



(51) МПК  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 35/02* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: **2006132288/04, 08.02.2005**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**08.02.2005**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
**11.02.2004 US 10/776,988**

(43) Дата публикации заявки: **20.03.2008** Бюл. № 8

(45) Опубликовано: **20.03.2011** Бюл. № 8

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
 поиске: **WO 97/49378 A1, 31.12.1997. US 6107305 A1,  
 22.08.2000. WO 02/500079, 27.06.2002.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
 национальной фазе: **11.09.2006**

(86) Заявка РСТ:  
**US 2005/003859 (08.02.2005)**

(87) Публикация заявки РСТ:  
**WO 2005/077954 (25.08.2005)**

Адрес для переписки:  
**105064, Москва, а/я 88, ООО "КВАШНИН,  
 САПЕЛЬНИКОВ И ПАРТНЕРЫ", пат.пов.  
 В.П.Квашнину, рег.№ 4**

(72) Автор(ы):

**ГУЦИ Тимоти Дж. (US),  
 ПЭРАХ Кэмил (US),  
 ДВАЙЕР Майкл П. (US),  
 ДОЛЛ Рональд Дж. (US),  
 ГИРИЯВАЛЛАБХАН Виор Мупил (US),  
 МЭЛЛЕМС Алан (US),  
 АЛЬВАРЕС Кармен С. (US),  
 КИРТИКАР Картик М. (US),  
 РИВЕРА Джойслин (US),  
 ЧАН Тин-Яу (US),  
 МЭДИСОН Винсент (US),  
 ФИШМАНН Тьерри О. (US),  
 ДИЛЛАРД Лоуренс В. (US),  
 ТРЭН Вин Д. (US),  
 ХИ Жен Мин (US),  
 ДЖЕЙМС Рэй Энтони (US),  
 ПАРК Хэнгсун (US),  
 ПАРАДКАР Видиядхар М. (US),  
 ХОББС Дуглас Уолш (US)**

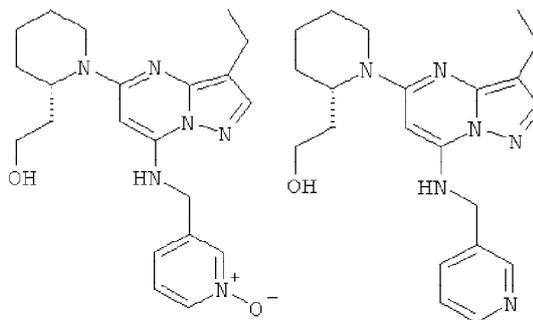
(73) Патентообладатель(и):

