H)	10,6 (1H) 8,75 (1H)	9,00 (s, 1H) 8,96 (s, 1H) 7,31 (t, 1H)
Хроматография	ЭА + 0,5% ТЭА	-	кристаллизуется, MeOH	-
Выход	10%	36%	73%	20%
t _{пл}	231°C	>235°C	237°C	157°C

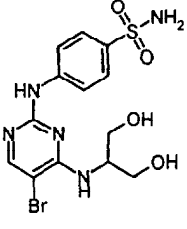
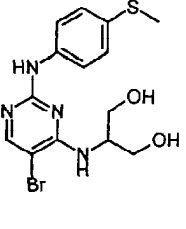
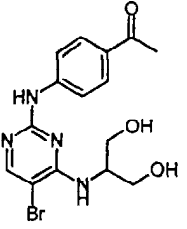
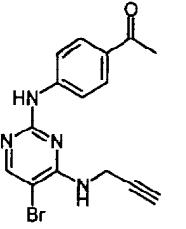
Пример №	16	24	26	35
6-Н	8,80 (s, 1H)	8,30 (s, 1H)	8,18 (s, 1H)	8,14 (s, 1H)
2CH	7,67 (d, 2H) 7,27 (d, 2H) 2,47 (s, 3H)	7,94 (d, 2H) 7,63 (d, 2H)	7,67 (s, 1H) 7,54 (d, 1H) 7,24 (t, 1H) 6,92 (d, 1H)	8,28 (s, 1H) 7,98 (d, 1H) 7,41 (t, 1H) 7,25 (d, 1H)
4CH	4,17 (dd, 2H) 3,75 (t, 1H)	4,17 (dd, 2H) 3,18 (t, 1H)	4,20 (dd, 2H) 3,12 (sb, 1H)	4,14 (dd, 2H) 3,04 (sb, 1H)
NH	10,55 (sb, 1H) 8,68 (sb, 1H)	10,45 (sb, 1H) 8,22 (sb, 1H)	9,78 (sb, 1H) 7,95 (sb, 1H)	9,58 (sb, 1H) 7,46 (sb, 1H)
Хроматогр.	-	-	-	-
Выход	94%	86%	73%	69%
t _{пл}	232-234°C	160°C	194°C	143°C

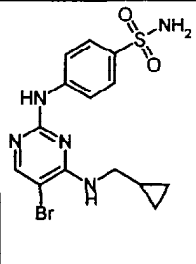
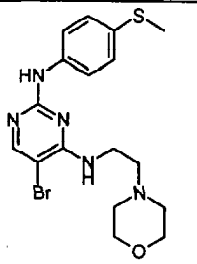
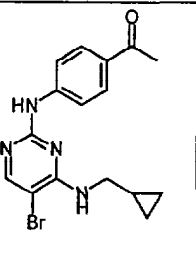
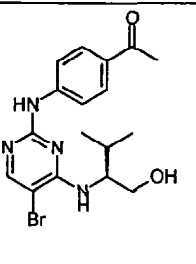
Пример №	27	36	34	21
6-Н	8,18 (s, 1H)	8,26 (s, 1H)	8,25 (s, 1H)	8,17 (s, 1H)
2СН	8,73 (s, 1H) 7,62 (d, 1H) 7,72 (t, 1H) 8,31 (d, 1H)	8,12 (s, 1H) 7,35-7,55(m, 3H) 8,06 (d, 1H)	8,16 (s, 1H) 7,43 (d, 1H) 7,52 (t, 1H) 8,01 (d, 1H) 2,78 (m, 2H) 1,35 (mc, 2H) 1,24 (mc, 2H) 0,80 (t, 3H)	8,74 (s, 1H) 7,43 (d, 1H) 7,52 (t, 1H) 8,08 (d, 1H) 3,43 (t, 2H) 3,70 (t, 2H)
4СН	4,18 (dd, 2H) 3,06 (t, 1H)	4,21 (d, 2H) 3,09 (sb, 1H)	4,21 (d, 2H) 3,09 (sb, 1H)	4,20 (dd, 2H) 3,08 (t, 1H)
НН	10,02 (s, 1H) 7,49 (sb, 1H)	9,68 (sb, 1H) 7,30 (sb, 2H)	10,3 (sb, 1H) 8,13 (sb, 1H)	9,79 (s, 1H) 7,55 (tb, 1H)
ОН				4,90 (sb, 1H)
Хроматогр.	-	крист., EtOH	-	-
Выход	69%	64%	87%	59%
t _{пл}	144°C	219°C	220°C	192,5-193,5°C

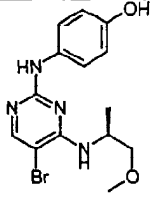
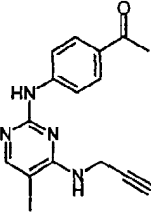
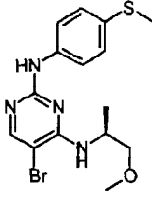
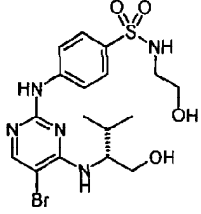
				
Пример №	31	25	23	11
6-Н	8,25 (s, 1H)	8,14 (s, 1H)	8,25 (s, 1H)	8,29 (s, 1H)
2СН	7,65 (d, 2H) 7,24 (d, 2H) 3,19 (d, 21,3 Гц, 2H) 3,95 (mc, 4H) 1,20 (t, 6H)	8,01 (d, 2H) 7,56 (d, 2H) 2,70 (s, 3H)	7,86 (d, 2H) 7,51 (d, 2H) 7,38 (t, 56,8 Гц, 1H)	7,95 (d, 2H) 7,78 (d, 2H)
4СН	4,17 (sb, 2H) 3,15 (sb, 1H)	4,15 (dd, 2H) 3,14 (t, 1H)	4,18 (m, 2H) 3,16 (sb, 1H)	4,19 (d, 2H) 3,18 (sb, 1H)
НН	10,19 (sb, 1H) 8,34 (sb, 1H)	9,69 (sb, 1H) 7,55 (tb, 1H)	10,24 (sb, 1H) 8,17 (sb, 1H)	10,40 (sb, 1H) 8,24 (sb, 1H) 7,15 (sb, 2H)
Хроматогр.	ЭА, крист., Г/ДИПЭ	ДХМ/МеОН 95:5	-	крист., ДИПЭ/ЕtОН
Выход	23%	25%	85%	17%
t _{пл}	198°C	217-218°C	>235°C	>235°C

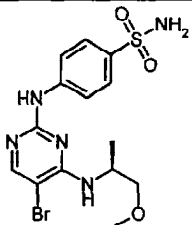
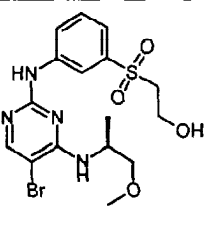
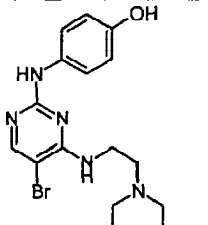
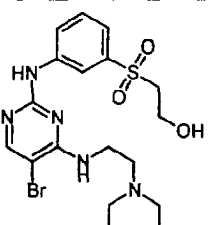
			
Пример №	44	45	4
6-H	8,34 (s, 1H)	8,34 (s, 1H)	8,23 n(sb, 1H)
2CH	7,93 (d, 2H) 7,79 (d, 2H)	7,74 (mc, 4H)	7,39 (d, 2H) 6,79 (d, 2H)
4CH	4,20 (sb, 2H) 3,31 (sb, 1H)	4,55 (q, 1H) 1,98 (dq, 2H) 0,94 (t, 3H) 3,61 (s, 3H)	3,52-3,71 (2H) 3,97 (mc, 1H) 1,96 (mc, 1H) 0,91 (d, 3H)
NH	11,03 (sb, 1H) 9,04 (sb, 1H) 7,34 (sb, 2H)	10,60 (s, 1H) 7,97 (d, 1H) 7,31 (db, 2H)	0,85 (d, 3H) 10,35 (sb, 1H) 7,76 (sb, 1H)
Хроматогр.	крист., EtOH	крист., EtOH	-
Выход	27%	48%	52%
t _{пл}	252°C	235°C	242-243°C

				
Пример №	10	15	3	19
6-Н	8,27 (s, 1H)	8,17 (s, 1H)	7,97 (s, 1H)	8,20-8,35 (2H)
2Н	7,80 (mc, 4H)	7,60 (d, 2H) 7,24 (d, 2H) 2,44 (s, 3H)	7,44 (d, 2H) 6,67 (d, 2H)	7,90 (sb, 1H) 7,50-7,64 (2H) 3,46 (t, 2H) 3,70 (t, 2H)
4Н	3,66 (mc, 2H) не набл. 2,04 (mc, 1H) 0,97 (d, 3H) 0,94 (d, 3H)	3,5-3,7 (2H) 4,01 (mc, 1H) 1,98 (mc, 1H) 0,94 (d, 3H) 0,90 (d, 3H)	3,50-3,65 (4H) 4,12 (mc, 1H)	3,56-3,66 (4H) 4,28 (mc, 1H)
NH ОН	10,40 (sb, 1H) 7,18 (sb, 2H) не набл.	9,95 (sb, 1H) 6,96 (sb, 1H) ок. 4, очень широкий	8,98 (sb, 1H) 5,97 (db, 1H) 8,90 (sb, 1H) 4,80 (tb, 2H)	NH и ОН дают очень широкий сигнал
Хроматогр.	-	-	-	кристаллизуется, вода
Выход	43%	27%	76%	52%
t _{пл}	252-253°C	192-193°C	257-258°C	209-210°C

				
Пример №	9	14	55	50
6-Н 2Н	8,30 (s, 1H) 7,82 (mc, 4H)	8,30 (s, 1H) 7,55 (d, 2H) 7,30 (d, 2H) 2,48 (s, 3H)	8,11 (s, 1H) 7,87 (s, 4H) 2,50 (s)	8,17 (s, 1H) 7,95 (d, 2H) 7,86 (d, 2H) 2,50 (s)
4Н	3,63 (mc, 4H) 4,24 (mc, 1H)	3,54-3,68 (4H) 4,24 (mc, 1H)	4,19 (mc, 1H) 3,61 (mc, 4H)	4,17 (dd, 2H) 3,13 (t, 1H)
NH ОН	10,59 (b, 1H) 7,2 (sb) 6,1 (sb)	10,63 (sb, 1H) 7,60 (sb, 1H) 4,4 (b)	9,73 (s, 1H) 6,20 (s, 1H) 4,88 (t, 2H)	9,81 (s, 1H) 7,58 (t, 1H)
Хроматогр.	кристаллизуется, MeOH		кристаллизуется, MeOH/ДИПЭ	-
Выход	24%	91%	27%	56%
t _{пл}	247-248°C	233-234°C	228-229°C	241°C

				
Пример №	46	13	52	53
6-Н	8,07 (s, 1H)	8,00 (s, 1H)	8,09 (s, 1H)	8,11 (s, 1H)
2Н	7,91 (d, 2H) 7,69 (d, 2H)	7,68 (d, 2H) 7,18 (d, 2H)	7,88 (s, 4H)	7,86 (s, 4H) не набл.
4Н	3,30 (t, 2H) не набл. (мс, 1H) 0,45 (мс, 2H) 0,30 (мс, 2H)	2,44 (s, 3H) 3,54 (q, 2H) 2,53 (t, 2H) 2,40-2,45 (4H) 3,58 (t, 4H)	3,32 (t, 2H) 1,20 (мс, 1H) 0,44 (мс, 2H) 0,30 (мс, 2H)	3,62 (мс, 2H) 4,06 (мс, 1H) 2,02 (мс, 1H) 0,97 (d, 3H) 0,92 (d, 3H)
NH	9,94 (s, 1H)	9,20 (sb, 1H)	9,70 (s, 1H)	9,70 (s, 1H)
OH	7,21 (t, 1H) 7,18 (s, 2H)	6,81 (tb, 1H)	7,21 (t, 1H)	6,24 (d, 1H) 4,80 (sb, 1H)
Хроматогр.	Г/ЭА 1:2	-	-	Г/ЭА 1:2
Выход	20%	28%	53%	9%
t _{пл}	256°C	185-186°C	183°C	170°C

				
Пример №	1	54	12	60
6-Н	7,96 (s, 1H)	8,22 (s, 1H)	8,03 (s, 1H)	8,10 (s, 1H)
2Н	7,43 (d, 2H) 6,67 (d, 2H)	7,93 (d, 2H) 7,85 (d, 2H)	7,68 (d, 2H) 7,19 (d, 2H) 2,43 (s, 3H)	7,92 (d, 2H) 7,66 (d, 2H) не набл. 2,74 (t, 2H)
4Н	1,20 (d, 3H) 4,38 (mc, 1H) 3,37 (dd, 1H) 3,48 (dd, 1H) 3,28 (s, 3H)	4,26 (d, 2H) 3,12 (sb, 1H)	1,20 (d, 3H) 4,42 (mc, 1H) 3,37 (dd, 1H) 3,50 (dd, 1H) 3,34 (s, 3H)	3,61 (mc, 2H) 4,04 (mc, 1H) 2,01 (mc, 1H) 0,94 (d, 3H) 0,91 (d, 3H)
NH	8,92 (sb, 1H) 8,81 (sb, 1H)	9,78 (s, 1H)	9,26 (s, 1H)	9,72 (s, 1H) 7,65 (s, 1H)
ОН	6,20 (tb, 1H)	7,21 (t, 1H)	6,42 (d, 1H)	6,27 (d, 1H) 4,80 (sb, 1H) 4,70 (sb, 1H)
Хроматогр.	кристаллизуется, ЭА	кристаллизуется, ДИПЭ/МеОН	кристаллизуется, ЭА	
Выход	64%	52%	36%	
t _{пл}	165,5-166°C	210°C	91°C	150-151°C

				
Пример №	7	17	2	18
6-Н	8,32 (s, 1H)	8,08 (s, 1H)	7,95 (s, 1H)	8,32 (s, 1H)
4CH	1,22 (d, 3H) 4,46 (mc, 1H) 3,40 (dd, 1H) 3,57 (dd, 1H) 3,28 (s, 3H)	1,21 (d, 3H) 4,53 (mc, 1H) 3,41 (dd, 1H) 3,51 (dd, 1H) 3,27 (s, 3H)	3,50 (q, 2H) 2,50 (t, 2H) 2,40 (t, 4H) 3,59 (t, 4H)	3,10 (m, 2H) 3,52 (m, 4H) 3,77-3,97 (6H)
2CH	7,80 (s, 4H)	8,53 (s, 1H) 7,40 (d, 1H) 7,50 (t, 1H) 7,86 (d, 1H) 3,40 (t, 2H) 3,68 (t, 2H)	7,45 (d, 2H) 6,66 (d, 2H)	8,40 (s, 1H) 7,55-7,70 (2H) 7,85 (d, 1H) 3,48 (m, 2H) 3,70 (m, 2H)
NH	10,79 (sb, 1H) 7,84 (db, 1H)	9,65 (sb, 1H) 6,47 (db, 1H)	8,94 (sb, 1H) 8,79 (sb, 1H)	11,16 (sb, 1H) 10,60 (sb, 1H)
ОН	7,31 (sb, 2H)	4,84 (tb, 1H)	6,70 (tb, 1H)	8,20 (sb, 1H)
Хроматогр.		-	-	кристалл., MeOH
Выход	25%	10%	62%	50%
t _{пл}	247°C, разлож.	201-202°C	227,5-228,5°C	245°C, разлож.

5

10

15

20

25

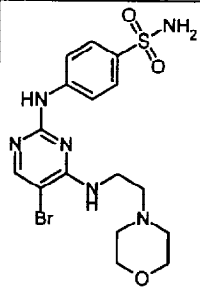
30

35

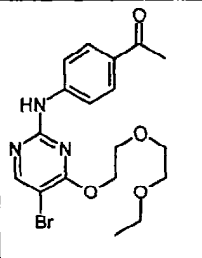
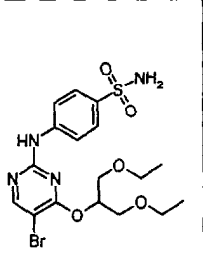
40

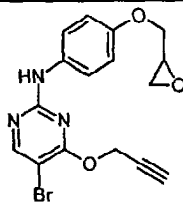
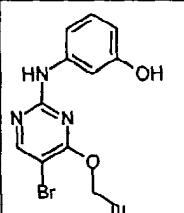
45

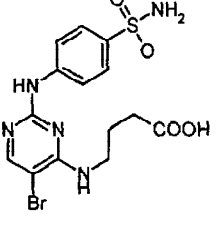
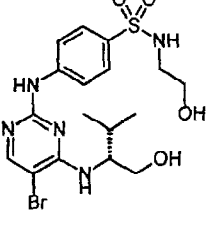
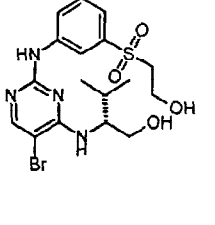
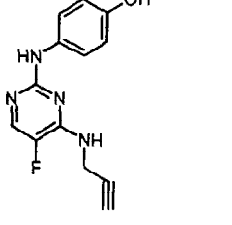
50

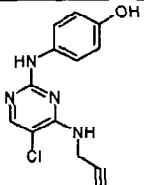
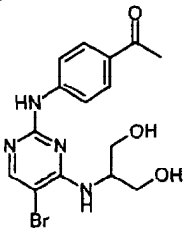
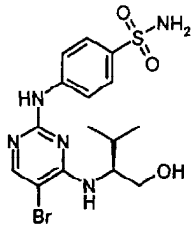
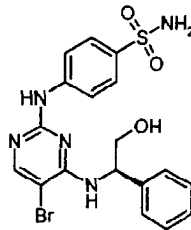
	
Пример №	8 (D ₂ O)
6-H	8,14 (s, 1H)
4CH	3,06 (sb, 2H) 3,39 (t, 4H) 3,71 (sb, 2H) 3,85 (sb, 2H) 3,94 (t, 2H)
2CH	8,00 (d, 2H) 7,72 (d, 2H)
NH	
OH	
Хроматогр.	крист., вода
Выход	25%
t _{пл}	>275°C

Пример №	47	6	22	84
5-H	8,74 (s, 1H)	8,31 (s, 1H)	8,31 (s, 1H)	8,47 (s, 1H)
2CH	7,87 (d, 2H) 7,74 (d, 2H)	7,47 (d, 2H) 6,71 (d, 2H)	7,76 (d, 2H) 7,72 (d, 2H) 2,58 (s, 3H)	4,48 (t, 2H) 2,01 (mc, 2H) 2,44 (mc, 2H)
4CH	4,50 (t, 2H) 2,03 (mc, 2H) 2,44 (mc, 2H)	5,04 (d, 2H) 3,59 (t, 1H)	5,05 (d, 2H) 2,57 (t, 1H)	7,91 (d, 2H)
2NH	10,14 (s, 1H) 7,21 (s, 2H)	9,02 (sb, 1H) 9,40 (sb, 1H)	7,47 (sb, 1H)	7,85 (d, 2H) 2,50 (s) 10,19 (s, 1H)
Хроматогр.	MeOH/ДХМ 1:9		-	-
Выход	4%	66%	8%	11%
t _{пл}	186-187°C	146°C	165-166°C	152°C

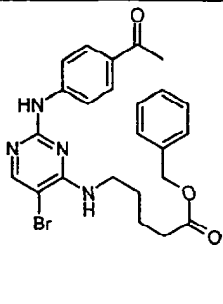
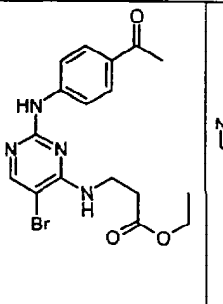
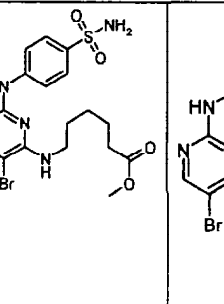
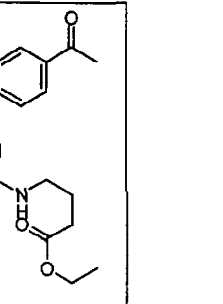
		
Пример №	86	77
5-H	8,47 (s, 1H)	8,48 (s, 1H)
2CH	4,07 (mc, 2H) 3,81 (mc, 2H) 3,60 (mc, 2H)	5,52 (m, 1H) 3,68 (d, 4H) 3,48 (mc, 4H)
4CH	3,48 (mc, 2H) 3,41 (t, 2H) 1,07 (t, 3H)	1,09 (t, 6H) 7,84 (d, 2H)
2NH	7,84 (d, 2H) 7,91 (d, 2H) 10,18 (s, 1H)	7,74 (d, 2H) 8,05 (vb) 3,40 (vb)
Хроматогр.	-	-
Выход	2%	74%
t _{пл}	85°C	132°C

		
Пример №	40	20
6-H	8,36 (s, 1H)	8,40 (s, 1H)
2CH	7,60 (d, 1H) 6,91 (d, 1H) 4,28 (dd, 1H) 3,79 (dd, 1H) 3,31 (m, 1H) 2,84 (dd, 1H) 2,70 (dd, 1H)	7,23 (s, 1H) 6,42 (d, 1H) 7,06 (t, 1H) 7,18 (d, 1H)
4CH	5,07 (d, 12H) 3,65 (t, 1H)	5,12 (d, 2H) 3,60 (sb, 1H)
NH	9,65 (sb, 1H)	9,60 (sb, 1H)
OH		9,21 (sb, 1H)
Хроматогр.	Г/ЭА 1:3 + 0,5% ТЭА	крисг., ДИПЭ
Выход	38%	35%
t _{пл}	140-141°C	174°C

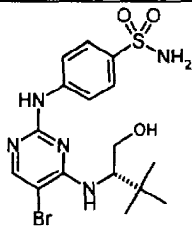
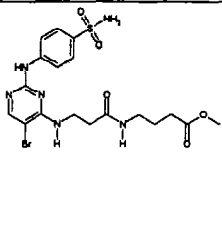
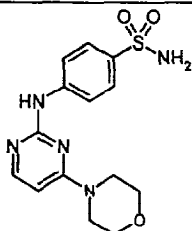
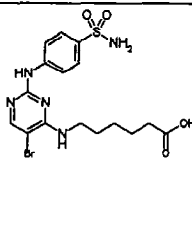
				
Пример №	49	48	29	42
6-Н	8,14 (s, 1H)	8,10 (s, 1H)	8,09 (s, 1H)	7,87 (d, 3,4, 1H)
2Н	7,88 (d, 2H) 7,69 (d, 2H)	7,92 (d, 2H) 7,66 (d, 2H) не набл.	8,50 (s, 1H) 7,86 (d, 1H) 7,50 (t, 1H) 7,40 (d, 1H)	7,51 (d, 2H) 6,66 (d, 2H)
4Н	3,41 (q, 2H) 2,20 (t, 2H) 1,81 (q, 2H)	3,61 (mc, 2H) 4,04 (mc, 1H) 2,01 (mc, 1H) 0,94 (d, 3H) 0,91 (d, 3H)	3,40 (t, 2H) 3,52-3,73 (4H) 4,09 (mc, 1H) 1,98 (mc, 1H) 0,97 (d, 3H) 0,89 (d, 3H)	4,13 (dd, 2H) 3,08 (t, 1H)
NH	9,64 (s, 1H) 7,64 (t, 1H)	9,72 (s, 1H) 7,65 (s, 1H)	9,68 (s, 1H) 6,17 (d, 1H)	8,76 (s, 1H) 7,74 (tb, 1H)
ОН	3,5 (vb)	6,27 (d, 1H) 4,80 (sb, 1H) 4,70 (sb, 1H)	4,74 (t, 1H) 4,93 (t, 1H)	8,88 (s, 1H)
Хроматогр.	-	крис., МеОН/ДИПЭ	ДХМ/ЭА 2:1	Г/ЭА 1:2
Выход	9%	16%	26%	29%
t _{пл}	262°C	150-151°C		163°C

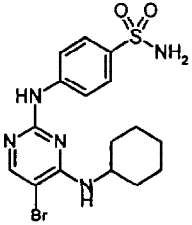
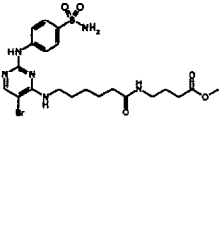
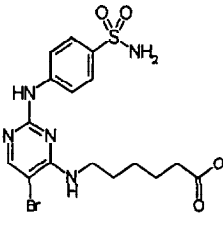
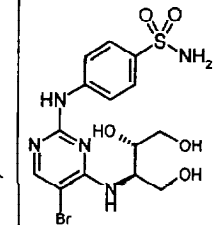
				
Пример №	43	55	89	88
6-Н	7,93 (s, 1H)	8,11 (s, 1H)	8,36 (s, 1H)	8,29 (s, 1H)
2Н	7,52 (d, 2H) 6,68 (d, 2H)	7,87 (s, 4H) 2,50 (s)	7,7-7,8 (5H)	7,73 (d, 2H) 7,57 (d, 2H)
4Н	3,09 (s, 1H) 4,14 (d, 2H)	4,19 (mc, 1H) 3,61 (mc, 4H)	3,66 (mc, 2H) 4,04 (m, 1H) 1,99 (mc, 1H) 0,94 (d, 3H) 0,89 (d, 3H)	3,7-3,9 (2H) 5,19 (m, 1H) 7,2-7,4 (5H)
NH	8,98 (sb, 2H) 7,50 (s, 1H)	9,73 (s, 1H) 6,20 (s, 1H)	11,11 (sb, 1H)	10,50 (s, 1H)
ОН		4,88 (t, 2H)	7,34 (sb, 2H) не набл.	5,029 (vb)
Хроматогр.	Г/ЭА 1:2	крисл., МеОН/ДИПЭ	-	-
Выход	35%	27%	74%	27%
t _{пл}	168°C	228°C	248°C, разлож.	159°C, разлож.

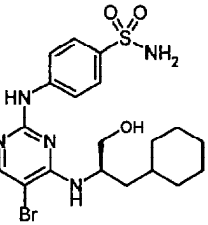
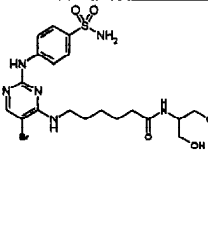
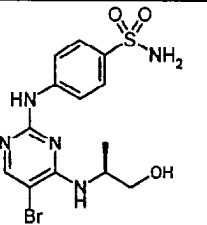
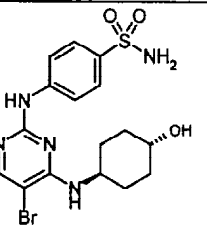
Пример №	87	92	91	96
6-Н	8,09 (s, 1H)	8,10 (s, 1H)	8,09 (s, 1H)	8,06 (s, 1H)
2Н	7,90 (d, 2H) 7,82 (d, 2H) не набл.	7,91 (d, 2H) 7,63 (d, 2H) 2,39 (d, 3H)	7,98 (d, 2H) 7,61 (d, 2H) 2,54 (s, 6H)	7,88 (d, 2H) 7,69 (d, 2H)
4Н	3,69 (td, 2H) 2,84 (t, 2H) 7,60 (s, 1H) 6,86 (s, 1H)	1,21 (d, 3H) 4,45 (mc, 1H) 3,38 (dd, 1H) 3,51 (dd, 1H)	1,20 (d, 3H) 4,46 (mc, 1H) 3,47 (dd, 1H) 3,51 (dd, 1H) 3,38 (s, 3H)	3,41 (m, 2H) 1,62 (m, 4H) 2,41 (m, 2H) 5,07 (s, 2H)
NH	7,34 (tb, 1H) 9,72 (s, 1H)	9,73 (sb, 1H) 7,20 (q, 1H)	9,81 (sb, 1H) 6,58 (db, 1H)	7,32 (s, 5H) 9,64 (s, 1H)
ОН	11,91 (sb, 1H)	6,57 (d, 1H)		7,16 (sb, 2H)
Хроматогр.	-	Г до Г/ЭА 1:1	Г до Г/ЭА 1:1	-
Выход	16%	21%	7%	33%
t _{пл}	210°C	167-168°C	105°C	202°C

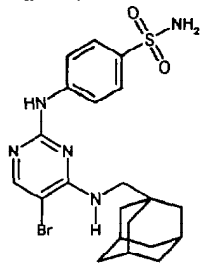
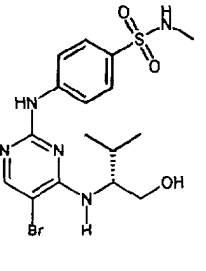
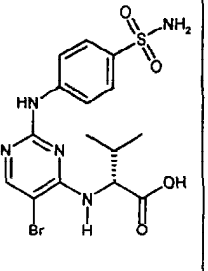
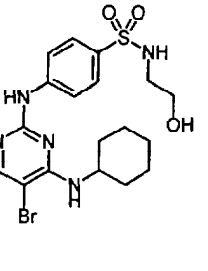
				
Пример №	97	98	90	85
6-Н	8,07 (s, 1H)	8,10 (s, 1H)		8,30 (s, 1H)
2Н	7,87 (s, 4H) 2,50 (s, 3H)	7,86 (мс, 4H) не набл.		7,95 (d, 2H) 7,69 (d, 2H) 2,48 (s, 3H)
4Н	3,41 (m, 2H) 1,61 (m, 4H) 2,41 (m, 2H) 5,07 (s, 2H)	3,68 (t, 2H) 2,68 (t, 2H) 4,08 (q, 2H) 1,17 (t, 2H)		3,50 (q, 2H) 1,87 (m, 2H) 2,38 (t, 2H) 4,03 (q, 2H) 1,13 (t, 3H)
NH	7,32 (s, 5H) 9,70 (s, 1H) 7,19 (t, 1H)	9,74 (s, 1H) 7,18 (t, 1H)		10,86 (s, 1H) 8,28 (sb, 2H)
Хроматогр.	-	-		-
Выход	23%	32%		53%
t _{пл}	152°C	172		184°C

Пример №	63	94	93	80
	9,73 (s, 1H) 8,25 (s, 1H) 7,95 (d, 2H) 7,67 (d, 2H) 7,21 (s, 3H) 4,12 (s, 2H) 3,12 (s, 1H)	10,91 (s, 1H) 8,34 (s, 1H) 7,80 (s, 4H) 7,30 (s, 2H) 4,35 (m, 1H) 3,58 (m, 2H) 2,47 (m, 2H) 2,03 (s, 3H) 1,91 (m, 2H)	10,80 (s, 1H) 8,30 (s, 1H) 7,81 (d, 2H) 7,65 (d, 2H) 7,30 (m, 8H) 4,95 (d, 1H) 4,38 (m, 1H) 3,59 (d, 1H)	10,88 (s, 1H) 8,40 (s, 1H) 8,29 (m, 1H) 7,79 (s, 4H) 7,31 (s, 2H) 4,75 (dd, 1H) 3,65 (m, 1H) 3,49 (m, 1H) 2,10 (m, 2H)
Выход	61%	24%	70%	51%
t _{пл}	220	168	243	
Масса	428 (EI)	462 (ES)	494 (ES)	427 (EI)

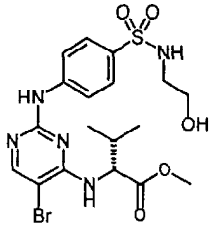
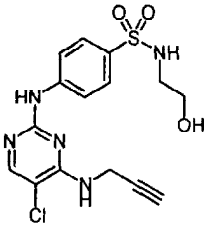
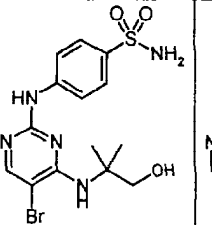
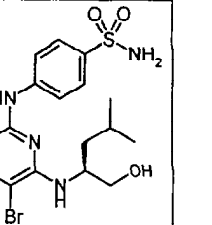
				
Пример №	120	121	122	123
	9,65 (s, 1H) 8,12 (s, 1H) 7,89 (d, 2H) 7,65 (d, 2H) 7,15 (s, 2H) 6,06 (d, 1H) 4,71 (t, 1H) 4,18 (m, 1H) 3,67 (t, 1H) 0,95 (s, 9H)	9,68 (s, 1H) 8,11 (s, 1H) 7,93 (t, 1H) 7,90 (d, 2H) 7,65 (d, 2H) 7,15 (s, 2H) 7,07 (t, 1H) 3,65 (m, 2H) 3,56 (s, 3H) 3,07 (q, 2H) 2,45 (t, 2H) 2,30 (t, 2H) 1,65 (p, 2H)	11,30 (s, 1H) 8,11 (d, 1H) 7,85 (d, 2H) 7,72 (d, 2H) 7,31 (s, 2H) 6,71 (d, 1H) 3,85 (m, 8H)	10,79 (s, 1H) 8,35 (s, 1H) 8,25 (s, 1H) 7,80 (s, 4H) 7,30 (s, 2H) 3,41 (m, 2H) 2,22 (t, 2H) 1,60 (m, 4H) 1,30 (m, 2H)
Выход	49%	24%	80%	73%
t _{пл}				252
Масса	445 (EI)	516 (EI)	334 (EI)	459 (EI)

				
Пример №	95	124	125	126
	11,19 (s, 1H) 8,37 (s, 1H) 8,11 (d, 1H) 7,80 (s, 4H) 7,31 (s, 2H) 3,91 (m, 1H) 1,89 (m, 4H) 1,67 (m, 1H) 1,55 (m, 2H) 1,34 (m, 2H) 1,15 (m, 1H)	9,62 (s, 1H) 8,04 (s, 1H) 7,88 (m, 3H) 7,66 (d, 2H) 7,13 (s, 3H) 3,58 (s, 3H) 3,40 (m, 2H) 3,05 (m, 2H) 2,25 (m, 2H) 2,05 (m, 2H) 1,60 (m, 5H) 1,32 (m, 3H)	9,62 (s, 1H) 8,04 (s, 1H) 7,86 (d, 2H) 7,66 (d, 2H) 7,12 (s, 3H) 3,58 (s, 3H) 3,40 (m, 2H) 2,30 (t, 2H) 1,60 (m, 4H) 1,32 (m, 2H)	10,91 (s, 1H) 8,38 (s, 1H) 7,83 (d, 2H) 7,77 (d, 2H) 7,28 (s, 2H) 7,04 (d, 1H) 6,40 (шир., 3H) 4,35 (m, 1H) 3,87 (m, 1H) 3,60 (d, 2H) 3,41 (dd, 1H) 3,28 (dd, 1H)
Выход	29%	25%	27%	46%
t _{пл}	255		218	
Масса	425 (EI)	557 (ES)	471 (EI)	449 (EI)

				
Пример №	127	128	129	130
	9,96 (s, 1H) 8,12 (s, 1H) 7,85 (d, 2H) 7,69 (d, 2H) 7,20 (s, 2H) 6,78 (d, 1H) 4,35 (m, 1H) 3,48 (m, 2H) 1,65 (m, 7H) 1,10 (m, 6H)	9,60 (s, 1H) 8,05 (s, 1H) 7,90 (d, 2H) 7,69 (d, 2H) 7,42 (d, 1H) 7,16 (m, 3H) 4,57 (t, 2H) 3,70 (m, 1H) 3,4 (m, 5H) 2,10 (t, 2H) 1,55 (m, 4H) 1,30 (m, 2H)	9,67 (s, 1H) 8,07 (s, 1H) 7,87 (d, 2H) 7,75 (d, 2H) 7,13 (s, 2H) 6,40 (d, 1H) 4,91 (шир., 1H) 4,23 (m, 1H) 3,52 (m, 2H) 1,21 (d, 3H)	9,65 (s, 1H) 8,08 (s, 1H) 7,87 (d, 2H) 7,64 (d, 2H) 7,14 (s, 2H) 6,53 (d, 1H) 4,62 (d, 1H) 3,90 (шир., 1H) 3,40 (шир., 1H) 1,88 (m, 4H) 1,50 (m, 2H) 1,30 (m, 2H)
Выход	18%	94%	61%	58%
t _{пл}	220		259	262
Масса	485 (EI)	531 (ES)	403 (EI)	443 (EI)

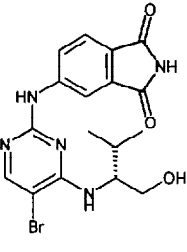
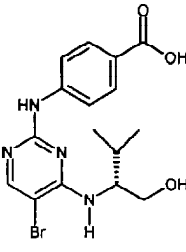
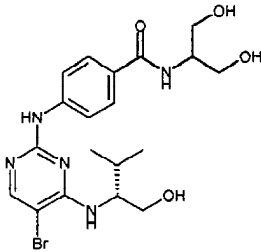
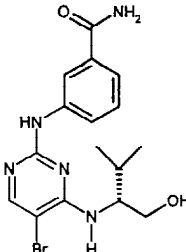
				
Пример №	131	132	133	134
	9,62 (s, 1H) 8,08 (s, 1H) 7,92 (d, 2H) 7,67 (d, 2H) 7,23 (s, 2H) 6,75 (t, 1H) 3,22 (d, 2H) 1,95 (s, 3H) 1,60 (m, 12H)	9,70 (s, 1H) 8,11 (s, 1H) 7,90 (d, 2H) 7,60 (d, 2H) 7,21 (q, 1H) 5,25 (d, 1H) 4,77 (t, 1H) 4,02 (m, 1H) 3,60 (m, 2H) 2,39 (d, 3H) 2,02 (m, 1H) 0,95 (dd, 6H)	9,69 (s, 1H) 8,11 (s, 1H) 7,88 (d, 2H) 7,66 (d, 2H) 7,15 (s, 2H) 6,52 (d, 1H) 4,35 (dd, 1H) 2,29 (m, 1H) 1,07 (d, 3H) 0,91 (d, 3H)	10,85 (s, 1H) 8,31 (s, 1H) 7,90 (d, 1H) 7,85 (d, 2H) 7,75 (d, 2H) 7,54 (s, 1H) 3,90 (m, 1H) 3,38 (t, 2H) 2,78 (шир., 2H) 1,50 (m, 11H)
Выход	9%	42%	25%	64%
t _{пл}	229	141		
Масса	491 (EI)	443 (EI)	444 (FAB)	

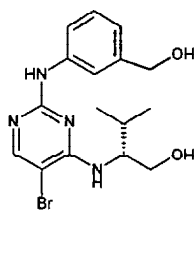
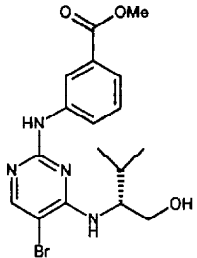
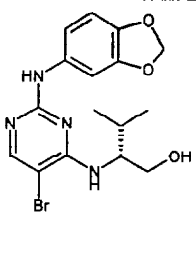
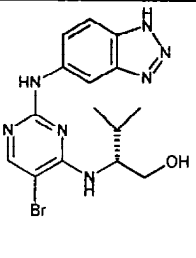
Пример №	135	136	137	138
	10,01 (s, 1H) 8,28 (s, 1H) 7,81 (d, 2H) 7,71 (t, 1H) 7,63 (d, 2H) 7,45 (шир., 1H) 4,34 (dt, 2H) 3,32 (t, 2H) 2,71 (шир., 2H)	9,70 (s, 1H) 8,11 (s, 1H) 7,90 (d, 2H) 7,64 (d, 2H) 7,35 (t, 1H) 6,55 (d, 1H) 4,65 (t, 1H) 4,45 (m, 1H) 3,53 (m, 1H) 3,44 (m, 6H) 2,75 (q, 2H) 1,20 (d, 3H)	9,65 (s, 1H) 9,58 (s, 1H) 8,10 (s, 1H) 7,85 (d, 2H) 7,68 (d, 2H) 7,40 (m, 2H) 7,18 (m, 4H) 6,94 (t, 1H) 6,75 (d, 1H) 4,40 (m, 3H) 2,05 (m, 1H) 0,96 (dd, 6H)	9,70 (s, 1H) 8,10 (s, 1H) 7,89 (d, 2H) 7,63 (d, 2H) 7,39 (t, 1H) 6,68 (d, 1H) 4,34 (dd, 1H) 3,36 (m, 3H) 2,25 (q, 2H) 2,29 (m, 1H) 1,05 (dd, 6H)
Выход	34%	53%	59%	57%
t _{пл}				
Масса	570 (ES)	460 (ES)	549 (ES)	488 (ES)

				
Пример №	139	140	141	142
	9,82 (s, 1H) 8,15 (s, 1H) 7,82 (d, 2H) 7,64 (d, 2H) 7,39 (t, 1H) 6,55 (d, 1H) 4,64 (t, 1H) 4,50 (t, 1H) 3,65 (s, 3H) 3,4 (m, 2H) 2,75 (m, 2H) 2,35 (m, 1H) 1,00 (dd, 6H)	9,82 (s, 1H) 8,08 (s, 1H) 7,96 (d, 2H) 7,75 (t, 1H) 7,62 (d, 2H) 7,30 (t, 1H) 4,64 (t, 1H) 4,14 (m, 2H) 3,35 (m, 2H) 3,16 (m, 1H) 2,75 (q, 2H)	9,58 (s, 1H) 8,12 (s, 1H) 7,83 (d, 2H) 7,68 (d, 2H) 7,15 (s, 2H) 5,92 (s, 1H) 5,28 (t, 1H) 3,50 (d, 2H) 1,42 (s, 6H)	9,62 (s, 1H) 8,07 (s, 1H) 7,87 (d, 2H) 7,67 (d, 2H) 7,14 (s, 2H) 6,36 (d, 1H) 4,81 (t, 1H) 4,32 (m, 1H) 3,47 (m, 2H) 1,52 (m, 3H) 0,90 (d, 3H) 0,86 (d, 3H)
Выход	20%	63%	23%	8%
t _{пл}				
Масса	502 (ES)	382 (ES)	415 (EI)	443 (EI)

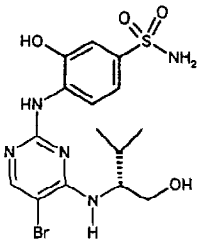
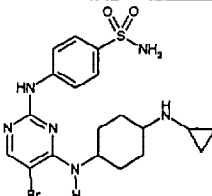
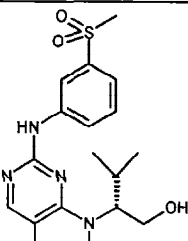
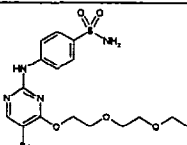
Пример №	143	144	145	78
	10,6 (s, 1H) 8,28 (s, 1H) 8,30 (m, 5H) 7,48 (d, 1H) 7,20 (s, 1H) 4,05 (шир., 1H) 3,60 (шир., 2H) 2,01 (m, 1H) 0,90 (m, 6H)	10,11 (s, 1H) 8,45 (s, 1H) 7,86 (d, 2H) 7,78 (d, 2H) 7,15 (шир., 2H) 5,32 (m, 1H) 3,91 (m, 2H) 3,53 (m, 2H) 2,05 (m, 2H) 1,70 (m, 2H)	11,05 (s, 1H) 8,32 (s, 1H) 8,08 (d, 1H) 7,80 (m, 4H) 7,30 (шир., 2H) 3,88 (m, 1H) 3,65 (m, 1H) 1,95 (m, 2H) 1,69 (m, 2H) 1,35 (m, 4H)	9,69 (s, 1H) 8,06 (s, 1H) 7,88 (d, 2H) 7,63 (d, 2H) 7,18 (s, 2H) 7,10 (t, 1H) 6,65 (d, 1H) 4,47 (m, 1H) 3,97 (m, 1H) 2,98 (m, 2H) 2,00 (m, 4H) 1,40 (m, 8H) 0,85 (t, 3H)
Выход	13%	47%	42%	20%
t _{пл}				
Масса	392 (EI)	428 (EI)	441 (EI)	541 (ES)

Пример №	146	147	148	149
	11,13 (s, 1H) 8,38 (s, 1H) 7,92 (d, 2H) 7,75 (m, 3H) 4,04 (m, 1H) 3,80 (s, 3H) 3,65 (m, 2H) 2,00 (m, 1H) 0,96 (d, 3H) 0,89 (d, 3H)	11,18 (s, 1H) 8,35 (s, 1H) 7,90 (s, 4H) 7,62 (d, 1H) 4,02 (m, 1H) 3,62 (m, 2H) 3,02 (s, 3H) 2,00 (m, 1H) 0,95 (d, 3H) 0,89 (d, 3H)	11,15 (s, 1H) 8,35 (s, 1H) 7,90 (d, 2H) 7,65 (m, 3H) 4,01 (m, 1H) 3,60 (m, 6H) 2,85 (m, 4H) 2,00 (m, 1H) 0,95 (d, 3H) 0,85 (d, 3H)	9,19 (s, 1H) 8,30 (s, 1H) 8,02 (s, 1H) 7,62 (m, 1H) 6,85 (d, 1H) 6,05 (d, 1H) 4,03 (m, 1H) 3,56 (m, 2H) 1,96 (m, 1H) 0,97 (d, 3H) 0,90 (d, 3H)
Выход	86%	33%	79%	42%
t _{пл}	225	211	232	241
Масса	408 (EI)	428 (EI)	501 (EI)	411 (ES)

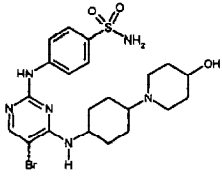
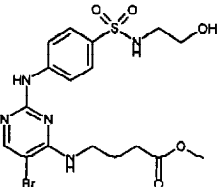
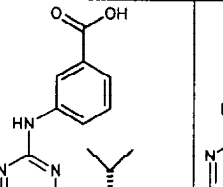
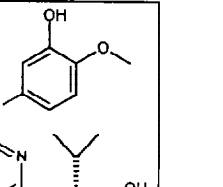
				
Пример №	150	151	152	153
	11,19 (s, 1H) 10,80 (s, 1H) 8,30 (m, 2H) 7,85 (d, 1H) 7,72 (d, 1H) 7,20 (d, 1H) 4,02 (m, 1H) 3,60 (m, 2H) 2,00 (m, 1H) 1,01 (d, 3H) 0,90 (d, 3H)	10,96 (s, 1H) 8,35 (s, 1H) 7,95 (m, 2H) 7,65 (m, 3H) 4,04 (m, 1H) 3,62 (m, 2H) 2,00 (m, 1H) 0,90 (m, 6H)	9,50 (s, 1H) 8,08 (s, 1H) 7,75 (m, 5H) 6,17 (d, 1H) 4,80 (шир., 1H) 4,64 (шир., 2H) 4,05 (m, 1H) 3,94 (m, 1H) 3,52 (m, 6H) 2,01 (m, 1H) 0,93 (dd, 6H)	12,90 (s, 1H) 9,45 (s, 1H) 8,52 (s, 1H) 8,05 (s, 1H) 7,82 (d, 1H) 7,50 (d, 1H) 7,32 (t, 1H) 6,11 (d, 1H) 4,72 (s, 1H) 4,10 (s, 1H) 3,60 (m, 2H) 2,01 (m, 1H) 0,99 (d, 3H) 0,92 (d, 3H)
Выход	27%	65%	85%	9%
t _{пл}				231
Масса	420 (ES)	395 (ES)	468 (ES)	395 (ES)

				
Пример №	154	155	156	157
	10,91 (s, 1H) 8,38 (s, 1H) 7,90 (d, 1H) 7,80 (m, 4H) 7,05 (d, 1H) 4,50 (s, 2H) 4,04 (m, 1H) 3,62 (m, 2H) 1,96 (m, 1H) 0,93 (d, 3H) 0,85 (d, 3H)	11,05 (s, 1H) 8,34 (m, 2H) 7,75 (m, 3H) 7,52 (t, 1H) 4,04 (m, 1H) 3,85 (s, 3H) 3,65 (m, 2H) 2,00 (m, 1H) 0,94 (d, 3H) 0,85 (d, 3H)	10,51 (s, 1H) 8,22 (s, 1H) 7,71 (d, 1H) 7,27 (m, 1H) 6,86 (m, 2H) 6,06 (s, 2H) 3,96 (m, 1H) 3,62 (m, 2H) 1,99 (m, 1H) 0,90 (m, 6H)	15,50 (s, 1H) 9,50 (s, 1H) 8,40 (s, 1H) 8,11 (s, 1H) 7,80 (d, 1H) 7,53 (d, 1H) 6,16 (d, 1H) 4,78 (шир., 1H) 4,03 (m, 1H) 3,60 (m, 2H) 2,01 (m, 1H) 0,91 (dd, 6H)
Выход	90%	48%	77%	21%
t _{пл}	170	181	177	196
Масса	381 (ES)	409 (ES)	394 (EI)	391 (EI)

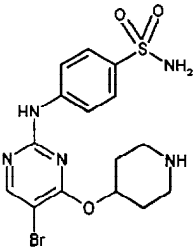
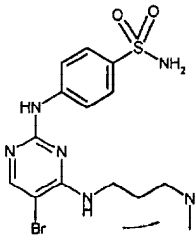
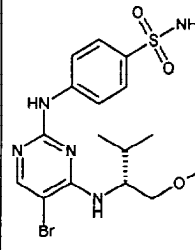
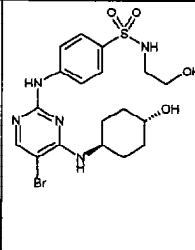
		диастереомеры 1/2 (ок. 1:3)	диастереомеры 1/2 (ок. 6:1)	
Прим. №	158	159*	160*	161*
	10,80 (s, 1H) 8,31 (s, 1H) 7,97 (d, 2H) 7,88 (m, 3H) 7,52 (m, 5H) 4,01 (m, 1H) 3,62 (m, 2H) 2,00 (m, 1H) 0,91 (m, 6H)	9,65 (s, 1H, 1+2) 8,08 (s, 1H, 1+2) 7,88 (d, 2H, 1+2) 7,65 (d, 2H, 1+2) 7,15 (s, 1H, 1+2) 6,62 (d, 1H, 2) 6,40 (d, 1H, 1) 4,05 (m, 1H, 1) 3,89 (m, 1H, 2) 2,30-1,20 (m, 15H, 1+2)	9,65 (s, 1H, 1+2) 8,08 (s, 1H, 1+2) 7,88 (d, 2H, 1+2) 7,65 (d, 2H, 1+2) 7,15 (s, 1H, 1+2) 6,62 (d, 1H, 2) 6,40 (d, 1H, 1) 4,05 (m, 1H, 1) 3,89 (m, 1H, 2) 2,30-1,20 (m, 15H, 1+2)	7,92 (s, 1H) 7,84 (d, 2H) 7,58 (d, 2H) 3,72 (m, 1H) 3,35 (m, 2H) 3,10 (m, 1H) 2,91 (m, 2H) 2,00 (m, 2H) 1,89 (m, 2H) 1,66 (m, 4H) 1,39 (m, 5H)
Выход	37%	21%	14%	8%
t _{пл}			199	>300
Масса	469 (EI)	468 (EI)	468 (EI)	508 (EI)

5				
10	Прим. № 162	163*	164	165
15	11,25 (s, 1H) 9,40 (s, 1H) 8,47 (s, 1H) 8,29 (s, 1H) 7,63 (s, 1H) 7,43 (d, 1H) 7,07 (m, 3H) 4,06 (m, 1H) 3,63 (m, 2H) 1,98 (m, 1H) 0,95 (d, 3H) 0,85 (d, 3H)	10,95 (s, 1H) 10,72 (s, 1H) 9,47 (шир., 2H) 9,30 (шир., 2H) 8,32 (2xs, 2H) 8,08 (d, 1H) 7,88 (d, 2H) 7,75 (m, 6H) 7,30 (шир., 4H) 6,95 (d, 1H) 4,12 (m, 1H) 3,98 (m, 1H) 3,30 (m, 1H) 3,10 (m, 1H) 2,69 (m, 2H) 2,25 (m, 2H) 1,80 (m, 18H) 1,01 (m, 4H) 0,72 (m, 4H)	9,65 (s, 1H) 8,54 (s, 1H) 8,10 (s, 1H) 7,82 (d, 1H) 7,45 (m, 2H) 6,20 (d, 1H) 4,70 (t, 1H) 4,10 (m, 1H) 3,60 (m, 2H) 3,15 (s, 3H) 2,00 (m, 1H) 0,96 (d, 3H) 0,89 (d, 3H)	
20				
25				
30				
35				
40	Выход	16%	33%	14%
45	t _{пл}	195		162-164
	Масса	446 (ES)	480 (EI)	429 (ES)
				462 (EI)

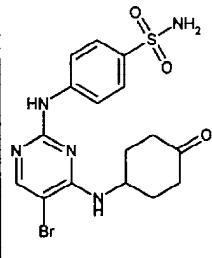
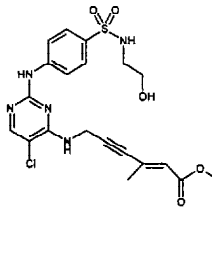
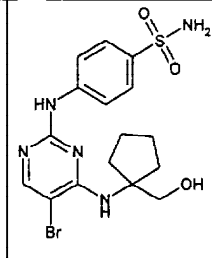
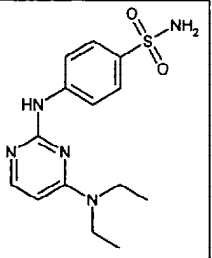
Пример №	166	167*	168*	169
	10,90 (s, 1H) 8,95 (s, 1H) 7,93 (m, 2H) 7,25 (m, 3H) 6,30 (s, 1H) 6,00 (d, 1H) 4,75 (tr, 1H) 4,05 (m, 1H) 3,60 (m, 2H) 2,00 (m, 1H) 1,00 (m, 6H)	11,15 (шир., 1H) 10,90 (s, 1H) 9,75 (шир., 2H) 8,35 (s, 1H) 7,78 (m, 4H) 7,30 (шир., 2H) 4,15 (m, 1H) 3,50 (m, 5H) 2,85 (s, 6H) 1,90 (m, 8H)	11,30 (шир., 2H) 11,08 (s, 1H) 10,92 (s, 1H) 9,90 (s, 1H) 9,70 (s, 1H) 8,36 (2xs, 2H) 8,20 (d, 1H) 7,93 (d, 2H) 7,75 (m, 6H) 7,35 (шир., 4H) 7,10 (d, 1H) 4,15 (m, 1H) 3,98 (m, 1H) 3,64 (m, 8H) 3,40 (m, 5H) 3,10 (m, 5H) 1,95 (m, 26H)	9,05 (шир., 1H) 8,85 (s, 1H) 8,11 (d, 1H) 7,97 (s, 1H) 7,47 (dd, 1H) 6,80 (d, 1H) 5,95 (d, 1H) 4,80 (шир., 2H) 3,90 (m, 2H) 3,45 (m, 6H) 2,00 (m, 1H) 0,90 (m, 6H)
Выход	6%	16%	58%	60%
t _{пл}		256	261	
Масса	390 (ES)	512 (ES)	538 (ES)	484 (ES)

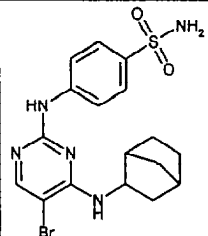
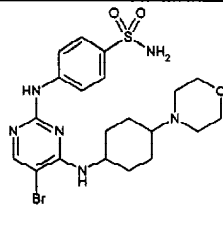
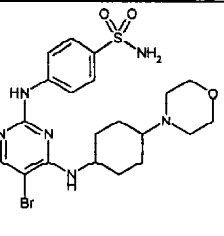
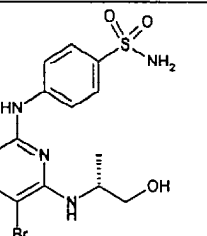
	 диастереомеры 1/2 (ок. 1:1)			
Пример №	170 *	171	172	173
	11,05 (s, 1H) 10,90 (s, 1H) 10,6 (шир., 2H) 8,35 (2×s, 2H) 8,15 (d, 1H) 7,80 (m, 8H) 7,30 (шир., 4H) 7,05 (m, 1H) 4,25 (m, 1H) 3,95 (m, 2H) 3,65 (m, 1H) 3,20 (m, 10H) 1,90 (m, 24H)	10,45 (s, 1H) 8,25 (s, 1H) 8,00 (шир., 1H) 7,85 (d, 2H) 7,75 (d, 2H) 7,45 (шир., 1H) 3,60 (m, 5H) 3,35 (m, 2H) 2,80 (m, 2H) 2,41 (t, 2H) 1,90 (m, 2H)	11,05 (s, 1H) 8,35 (m, 2H) 7,82 (d, 1H) 7,65 (d, 2H) 7,50 (t, 1H) 4,05 (m, 1H) 3,62 (m, 2H) 2,00 (m, 1H) 0,96 (d, 3H) 0,85 (d, 3H)	8,90 (s, 1H) 8,72 (s, 1H) 7,95 (s, 1H) 7,18 (m, 1H) 7,05 (dd, 1H) 6,75 (d, 1H) 5,99 (d, 1H) 4,74 (t, 1H) 4,03 (m, 1H) 3,70 (s, 3H) 3,60 (m, 2H) 2,00 (m, 1H) 0,90 (m, 6H)
Выход	64%	7%	65%	40%
t _{пл}	226	164	206	144
Масса	525 (ES)	488 (ES)	395 (ES)	397 (ES)

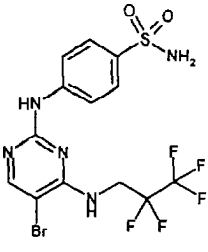
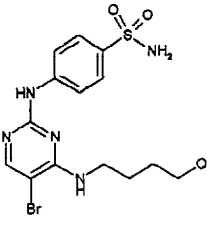
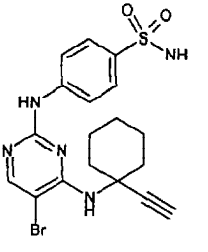
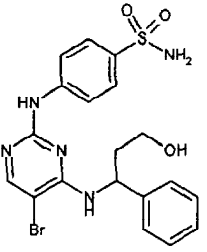
5				
	диастереомеры 1/2 (ок. 1:1)	диастереомеры 3/4 (ок. 1:1)		
10	Пример № 174*	175*	176	177
15	11,05 (m, 3H) 10,48 (s, 1H) 8,38 (s, 2H) 7,80 (m, 8H) 7,80 (шир., 4H) 7,10 (s, 1H) 6,95 (s, 1H) 4,42 (m, 2H) 4,18 (m, 2H) 3,70-2,90 (m, 10H) 2,40-1,60 (m, 20H)	11,15 (шир., 1H) 11,05 (s, 2H) 10,65 (шир., 1H) 8,30 (s, 2H) 8,13 (m, 2H) 7,88 (m, 8H) 7,30 (шир., 4H) 4,40 (m, 2H) 4,00 (шир., 2H) 3,70-2,90 (m, 10H) 2,40-1,40 (m, 20H)	8,00 (s, 1H) 7,80 (m, 4H) 4,48 (m, 1H) 3,65 (d, 2H) 1,75 (m, 1H) 1,59 (m, 2H) 1,01 (d, 3H) 0,92 (d, 3H)	9,65 (s, 1H) 8,08 (s, 1H) 7,85 (d, 2H) 7,65 (d, 2H) 7,40 (шир., 1H) 7,15 (s, 2H) 3,55 (m, 2H) 2,55 (m, 2H) 2,15 (m, 2H) 1,80 (m, 3H) 1,65 (m, 1H)
20	Выход	95%	51%	3%
25	t _{пл}			
30	Масса	511 (ES)	511 (ES)	443 (EI)
35				456 (EI)

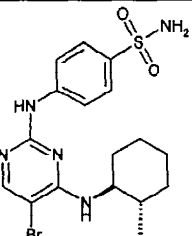
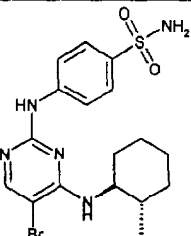
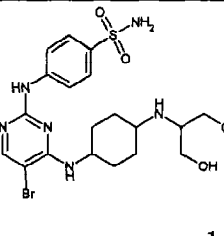
				
Пример №	178	179	180	181
	9,49 (s, 1H) 8,25 (s, 1H) 7,80 (m, 4H) 7,32 (шир., 2H) 4,03 (m, 2H) 3,75 (m, 1H) 3,35 (m, 2H) 1,80 (m, 2H) 1,40 (m, 2H)	9,61 (s, 1H) 8,08 (s, 1H) 7,88 (d, 2H) 7,65 (d, 2H) 7,60 (t, 1H) 7,15 (s, 2H) 3,45 (m, 2H) 2,40 (t, 2H) 2,20 (s, 6H) 1,75 (t, 2H)	9,65 (s, 1H) 8,11 (s, 1H) 7,81 (s, 2H) 7,63 (d, 2H) 7,15 (s, 2H) 6,64 (d, 1H) 4,28 (m, 3H) 2,00 (m, 1H) 1,98 (s, 3H) 0,98 (d, 3H) 0,93 (d, 3H)	9,71 (s, 1H) 8,06 (s, 1H) 7,90 (d, 2H) 7,61 (d, 2H) 7,37 (t, 1H) 6,56 (d, 1H) 4,66 (m, 2H) 3,90 (m, 1H) 3,39 (m, 3H) 2,78 (q, 2H) 1,96 (m, 4H) 1,56 (m, 2H) 1,29 (m, 2H)
Выход	17%	9%	27%	24%
t _{пл}				
Масса	427 (EI)	428 (EI)	472 (ES)	486 (ES)

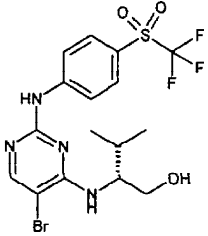
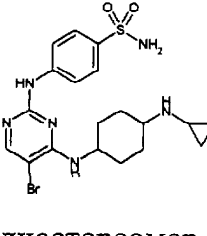
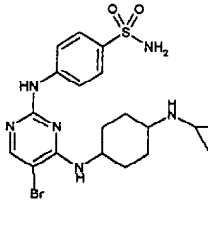
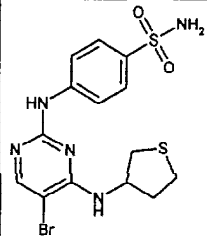
Пример №	182	183	184	185
	9,68 (s, 1H) 9,47 (s, 1H) 8,10 (s, 1H) 7,81 (d, 2H) 7,67 (d, 2H) 7,14 (s, 2H) 6,76 (m, 3H) 4,47 (m, 2H) 4,30 (m, 1H) 3,65 (s, 6H) 3,54 (s, 3H) 1,99 (m, 1H) 0,98 (d, 3H) 0,92 (d, 3H)	10,97 (s, 1H) 8,30 (s, 1H) 8,02 (d, 1H) 7,81 (m, 4H) 7,30 (s, 2H) 4,14 (m, 1H) 1,80 (m, 12H)	11,06 (s, 1H) 8,04 (m, 1H) 7,82 (m, 2H) 7,70 (m, 2H) 7,30 (s, 2H) 6,72 (m, 1H) 3,75 (m, 5H) 1,88 (m, 2H) 1,48 (m, 2H)	11,01 (s, 1H) 8,38 (s, 1H) 7,82 (s, 4H) 7,40 (d, 1H) 7,32 (s, 2H) 4,20 (m, 1H) 3,70 (m, 2H) 0,97 (s, 9H)
Выход	57%	78%	26%	76%
t _{пл}				
Масса	639 (ES)	439 (EI)	348 (EI)	445 (EI)