**ШЕРИНГ КОРПОРЕЙШН (US),  
 Фармакопие Драг Дискавери, Инк. (US)**

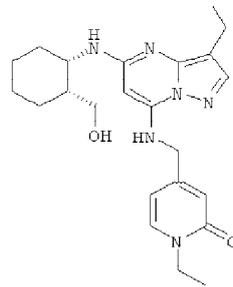
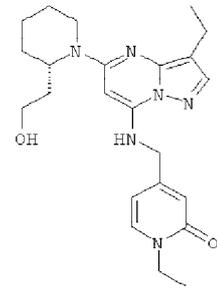
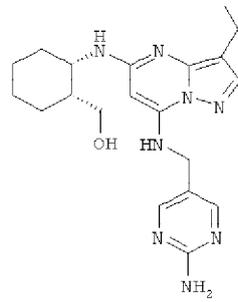
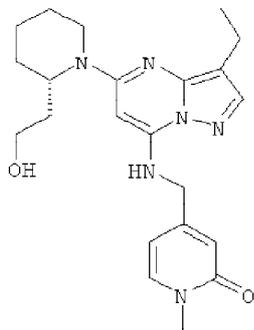
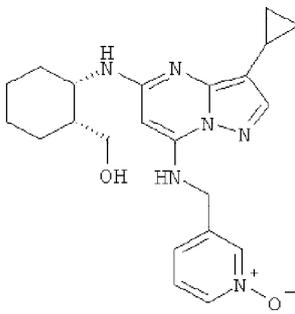
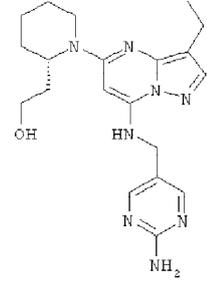
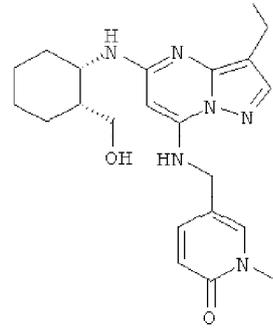
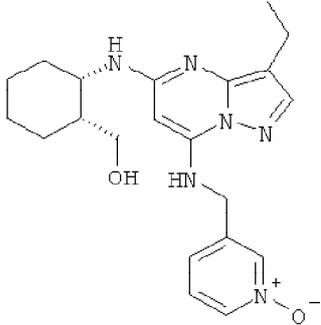
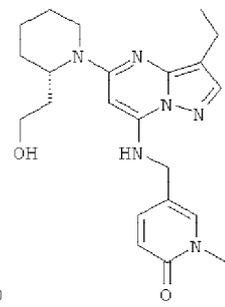
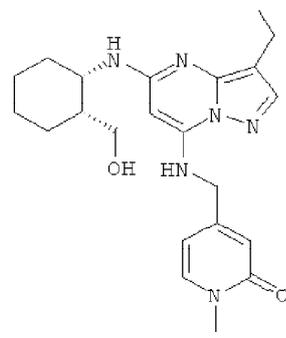
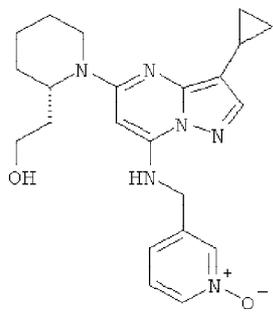
**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНА, КАК ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛИН-  
 ЗАВИСИМОЙ КИНАЗЫ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым 5,7-диаминозамещенным пиразоло[1,5-а]пиримидинам, выбранным из конкретных соединений, например, указанных ниже, обладающих свойствами ингибиторов циклин-зависимых киназ, таких как CDK2. Соединения могут найти применение для лечения заболеваний и состояний, связанных с CDK, таких как пролиферативные заболевания, лейкоз. 4 н. и 8 з.п. ф-лы, 95 табл.



RU 2414472 C2



RU 2414472 C2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 35/02** (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2006132288/04, 08.02.2005**

(24) Effective date for property rights:  
**08.02.2005**

Priority:

(30) Priority:  
**11.02.2004 US 10/776,988**

(43) Application published: **20.03.2008 Bull. 8**

(45) Date of publication: **20.03.2011 Bull. 8**

(85) Commencement of national phase: **11.09.2006**

(86) PCT application:  
**US 2005/003859 (08.02.2005)**

(87) PCT publication:  
**WO 2005/077954 (25.08.2005)**

Mail address:  
**105064, Moskva, a/ja 88, OOO "KVASHNIN,  
SAPEL'NIKOV I PARTNER Y", pat.pov.  
V.P.Kvashninu, reg.№ 4**

(72) Inventor(s):

**GUTsI Timoti Dzh. (US),  
PEhRAKh Kehmil (US),  
DVAJER Majkl P. (US),  
DOLL Ronal'd Dzh. (US),  
GIRIJa VALLABKhAN Vijur Mupil (US),  
MEhLLEMS Alan (US),  
AL'VARES Karmen S. (US),  
KIRTIKAR Kartik M. (US),  
RIVERA Dzhojslin (US),  
ChAN Tin-Jau (US),  
MEhDISON Vinsent (US),  
FIShMANN T'erri O. (US),  
DILLARD Lourens V. (US),  
TREhN Vin D. (US),  
KhI Zhen Min (US),  
DZhEJMS Rehj Ehntoni (US),  
PARK Khehngsun (US),  
PARADKAR Vidijadkhar M. (US),  
KhOBBS Duglas Uolsh (US)**

(73) Proprietor(s):

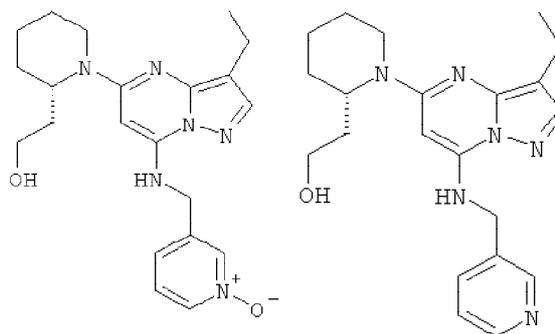
**ShERING KORPOREJShN (US),  
Farmakopie Drag Diskaveri, Ink. (US)**