				
Пример №	186	187	188	189
	9,71 (s, 1H) 8,11 (s, 1H) 7,90 (d, 2H) 7,70 (d, 2H) 7,12 (s, 2H) 6,75 (d, 1H) 4,45 (m, 1H) 2,25 (m, 6H) 1,90 (m, 2H)	7,75 (s, 1H) 7,65 (d, 2H) 7,58 (d, 2H) 5,82 (s, 1H) 4,25 (s, 2H) 3,40 (t, 2H) 2,82 (t, 2H) 2,06 (s, 3H)	10,60 (s, 1H) 8,29 (s, 1H) 7,79 (d, 2H) 7,71 (d, 2H) 7,28 (s, 2H) 6,60 (s, 1H) 3,58 (s, 2H) 2,10 (m, 2H) 1,78 (m, 2H) 1,55 (m, 4H)	11,19 (s, 1H) 8,03 (d, 1H) 7,88 (d, 2H) 7,78 (d, 2H) 7,31 (s, 2H) 6,58 (d, 1H) 3,60 (m, 4H) 1,20 (m, 6H)
Выход	16%	7%	61%	35%
t _{пл}				
Масса	440 (ES)	480 (ES)	443 (EI)	321 (EI)

				
	диастереомер 1	диастереомер 2		
Пример №	190	191*	192*	193
	10,61 (s, 1H) 8,28 (s, 1H) 7,82 (d, 2H) 7,73 (d, 2H) 7,53 (шир., 1H) 7,25 (s, 2H) 4,25 (m, 1H) 2,59 (шир., 1H) 2,21 (шир., 1H) 1,94 (m, 1H) 1,40 (m, 7H)	9,67 (s, 1H) 8,08 (s, 1H) 7,88 (d, 2H) 7,65 (d, 2H) 7,11 (s, 2H) 6,35 (d, 1H) 4,10 (m, 1H) 3,62 (m, 4H) 2,45 (m, 4H) 2,19 (m, 1H) 1,88 (m, 4H) 1,65 (m, 4H)	9,63 (s, 1H) 8,06 (s, 1H) 7,85 (d, 2H) 7,65 (d, 2H) 7,15 (s, 2H) 6,55 (d, 1H) 3,95 (m, 1H) 3,58 (m, 4H) 2,50 (m, 4H) 1,96 (m, 1H) 1,50 (m, 4H) 1,30 (m, 4H)	10,61 (s, 1H) 8,28 (s, 1H) 7,78 (m, 4H) 7,45 (d, 1H) 7,20 (s, 2H) 4,30 (шир., 2H) 3,53 (m, 2H) 1,21 (d, 3H)
Выход	63%	15%	17%	57%
t _{пл}				
Масса	437 (EI)	511 (ES)	511 (EI)	403 (EI)

				
Пример №	194	195	196	197
	9,89 (s, 1H) 8,21 (s, 1H) 7,82 (d, 2H) 7,65 (m, 3H) 7,17 (шир., 2H) 4,30 (m, 2H)	10,98 (s, 1H) 8,51 (шир., 1H) 8,29 (s, 1H) 7,81 (m, 4H) 7,29 (шир., 2H) 3,45 (m, 4H) 1,68 (m, 2H) 1,45 (m, 2H)	10,39 (s, 1H) 8,30 (s, 1H) 8,04 (d, 2H) 7,70 (d, 2H) 7,21 (шир., 2H) 6,55 (s, 1H) 3,49 (s, 1H) 2,32 (m, 2H) 1,85 (m, 2H) 1,60 (m, 5H) 1,29 (m, 1H)	10,85 (s, 1H) 8,71 (d, 1H) 8,31 (s, 1H) 7,72 (d, 2H) 7,55 (d, 2H) 7,30 (m, 6H) 5,41 (m, 1H) 3,49 (m, 2H) 2,11 (m, 2H)
Выход	26%	56%	12%	61%
t _{пл}				
Масса	476 (EI)	417 (EI)	450 (EI)	479 (EI)

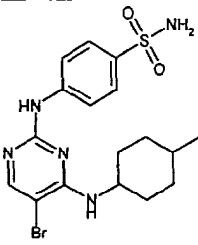
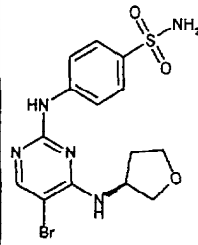
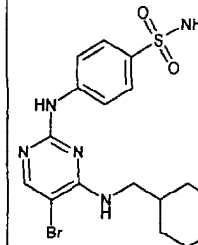
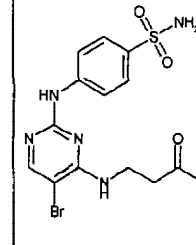
	 (+)-энантиомер	 (-)-энантиомер	 диастереомер 1	 диастереомер 2
Пример №	198	199	200	201
	11,01 (s, 1H) 8,32 (s, 1H) 8,10 (d, 1H) 7,80 (m, 4H) 7,30 (шир., 2H) 3,70 (m, 1H) 1,80 (m, 5H) 1,48 (m, 1H) 1,29 (m, 2H) 1,07 (m, 1H) 0,83 (d, 3H)	11,01 (s, 1H) 8,32 (s, 1H) 8,10 (d, 1H) 7,80 (m, 4H) 7,30 (шир., 2H) 3,70 (m, 1H) 1,80 (m, 5H) 1,48 (m, 1H) 1,29 (m, 2H) 1,07 (m, 1H) 0,83 (d, 3H)		9,16 (s, 1H) 8,07 (s, 1H) 7,89 (d, 2H) 7,67 (d, 2H) 7,15 (s, 2H) 6,45 (d, 1H) 4,35 (s, 2H) 3,97 (m, 1H) 3,40 (m, 4H) 2,85 (m, 1H) 2,55 (m, 1H) 1,82 (m, 2H) 1,61 (m, 6H)
Выход	4%	4%	7%	2%
$t_{пл}$				
Масса	439 (EI)	439 (EI)	515 (ES)	515 (ES)

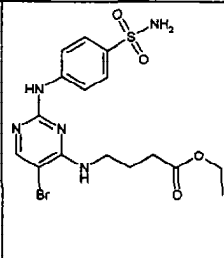
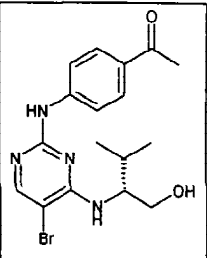
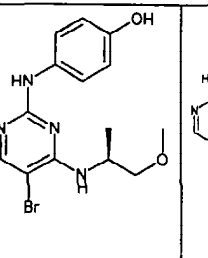
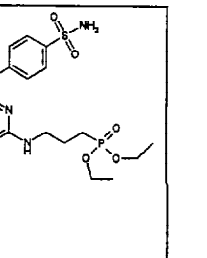
				
Пример №	202	203*	204*	205
	10,21 (s, 1H) 8,18 (s, 1H) 8,10 (d, 2H) 7,92 (d, 2H) 6,39 (d, 1H) 4,80 (шир., 1H) 4,05 (m, 1H) 3,62 (m, 2H) 2,00 (m, 1H) 0,99 (d, 3H) 0,92 (d, 3H)		9,66 (s, 1H) 8,08 (s, 1H) 7,90 (d, 2H) 7,69 (d, 2H) 7,15 (s, 2H) 6,53 (d, 1H) 3,93 (m, 1H) 2,05 (m, 5H) 1,51 (m, 2H) 1,15 (m, 2H) 0,42 (m, 2H) 0,25 (m, 2H)	9,73 (s, 1H) 8,11 (s, 1H) 7,82 (d, 2H) 7,65 (d, 2H) 7,12 (s, 2H) 6,80 (d, 1H) 4,67 (m, 1H) 3,13 (m, 1H) 2,86 (m, 3H) 2,18 (m, 2H)
Выход	10%	2%	2%	16%
t _{пл}				
Масса	483 (ES)	480 (EI)	480 (EI)	430 (ES)

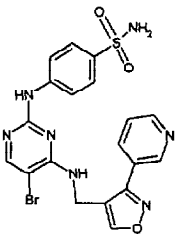
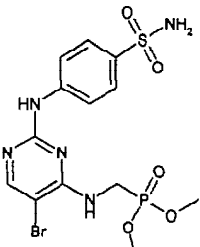
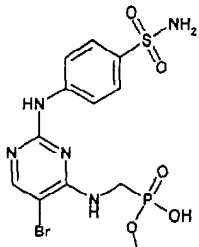
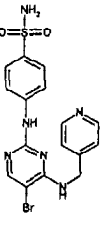
Пример №	206	207	208	209
	9,75 (s, 1H) 8,19 (s, 1H) 7,75 (d, 2H) 7,18 (d, 2H) 7,17 (s, 2H) 6,68 (d, 1H) 5,35 (t, 1H) 4,71 (m, 1H) 3,91 (m, 2H) 3,65 (s, 3H)	10,98 (s, 1H) 8,50 (d, 2H) 8,31 (s, 1H) 7,97 (d, 2H) 7,78 (d, 2H) 7,57 (d, 1H) 7,00 (t, 1H) 4,01 (m, 1H) 3,62 (m, 2H) 1,97 (m, 1H) 0,98 (d, 3H) 0,92 (d, 3H)	11,00 (s, 1H) 8,31 (s, 1H) 7,74 (m, 5H) 7,21 (d, 1H) 6,80 (d, 1H) 4,00 (m, 1H) 3,62 (m, 2H) 1,95 (m, 1H) 0,98 (d, 3H) 0,90 (d, 3H)	9,55 (s, 1H) 8,08 (s, 1H) 7,80 (d, 2H) 7,60 (d, 2H) 6,58 (шир., 4H) 6,20 (d, 1H) 4,80 (шир., 1H) 4,04 (m, 1H) 3,60 (m, 2H) 2,00 (m, 1H) 0,99 (d, 3H) 0,92 (d, 3H)
Выход	5%	55%	44%	77%
t _{пл}	223	248	228	231
Масса	446 (ES)	507 (EI)	514 (EI)	

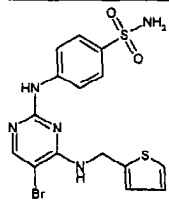
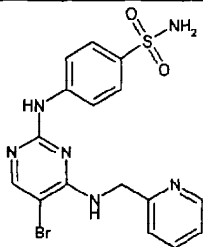
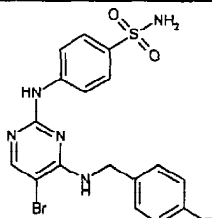
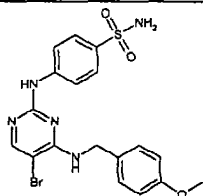
Пример №	210	211	212	71
	10,03 (s, 1H) 8,38 (s, 1H) 8,14 (s, 1H) 7,81 (d, 2H) 7,60 (d, 1H) 7,30 (m, 7H) 4,99 (s, 2H) 3,42 (m, 2H) 2,97 (m, 2H) 1,58 (m, 2H) 1,30 (m, 4H)	10,90 (s, 1H) 8,40 (m, 1H) 8,30 (s, 1H) 7,88 (d, 2H) 7,73 (d, 2H) 7,38 (шир., 1H) 3,45 (m, 4H) 2,38 (s, 3H) 1,62 (m, 2H) 1,45 (m, 2H)	9,18 (s, 1H) 9,05 (s, 1H) 7,98 (s, 1H) 7,18 (m, 2H) 6,98 (m, 2H) 6,31 (m, 1H) 4,45 (t, 1H) 3,47 (m, 4H) 1,63 (m, 2H) 1,48 (m, 2H)	9,66 (s, 1H) 8,08 (s, 1H) 7,88 (d, 2H) 7,63 (m, 3H) 7,28 (t, 1H) 7,11 (s, 2H) 6,88 (s, 1H) 3,65 (m, 2H) 2,88 (t, 2H)
Выход	86%	22%	41%	77%
t _{пл}				
Масса	528 (CI)	429 (EI)	352 (EI)	437 (EI)

Пример №	213	61	214	215
	12,40 (шир., 1H) 11,10 (s, 1H) 8,08 (d, 2H) 7,79 (m, 4H) 7,30 (s, 2H) 4,04 (m, 1H) 3,60 (m, 2H) 2,07 (s, 3H) 2,00 (m, 1H) 0,97 (d, 3H) 0,90 (d, 3H)	12,41 (шир., 1H) 11,11 (s, 1H) 8,10 (d, 1H) 7,80 (m, 5H) 7,30 (s, 2H) 4,08 (m, 1H) 3,63 (m, 2H) 2,50 (m, 2H) 2,01 (m, 1H) 1,15 (t, 3H) 0,99 (d, 3H) 0,92 (d, 3H)	8,03 (s, 1H) 7,76 (m, 4h) 3,70 (s, 2H) 1,92 (m, 4H) 0,92 (m, 6H) (в MeOD)	9,55 (s, 1H) 8,10 (s, 1H) 7,80 (d, 2H) 7,68 (d, 2H) 7,15 (s, 2H) 5,82 (s, 1H) 3,74 (d, 1H) 3,52 (d, 1H) 2,72 (m, 1H) 1,35 (s, 3H) 0,97 (d, 3H) 0,91 (d, 3H)
Выход	49%	25%	2%	9%
t _{пл}				
Масса	365 (EI)	379 (EI)	443 (ES)	444 (ES)

				
Пример №	216	217	218	219
	10,88 (с, 1H) 8,36 (с, 1H) 8,03 (d, 1H) 7,79 (м, 4H) 7,28 (шир., 2H) 4,65 (м, 1H) 3,89 (м, 2H)	10,88 (с, 1H) 8,36 (с, 1H) 8,03 (d, 1H) 7,79 (м, 4H) 7,28 (шир., 2H) 4,65 (м, 1H) 3,89 (м, 2H) 3,71 (м, 2H) 2,19 (м, 2H)	11,01 (с, 1H) 8,52 (шир., 1H) 8,29 (с, 1H) 7,78 (м, 4H) 7,32 (с, 2H) 3,39 (м, 2H) 1,70 (м, 6H) 1,15 (м, 3H) 0,96 (м, 2H)	11,11 (с, 1H) 8,53 (м, 1H) 8,36 (с, 1H) 7,80 (м, 4H) 7,31 (с, 2H) 3,71 (м, 2H) 2,65 (м, 2H)
Выход	65%	34%	58%	88%
t _{пл}	239	239	238	280
Масса	439 (EI)	413 (EI)	439 (EI)	416 (EI)

				
Пример №	74	56	220	221
	9,67 (s, 1H)	9,70 (s, 1H) 8,11 (s, 1H) 7,88 (m, 4H) 6,25 (d, 1H) 4,81 (m, 1H) 4,05 (m, 1H) 3,61 (m, 2H) 2,01 (m, 1H) 0,97 (d, 3H) 0,92 (d, 3H)	8,92 (m, 1H) 8,81 (m, 1H) 7,96 (s, 1H) 7,43 (d, 2H) 6,67 (d, 2H) 6,20 (m, 1H) 4,38 (m, 1H) 3,48 (m, 1H) 3,37 (m, 1H) 1,20 (d, 3H)	9,66 (s, 1H) 8,08 (s, 1H) 7,83 (d, 2H) 7,68 (d, 2H) 7,22 (t, 1H) 7,11 (s, 2H) 3,95 (m, 4H) 3,48 (m, 2H) 1,79 (m, 4H) 1,18 (t, 6H)
Выход	7%	17%	65%	19%
t _{пл}	285	158	166	
Масса	457 (EI)	392 (EI)	354 (EI)	522 (ES)

				
Пример №	222	223	224	225
	9,81 (s, 1H) 9,08 (s, 1H) 8,68 (s, 1H) 8,35 (m, 1H) 8,20 (s, 1H) 8,02 (t, 1H) 7,63 (m, 5H) 7,17 (s, 2H) 7,03 (s, 1H) 4,82 (d, 2H)	9,71 (s, 1H) 8,13 (s, 1H) 7,89 (d, 2H) 7,66 (d, 2H) 7,31 (t, 1H) 7,14 (s, 2H) 3,98 (m, 2H) 3,69 (s, 3H) 3,64 (s, 3H)	9,70 (s, 1H) 8,08 (s, 1H) 7,88 (d, 2H) 7,65 (d, 2H) 7,25 (m, 3H) 6,11 (m, 1H) 3,40 (m, 5H)	10,29 (s, 1H) 8,83 (m, 2H) 8,51 (m, 1H) 8,26 (s, 1H) 7,93 (d, 2H) 7,60 (d, 2H) 7,51 (d, 2H) 7,25 (шир., 2H) 4,90 (d, 2H)
Выход	54%	23%	7%	43
t _{пл}	300	300		243
Масса	501 (EI)	465 (EI)		434 (EI)

				
Пример №	226	227	228	229
	10,38 (s, 1H) 8,52 (шир., 1H) 8,23 (s, 1H) 7,72 (m, 4H) 7,36 (m, 1H) 7,22 (s, 2H) 7,03 (m, 1H) 6,95 (m, 1H) 4,80 (d, 2H)	10,30 (s, 1H) 8,78 (m, 1H) 8,36 (m, 3H) 7,81 (m, 2H) 7,60 (m, 4H) 7,22 (шир., 2H) 4,94 (d, 2H)	10,52 (s, 1H) 8,66 (m, 1H) 8,28 (s, 1H) 7,63 (m, 4H) 7,26 (m, 6H) 4,63 (d, 2H)	10,88 (s, 1H) 8,92 (m, 1H) 8,33 (s, 1H) 7,72 (d, 2H) 7,62 (d, 2H) 7,30 (m, 4H) 6,89 (d, 2H) 4,62 (d, 2H) 3,70 (s, 3H)
Выход	47%	41%	88%	89%
t _{пл}	229	287	259	233
Масса	440 (CI)	434 (EI)	451 (EI)	463 (EI)

5

10

15

20

25

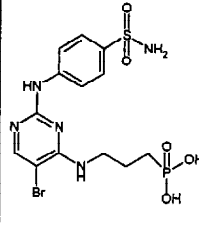
30

35

40

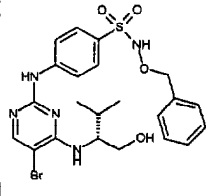
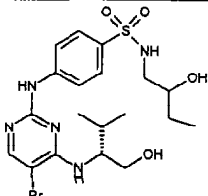
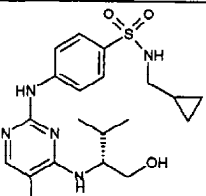
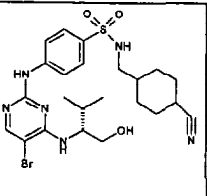
45

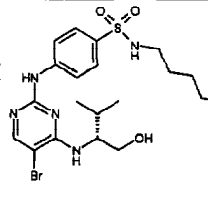
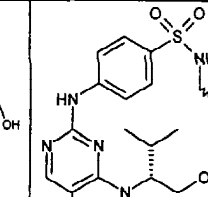
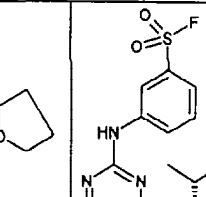
50

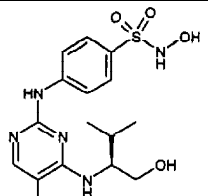
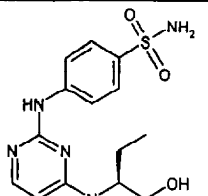
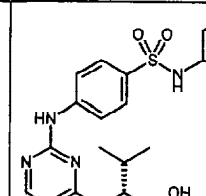
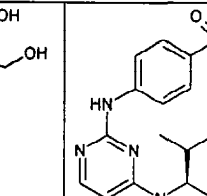
	
Пример №	230
	10,45 (s, 1H) 8,20 (s, 1H) 8,05 (m, 1H) 7,79 (m, 4H) 7,21 (s, 2H) 3,50 (m, 2H) 1,83 (m, 2H) 1,56 (m, 2H)
Выход	58%
t _{пл}	>300
Масса	466 (ES)

Пример №	231	232	233	234
	10,3 (s, 1H) 8,34 (tr, 1H) 8,2 (s, 1H) 7,9 (m, 4H) 4,3 (q, 2H) 4,2 (m, 2H) 3,23 (tr, 1H) 1,32 (tr, 3H)	9,28 (s, 1H) 8,0 (s, 1H) 7,73 (d, 2H) 7,63 (tr, 1H) 7,18 (d, 2H) 5,0 (m, 1H) 4,3 (s, 2H) 4,14 (m, 2H) 3,11 (tr, 1H)	10,48 (s, 1H) 8,25 (s, 1H) 7,85 (m, 4H) 7,25 (m, 1H) 7,15 (s, 1H) 5,1 (m, 1H) 3,58 (m, 4H)	9,63 (s, 1H) 8,12 (s, 1H) 7,65 (m, 4H) 7,42 (d, 2H) 7,35 (tr, 2H) 7,21 (m, 1H) 7,16 (s, 1H) 5,35 (m, 1H) 1,55 (d, 3H)
Выход	85%	35%	33%	25%
t _{пл}				
Масса	330 (EI)	288 (EI)	389 (CI)	448 (ESI)

Пример №	235	236	237	238
t _{пл} [°C]				
Масса	486 (ES)	516 (ES)	504 (ES)	488 (ES)

				
Пример №	239	240	241	242
$t_{пл}$ [°C]				
Масса	536 (ES)	502 (ES)	484 (ES)	551 (ES)

			
Пример №	243	244	245
$t_{пл}$ [°C]			
Масса	516 (ES)	514 (ES)	433 (ES)

				
Пример №	246	247	248	249
$t_{пл}$ [°C]			205	>300
Масса	446 (ES)	415 (EI)	504 (ES)	431 (ES)

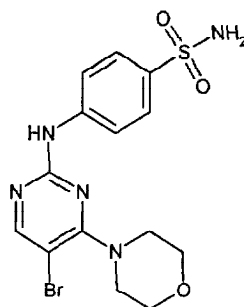
5				
Пример №	250	251	252	253
10	$t_{пл}$ [°C]	113	231	187
Масса	488 (ES)	446 (ES)	433 (ES)	

№	254	255	256	257
t _{пл} [°C]				
Macca	399 (ES)	444 (ES)	474 (ES)	486 (ES)

Помеченные звездочкой (*) соединения №№ 159, 160, 161, 163, 167, 168, 170, 174, 175, 191, 192, 203 и 204 можно получать в соответствии с вариантом синтеза, описанным в примере 295.

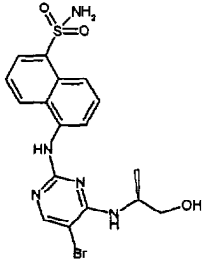
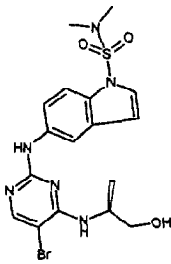
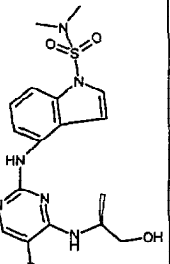
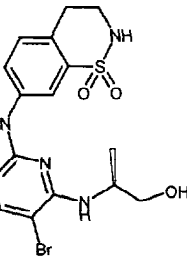
Пример 258

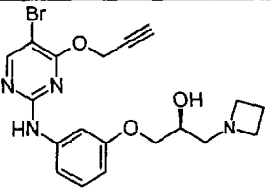
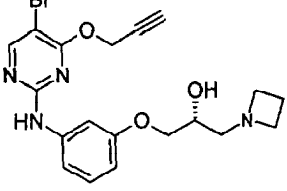
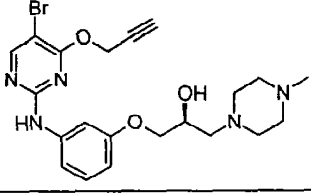
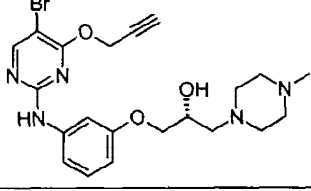
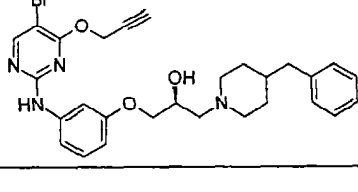
Получение 4-(5-бром-4-морфолин-4-илпиридин-2-иламино)фенил-сульфонамида

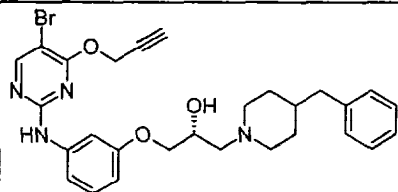


202 мг (0,60 ммоль) соединения из примера 122 смешивают с 1 мл воды, а также с 0,2 г (1,2 ммоль) брома и перемешивают при комнатной температуре. Через 24 ч повторно добавляют 0,2 г (1,2 ммоль) брома и перемешивают еще в

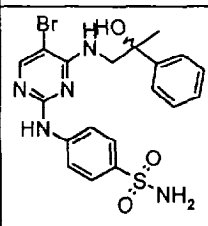
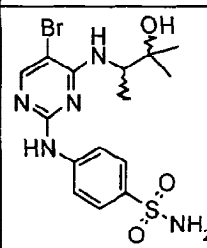
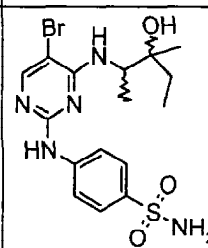
течение 24 ч при комнатной температуре. После этого растворитель выпаривают под вакуумом и полученный остаток очищают путем хроматографии (Flashmaster II, ДХМ/МеОН в соотношении 7:3). Таким путем получают 17 мг (0,04 ммоль, 7%) продукта в виде белого твердого вещества.

				
Пример №	259	260	261	262
t _{пл} [°C]		205-207	202-203	
Масса	МС(ES): 452, 454 (M+H, 100%)			428 (ES)

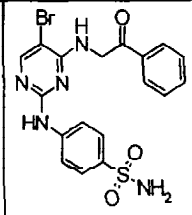
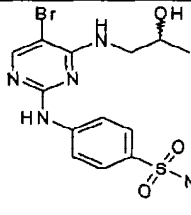
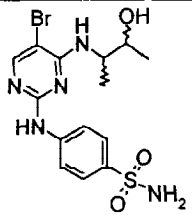
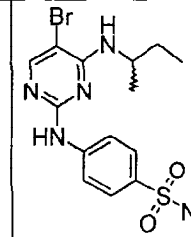
Пример №	Соединение	МС(ESI)
263		434
264		434
265		477
266		477
267		552

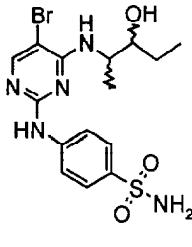
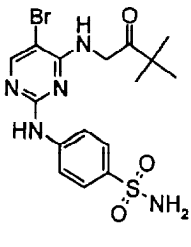
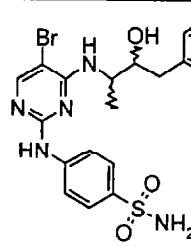
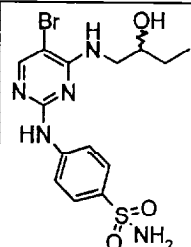
Пример №	Соединение	МС(ESI)
268		552

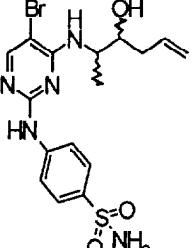
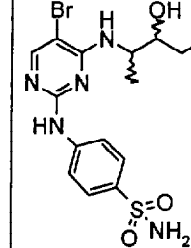
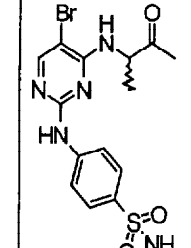
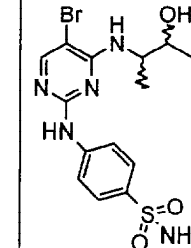
Аналогично описанному ниже в примере 6.0 (см. раздел "Получение промежуточных продуктов") методу синтеза промежуточных продуктов получают также следующие соединения:

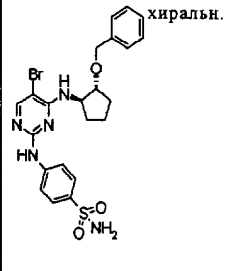
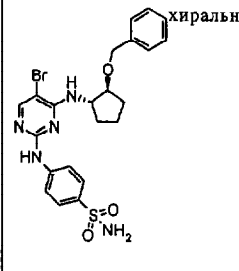
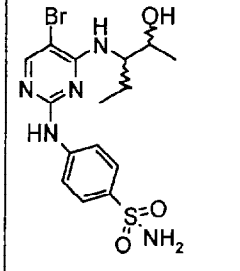
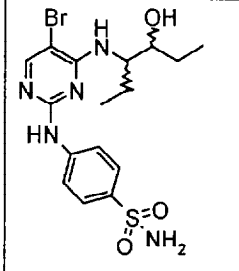
Пример №	269	270	271
			
Выход	47%	90%	
Масса	ESI: MH ⁺ 480 (100%) 478 (97%) 115 (30%)	ESI: MH ⁺ 432 (100%) 430 (94%) 157 (43%)	ESI: MH ⁺ 446 (18%)

Аналогично примеру 1 получают также следующие соединения:

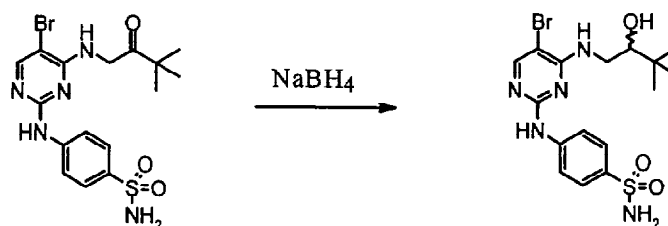
				
Пример №	272	273	274	275
Выход	61%	44%	42%	68%
Масса	EI: M ⁺ 463 (4%) 277 (8%) 105 (100%)	EI: M ⁺ 403 (24%) 358 (100%) 277 (52%)	ESI: MH ⁺ 418 (100%) 416 (94%) 346 (8%)	EI: M ⁺ 401 (33%) 372 (100%) 344 (38%)

				
Пример №	276	277	278	279
Выход	81%	58%	~20%	30%
Масса	EI: M^+ 431 (5%) 372 (100%) 291 (46%)	ESI: MH^+ 444 (100%) 442 (97%) 115 (20%)	ESI: MH^+ 494 (75%) 346 (18%) 214 (55%)	ESI: MH^+ 418 (100%) 416 (97%) 310 (27%)

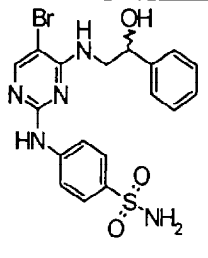
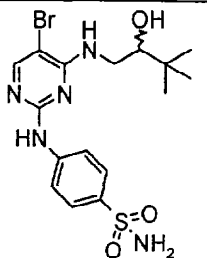
				
Пример №	280	281	282	283
Выход	55%	43%	~18%	35%
Масса	ESI: MH^+ 444 (100%) 442 (97%) 214 (12%)	ESI: MH^+ 446 (100%) 444 (95%) 346 (5%)	ESI: MH^+ 416 (100%) 414 (96%) 317 (4%)	ESI: MH^+ 446 (100%) 444 (90%)

				
Пример №	284	285	286	287
Выход	51%	46%	47%	61%
Масса	ESI: MH ⁺ 520 (100%) 518 (97%) 115 (27%)	ESI: MH ⁺ 520 (100%) 518 (97%) 115 (23%)	ESI MH ⁺ 432 (100%) 430 (95%) 346 (5%)	ESI MH ⁺ 446 (100%) 444 (93%) 115 (13%)

В соответствии с описанным ниже вариантом синтеза получают также следующие соединения.



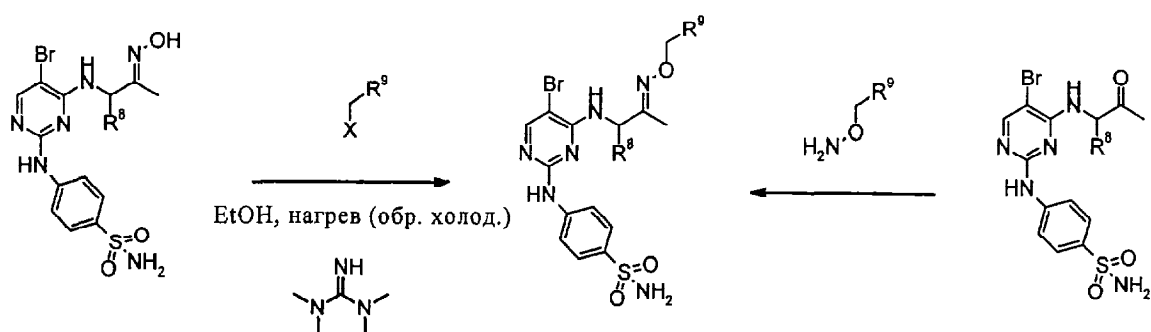
30 мг (0,0678 ммоль) соединения из примера 277 растворяют в 1 мл смеси метанол/тетрагидрофуран, взятых в пропорции 1:1. После добавления ~10 мг борогидрида натрия смесь перемешивают в течение 2 ч. Затем реакцию при охлаждении прекращают добавлением ~3-4 капель ледяной уксусной кислоты и концентрируют. В завершение сырой продукт растворяют в небольшом количестве воды, подвергают вакуум-фильтрации, затем промывают ацетонитрилом и сушат в вакууме при 60°C. Выход: 21 мг (70% от теории) целевого соединения.

		
Пример №	288	289
Выход	52%	70%
Масса	EI: M ⁺ 465 (5%) 358 (40%) 207 (31%)	ESI: MH ⁺ 446 (100%) 444 (93%) 117 (20%)

Пример 290

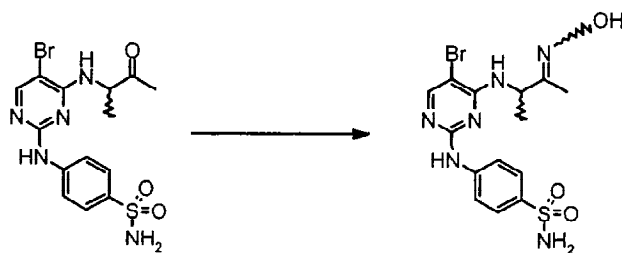
Получение оксимовых эфиров пириимидиновых соединений общей формулы I

Оксимовые эфиры получают в соответствии со следующей общей реакционной схемой:



На приведенной выше схеме R⁸ и R⁹ имеют указанные для общей формулы I значения.

Получение конечного соединения из примера 290



50 мг (0,12 ммоль) соединения из примера 282, 34 мг хлорида гидроксиаммония и 150 мг порошкового КОН в течение 2 ч кипятят с обратным холодильником в 2 мл этанола. После этого реакционную смесь сливают в смесь воды со льдом, подкисляют ледяной уксусной кислотой, трижды экстрагируют смесью дихлорметан/изопропанол в соотношении 4:1, сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток суспендируют в ацетонитриле, подвергают вакуум-фильтрации и сушат при 60°C. Выход: 28 мг (54% от теории) целевого соединения.

Масса:

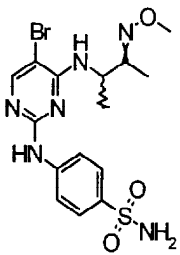
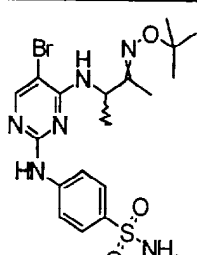
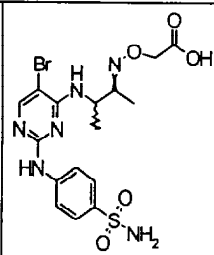
ESI:

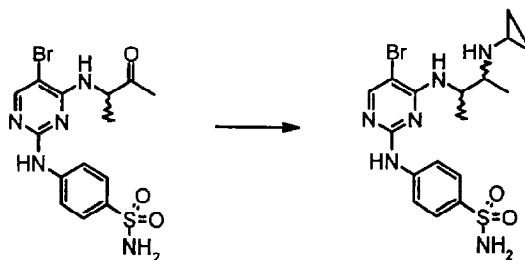
MH^+ 429 (29%)

371 (61%)

289 (91%)

Аналогичным путем получают также следующие соединения:

			
Пример №	291	292	293
Выход	34%	36%	40%
Масса	ESI: MH^+ 443 (95%) 445 (99%) 373 (32%)	ESI: MH^+ 485 (92%) 487 (99%)	ESI: MH^+ 487 (91%) 489 (89%) 373 (32%)

Пример 294Восстановительное аминирование

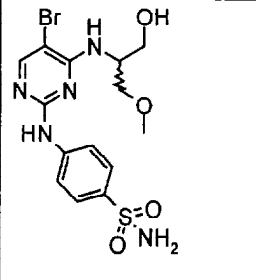
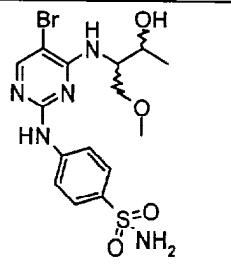
50 мг (0,12 ммоль) соединения из примера 282 и 7,5 мг (0,132 ммоль) циклопропиламина растворяют в 2 мл 1,2-дихлорэтана. После добавления 9,1 мг (0,144 ммоль) цианборогидрида натрия смесь перемешивают в течение 12 ч. Затем реакционную смесь разбавляют смесью дихлорметан/изопропанол в соотношении 4:1, дважды промывают водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток хроматографируют на силикагеле с использованием смеси дихлорметан/метанол в соотношении 95:5. Выход: 18 мг (33% от теории) целевого соединения.

Выход	33%
Масса	ESI: MH ⁺ 457 (98%) 455 (93%) 249 (55%)

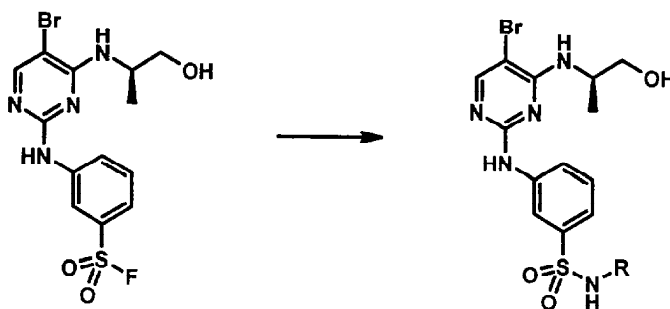
Аналогичным путем получают также соединения в примерах 159, 160, 161, 163, 167, 168, 170, 174, 175, 191, 192, 203 и 204.

Примеры 295 и 296

Аналогично примеру 1 получают также следующие два соединения:

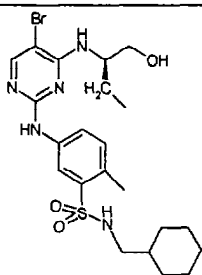
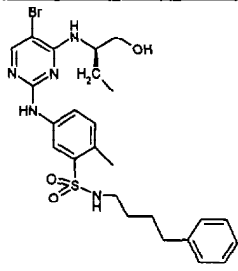
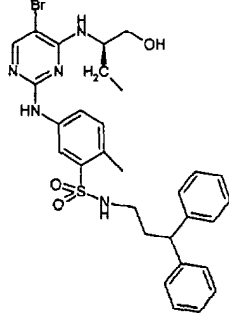
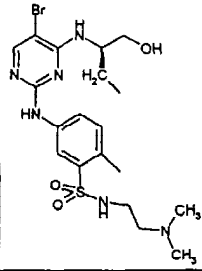
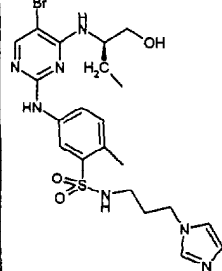
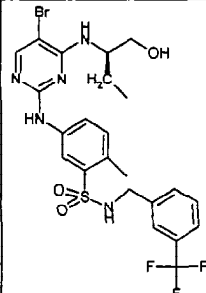
		
Пример	295	296
Выход	46%	47%
Масса	ESI: МН ⁺ 432 (30%) 434 (31%) 123 (100%)	ESI: МН ⁺ 446 (45%) 448 (49%) 123 (90%)

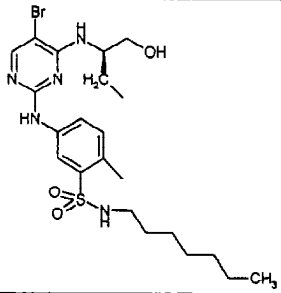
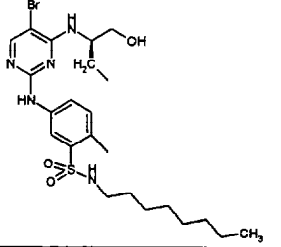
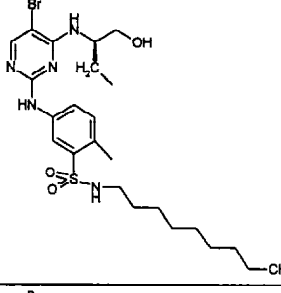
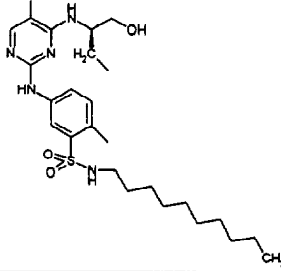
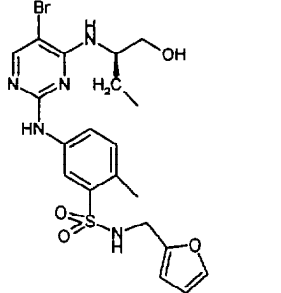
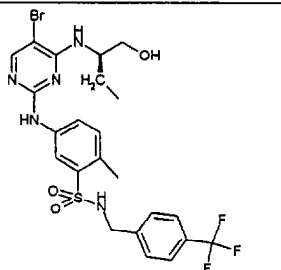
Получение сульфонамидов общей формулы I

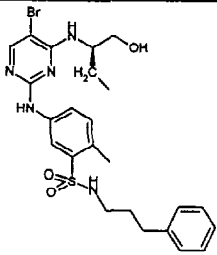
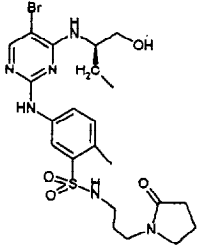
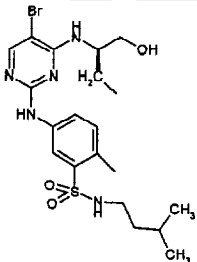
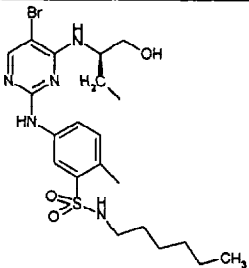
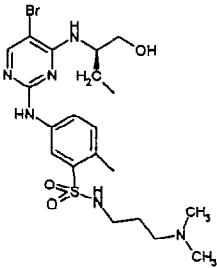
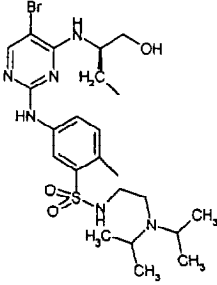


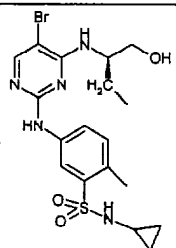
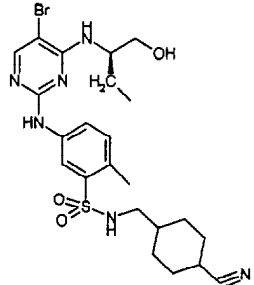
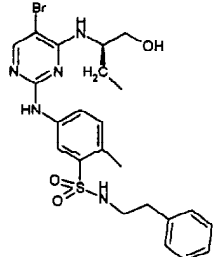
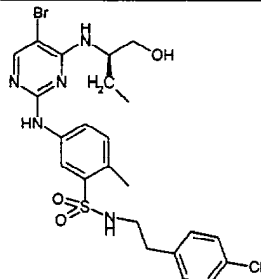
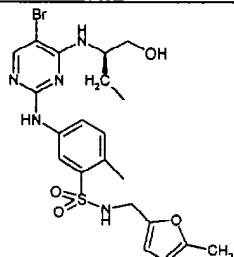
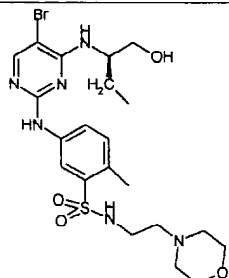
0,2 ммоль фторангидрида сульфоновой кислоты загружают в реактор синтезатора и добавляют 1,0 мл растворителя, предпочтительно 2-бутанола. Затем с помощью пипетки последовательно добавляют 0,2 мл (0,2 ммоль) ДМАП, растворенного в растворителе, например в ДМСО или 2-бутаноле, и 0,2 мл (0,2 ммоль) амина, растворенного в 2-бутаноле. После этого реакционную смесь перемешивают в течение 20 ч при 80°C. По завершении реакции сырой продукт отбирают с помощью пипетки и реактор промывают 1,0 мл ТГФ. Раствор сырого продукта затем концентрируют и очищают с помощью ЖХВР.

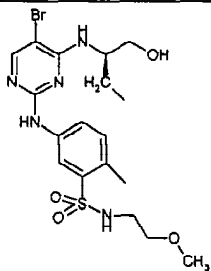
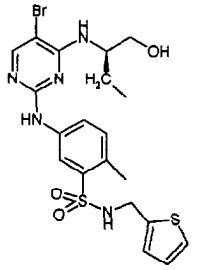
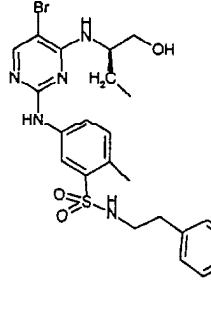
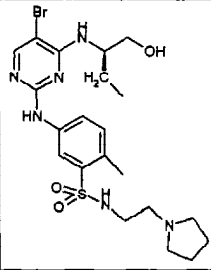
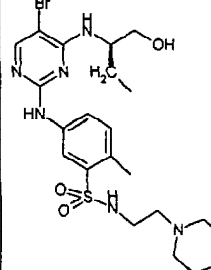
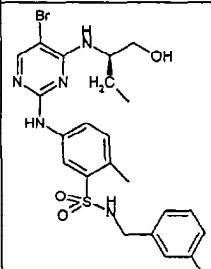
Таким путем получают следующие соединения:

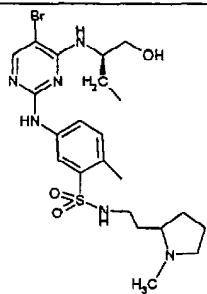
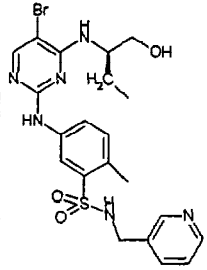
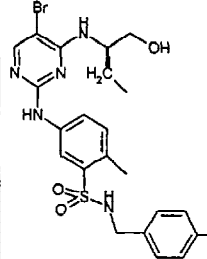
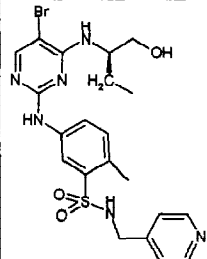
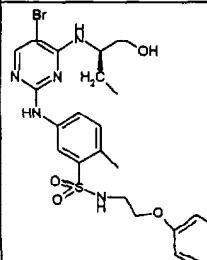
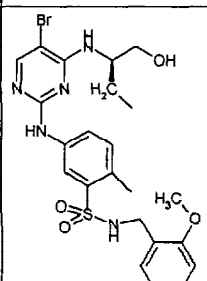
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
297		526,4968	526/528
298		562,5298	562/564
299		624,6006	624/626
300		501,4471	501/503
301		538,4682	538/540
302		588,4465	588/590

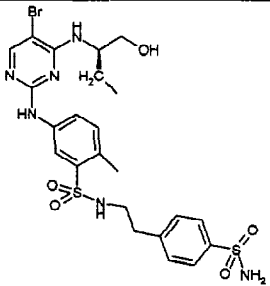
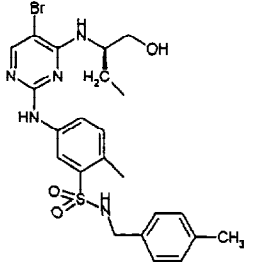
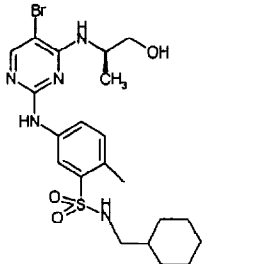
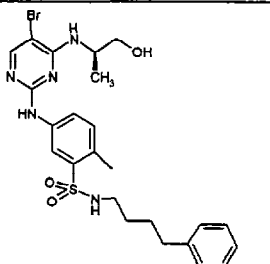
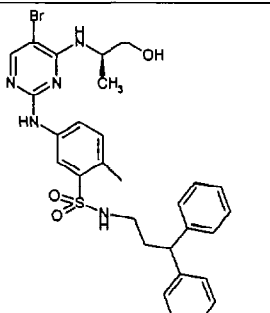
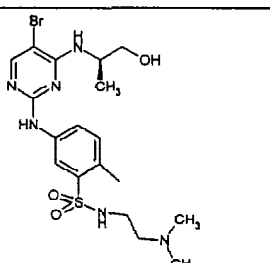
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
303		528,5126	528/530
304		542,5394	542/544
305		556,5662	556/558
306		570,593	570/572
307		510,4106	510/512
308		588,4465	588/590

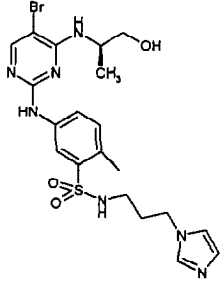
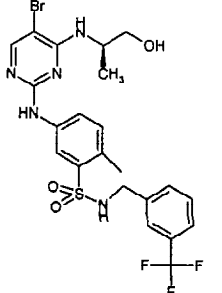
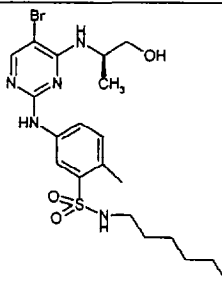
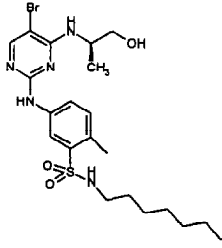
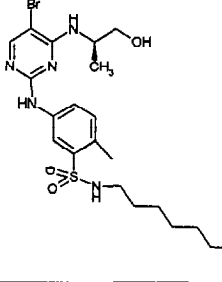
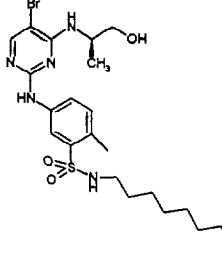
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
309		548,503	548/550
310		555,4949	555/557
311		500,459	500/502
312		514,4858	514/516
313		515,4739	515/517
314		557,5543	557/559

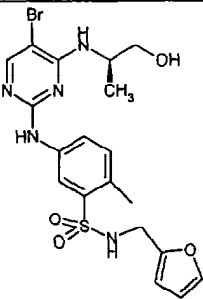
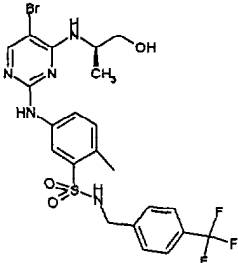
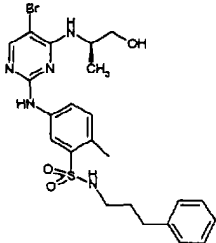
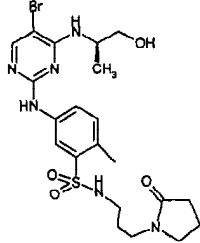
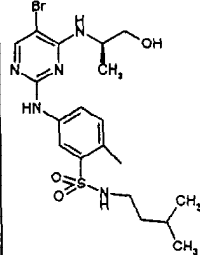
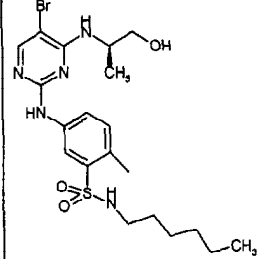
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
315		470,3896	470/472
316		551,5069	551/553
317		534,4762	534/536
318		568,9213	568/570
319		524,4374	524/526
320		543,4839	543/545

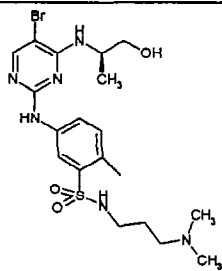
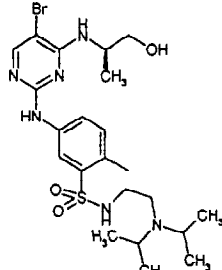
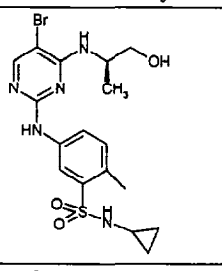
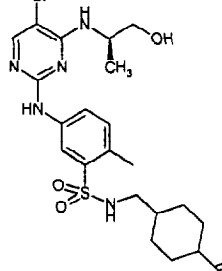
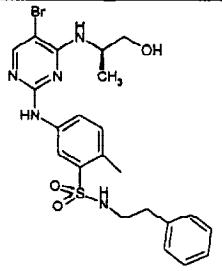
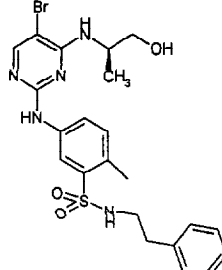
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
321		488,4044	488/490
322		526,4776	526/528
323		564,502	564/566
324		527,4849	527/529
325		541,5117	541/543
326		538,4395	538/540

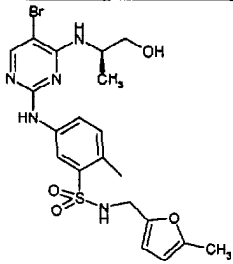
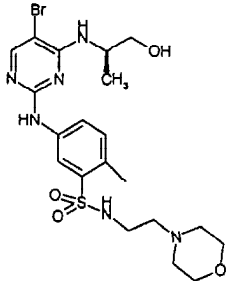
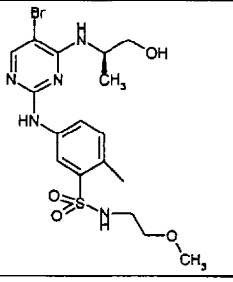
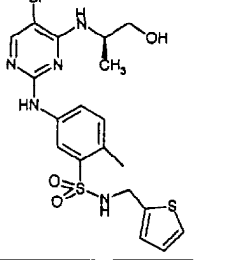
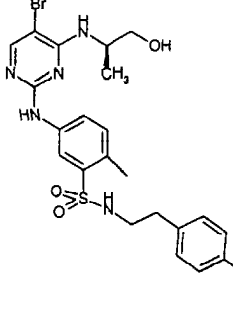
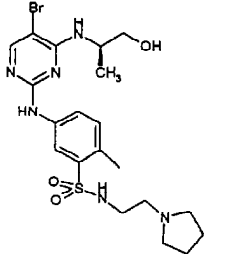
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
327		541,5117	541/543
328		521,4375	521/523
329		538,4395	538/540
330		521,4375	521/523
331		550,4752	550/552
332		550,4752	550/552

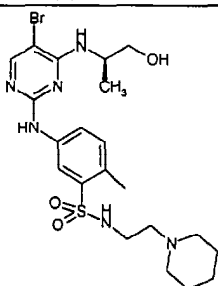
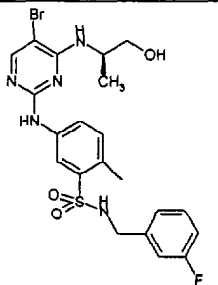
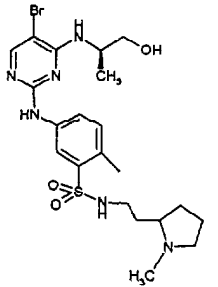
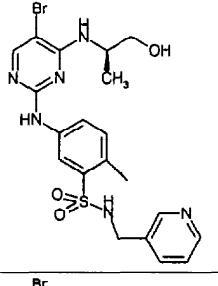
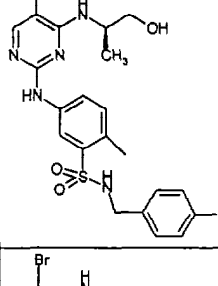
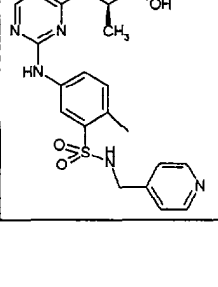
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
333		613,5551	613/615
334		534,4762	534/536
335		512,47	512/514
336		548,503	548/550
337		610,5738	610/612
338		487,4203	487/489

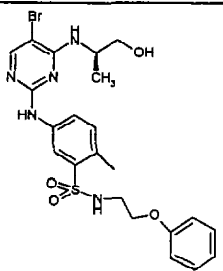
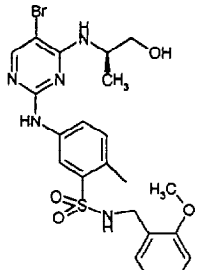
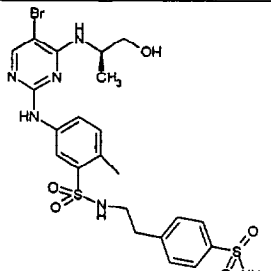
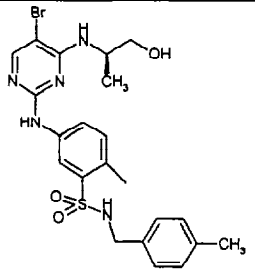
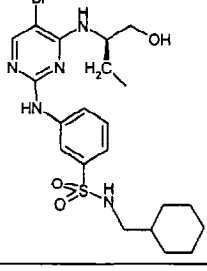
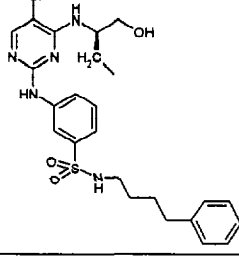
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
339		524,4414	524/526
340		574,4197	574/576
341		514,4858	516/514
342		528,5126	528/530
343		542,5394	542/544
344		556,5662	556/558

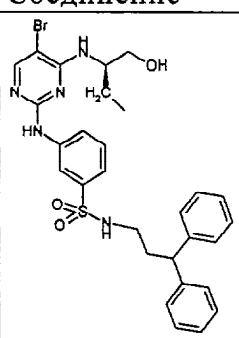
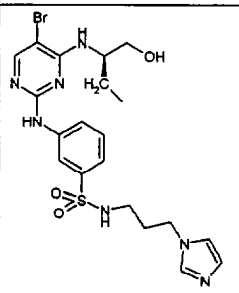
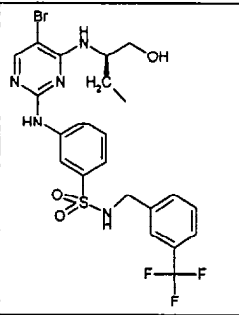
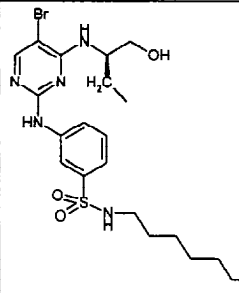
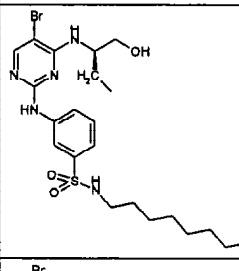
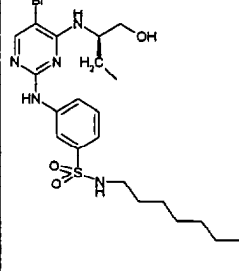
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
345		496,3838	496/498
346		574,4197	574/576
347		534,4762	534/536
348		541,4681	541/543
349		486,4322	486/488
350		500,459	500/502

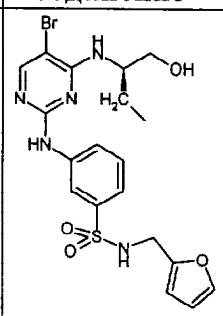
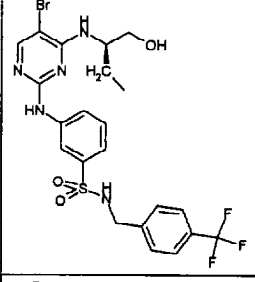
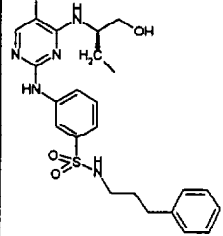
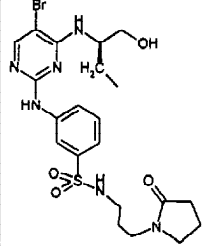
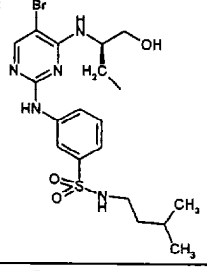
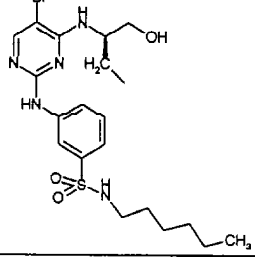
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
351		501,4471	501/503
352		543,5275	543/545
353		456,3628	456/458
354		537,4801	537/539
355		520,4494	520/522
356		554,8945	554/556

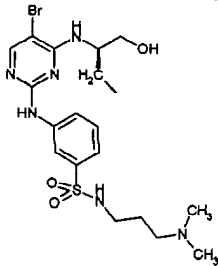
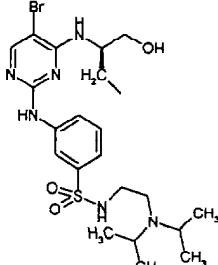
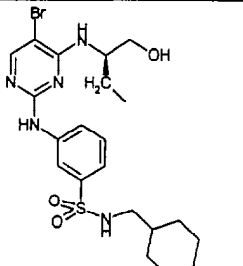
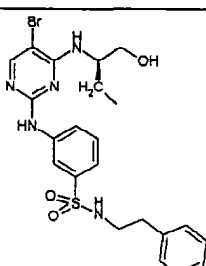
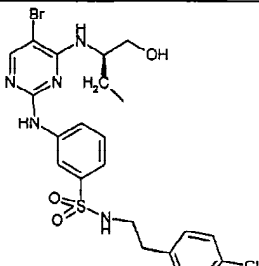
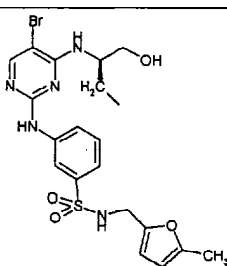
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
357		510,4106	510/512
358		529,4571	529/531
359		474,3776	474/476
360		512,4508	541/514
361		550,4752	550/552
362		513,4581	513/515