**(54) PYRAZOLOPYRIMIDINE DERIVATIVES AS CYCLIN-DEPENDENT KINASE INHIBITORS**

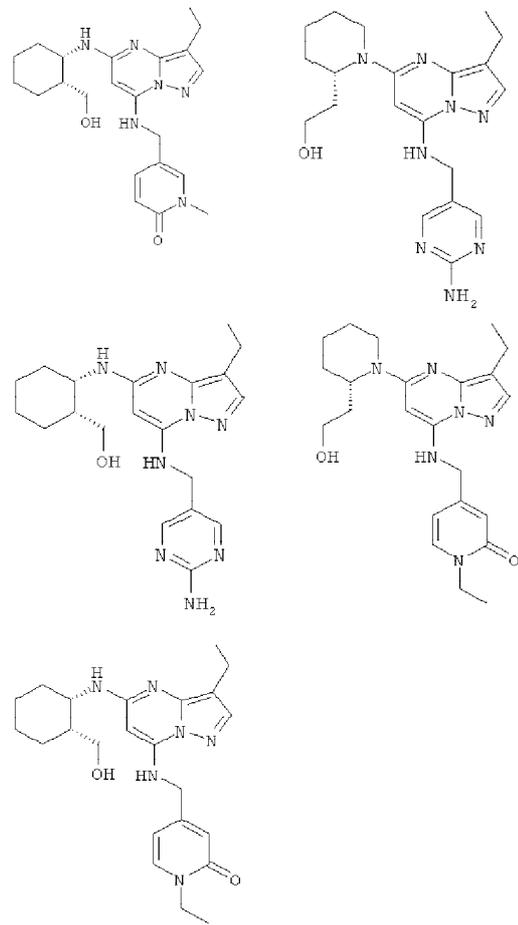
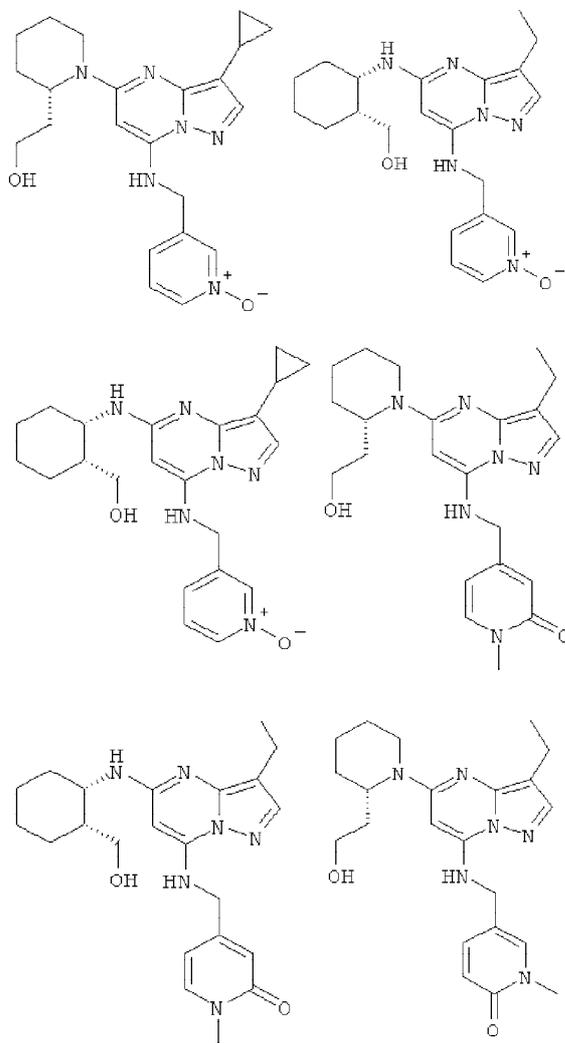
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to novel 5,7-diamino-substituted pyrazolo[1,5-a]pyrimidines selected from specific compounds, e.g. those given below, which have cyclin-dependent kinase inhibiting properties, such as CDK2. The compounds can be used to treat diseases and conditions associated with CDK, such as proliferative diseases, leukaemia.