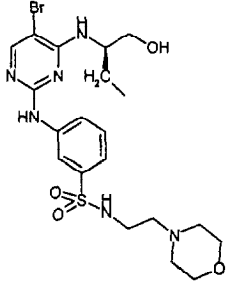
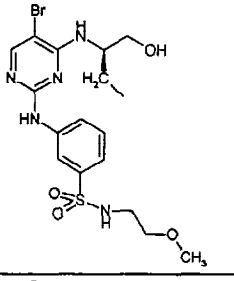
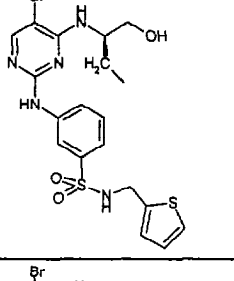
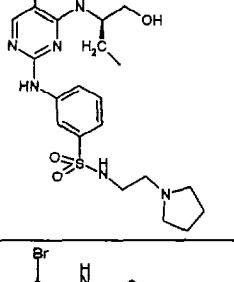
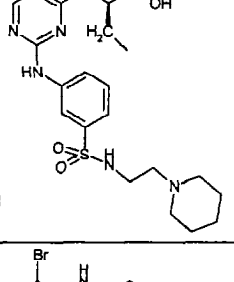
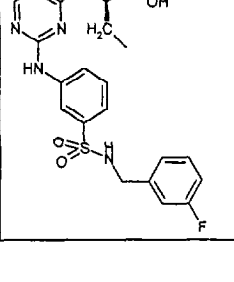
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
363		527,4849	527/529
364		524,4127	524/526
365		527,4849	527/529
366		507,4107	507/509
367		524,4127	524/526
368		507,4107	507/509

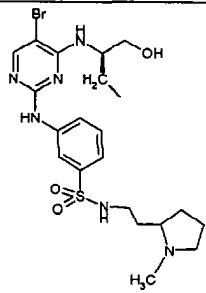
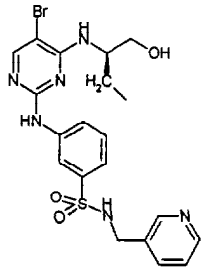
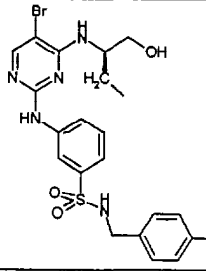
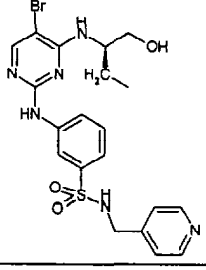
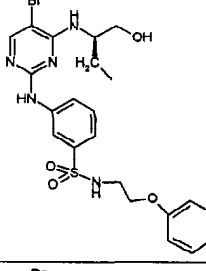
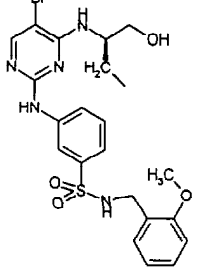
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
369		536,4484	536/538
370		536,4484	536/538
371		599,5283	599/601
372		520,4494	520/522
373		512,47	512/514
374		548,503	548/550

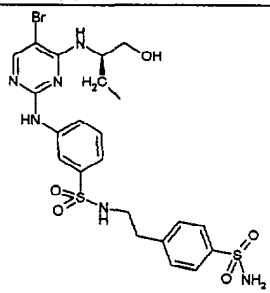
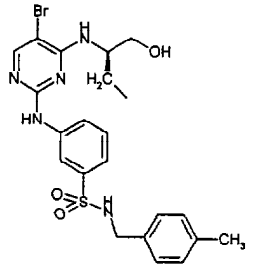
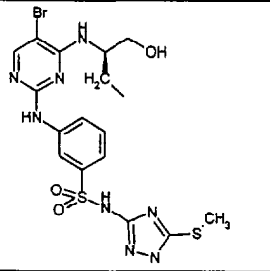
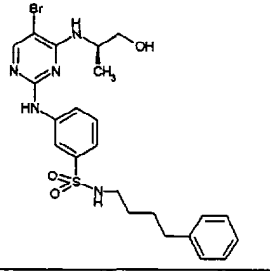
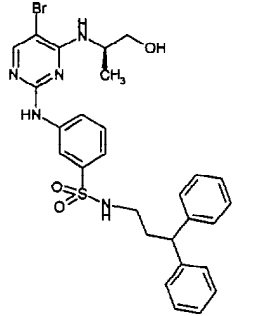
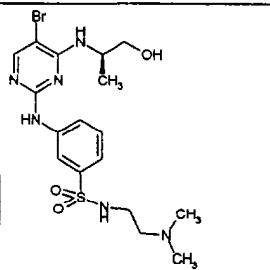
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
375		610,5738	610/612
376		524,4414	524/526
377		574,4197	574/576
378		514,4858	514/516
379		528,5126	528/530
380		542,5394	542/544

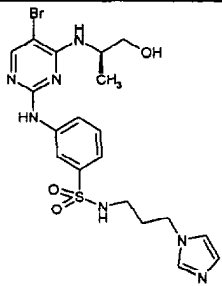
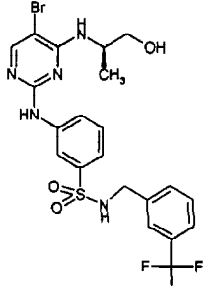
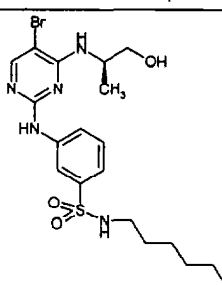
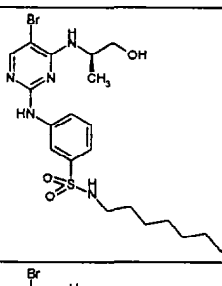
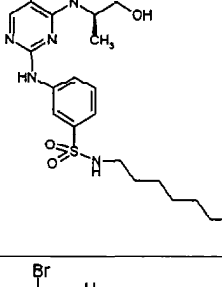
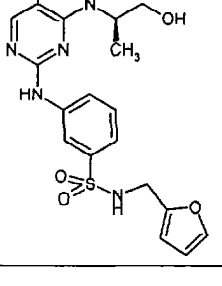
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
381		496,3838	496/498
382		574,4197	574/576
383		534,4762	534/536
384		541,4681	541/543
385		486,4322	486/488
386		500,459	500/502

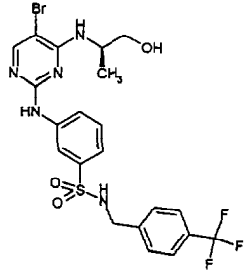
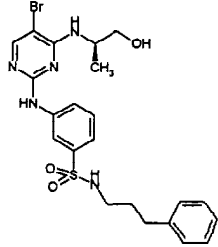
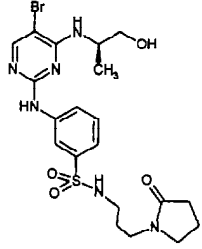
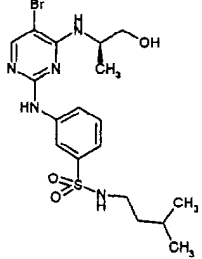
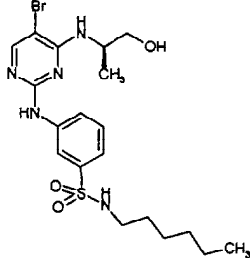
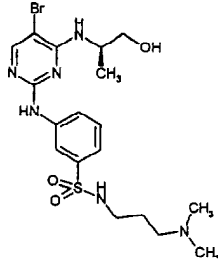
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
387		501,4471	501/503
388		543,5275	543/545
389		537,4801	537/539
390		520,4494	520/522
391		554,8945	554/556
392		510,4106	510/512

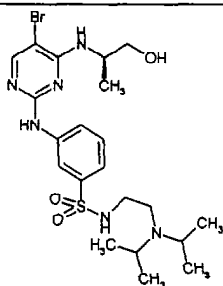
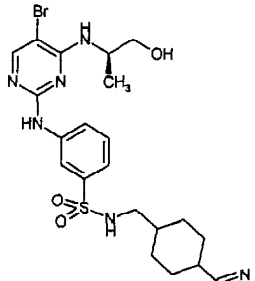
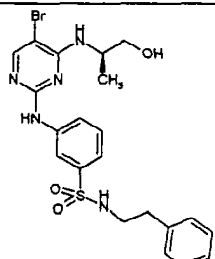
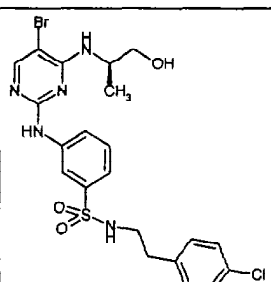
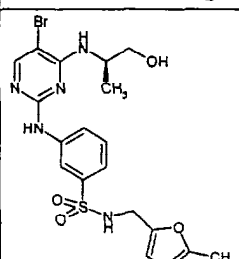
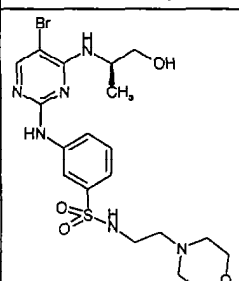
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
393		529,4571	529/531
394		474,3776	474/476
395		512,4508	512/514
396		513,4581	513/515
397		527,4849	527/529
398		524,4127	524/526

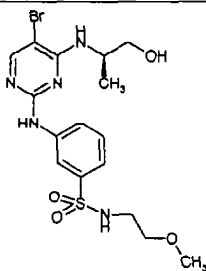
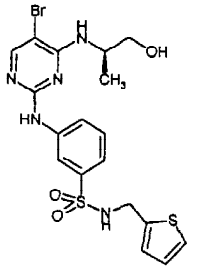
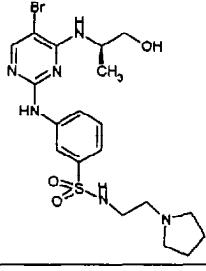
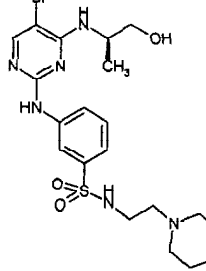
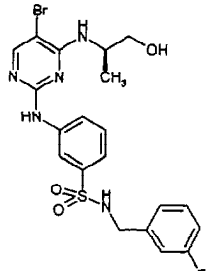
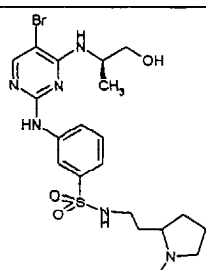
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
399		527,4849	527/529
400		507,4107	507/509
401		524,4127	524/526
402		507,4107	507/509
403		536,4484	526/538
404		536,4484	536/538

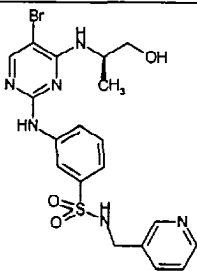
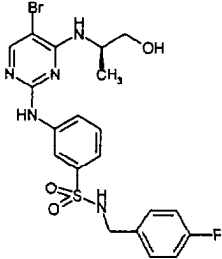
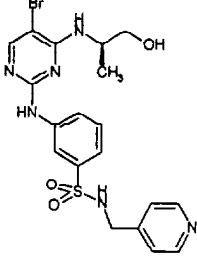
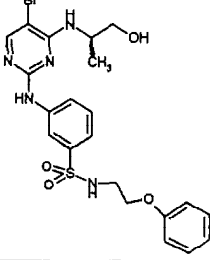
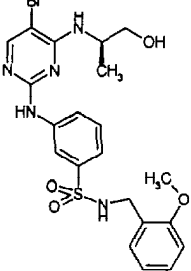
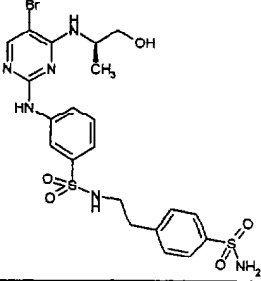
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
405		599,5283	599/601
406		520,4494	520/522
407		529,4419	529/531
408		534,4762	534/536
409		596,547	596/598
410		473,3935	473/475

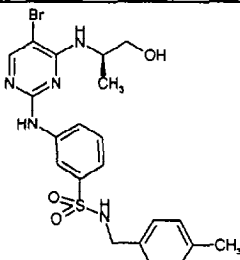
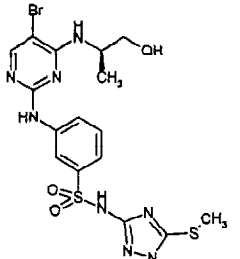
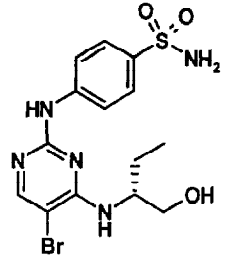
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
411		510,4146	510/512
412		560,3929	560/562
413		500,459	500/502
414		514,4858	514/516
415		528,5126	528/530
416		482,357	482/484

Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
417		560,3929	560/562
418		520,4494	520/522
419		527,4413	527/529
420		472,4054	472/474
421		486,4322	486/488
422		487,4203	487/489

Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
423		529,5007	529/531
424		523,4532	523/525
425		506,4226	506/508
426		540,8677	540/542
427		496,3838	496/498
428		515,4303	515/517

Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
429		460,3508	460/462
430		498,424	498/500
431		499,4313	499/501
432		513,4581	513/515
433		510,3859	510/512
434		513,4581	513/515

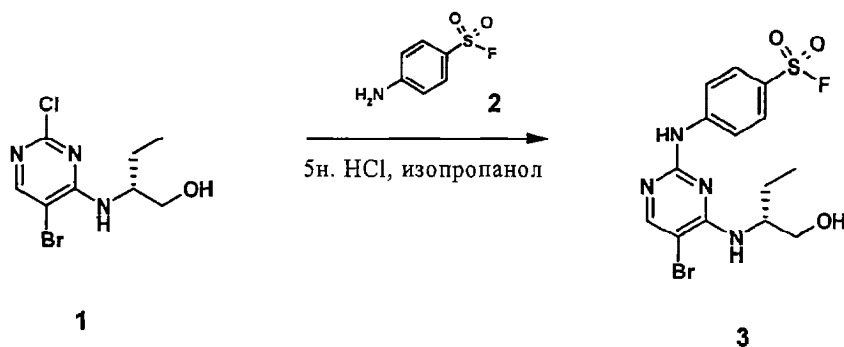
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
435		493,3839	493/495
436		510,3859	510/512
437		493,3839	493/495
438		522,4216	522/524
439		522,4216	522/524
440		585,5015	585/587

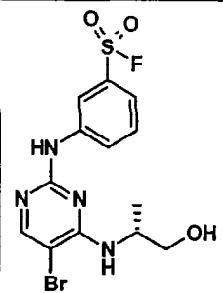
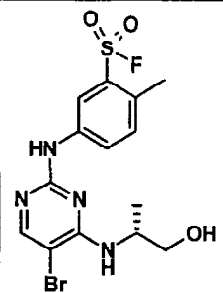
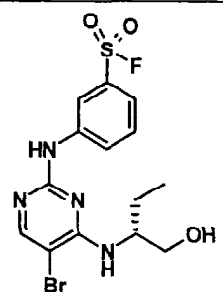
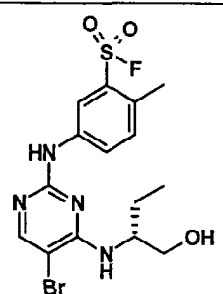
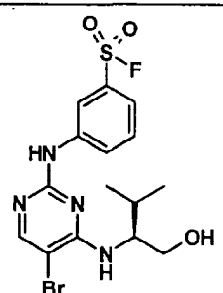
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
441		506,4226	506/508
442		515,4151	515/517
443*		416,30	416/418

Помеченное звездочкой (*) соединение получают по описанному для сульфонамидов методу.

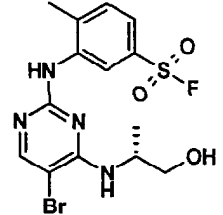
Получение пиримидинсульфонилфторидов общей формулы I

Фторангидриды пиримидинсульфоновых кислот получают аналогично методу получения амидов сульфоновых кислот.

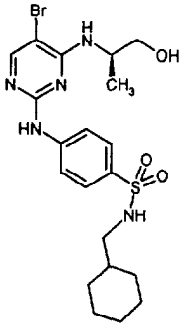
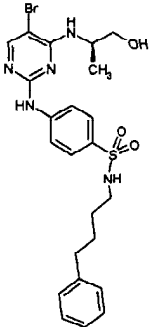
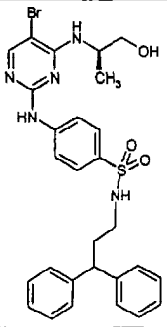
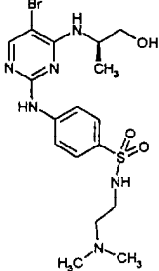


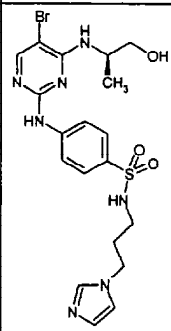
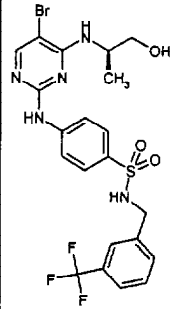
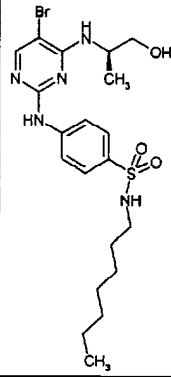
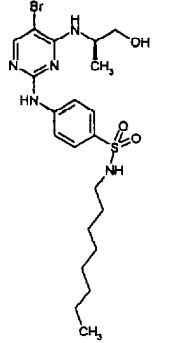
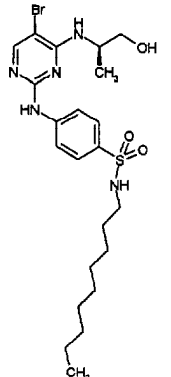
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	Температура плавления [°C] и MC(ESI)
444		405,25	217-220 405/407
445		419,27	196-202 419/421
446		419,27	165-196 419/421
447		433,30	198-204 433/435
448		433,30	144-149 433/435

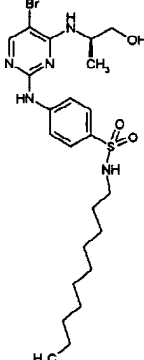
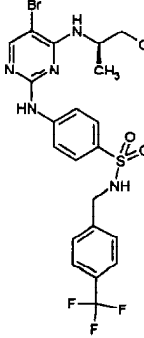
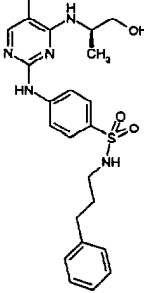
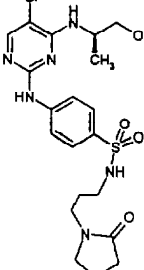
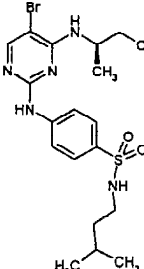
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	Температура плавления [°C] и МС(ESI)
449		447,33	219-222 447/449
450		405,25	170-173 405/407
451		419,27	226-228 419/421
452		433,30	433/435
453		447,33	447/449
454		433,30	433/435

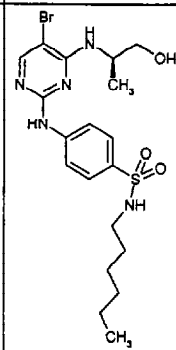
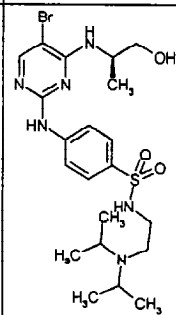
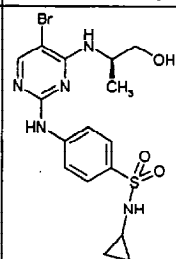
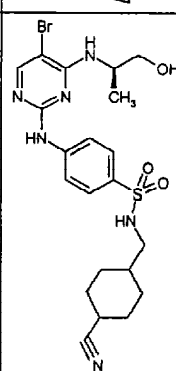
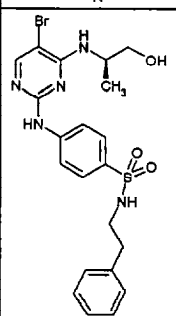
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	Температура плавления [°C] и MC(ESI)
455		419,27	419/421

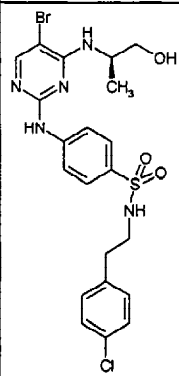
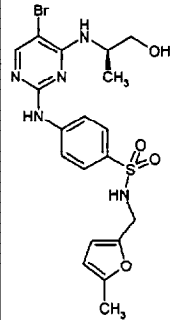
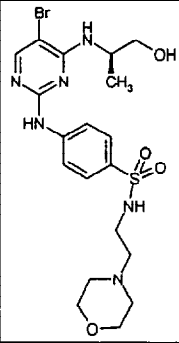
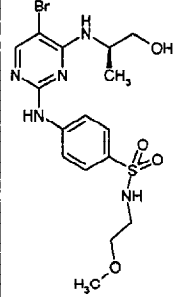
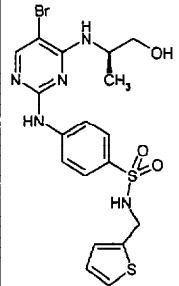
Аналогично описанным выше примерам получают также следующие *пара*-соединения:

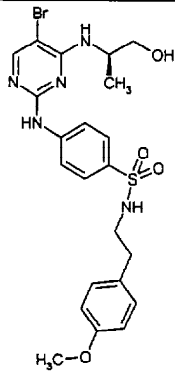
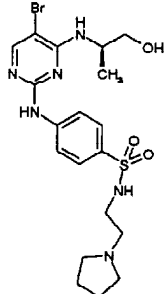
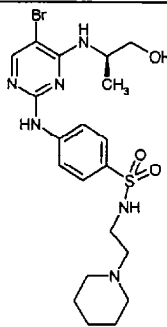
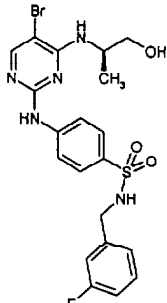
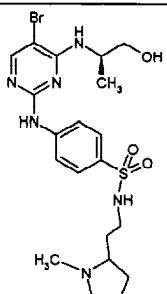
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	MC(ESI)
456		498,4432	498/500
457		534,4762	534/536
458		596,547	596/598
459		473,3935	473/475

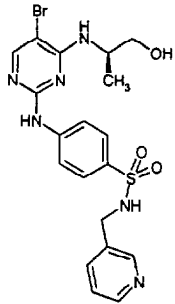
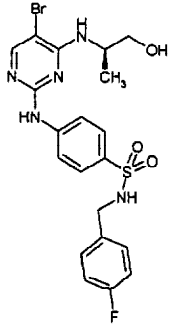
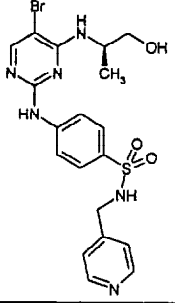
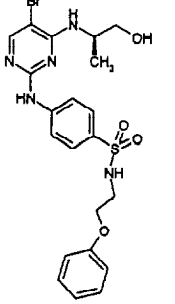
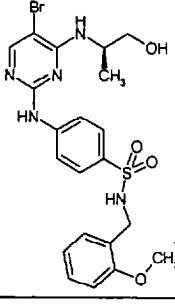
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
460		510,4146	510/512
461		560,3929	560/562
462		500,459	500/502
463		514,4858	514/516
464		528,5126	528/530

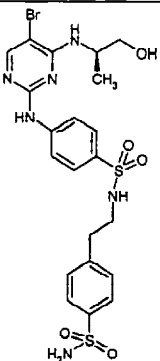
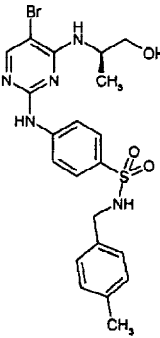
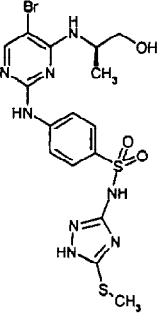
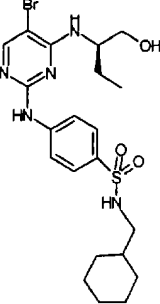
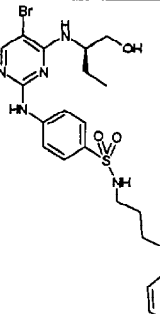
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
465		542,5394	542/544
466		560,3929	560/562
467		520,4494	520/522
468		527,4413	527/529
469		472,4054	472/474

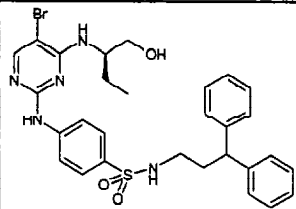
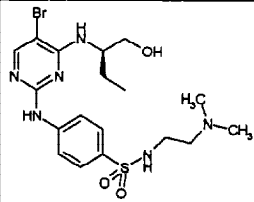
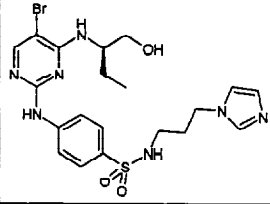
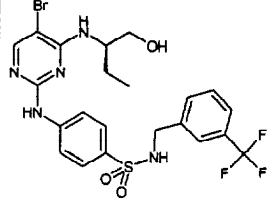
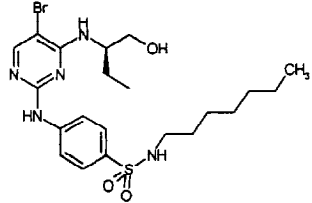
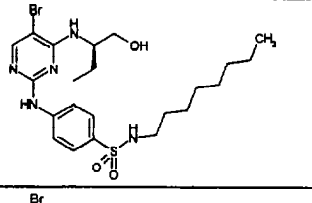
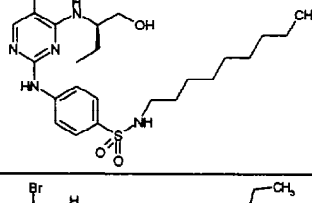
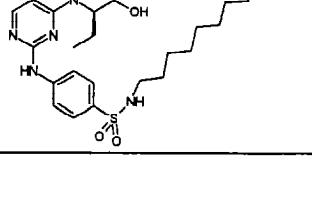
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
470		486,4322	486/488
471		529,5007	529/531
472		442,336	442/444
473		523,4532	523/525
474		506,4226	506/508

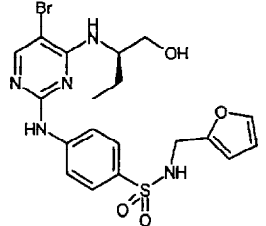
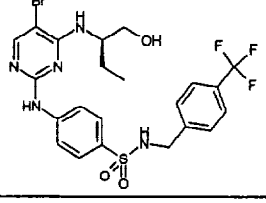
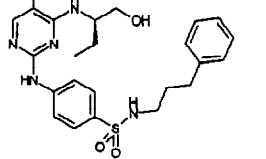
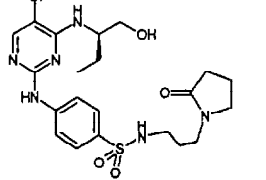
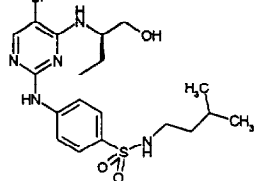
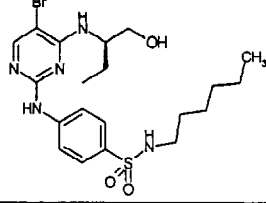
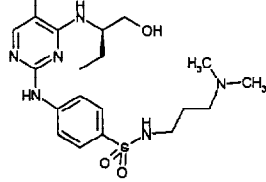
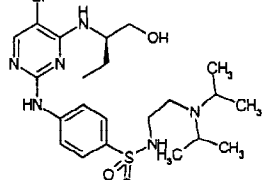
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
475		540,8677	540/542
476		496,3838	496/498
477		515,4303	515/517
478		460,3508	460/462
479		498,424	498/500

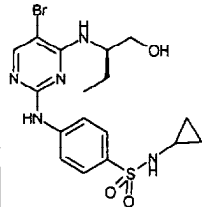
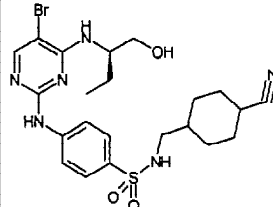
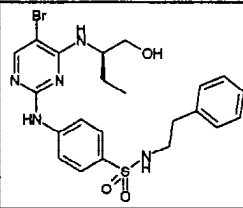
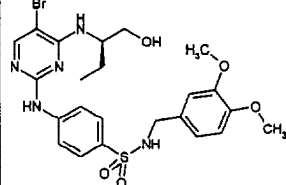
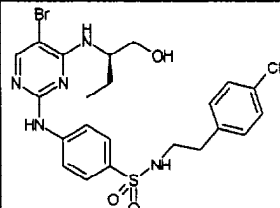
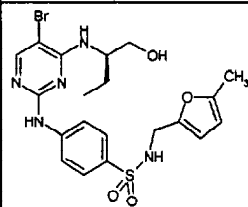
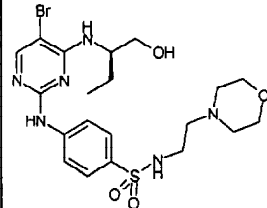
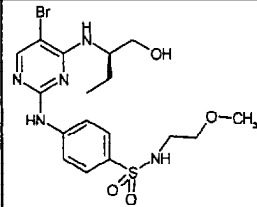
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
480		536,4484	536/538
481		499,4313	499/501
482		513,4581	513/515
483		510,3859	510/512
484		513,4581	513/515

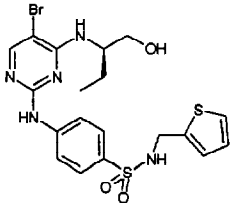
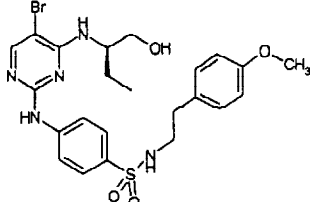
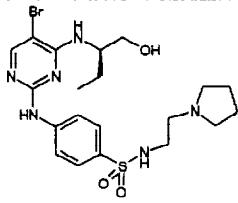
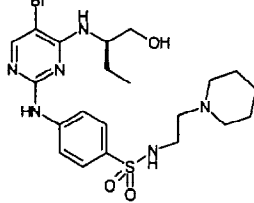
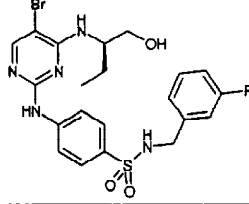
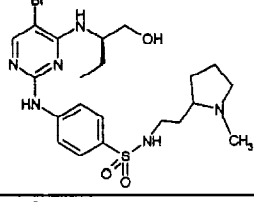
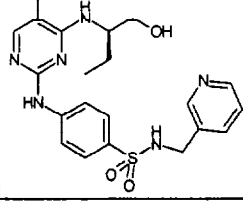
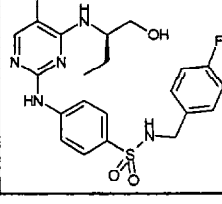
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
485		493,3839	493/495
486		510,3859	510/512
487		493,3839	493/495
488		522,4216	522/524
489		522,4216	522/524

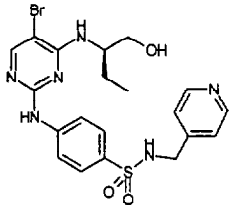
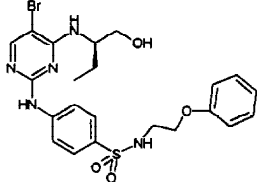
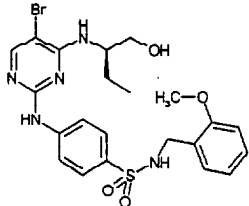
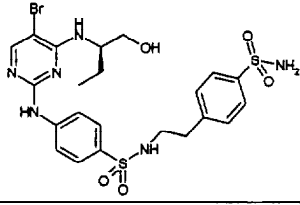
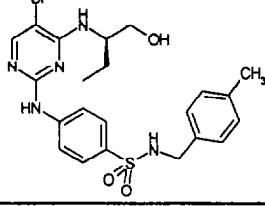
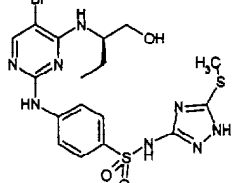
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
490		585,5015	585/587
491		506,4226	506/508
492		515,4151	515/517
493		512,47	
494		548,503	

Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
495		610,5738	
496		487,4203	
497		524,4414	
498		574,4197	
499		514,4858	
500		528,5126	
501		542,5394	
502		556,5662	

Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
503		496,3838	
504		574,4197	
505		534,4762	
506		541,4681	
507		486,4322	
508		500,459	
509		501,4471	
510		543,5275	

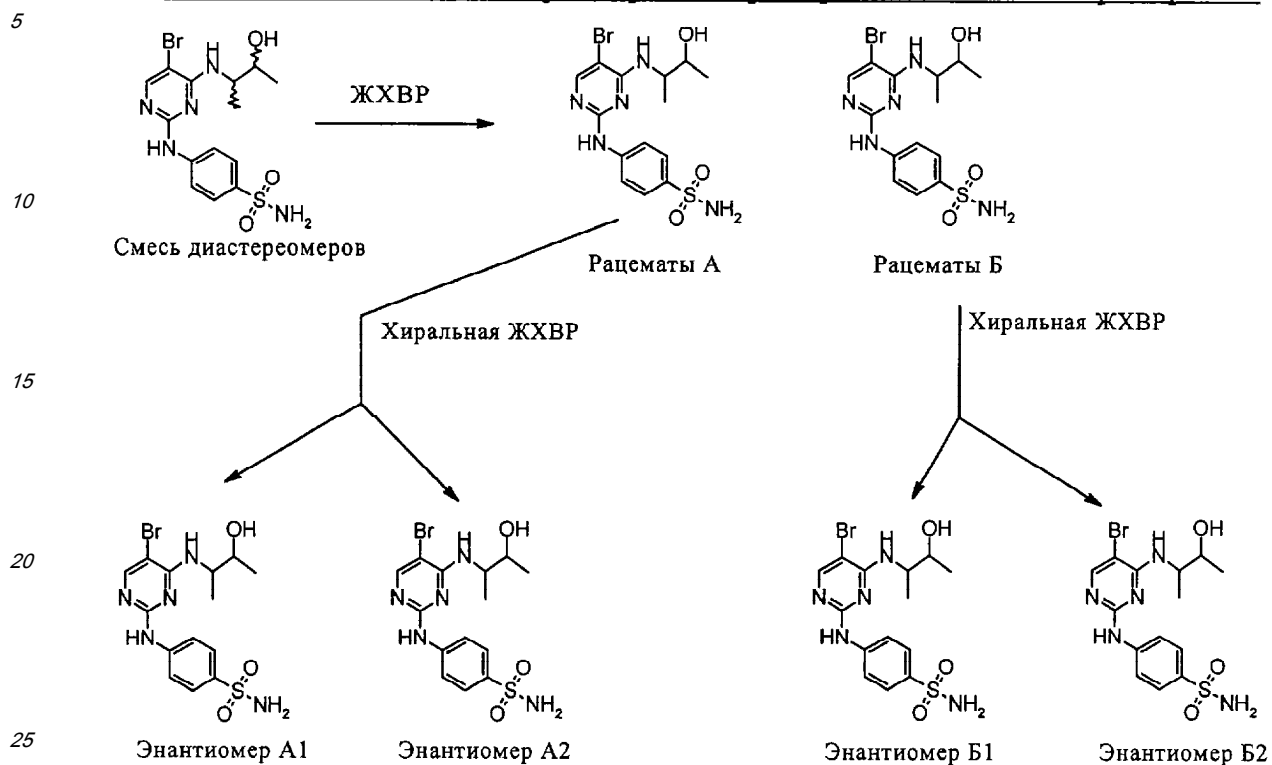
Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
511		456,3628	
512		537,4801	
513		520,4494	
514		566,4742	
515		554,8945	
516		510,4106	
517		529,4571	
518		474,3776	

Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
519		512,4508	
520		550,4752	
521		513,4581	
522		527,4849	
523		524,4127	
524		527,4849	
525		507,4107	
526		524,4127	

Пример №	Соединение	Молекулярная масса	МС(ESI)
527		507,4107	
528		536,4484	
529		536,4484	
530		599,5283	
531		520,4494	
532		529,4419	

Разделение смесей диастереомеров предлагаемых в изобретении соединений

Разделение смесей диастереомеров на примере соединения из примера 274



Смесь диастереомеров разделяют на оба соответствующих рацемата (А и Б) с помощью ЖХВР.

Условия:

колонка: Kromasil C18 (5 мкм), 150×4,6 мм

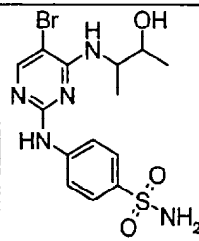
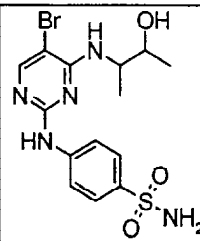
элюент: 25%-ный ацетонитрил в воде с 1 мл NH₃ на л

35 скорость потока: 1,0 мл/мин

обнаружение: PDA при 300 нм

время удерживания: рацематы А: 11,6 мин

40 рацематы Б: 12,4 мин

5 10 15 20 25	 Рацематы Б	 Рацематы А
ЯМР	ДМСО-d ₆ : 9,68 (s, 1H) 8,12 (s, 1H) 7,87 (d, 2H) 7,70 (d, 2H) 7,14 (s, 2H) 6,15 (d, 1H) 5,01 (d, 1H) 4,10 (m, 1H) 3,80 (m, 1H) 1,22 (d, 3H) 1,1 (d, 3H)	ДМСО-d ₆ : 9,68 (s, 1H) 8,11 (s, 1H) 7,85 (d, 2H) 7,69 (d, 2H) 7,16 (s, 2H) 6,35 (d, 1H) 4,90 (d, 1H) 4,08 (m, 1H) 3,80 (m, 1H) 1,18 (d, 3H) 1,12 (d, 3H)

После этого рацематы А и Б в каждом случае разделяли с помощью хиральной ЖХВР.

Условия:

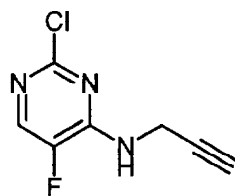
колонка:	Chiralpak AD (10 мкм), 250×4,6 мм
элюент:	гексан/этанол в соотношении 80:20
скорость потока:	1,0 мл/мин
обнаружение:	PDA при 300 нм
время удерживания:	энантиомер А1: 16,6 мин энантиомер А2: 19,6 мин энантиомер Б1: 16,0 мин энантиомер Б2: 17,8 мин

Получение промежуточных соединений, предпочтительно используемых для синтеза предлагаемых в изобретении соединений общей формулы I

Пример 1.0

Получение N-(2-хлор-5-фтор-4-пиримидинил)-N-2-пропинамина

11,1 г (66 ммоль) 2,4-дихлор-5-фторпиримидина растворяют в 60 мл ацетонитрила и добавляют 10,2 мл (73 ммоль) триэтиламина и 6,0 мл (86 ммоль) пропинамина. Далее реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем сливают в воду. После этого смесь экстрагируют этилацетатом, объединенные органические фазы сушат над $MgSO_2$ и растворитель выпаривают под вакуумом. После перекристаллизации оставшегося материала смесью диизопропиловый эфир/гексан выход продукта составляет 10,6 г (87% от теории).



5-H 8,18 (3,3 Гц, 1H) Растворитель: ДМСО

4CH 4,14 (dd, 2H)

3,20 (t, 1H)

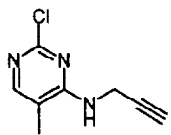
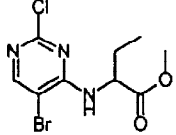
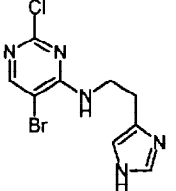
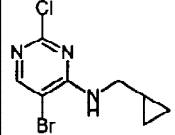
NH 8,65 (tb, 1H)

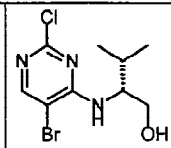
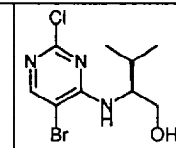
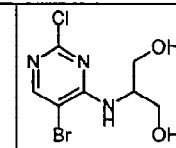
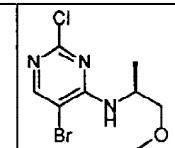
Выход: 87%

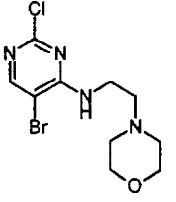
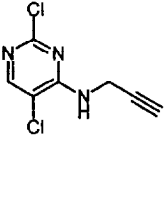
Температура плавления: 96°C

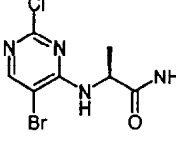
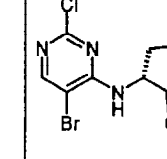
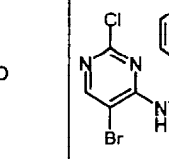
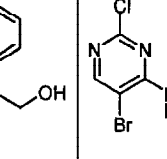
Представленные ниже 4-(диаминоциклогексильные) производные синтезируют путем восстановительного аминирования описанных кето-производных с использованием триацетоксиборогидрида (Abdel-Magid, Carson, Harris, Maryanoff, Sha, J. Org. Chem., 61, 1996, с. 3849). Кето-производное в свою очередь получают из соответствующего спирта его окислением ТПАП (Griffith, Ley, Aldrichimica Acta, 23, 1990, с. 13).

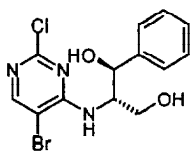
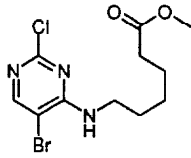
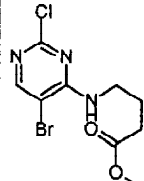
По аналогичной методике получают также следующие промежуточные соединения.

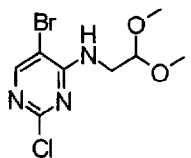
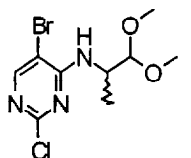
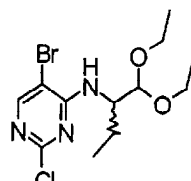
				
Пример №	1.1	1.2	1.3	1.4
Растворитель	CDCl ₃	ДМСО	ДМСО	ДМСО
5-Н	7,87 (s, 1H)	8,34 (s, 1H)	8,24 (s, 1H)	8,23 (s, 1H)
4СН	4,32 (dd, 2H) 2,30 (t, 1H)	4,48 (q, 1H) 1,93 (dq, 2H) 0,92 (t, 3H)	3,59 (td, 2H) 2,78 (t, 2H) 7,57 (s, 1H)	3,21 (t, 2H) 1,10 (mc, 1H) 0,42 (mc, 2H)
5СН	2,03 (s, 3H)	3,66 (s, 3H)	6,85 (s, 1H) 7,90 (tb, 1H)	0,37 (mc, 2H) 7,84 (t, 1H)
NH	4,91 (sb, 1H)	7,69 (d, 1H)	11,92 (sb, 1H)	
Выход	80%	42%	33%	74%
t _{пл}	121-121,5°C	73°C	90°C	98°C

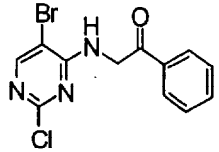
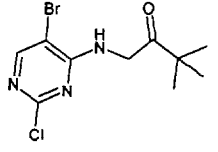
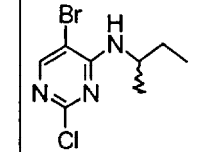
				
Пример №	1.5	1.6	1.7	1.8
Растворитель	ДМСО	ДМСО	ДМСО	ДМСО
6-Н	8,26 (s, 1H)	8,26 (s, 1H)	8,27 (s, 1H)	8,37 (s, 1H)
4СН	3,59 (mc, 2H) 3,90 (mc, 1H) 1,98 (mc, 1H) 0,94 (d, 3H) 0,86 (d, 3H)	3,58 (mc, 2H) 3,97 (mc, 1H) 1,96 (mc, 1H) 0,92 (d, 3H) 0,84 (d, 3H)	3,58 (sb, 4H) 4,14 (mc, 1H)	4,40 (m, 1H) 3,49 (dd, 1H) 3,33 (dd, 1H) 3,26 (s, 3H) 1,15 (d, 3H)
ОН	4,67 (mb, 1H)	4,74 (t, 1H)	4,78 (sb, 2H)	
NH	6,75 (sb, 1H)	6,87 (d, 1H)	6,73 (sb, 1H)	7,29 (d, 1H)
Выход	82%	91%	41%	74%
t _{пл}	113-114°C	121-122°C	155-156°C	масло

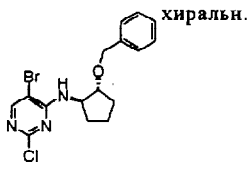
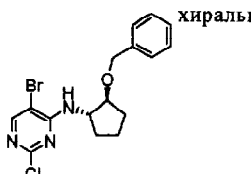
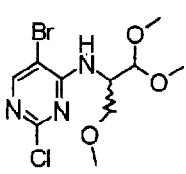
		
Пример №	1.9	1.10
Растворитель	ДМСО	ДМСО
6-Н	8,24 (s, 1H)	8,36 (s, 1H)
4СН	3,49 (q, 2H) 2,50 (t, 2H) 2,42 (t, 4H) 3,56 (t, 4H)	4,14 (d, 2H) 3,18 (t, 1H)
ОН		
NH	7,57 (sb, 1H)	8,40 (s, 1H)
Выход	31%	73
t _{пл}	118-119°C	103-104°C

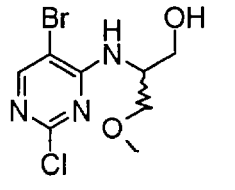
				
Пример №	1.11	1.12	1.13	1.14
Растворитель	ДМСО	ДМСО	ДМСО	ДМСО
6-Н	8,30 (s, 1H) 4,46 (dq, 1H) 1,38 (d, 3H)	8,32 (s, 1H) 5,04 (q, 1H) 2,39 (m, 2H)	8,29 (s, 1H) 3,7-3,9 (2H) 5,19 (m, 1H) 7,2-7,4 (5H)	8,24 (s, 1H) 4,25 (m, 1H) 3,48 (m, 2H)
NH	7,60 (sb, 1H)	4,31 (q, 1H)	7,72 (d, 1H) 5,09 (t, 1H)	1,86 (m, 2H)
ОН	7,29 (sb, 1H) 7,21 (d, 1H)	4,40 (t, 1H) 8,13 (d, 1H)		2,43 (m, 2H) 2,03(s, 3H) 7,13 (d, 1H) 4,88 (t, 1H)
Выход	87%	63%	99%	78%
t _{пл}	234°C, разлож.	210°C, разлож.	152-153°C	130°C

			
Пример №	1.15	1.16	1.17
растворитель	ДМСО	ДМСО	ДМСО
6-Н	8,20 (s, 1H) 3,55 (m, 2H) 4,22 (m, 1H) 5,03 (m, 2H) 7,1-7,4 (5H)	8,21 (s, 1H) 3,33 (q, 2H) 1,53 (m, 4H) 1,28 (m, 2H) 2,29 (t, 2H)	8,22 (s, 1H) 3,39 (q, 2H) 2,26 (t, 2H) 1,79 (q, 2H)
NH	6,53 (d, 1H) 5,93 (d, 1H)	7,74 (t, 1H)	7,78 (t, 1H) 12,11 (sb, 1H)
Выход	93%	99%	11%
t _{пл}	масло	масло	масло

			
Пример №	1.18	1.19	1.20
Выход	86%	64%	87%
Масса	ESI: MH ⁺ 297(2%) 266 (22%) 234 (30%)	ESI: MH ⁺ 311 (2%) 248 (20%) 236 (18%)	CI: M ⁺ 354 (100%) 352 (72%) 308 (54%)

			
Пример №	1.21	1.22	1.23
Выход	26%	~20%	89%
Масса	EI: M ⁺ 327 (10%) 222 (36%) 105 (100%)	ЯМР, CDCl ₃ : 8,16 (s, 1H) 6,55 (s, 1H) 4,43 (d, 2H) 1,29 (s, 9H)	EI: M ⁺ 265 (15%) 236 (100%) 209 (18%)

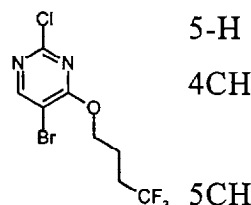
	 хиральн.	 хиральн.	
Пример №	1.24	1.25	1.26
Выход	75%	70%	83%
Масса	CI: M ⁺ 384 (100%) 212 (21%) 91 (7%)	CI: M ⁺ 384 (100%) 212 (21%) 91 (7%)	ESI: 319 (3%) 278 (100%) 220 (68%)

	
Пример №	1.27
Выход	98%
Масса	ESI: MH ⁺ 296 (90%) 298 (100%) 210 (12%)

Пример 2.0Получение 5-бром-2-хлор-4-(4,4,4-трифторбutoкси)пиримидина

3,19 г (14 ммоль) 5-бром-2,4-дихлорпиримидина смешивают с 8,06 г (63 ммоль) 4,4,4-трифторбутанола и к полученной смеси медленно добавляют 0,74 мл (8,4 ммоль) трифторметансульфоновой кислоты. Далее реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем сливают в воду. После этого смесь экстрагируют этилацетатом, объединенные органические фазы сушат над $MgSO_2$ и под вакуумом выпаривают растворитель. Полученный таким путем продукт всегда в качестве примеси содержит в

варьирующихся количествах 2,4-бисалкоксипиримидин. Поэтому полученный материал очищают градиентной хроматографией на силикагеле в качестве носителя (элюент: гексан и гексан/этилацетат в соотношении 9:1). Таким путем получают целевое соединение с выходом 1,70 г (38%), а также 1,93 г (34%) 5-бром-2,4-бис(4,4,4-трифторбutoкси)пиримидина (исходное соединение).



5-Н 8,74 (s, 1H) Хроматография: Г до Г/ЭА 9:1

4CH 4,48 (t, 2H) Выход: 38%

2,00 (mc, 2H)

2,44 (mc, 2H)

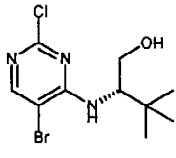
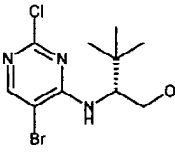
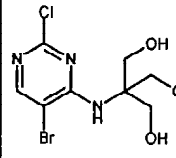
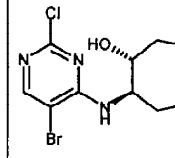
5CH

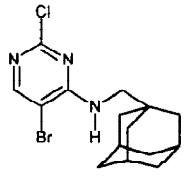
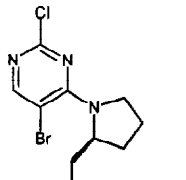
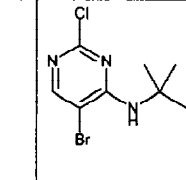
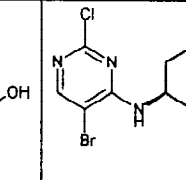
Температура плавления: 66,5-67,5°C

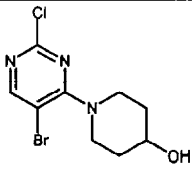
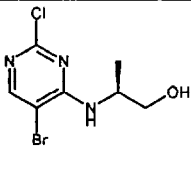
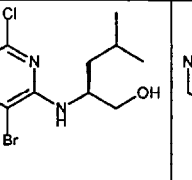
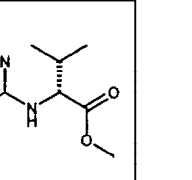
По аналогичной методике получают также следующие соединения:

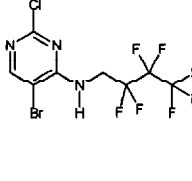
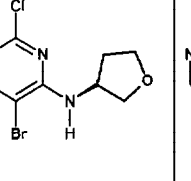
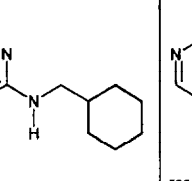
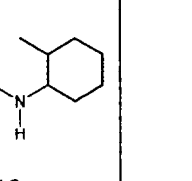
Пример №	2.1	2.2
	$CDCl_3$	ДМСО
5-Н	8,49 (s, 1H)	8,75 (s, 1H)
4CH	5,10 (d, 2H)	4,05 (mc, 2H) 3,79 (mc, 2H) 3,60 (mc, 2H)
5CH	2,59 (t, 1H)	3,48 (mc, 2H) 3,40 (t, 2H) 1,07 (t, 3H)
Хроматогр.	Г до Г/ЭА 4:1	ДХМ до ДХМ/МеОН 95:5
Выход	78%	11%
$t_{пл}$	55°C	масло

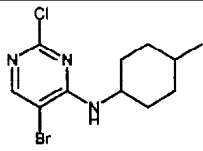
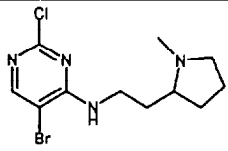
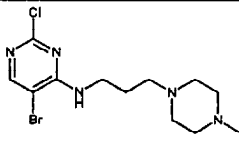
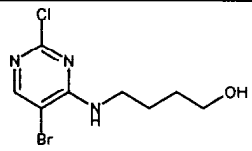
Аналогично примерам 1 и 2 синтезируют также следующие промежуточные соединения:

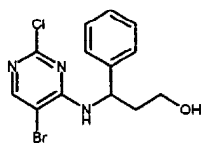
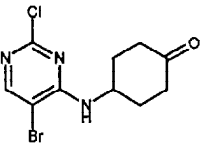
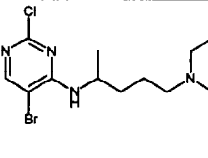
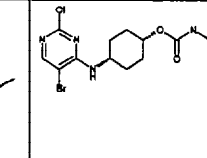
				
Пример №	1-2.1	1-2.2	1-2.3	1-2.4
Растворитель	ДМСО	ДМСО	ДМСО	ДМСО
	8,26 (s, 1H) 6,65 (d, 1H) 4,70 (t, 1H) 4,10 (dt, 1H) 3,65 (at, 2H) 0,90 (s, 9H)	8,26 (s, 1H) 6,65 (d, 1H) 4,70 (t, 1H) 4,10 (dt, 1H) 3,65 (at, 2H) 0,90 (s, 9H)	8,29 (s, 1H) 6,32 (s, 1H) 4,89 (t, 3H) 3,74 (d, 6H)	8,28 (s, 1H) 7,09 (d, 1H) 5,05 (d, 1H) 3,95 (m, 1H) 3,60 (m, 5H) 1,30 (s, 3H) 1,28 (s, 3H)
Выход	49%	70%	16%	92%
Масса	309 (EI)	309 (EI)	314 (EI)	354 (EI)

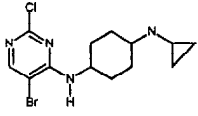
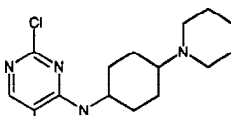
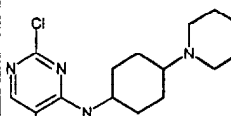
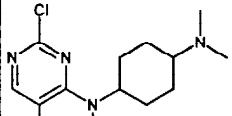
				
Пример №	1-2.5	1-2.6	1-2.7	1-2.8
Растворитель	ДМСО	ДМСО	ДМСО	ДМСО
	8,15 (s, 1H) 7,25 (t, 1H) 3,16 (s, 2H) 1,90 (s, 3H) 1,61 (q, 6H) 1,41 (s, 6H)	8,22 (s, 1H) 4,82 (t, 1H) 4,49 (шир., 1H) 3,85 (m, 1H) 3,76 (m, 1H) 3,54 (m, 1H) 3,40 (m, 1H) 1,93 (m, 3H) 1,80 (m, 1H)	8,28 (s, 1H) 6,29 (s, 1H) 5,31 (t, 1H) 3,39 (d, 2H) 1,39 (s, 6H)	8,22 (s, 1H) 7,23 (d, 1H) 4,60 (d, 1H) 3,85 (m, 1H) 3,35 (m, 1H) 1,80 (m, 4H) 1,53 (m, 2H) 1,20 (m, 2H)
Выход	70%	75%	46%	24%
Масса	357 (EI)	293 (EI)	281 (EI)	305 (EI)

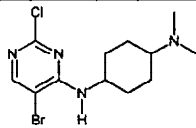
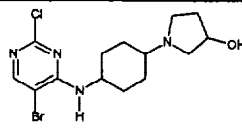
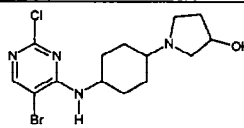
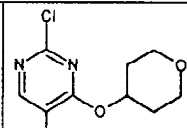
				
Пример №	1-2.9	1-2.10	1-2.11	1-2.12
Растворитель	ДМСО	ДМСО	ДМСО	ДМСО
	8,38 (s, 1H) 4,81 (шир., 1H) 3,96 (m, 2H) 3,72 (m, 1H) 3,30 (m, 2H) 1,81 (m, 2H) 1,48 (m, 2H)	8,22 (s, 1H) 7,05 (d, 1H) 4,82 (t, 1H) 4,18 (m, 1H) 3,42 (m, 2H) 1,15 (d, 3H)	8,21 (s, 1H) 7,06 (d, 1H) 4,81 (t, 1H) 4,22 (m, 1H) 3,47 (m, 2H) 1,51 (m, 2H) 1,37 (m, 1H) 0,88 (m, 6H)	8,31 (s, 1H) 7,32 (d, 1H) 4,35 (s, 1H) 3,68 (s, 3H) 2,32 (m, 1H) 0,90 (dd, 6H)
Выход	19%	71%	99%	77%
Масса	292 (EI)	266 (EI)	308 (EI)	322 (ES)

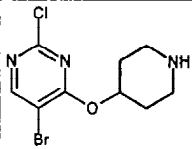
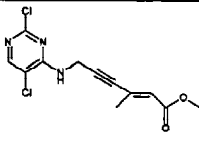
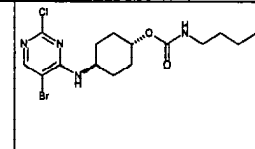
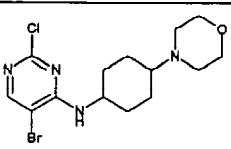
				 <i>транс</i>
Пример №	1-2.13	1-2.14	1-2.15	1-2.16
Растворитель	ДМСО	ДМСО	ДМСО	ДМСО
	8,41 (s, 1H) 8,11 (s, 1H) 4,28 (t, 2H)	8,25 (s, 1H) 4,53 (m, 1H) 3,88 (m, 2H) 3,70 (dd, 1H) 3,62 (dd, 1H) 2,16 (m, 1H) 2,02 (m, 1H) 7,56 (d, 1H)	8,19 (s, 1H) 7,65 (t, 1H) 3,18 (t, 2H) 1,62 (m, 6H) 1,16 (m, 3H) 0,90 (m, 2H)	8,19 (s, 1H) 7,30 (d, 1H) 3,65 (m, 1H) 1,68 (m, 5H) 1,25 (m, 4H) 0,78 (d, 3H)
Выход	46%	72%	68%	31%
Масса	390 (FAB)	277 (EI)	303 (EI)	305 (EI)

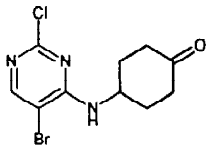
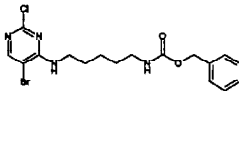
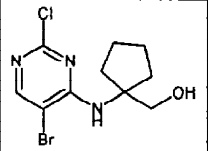
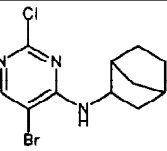
				
Пример №	1-2.17	1-2.18	1-2.19	1-2.20
Растворитель	ДМСО	ДМСО	ДМСО	ДМСО
	8,21 (s, 1H) 7,22 (d, 1H) 3,88 (m, 1H) 1,70 (m, 4H) 1,50 (m, 2H) 1,28 (m, 1H) 1,01 (m, 2H) 0,82 (d, 3H)	8,35 (t, 1H) 8,19 (s, 1H) 3,40 (m, 2H) 2,97 (p, 1H) 2,22 (m, 4H) 2,08 (dd, 1H) 1,70 (m, 6H)	8,21 (s, 1H) 7,81 (t, 1H) 3,41 (dd, 2H) 2,31 (m, 10H) 2,13 (s, 3H) 1,70 (p, 2H)	8,20 (s, 1H) 7,71 (t, 1H) 4,45 (шир., 1H) 3,40 (m, 4H) 1,60 (m, 2H) 1,44 (m, 2H)
Выход	22%	32%	28%	98%
Масса	303 (EI)	320 (EI)	349 (EI)	281 (EI)

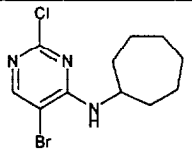
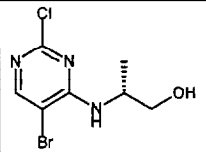
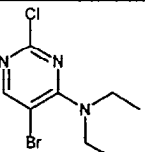
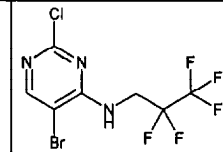
				
Пример №	1-2.21	1-2.22	1-2.23	1-2.24
Растворитель	ДМСО	ДМСО	ДМСО	ДМСО
	8,25 (s, 1H) 8,08 (d, 1H) 7,35 (m, 5H) 5,30 (m, 1H) 4,81 (t, 1H) 3,45 (m, 2H) 2,05 (m, 2H)	8,25 (s, 1H) 7,38 (d, 1H) 4,44 (m, 1H) 2,60 (m, 2H) 2,24 (m, 2H) 2,07 (m, 2H) 1,90 (m, 2H)	8,20 (s, 1H) 7,28 (d, 1H) 4,19 (m, 1H) 2,40 (m, 6H) 1,50 (m, 4H) 1,15 (d, 3H) 0,91 (t, 6H)	8,21 (s, 1H) 7,24 (d, 1H) 7,02 (t, 1H) 4,40 (m, 1H) 3,92 (m, 1H) 2,95 (q, 2H) 1,95 (m, 2H) 1,82 (m, 2H) 1,59 (m, 2H) 1,3 (m, 6H) 0,82 (t, 3H)
Выход	97%	58%	52%	70%
Масса	343 (EI)	304 (ES)	348 (EI)	

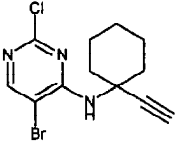
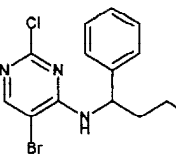
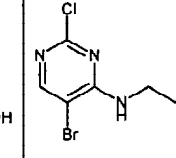
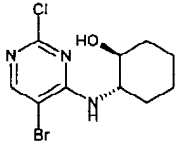
	 диастереомер 1/2	 диастереомер 1	 диастереомер 2	 диастереомер 1
Пример №	1-2.25	1-2.26	1-2.27	1-2.28
Растворитель	ДМСО	ДМСО	ДМСО	ДМСО
		8,22 (s, 1H) 7,21 (d, 1H) 3,82 (m, 1H) 2,45 (m, 4H) 2,22 (m, 1H) 1,78 (m, 8H) 1,45 (m, 6H)	8,25 (s, 1H) 6,87 (d, 1H) 4,02 (m, 1H) 2,45 (m, 4H) 2,22 (m, 1H) 1,78 (m, 8H) 1,45 (m, 6H)	8,22 (s, 1H) 7,28 (d, 1H) 3,85 (m, 1H) 2,19 (s, 6H) 2,15 (m, 1H) 1,82 (m, 4H) 1,50 (m, 2H) 1,25 (m, 2H)
Выход	не расщ.	26%	23%	51%
Масса	344 (EI)	374 (EI)	374 (EI)	334 (EI)

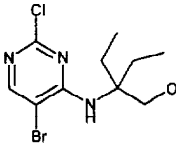
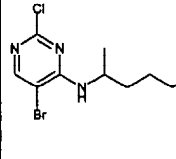
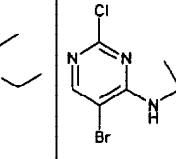
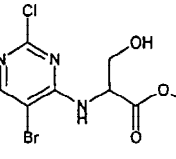
				
	диастереомеры 1+2 (ок.1:1)	диастереомеры 1+2 (ок.1:1)	диастереомеры 3+4 (ок.1:1)	
Пример №	1-2.29	1-2.30	1-2.31	1-2.32
Растворитель	ДМСО	ДМСО	ДМСО	ДМСО
	8,22 (s, 2H) 7,28 (d, 1H) 7,10 (d, 1H) 4,00 (m, 1H) 3,85 (m, 1H) 2,19 (s, 6H) 2,17 (s, 6H) 2,15 (m, 1H) 2,00 (m, 1H) 1,82 (m, 8H) 1,50 (m, 6H) 1,25 (m, 2H)	8,21 (s, 1H) 7,18 (d, 1H) 4,62 (s, 1H) 4,20 (m, 1H) 3,95 (m, 1H) 2,75 (dd, 1H) 2,50 (m, 2H) 2,31 (dd, 1H) 2,15 (s, 1H) 2,00 (m, 1H) 1,82 (m, 4H) 1,55 (m, 5H)	8,21 (s, 1H) 7,22 (d, 1H) 4,65 (s, 1H) 4,15 (m, 1H) 3,85 (m, 1H) 2,78 (m, 1H) 2,60 (m, 1H) 2,38 (dd, 1H) 1,95 (m, 3H) 1,80 (m, 2H) 1,52 (m, 3H) 1,20 (m, 2H)	8,71 (s, 1H) 5,32 (m, 1H) 3,82 (m, 2H) 3,55 (m, 2H) 2,00 (m, 2H) 1,70 (m, 2H)
Выход	13%	35%	21%	40%
Масса	334 (EI)	374 (EI)	374 (EI)	292 (EI)

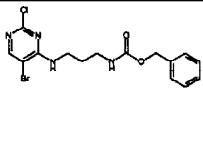
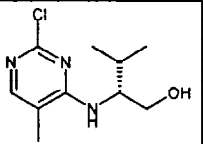
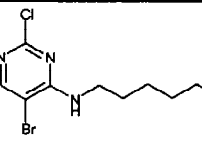
5					 диастереомеры 1+2 (ок.1:1)
10	Пример №	1-2.33	1-2.34	1-2.35	1-2.36
	Растворитель	ДМСО	CDCl ₃	ДМСО	CDCl ₃
15		8,50 (s, 1H) 4,10 (m, 2H) 3,72 (m, 1H) 3,30 (m, 2H) 1,75 (m, 2H) 1,35 (m, 2H)	8,08 (s, 1H) 6,04 (m, 1H) 5,71 (шир., 1H) 4,48 (d, 2H) 3,71 (s, 3H) 2,25 (s, 3H)	8,23 (s, 1H) 7,27 (d, 1H) 7,04 (t, 1H) 4,46 (m, 1H) 3,95 (m, 1H) 2,94 (m, 2H) 1,92 (m, 4H) 1,62 (m, 2H) 1,32 (m, 6H) 0,84 (t, 3H)	8,11 (s, 2H, 1+2) 5,55 (m, 1H, 1) 5,29 (m, 1H, 2) 4,25 (m, 1H, 1) 3,98 (m, 1H, 2) 3,72 (m, 8H, 1+2) 2,65 (m, 8H, 1+2) 1,70 (m, 18H, 1+2)
20	Выход	3%	30%	70%	66%
25	Масса	291 (EI)	300 (ES)	405 (ES)	375 (ES)

				
Пример №	1-2.37	1-2.38	1-2.39	1-2.40
Растворитель	CDCl ₃	CDCl ₃	DMCO	DMCO
	8,14 (s, 1H) 5,41 (m, 1H) 4,49 (m, 1H) 2,44 (m, 6H) 1,79 (m, 2H)	8,20 (s, 1H) 7,71 (m, 1H) 7,30 (m, 6H) 4,97 (s, 2H) 3,00 (m, 2H) 1,40 (m, 8H)	8,22 (s, 1H) 6,35 (s, 1H) 5,19 (t, 1H) 3,54 (d, 2H) 2,00 (m, 2H) 1,75 (m, 4H) 1,53 (m, 2H)	8,22 (s, 1H) 7,12 (d, 1H) 4,10 (m, 1H) 2,20 (m, 1H) 1,89 (m, 1H) 1,35 (m, 8H)
Выход	58%	77%	48%	60%
Масса	304 (ES)	427 (ES)	308 (EI)	301 (EI)

				
Пример №	1-2.41	1-2.42	1-2.43	1-2.44
Растворитель	DMCO	DMCO	DMCO	DMCO
	8,19 (s, 1H) 7,21 (d, 1H) 4,03 (m, 1H) 1,60 (m, 12H)	8,21 (s, 1H) 7,03 (d, 1H) 4,83 (t, 1H) 4,13 (m, 1H) 3,47 (m, 2H) 1,12 (d, 3H)	8,28 (s, 1H) 3,62 (q, 4H) 1,18 (t, 6H)	8,41 (s, 1H) 8,15 (t, 1H) 4,21 (td, 2H)
Выход	73%	61%	13%	21%
Масса	303 (EI)	267 (EI)	265 (EI)	339 (EI)

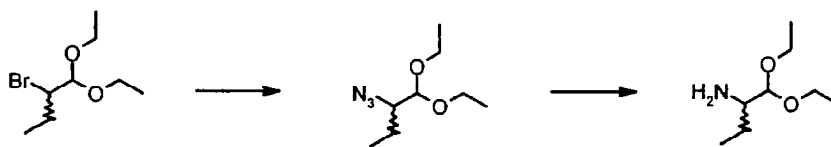
				
Пример №	1-2.45	1-2.46	1-2.47	1-2.48
Растворитель	ДМСО	ДМСО	ДМСО	ДМСО
	8,36 (s, 1H) 6,56 (s, 1H) 3,81 (s, 1H) 2,28 (m, 2H) 1,83 (m, 2H) 1,58 (m, 6H)	8,26 (s, 1H) 8,06 (d, 1H) 7,30 (m, 5H) 5,29 (m, 1H) 4,81 (t, 1H) 3,42 (m, 2H) 2,10 (m, 2H)	8,32 (t, 1H) 8,15 (s, 1H) 3,40 (m, 2H) 2,34 (m, 2H) 2,18 (s, 6H) 1,69 (m, 2H)	8,15 (s, 1H) 7,06 (d, 1H) 4,65 (шир., 1H) 3,79 (m, 1H) 3,52 (m, 1H) 1,86 (m, 2H) 1,61 (m, 2H) 1,25 (m, 4H)
Выход	84%	97%	22%	53%
Масса	314 (EI)	343 (EI)	294 (EI)	307 (EI)

				
Пример №	1-2.49	1-2.50	1-2.51	1-2.52
Растворитель	ДМСО	ДМСО	ДМСО	
	8,29 (s, 1H) 6,05 (s, 1H) 5,18 (m, 1H) 3,54 (s, 2H) 1,92 (m, 2H) 1,70 (m, 2H)	8,18 (s, 1H) 7,25 (d, 1H) 4,15 (m, 1H) 2,40 (m, 6H) 1,50 (m, 4H) 1,17 (d, 3H) 0,90 (dd, 6H)	8,29 (s, 1H) 6,18 (s, 1H) 5,15 (t, 1H) 3,70 (m, 1H) 3,49 (m, 1H) 2,60 (m, 1H) 0,92 (d, 3H) 0,83 (d, 3H)	8,38 (s, 1H) 7,28 (d, 1H) 5,28 (t, 1H) 4,65 (m, 1H) 3,86 (m, 2H) 3,65 (s, 3H)
Выход	16%	52%	27%	63%
Масса	308 (EI)	350 (EI)	308 (EI)	309 (EI)

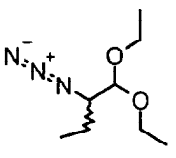
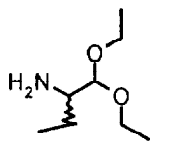
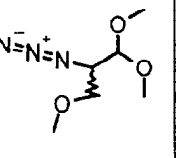
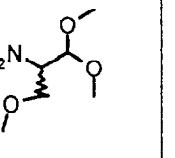
			
Пример №	1-2.53	1-2.54	1-2.55
Растворитель	ДМСО	ДМСО	ДМСО
	8,22 (s, 1H) 7,65 (t, 1H) 7,30 (m, 6H) 5,01 (s, 2H) 3,38 (m, 2H) 3,04 (m, 2H) 1,68 (m, 2H)	7,75 (s, 1H) 6,55 (d, 1H) 4,54 (m, 1H) 3,95 (m, 1H) 3,54 (m, 2H) 2,00 (s, 3H) 1,96 (m, 1H) 0,93 (d, 3H) 0,85 (d, 3H)	8,18 (s, 1H) 7,69 (t, 1H) 4,32 (шир., 1H) 3,35 (m, 4H) 1,40 (m, 6H)
Выход	77%	50%	43%
Масса	398 (EI)	229 (EI)	295 (EI)

Пример 3.0

Получение аминов

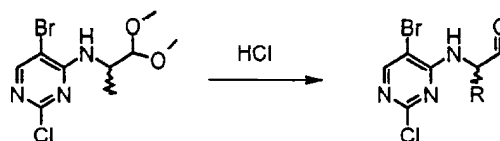


4,5 г (20 ммолей) 2-бромбутиральдегиддиэтилацетала (фирма Pfaltz-Bauer) и 5,2 г (80 ммолей) азиды натрия в течение 5 дней перемешивают в 15 мл ДМФ при 100°C. После этого реакционную смесь сливают в холодный разбавленный раствор гидрокарбоната натрия, трижды экстрагируют простым эфиром, органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют. Выход сырого продукта составляет 1,87 г (50% от теории). 936 мг этого сырого продукта затем растворяют в 50 мл метанола, смешивают с палладием на угле (10%-ным) и перемешивают в течение 12 ч в атмосфере H₂. После отфильтровывания катализатора и концентрирования получают 457 мг (57% от теории) целевого амина.

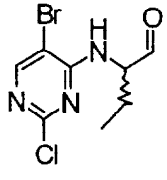
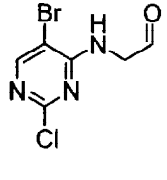
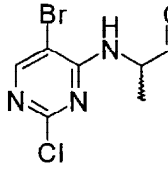
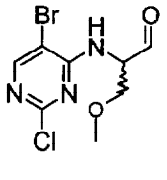
				
Пример №	3.0	3.1	3.2	3.3
Выход	50%	57%	50%	71%
ЯМР, CDCl ₃	4,38 (d, 1H) 3,72 (m, 2H) 3,6 (m, 2H) 3,25 (m, 1H) 1,7 (m, 1H) 1,46 (m, 1H) 1,25 (trtr, 6H) 1,0 (tr, 3H)	4,19 (d, 1H) 3,68 (m, 2H) 3,52 (m, 2H) 2,7 (m, 1H) 1,60 (m, 1H) 1,25 (m, 1H) 1,2 (trtr, 6H) 0,95 (tr, 3H)	4,38 (d, 1H) 3,58 (m, 2H) 3,5 (m, 1H) 3,49 (s, 3H) 3,43 (s, 3H) 3,39 (s, 3H)	4,25 (d, 1H) 3,5 (m, 1H) 3,42 (s, 3H) 3,41 (s, 3H) 3,40 (m, 1H) 3,08 (m, 1H)

Пример 4.0

Получение свободных альдегидов

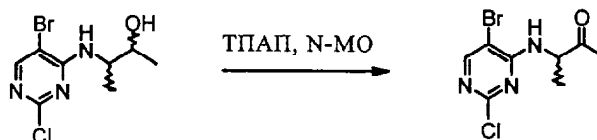


148 мг (0,5 ммоль) промежуточного соединения из примера 1.18 растворяют в 1 мл ледяной уксусной кислоты. После этого при комнатной температуре добавляют 0,5 мл 1н. соляной кислоты и перемешивают в течение 12 ч. Для переработки реакционную смесь сливают в смесь воды со льдом и осторожно нейтрализуют порошковым гидрокарбонатом натрия. Затем трижды экстрагируют этилацетатом, органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют. Таким путем получают 104 мг (83% от теории) сырого продукта, представляющего собой альдегид (соединение из примера 4.0). Этот сырой продукт можно использовать в последующих реакциях без дополнительной очистки.

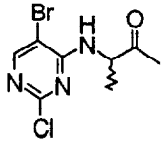
				
Пример №	4.1	4.0	4.2	4.3
Выход	82%	83%	89%	79%
Масса	ESI: MH ⁺ 278 (39%) 210 (100%)	ESI: MH ⁺ 250 (9%)	ESI: MH ⁺ 266 (8%)	ESI: MH ⁺ 294 (10%)

Пример 5.0

Получение кетонов

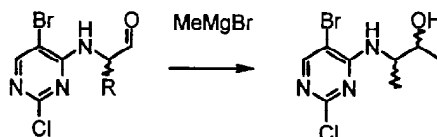


100 мг (0,356 ммоль) соединения из примера 6.0 и 126 мг N-метилморфолин-N-оксида (N-MO) растворяют в 5 мл дихлорметана и в течение 10 мин перемешивают совместно с порошковым молекулярным ситом (4 Å). После этого добавляют 6 мг тетрапропиламмонийперрутената (ТПАП) и перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. После концентрирования хроматографируют на силикагеле (гексан/этилацетат в соотношении от 4:1 до 2:1). Выход: 75 мг (76% от теории) кетона (соединение из примера 5.0).

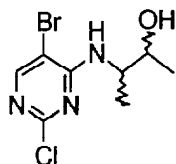
	
Пример №	5.0
Выход	76%
Масса	ESI: MH ⁺ 280 (100%) 200 (37%) 156 (30%)

Пример 6.0

Получение спиртов



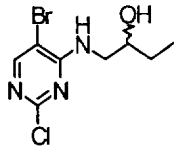
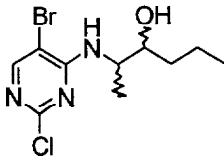
265 мг (1 ммоль) соединения из примера 4.2 растворяют в 20 мл тетрагидрофурана. Далее при охлаждении на ледяной бане порциями добавляют 5 эквивалентов метилмагнийбромида (3-молярный раствор в простом эфире). После этого перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре и затем реакцию прекращают при охлаждении водой. Реакционную смесь затем смешивают с раствором хлорида аммония, трижды экстрагируют этилацетатом, органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют. В результате последующей экспресс-хроматографии (гексан/этилацетат в соотношении 2:1) получают 213 мг (76% от теории) спирта (соединение из примера 6.0).

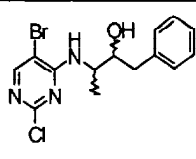
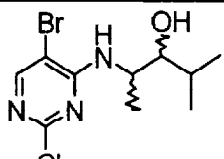
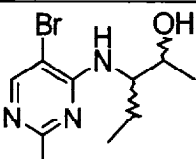


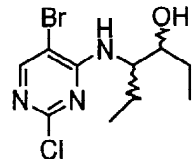
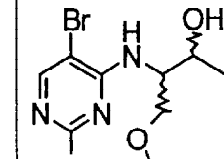
ESI: MH^+ 282 (100%), 276 (5%).

По аналогичной методике получают также следующие промежуточные соединения:

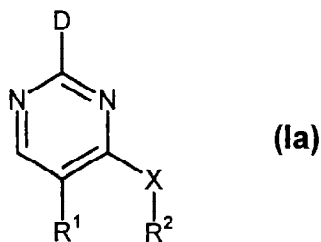
Пример №	6.1	6.2	6.3
Выход	46%	32%	39%
Масса	EI: M^+ 267 (3%) 223 (100%) 132 (27%)	ESI: MH^+ 308 (100%) 306 (71%) 268 (31%)	ESI: MH^+ 296 (100%) 294 (73%) 217 (4%)

		
Пример №	6.4	6.5
Выход	36%	50%
Масса	EI: M^+ 281 (3%) 223 (100%) 114 (38%)	ESI: MH^+ 310 (100%) 308 (87%) 298 (9%)

			
Пример №	6.6	6.7	6.8
Выход	40%	~20%	35%
Масса	EI: M^+ 358 (100%) 356 (97%) 277 (29%)	CI: M^+ 310 (100%) 308 (84%) 130 (54%)	ESI: MH^+ 294 (28%) 296 (36%) 210 (100%)

		
Пример №	6.9	6.10
Выход	29%	67%
Масса	ESI: MH^+ 308 (28%) 310 (38%) 210 (100%)	ESI: MH^+ 310 (87%) 312 (100%) 123 (24%)

В соответствии с этим объектом настоящего изобретения являются также соединения общей формулы Ia

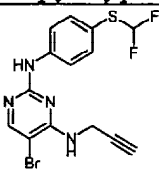
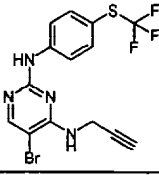
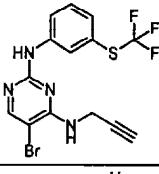
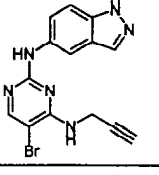
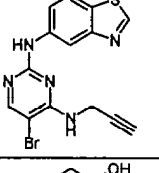
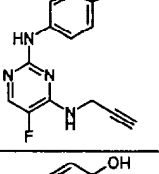
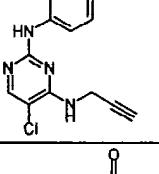
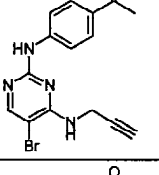
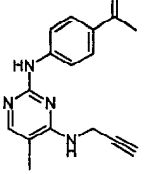
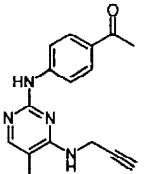


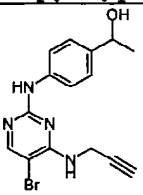
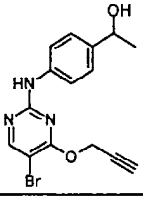
в которой D обозначает галоген, а X, R¹ и R² имеют указанные для общей формулы (I) значения.

15 Особый интерес при этом представляют те промежуточные соединения общей формулы Ia, в которых D обозначает хлор, а X, R¹ и R² имеют указанные для общей формулы (I) значения.

20 Еще одним объектом настоящего изобретения являются также те соединения, которые подпадают под объем защиты патента DE 4029650 и обладают фунгицидным действием, но которые, однако, не описаны в литературе в качестве ингибиторов CDK, равно как и применение которых для лечения рака не описано в литературе. К подобным соединениям относятся, в частности, следующие:

№	Структура	Название
30 5		4-[[5-бром-4-(2-пропиниламино)-2-пиримидинил]амино]фенол
35 6		4-[[5-бром-4-(2-пропинилокси)-2-пиримидинил]амино]фенол
40 16		5-бром-N2-(4-метилтиофенил)-N4-2-пропинил-2,4-пиримидиндиамин
45 22		1-[4-[(5-бром-4-(2-пропинилокси)-2-пиримидинил)амино]фенил]этанон

№	Структура	Название
23		5-бром-N2-(4-дифторметилтиофенил)-N4-2-пропинил-2,4-пиримидиндиамин
24		5-бром-N4-2-пропинил-N2-(4-трифторметилтиофенил)-2,4-пиримидинедиамин
35		5-бром-N4-2-пропинил-N2-(3-трифторметилтиофенил)-2,4-пиримидиндиамин
37		N-[5-бром-4-(2-пропиламино)-2-пиримидинил]индазол-5-амин
38		N-[5-бром-4-(2-пропиламино)-2-пиримидинил]бензтиазол-5-амин
42		4-[[5-фтор-4-(2-пропинилокси)-2-пиримидинил]амино]фенол
43		4-[[5-хлор-4-(2-пропинилокси)-2-пиримидинил]амино]фенол
50		1-[4-[(5-бром-4-(2-пропиламино)-2-пиримидинил)амино]фенил]этанон
54		1-[4-[(5-иод-4-(2-пропиламино)-2-пиримидинил)амино]фенил]этанон
70		1-[4-[(5-этил-4-(2-пропиламино)-2-пиримидинил)амино]фенил]этанон

№	Структура	Название
81		1-[4-[(5-бром-4-(2-пропиниламино)-2-пиридинил)амино]фенил]этанол
82		1-[4-[(5-бром-4-(2-пропинолокси)-2-пиридинил)амино]фенил]этанол

В соответствии с этим настоящее изобретение относится далее к фармацевтическим средствам, содержащим соединение общей формулы I, в которой

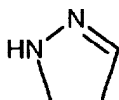
R^1 обозначает галоген или C_1 - C_3 алкил,

X обозначает кислород или -NH,

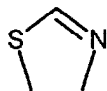
A обозначает водород,

B обозначает гидроксигруппу, -COалкил- R^7 , -S-CHF₂, -S-(CH₂)_nCH(OH)CH₂N- R^3R^4 , -S-CF₃ или -CH-(OH)-CH₃ или

A и B независимо друг от друга могут образовывать группу



или



R^2 , R^3 , R^4 , R^7 и R^8 имеют указанные для общей формулы I значения,

включая его изомеры, диастереомеры, энантиомеры и соли.

Такие предлагаемые в изобретении средства также могут использоваться для лечения рака, аутоиммунных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, вызванной химиотерапевтическими средствами алопеции и воспаления слизистой оболочки, инфекционных заболеваний, нефрологических заболеваний, хронических и острых нейродегенеративных заболеваний и вирусных инфекций, при этом под раком подразумеваются солидные опухоли и лейкемия, под аутоиммунными заболеваниями подразумеваются псориаз, алопеция и множественный склероз, под сердечно-сосудистыми заболеваниями подразумеваются стенозы, артериосклерозы и рестенозы, под инфекционными заболеваниями подразумеваются вызванные одноклеточными паразитами заболевания, под нефрологическими заболеваниями подразумевается

гломерулонефрит, под хроническими нейродегенеративными заболеваниями подразумеваются болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, СПИД-деменция и болезнь Альцгеймера, под острыми
 5 нейродегенеративными заболеваниями подразумеваются различные типы ишемии головного мозга и травмы нервной системы, а под вирусными инфекциями подразумеваются цитомегалия, герпес, гепатит В или С и ВИЧ-
 10 заболевания.

В приведенных ниже примерах, которыми, однако, не ограничивается объем изобретения, описано биологическое действие предлагаемых в нем
 15 соединений.

Пример 1

Опыт по выявлению ингибирующего действия на киназы CDK2/СусЕ

Рекомбинантные слитые белки CDK2- и СусЕ-GST (глутатион-S-
 20 трансфераза), выделенные и очищенные из инфицированных бакуловирусом клеток насекомых (Sf9), были получены от д-ра Dieter Marmé, Klinik für Tumorbiologie Freiburg. Гистон IIIS, который использовали в качестве субстрата
 25 киназы, был приобретен у фирмы Sigma. CDK2/СусЕ-комплекс (50 нг на анализируемый образец) в течение 15 мин инкубировали при 22°C в присутствии тестируемых веществ в различных концентрациях (0 мкМ, а также в диапазоне
 30 концентраций от 0,01 до 100мкМ) в буфере для анализа [содержащем 50 мМ трис×HCl с pH 8,0, 10мМ MgCl₂, 0,1мМ орто-ванадат натрия, 1,0мМ дитиотреитол, 0,5мкМ аденозинтрифосфат (АТФ), 10 мкг гистона IIIS на
 35 анализируемый образец, ³³Р-гамма-АТФ с активностью 0,2 мкКи на анализируемый образец, 0,05% NP40, 12,5% диметилсульфоксида]. Реакцию прекращали добавлением раствора ЭДТК (250мМ, pH 8,0, 14 мкл на
 40 анализируемый образец). По 10 мкл каждой реакционной смеси наносили на фильтровальные полоски P30 (фирма Wallac) и несвязанный ³³Р-АТФ удаляли путем трехкратной промывки фильтровальных полосок в течение в каждом
 45 случае 10 мин в 0,5%-ной фосфорной кислоте. Затем фильтровальные полоски после их сушки в течение 1 ч при 70°C покрывали полосками сцинтиллятора (MeltiLexTM А, фирма Wallac) и подвергали горячей сушке, выдерживая в
 50 течение 1 ч при 90°C. Количество встроенного ³³Р (субстратное

фосфорилирование) определяли путем сцинтилляционного анализа в гамма-спектрометре (фирма Wallac).

Пример 2

Опыт по выявлению ингибирующего действия на пролиферацию клеток

Культивируемые человеческие опухолевые клетки (указанных ниже линий) высевали в 200 мкл соответствующей питательной среды в 96-луночный титрационный микропланшет с плотностью 5000 клеток на лунку. По истечении 24 ч клетки на одном планшете (контрольный планшет) окрашивали кристаллическим фиолетовым (см. ниже), а на других планшетах культуральную среду заменяли на свежую (200 мкл), которая содержала добавленные к ней тестируемые вещества в различных концентрациях (0мкМ, а также в диапазоне концентраций от 0,01 до 30мкМ, конечная концентрация растворителя, которым служил диметилсульфоксид, составляла 0,5%). После этого клетки инкубировали в присутствии тестируемых веществ в течение 4 дней. Пролиферацию клеток определяли окрашиванием кристаллическим фиолетовым в соответствии со следующей методикой. Клетки фиксировали в течение 15 мин при комнатной температуре добавлением 11%-ного раствора глутарового альдегида в количестве 20 мкл на анализируемый образец. После трехкратной промывки зафиксированных клеток водой планшеты сушили при комнатной температуре. Затем клетки окрашивали добавлением 0,1%-ного раствора кристаллического фиолетового (со значением pH, установленным на 3 добавлением уксусной кислоты) в количестве 100 мкл на анализируемый образец. После трехкратной промывки окрашенных клеток водой планшеты сушили при комнатной температуре. Далее краситель растворяли добавлением 10%-ного раствора уксусной кислоты в количестве 100 мкл на анализируемый образец. Затем фотометрией при длине волны 595 нм определяли экстинкцию (оптическую плотность). Процентное изменение роста клеток рассчитывали нормированием измеренных значений на значения экстинкции, полученные для контрольного планшета (соответствует 0%), и значения экстинкции, полученные для необработанных (при концентрации тестируемого вещества 0мкМ) клеток (соответствует 100%).

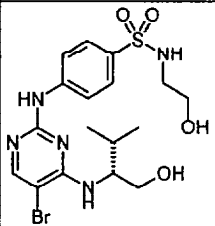
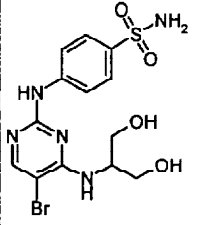
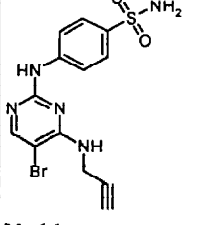
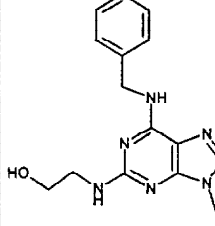
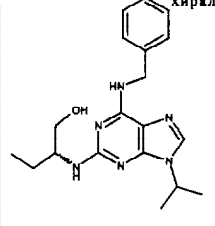
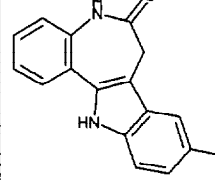
Полученные в примерах 1 и 2 результаты приведены ниже в таблице.

	Соединение из примера №	Ингибирование киназ, IC ₅₀ [нМ]	Ингибирование пролиферации клеток, IC ₅₀ [мкМ]				Sw (г/л)
			MCF7	H460	HCT116	DU145	
5	22	40	1,2	1,5	1,5	1,5	0,003
	37	70	4				0,006
	6	70	4	6			0,008
10	40	20	1	3	3	9	0,002
	51	70	8				
	20	60	4				
	21	400	2				
15	1	300	8				
	2	700					
	16	300	3				
	24	400	5				
	26	300	3				
20	35	120	>10				
	23	180	3				
	11	6	0,2	0,5	0,3	0,2	
	38	80	>10				
25	34	1800					
	10	4	0,2	0,5	0,5	0,5	
	12	400	4				
	25	70	1,2	1,5	1,1	1,2	0,017
30	9	7	0,9		3	3	
	7	6	0,7	1,5	1,2	0,5	0,028
	31	800	7				0,0023
	14	200	3				0,013
35	18	2000					0,039
	3	200	8				0,039
	19	800	>10				0,041
	13	2000	>10				
	17	1000	>10				0,04
40	4	40	8				0,042
	15	300	>10				0,024
	8	<10	4				0,007
	43	200	6				0,04
45	36	30	0,4	0,6	0,5	0,6	0,018
	27	>10000					
	42	2000					0,043
	39	300					0,0016
50	44	8	1,2	0,4	0,4	0,3	0,005
	45	10	2	1,7	1,2	0,5	0,0094

	Соединение из примера №	Ингибирование киназ, IC ₅₀ [нМ]	Ингибирование пролиферации клеток, IC ₅₀ [мкМ]				Sw (г/л)
		CDK2/CycE	MCF7	H460	HCT116	DU145	
5	50	150					
	5	90	10				0,043
	46	7	2				0,0069
10	52	200	0,2	1,6	1,2	2	0,0005
	53	300	1,6				0,026
	54	100	1,1				0,0015
	47	12	0,7	1,8	1,3	0,9	
	56	80	4				0,023
15	49	50	>10				0,044
	48	4	0,2	1	0,4	0,3	0,042
	96	400					0,0005
20	98	2000					
	85	2000					0,001
	84	400					0,0005
	86	3000					
	87	250	0,8				0,003
25	22	40	1,2	1,5	1,5	1,5	0,003
	37	70	4				0,006
	6	70	4	6			0,008
30	16	300	3				
	24	400	5				
	35	120	>10				
	23	180	3				
	38	80	>10				
35	43	200	6				0,04
	42	2000					0,043
	50	150					
	5	90	10				0,043
	54	100	1,1				0,0015

Подтверждение преимуществ предлагаемых в изобретении соединений
перед известными соединениями

Предлагаемые в изобретении соединения для подтверждения их
преимуществ перед известными соединениями сравнивали в опыте по
ингибированию ферментов с известными контрольными соединениями и с
имеющими сходную структуру известными соединениями. Полученные в этом
опыте результаты приведены ниже в таблице.

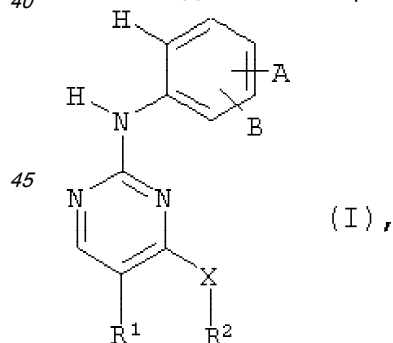
Пример №	R ²	A	CDK2/СусЕ IC ₅₀ [нМ]	МСF-7 IC ₅₀ [мкМ]	Раство- римость (г/л)
5 10 № 48 	CH(C ₃ H ₇)-CH ₂ -OH-	-SO ₂ -N-(CH ₂) ₂ -OH	4	0,2	0,042
15 № 9 	CH(CH ₂ OH) ₂	SO ₂ NH ₂	7	0,9	0,009
20 25 № 11 	пропаргил-NH-	SO ₂ NH ₂	6	0,2	
30 ОЛОМОУЦИН 			7000	30	
35 40 РОСКОВИТИН 			1500	8	
45 КЕНПАУЛЛОН 			1800	6	

Пример №	R ²	A	CDK2/СусЕ IC ₅₀ [нМ]	MCF-7 IC ₅₀ [мкМ]	Раство- римость (г/л)
5 10 алстерпауллон			90	1,2	
15 пурваланол А	хиральн.		10	2	
20 соединение из примера 11 из WO 01/14375 (с. 38)			190		

Из приведенных в таблице данных следует, что предлагаемые в изобретении соединения и в опыте с ферментами, и в опыте с клетками проявляют значительно более высокую активность в отношении ферментов и в отношении клеток линии MCF-7 по сравнению с известными из уровня техники соединениями. Тем самым предлагаемые в изобретении соединения существенно превосходят по своей эффективности известные соединения.

Формула изобретения

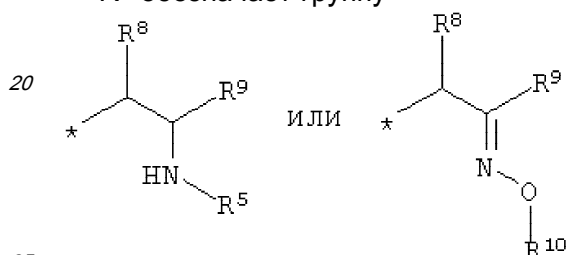
1. Соединения общей формулы (I)



в которой R¹ обозначает водород, галоген, C₁-C₆алкил,
R² обозначает C₁-C₁₀алкил, C₂-C₁₀алкенил, или C₃-C₁₀циклоалкил, который может быть моно-, би- или трициклическим либо обозначает одно- либо многозамещенный

идентичными или различными заместителями из числа гидроксигруппы, галогена, C₁-C₆алкоксигруппы, C₁-C₆алкилтиогруппы, -NH-(CH₂)_n-C₃-C₁₀циклоалкила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆алкокси-C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси-C₁-C₆алкокси-C₁-C₆алкила, -NHC₁-C₆алкила, -N(C₁-C₆алкила)₂, C₁-C₆алканоила, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆алкилОАс, карбоксигруппы, фенила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-2-гетероатома в кольце, выбранных из азота, -(CH₂)_n-фенила, -(CH₂)_n-5-6-членного гетероарила, содержащего 1-2-гетероатома в кольце, выбранных из азота, фенил-(CH₂)_n-R⁵, -(CH₂)_nPO₃(R⁵)₂ и группы -R⁶ и -NR³R⁴C₁-C₁₀алкил или C₃-C₁₀циклоалкил, при этом фенил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероарил, -(CH₂)_n-фенил и -(CH₂)_n-гетероарил, в свою очередь, необязательно могут быть одно- либо многозамещены идентичными или различными заместителями из числа галогена, гидроксигруппы, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксигруппы, бензоксигруппы и группы -CF₃, а кольцо C₃-C₁₀циклоалкила и C₁-C₁₀алкил необязательно могут быть прерваны одним или несколькими атомами азота, кислорода и/или серы и/или указанное кольцо может быть прервано одной или двумя группами =C=O, или

R² обозначает группу



X обозначает кислород или группу -NH-, либо

один из А и В независимо означает водород, а другой означает водород, гидроксигруппу, C₁-C₃алкил, C₁-C₆алкоксигруппу или группу SR⁷, SO₂R⁷, CH(OH)R⁷, CR⁷(OH)R⁷, C₁-C₆алкил-P(O)OR³OR⁴, COR⁷, либо А и В совместно

образуют C₃₋₆-циклоалкильное кольцо, которое необязательно может быть прервано 1-3 атомами азота, кислорода и/или серы, и/или может быть прервано =C=O или =SO₂, и/или необязательно может содержать одну или несколько возможных двойных связей,

R³ и R⁴ в каждом случае независимо друг от друга обозначают водород, фенил, бензилоксигруппу, C₁-C₁₂алкил, C₁-C₆алкоксигруппу, C₂-C₄алкенилоксигруппу, C₃-C₆циклоалкил, гидроксигруппу, гидрокси-C₁-C₆алкил, дигидрокси-C₁-C₆алкил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членный гетероцикло-C₃-C₁₀алкил, содержащий в гетероциклическом кольце 1-2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, 5-6-членный гетероарил- C₁-C₃алкил, содержащий в гетероарильном кольце 1-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенный цианогруппой C₃-C₆циклоалкил-C₁-C₃алкил или необязательно одно- либо многозамещенный идентичными или различными заместителями из числа фенила, пиридила, фенилоксигруппы, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкоксигруппы C₁-C₆алкил, при этом фенил, в свою очередь, может быть одно- или многозамещен идентичными или различными заместителями из числа

галогена, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксигруппы и группы -SO₂NR³R⁴ либо обозначают группу -NR³R⁴, или

R³ и R⁴ совместно образуют C₃-C₆циклоалкильное кольцо, которое необязательно может быть прервано одним или несколькими атомами азота, кислорода и/или серы и/или может быть прервано одной или несколькими группами =C=O,

R⁵ обозначает гидроксигруппу, фенил, C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, бензоксигруппу, C₁-C₆алкилтиогруппу или C₁-C₆алкоксигруппу,

R^6 обозначает C_3 - C_6 циклоалкильное кольцо, имеющее указанное выше значение,

R^7 обозначает галоген, гидроксигруппу, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, имеющий указанное выше значение, или группу $-NR^3R^4$ либо обозначает одно- либо
 5 C_1 - C_6 алкоксигруппы, галогена, фенила, $-NR^3R^4$ и фенила, который, в свою очередь, может быть одно- либо многозамещен идентичными или различными заместителями из числа гидроксигруппы, галогена, фенила, $-NR^3R^4$ и фенила, который, в свою очередь, может быть одно- либо многозамещен идентичными или различными заместителями из числа галогена, гидроксигруппы, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксигруппы, гало- C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_{10} алкил или C_3 - C_{10} циклоалкил,

R^8 , R^9 и R^{10} в каждом случае независимо друг от друга обозначают водород,
 10 гидроксигруппу, C_1 - C_{10} алкил, и

n обозначает 0-6,

за исключением соединений, когда A и B - H , X обозначает NH , R^2 - C_2 алкил, R^1 обозначает $-CH_2R^5$, R^5 обозначает гидроксигруппу,

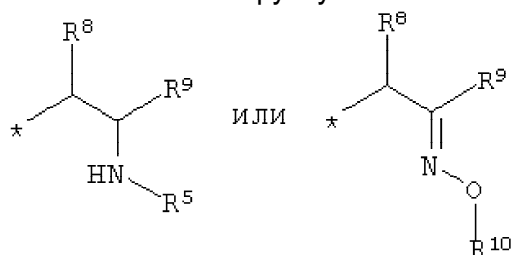
а также их изомеры, диастереомеры, энантиомеры и фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединения общей формулы (I) по п.1, в которой

R^1 обозначает водород, галоген, C_1 - C_6 алкил,

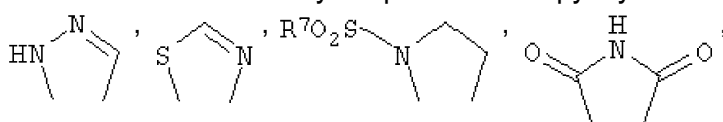
R^2 обозначает C_1 - C_{10} алкил, C_2 - C_{10} алкенил или C_3 - C_{10} циклоалкил либо обозначает одно-
 20 либо многозамещенный идентичными или различными заместителями из числа гидроксигруппы, галогена, C_1 - C_6 алкоксигруппы, C_1 - C_6 алкилтиогруппы, $-NH-$ (CH_2) $_n$ - C_3 - C_{10} циклоалкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_1 - C_6 гидроксиалкила, C_1 - C_6 алкокси- C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси- C_1 - C_6 алкокси- C_1 - C_6 алкила, $-NHC_1$ - C_6 алкила, $-N(C_1$ - C_6 алкила) $_2$, $-C_1$ - C_6 алканоила, $-CONR^3R^4$, $-COR^5$, C_1 - C_6 алкилОАс, карбоксигруппы, фенила, 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-2-гетероатома в кольце, выбранных из азота, $-(CH_2)_n$ -фенила,
 25 $-(CH_2)_n$ -5-6-членного гетероарила, содержащего 1-2-гетероатома в кольце, выбранных из азота, фенил- $(CH_2)_n$ - R^5 , $-(CH_2)_nPO_3(R^5)_2$ и группы $-R^6$ и $-NR^3R^4$ C_1 - C_{10} алкил или C_3 - C_{10} циклоалкил, при этом фенил, C_3 - C_{10} циклоалкил, арил, гетероарил, $-(CH_2)_n$ -фенил и $-(CH_2)_n$ -гетероарил, в свою очередь, необязательно могут быть одно- либо
 30 многозамещены идентичными или различными заместителями из числа галогена, гидроксигруппы, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксигруппы, бензоксигруппы и группы $-CF_3$ и кольцо C_3 - C_{10} циклоалкила и C_1 - C_{10} алкил необязательно могут быть прерваны одним или несколькими атомами азота, кислорода и/или серы и/или указанное кольцо может быть прервано одной или двумя группами $=C=O$, или

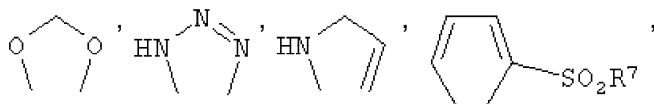
R^2 обозначает группу



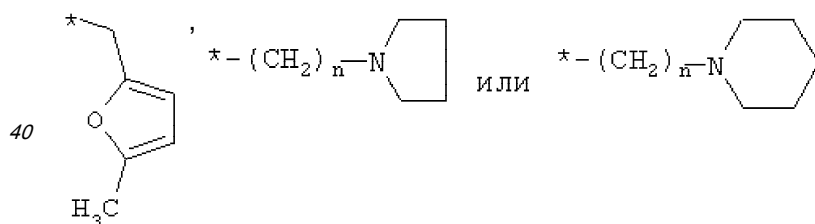
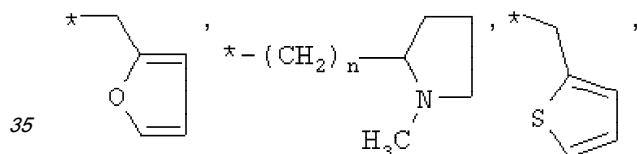
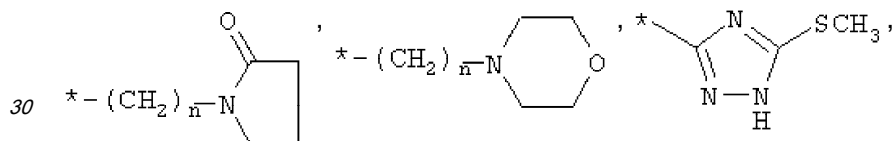
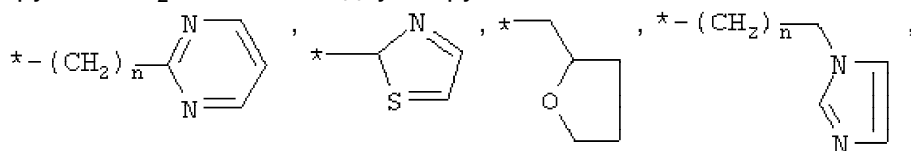
X обозначает кислород либо группу $-NH-$, либо один из A и B независимо обозначает
 45 водород, а другой означает водород, гидроксигруппу, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_6 алкоксигруппу или группу $-S-CH_3$, $-SO_2-C_2H_4-OH$, $-CO-CH_3$, $-S-CHF_2$, $-S-(CH_2)_nCH(OH)CH_2NR^3R^4$, $-CH_2P(O)OR^3R^4$, $-S-CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2-(CH_2)_n-N-R^3R^4$, $-SO_2-NR^3R^4$, $-SO_2R^7$, $-CH(OH)-CH_3$ либо

A и B совместно могут образовывать группу



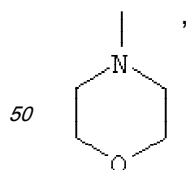


R^3 и R^4 в каждом случае независимо друг от друга обозначают водород, фенил, бензилоксигруппу, C_1 - C_{12} алкил, C_1 - C_6 алкоксигруппу, C_2 - C_4 алкенилоксигруппу, C_3 - C_6 циклоалкил, гидроксигруппу, гидроксид- C_1 - C_6 алкил, дигидроксид- C_1 - C_6 алкил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членный гетероцикло- C_3 - C_{10} алкил, содержащий в гетероциклическом кольце 1-2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, 5-6-членный гетероарил- C_1 - C_3 алкил, содержащий в гетероарильном кольце 1-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенный цианогруппой C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_3 алкил или необязательно одно- либо многозамещенный идентичными или различными заместителями из числа фенила, пиридила, фенилоксигруппы, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкоксигруппы C_1 - C_6 алкил, при этом фенил, в свою очередь, может быть одно- или многозамещен идентичными или различными заместителями из числа галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксигруппы и группы $-SO_2NR^3R^4$, или одну из групп



R^5 обозначает гидроксигруппу, фенил, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, бензоксигруппу, C_1 - C_6 алкилтиогруппу или C_1 - C_6 алкоксигруппу,

R^7 обозначает галоген, гидроксигруппу, C_1 - C_6 алкил, $-NR^3R^4$, либо группу



R^8 , R^9 и R^{10} в каждом случае независимо друг от друга обозначают водород,

гидроксигруппу, C₁-C₆алкил, и

n обозначает 0-6,

а также их изомеры, энантиомеры, диастереомеры и фармацевтически приемлемые соли.

3. Соединения общей формулы (I) по п.1 или 2, в которой

R¹ обозначает водород, галоген, C₁-C₃алкил,

R² обозначает -CH(CH₃)-(CH₂)_n-R⁵, -CH-(CH₂OH)₂, -(CH₂)_nR⁷, -CH(C₃H₇)-

(CH₂)_n-R⁵, -CH(C₂H₅)-(CH₂)_n-R⁵, -CH(CH₃)COCH₃, -CH(CH₃)-

C(OH)(CH₃)₂, -CH(CH(OH)CH₃)OCH₃, -CH(C₂H₅)CO-R⁵, -(CH₂)_n-COR⁵, -(CH₂)_n-CO-C₁-C₆

алкил, -(CH₂)_n-C(OH)(CH₃)-фенил, -CH(CH₃)-C(CH₃)-R⁵, -CH(CH₃)-

C(CH₃)(C₂H₅)-R⁵, -CH(OCH₃)-CH₂-R⁵, -CH₂-CH(OH)-R⁵, -CH(OCH₃)-CHR⁵-CH₃, -CH(CH₃)-

CH(OH)-CH₂-CH=CH₂, -CH(C₂H₅)-CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃, -CH(CH₃)-CH(OH)-

(CH₂)_n-CH₃, -CH(CH₃)-CH(OH)-

CH(CH₃)₂, -(CH₂OAC)₂, -(CH₂)_n-R⁶, -(CH₂)_n-(CF₂)_n-FC₃, -CH(CH₂)_n-(R⁵)₂, -CH(CH₂OH)-

фенил, -CH(CH₂OH)-CH(OH)-(CH₂)_nR⁵, -CH(CH₂OH)-CH(OH)-фенил, -CH(CH₂OH)-C₂H₄-R⁵,

-CH(Ph)-

(CH₂)_n-R⁵, -(CH₂)_n-COR⁵, -(CH₂)_nPO₃(R⁵)₂, -(CH₂)_n-COR⁵, -CH((CH₂)_nOR⁵)CO-R⁵, -(CH₂)_n

CONHCH((CH₂)_nR⁵)₂, -(CH₂)_nNH-

COR⁵, -CH(CH₂)_nR⁵-(CH₂)_n-C₃-C₁₀циклоалкил, -(CH₂)_n-C₃-C₁₀циклоалкил, C₃-C₁₀циклоалкил,

необязательно одно- либо многозамещенный идентичными или различными

заместителями из числа гидроксигруппы, и -NR³R⁴C₁-C₆алкил, C₃-C₁₀циклоалкил, -(CH₂)_n-O-

(CH₂)_n-R⁵, -(CH₂)_n-NR³R⁴, -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-OC(O)-

(CH₂)_n-CH₃, -(CH₂)_n-R⁵, -C(CH₃)₂-(CH₂)_n-R⁵, -C(CH₂)_n(CH₃)-

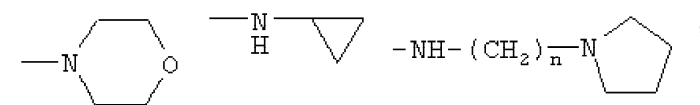
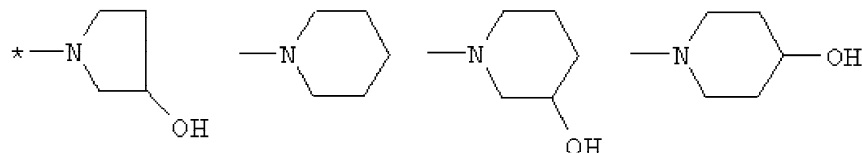
(CH₂)_nR⁵, -C(CH₂)_n-(CH₂)_nR⁵, -CH(трет-бутил)-(CH₂)_n-R⁵, -CCH₃(C₃H₇)-(CH₂)_nR⁵, -CH(C₃H₇)-

(CH₂)_n-R⁵, -CH(C₃H₇)-COR⁵, -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-OC(O)-NH-Ph, -CH((CH₂)_n(C₃H₇))-

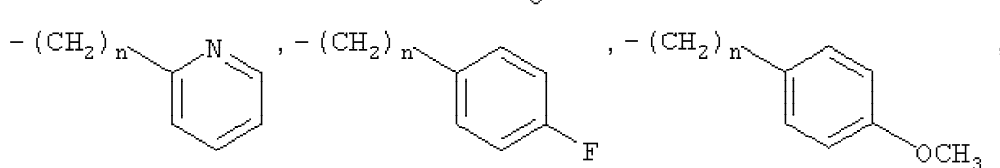
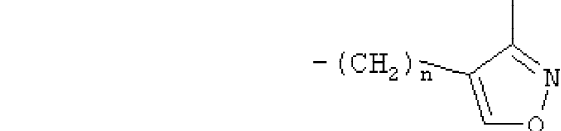
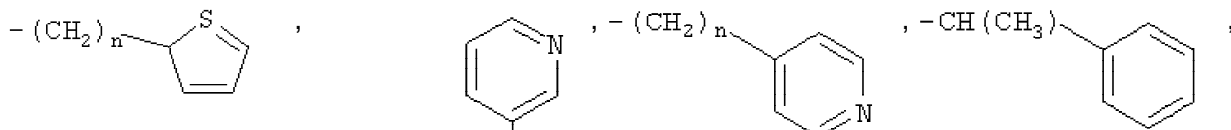
(CH₂)_nR⁵, -CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-OC(O)-NH-Ph(OR⁵)₃, -NR³R⁴, -NH-(CH₂)_n-NR³R⁴, R⁵-(CH₂)_n-C*H-

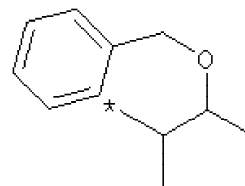
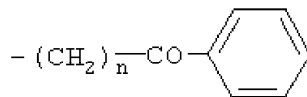
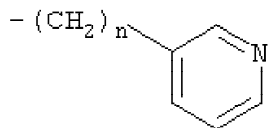
CH(R⁵)-(CH₂)_n-R⁵, -(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_n-CO-R⁵, -OC(O)NH-C₁-C₆алкил или -(CH₂)_n-CO-NH-

(CH₂)_n-CH-((CH₂)_nR⁵)₂ или обозначает C₃-C₁₀циклоалкил, который замещен группой

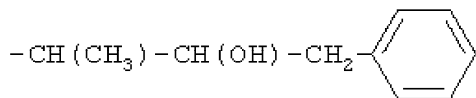


либо обозначает группу



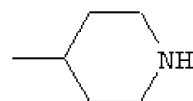
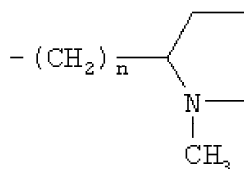
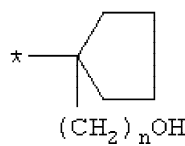
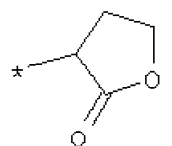


5

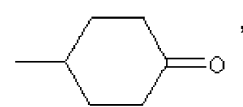
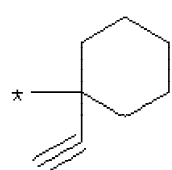
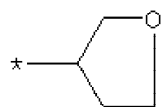


10

или группу



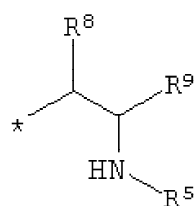
15



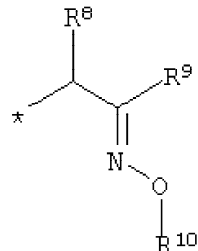
20

X обозначает кислород либо группу -NH-,

R² обозначает группу



или



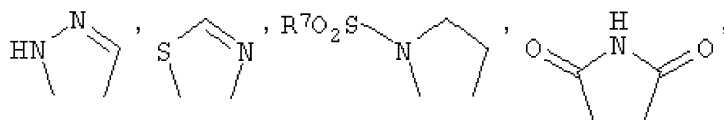
30

один из A и B независимо обозначают водород, а другой обозначает водород, гидроксигруппу, C₁-C₃алкил, C₁-C₆алкоксигруппу или группу -S-CH₃, -SO₂-C₂H₄-OH, -S-CHF₂, -S-(CH₂)_nCH(OH)CH₂NR³R⁴, -CH₂PO(OC₂H₅)₂, -S-CF₃, -SO₂CF₃, -SO₂-(CH₂)_n-NR³R⁴, -SO₂-NR³R⁴, -SO₂R⁷, -CH(OH)-

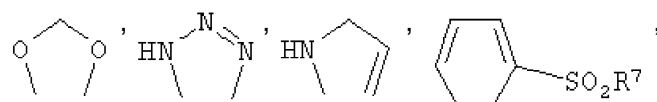
35

CH₃, -COOH, -CH((CH₂)_nR⁵)₂, -(CH₂)_nR⁵, -COO-C₁-C₆алкил, -CONR³R⁴ либо

A и B совместно могут образовывать группу



40



45



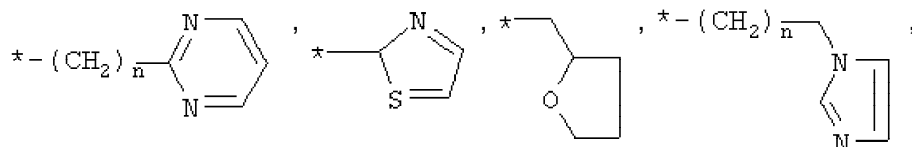
50

R³ и R⁴ в каждом случае независимо друг от друга обозначают водород, фенил, бензилоксигруппу, C₁-C₁₂алкил, C₁-C₆алкоксигруппу, C₂-C₄алкенилоксигруппу, C₃-C₆циклоалкил, гидроксигруппу, гидрокси-C₁-C₆алкил, дигидроксигруппу, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членный гетероцикло-C₃-C₁₀алкил, содержащий в гетероциклическом кольце 1-2

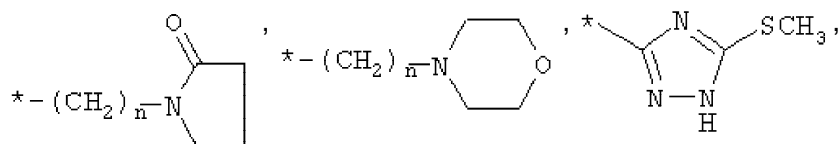
гетероатома, выбранных из азота и кислорода, 5-6-членный гетероарил-С₁-С₃алкил, содержащий в гетероарильном кольце 1-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенный цианогруппой С₃-С₆циклоалкил-С₁-С₃алкил или необязательно одно- либо многозамещенный идентичными или различными

- 5 заместителями из числа фенила, пиридила, фенилоксигруппы, С₃-С₆циклоалкила, С₁-С₆алкила и С₁-С₆алкоксигруппы С₁-С₆алкил, при этом фенил, в свою очередь, может быть одно- либо многозамещен идентичными или различными заместителями из числа галогена, С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкоксигруппы и группы -SO₂NR³R⁴ или обозначает группу -NR³R⁴

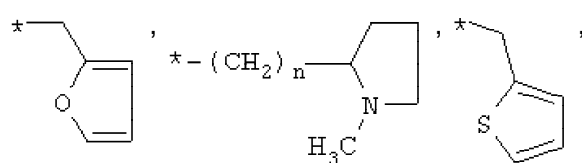
10 либо одну из групп



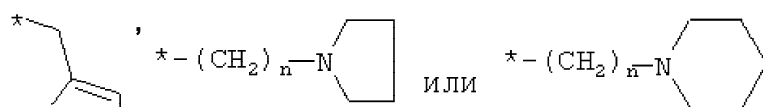
15



20



25

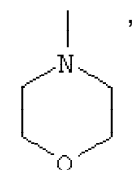


30

R⁵ обозначает гидроксигруппу, фенил, С₁-С₆алкил, С₃-С₆циклоалкил, бензоксигруппу, С₁-С₆алкилтиогруппу или С₁-С₆алкоксигруппу,

35 R⁷ обозначает галоген, гидроксигруппу, С₁-С₆алкил, -NR³R⁴ или группу

40



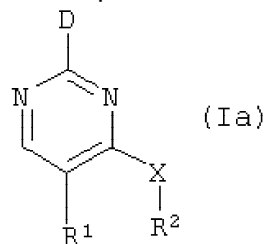
45

R⁸, R⁹ и R¹⁰ обозначают водород, гидроксигруппу, С₁-С₆алкил и n обозначает 0-6,

а также их изомеры, диастереоизомеры, энантиомеры и фармацевтически приемлемые соли.

50

4. Применение соединения общей формулы (Ia)



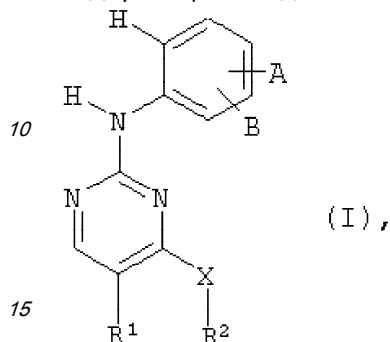
в которой D обозначает галоген, а X, R¹ и R² имеют указанные для общей формулы (I)

значения,

в качестве промежуточного продукта для получения соединения общей формулы (I).

5. Применение соединений общей формулы (Ia) по п.4, в которой D обозначает хлор, а X, R¹ и R² имеют указанные для общей формулы (I) значения.

6. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами ингибитора CDK-2 киназы, содержащая соединение общей формулы (I)



в которой R¹ обозначает галоген или C₁-C₃алкил,

X обозначает кислород или -NH,

A обозначает водород,

В обозначает гидроксигруппу, -COалкил-R⁷, -S-CHF₂, -S(CH₂)_nCH(OH)CH₂NR³R⁴, -S-CF₃ или -CH(OH)-CH₃ либо

A и B независимо друг от друга могут образовывать группу



R², R³, R⁴, R⁷ и R⁸ имеют указанные в п.1 для общей формулы (I) значения, включая его изомеры, диастереомеры, энантиомеры и фармацевтически приемлемые соли.

7. Применение соединений общей формулы (I) по п.1 или 2 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения рака, аутоиммунных заболеваний, вызванных химиотерапевтическими средствами алопеции и воспаления слизистой оболочки, сердечно-сосудистых заболеваний, инфекционных заболеваний, хронических-нейродегенеративных и вирусных инфекций.

8. Применение по п.7, отличающееся тем, что под раком подразумеваются солидные опухоли и лейкемия, под аутоиммунными заболеваниями подразумеваются псориаз и алопеция, под инфекционными заболеваниями подразумеваются вызванные одноклеточными паразитами заболевания, под хроническими нейродегенеративными заболеваниями подразумеваются болезнь Хантингтона, а под вирусными инфекциями подразумеваются гепатит и ВИЧ-заболевания.

9. Лекарственное средство, обладающее свойствами ингибитора CDK-2 киназы, содержащие по меньшей мере одно соединение по п.1 или 2.

10. Лекарственное средство по п.9, предназначенное для лечения рака, аутоиммунных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, инфекционных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний и вирусных инфекций.

11. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами ингибитора CDK-2 киназы, содержащая соединение по п.1 или 2 в сочетании с приемлемыми используемыми для ее приготовления дополнительными веществами и носителями.

12. Применение соединений общей формулы (I) по п.1 или 2 в качестве ингибиторов циклинзависимых киназ CDK2.

13. Применение соединений общей формулы (I) по п.1 или 2 для получения фармацевтической композиции в форме, пригодной для энтерального, парентерального или перорального введения.

Приоритеты 29.05.2001 и 11.03.2002 в равной степени относятся ко всем пп.1-13 формулы изобретения.