RU 2414472 C2



EFFECT: more effective use of the compounds.  
12 cl, 87 tbl, 1057 ex

RU 2414472 C2

Настоящая заявка является частичным продолжением заявки на патент США US №10/654546, поданной 3 сентября 2003 г., по которой испрашивается приоритет по предварительным заявкам США US №60/408027, поданной 4 сентября 2002 г., и 60/421959, поданной 29 октября 2002 г.

Настоящее изобретение относится к пиразоло[1,5-а]пиримидинам, применимым в качестве ингибиторов протеинкиназы (таким, как, например, ингибиторы циклин-зависимых киназ, активированной митогеном протеинкиназы (МАРК/ЕРК), киназы гликогенсинтазы 3 (GSK3beta) и т.п.), фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и способам лечения с использованием этих соединений и композиций для лечения заболеваний, таких как, например, рак, воспаление, артрит, вирусные заболевания, нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, сердечно-сосудистые заболевания и грибковые заболевания. По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительным заявкам США US №60/408027, поданной 4 сентября 2002 г., и 60/421959, поданной 29 октября 2002 г.

Ингибиторы протеинкиназы включают ингибиторы киназ, такие как, например, ингибиторы циклин-зависимых киназ (CDK), активированной митогеном протеинкиназы (МАРК/ЕРК), киназы гликогенсинтазы 3 (GSK3beta) и т.п.

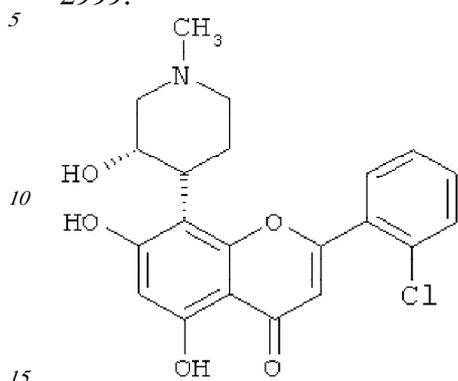
Ингибиторы протеинкиназы описаны, например, в публикации М.Нале et. al. в WO 02/22610 А1 и в работе Y.Mettey et al. в J. Med. Chem., (2003) 46 222-236. Циклин-зависимые киназы (CDK) являются серин/треонин протеинкиназами, которые являются движущей силой клеточного цикла и пролиферации клеток.

Отдельные CDK, такие как CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 и CDK7, CDK8 и т.п., играют определенную роль в развитии клеточного цикла и могут классифицироваться как ферменты фазы G1, S или G2M. Неконтролируемая пролиферация является отличительной особенностью раковых клеток, и во многих важных солидных опухолях с высокой частотой происходит неправильная регуляция функции CDK. CDK2 и CDK4 представляют особый интерес, поскольку при самых различных видах рака человека их активность часто неправильно регулируется. Активность CDK2 необходима для перехода от фазы G1 клеточного цикла к фазе S, и CDK2 является одним из ключевых компонентов контрольной точки G1.

Контрольные точки служат для поддержания надлежащей последовательности событий клеточного цикла и позволяют клетке отвечать на изменения или пролиферативные сигналы, тогда как потеря надлежащего управления в контрольной точке для раковых клеток способствует онкогенезу. Путь CDK2 влияет на онкогенез на уровне действия супрессора опухоли (например, p52, RB и p27) и активации онкогена (циклин E). Во многих работах показано, что и соактиватор, циклин E, и ингибитор, p27, киназы CDK2 характеризуются соответственно чрезмерной или недостаточной экспрессией при раке молочной железы, ободочной кишки, немелкоклеточном раке легких, раке желудка, предстательной железы, мочевого пузыря, неходжкинской лимфоме, раке яичников и других видах рака.

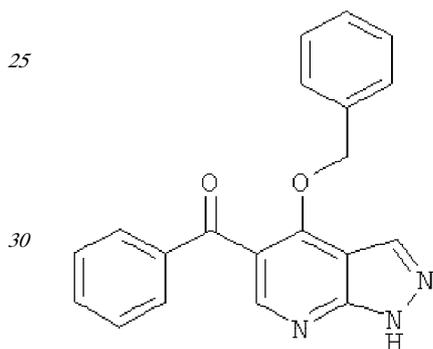
Показано, что их измененная экспрессия коррелирует с повышенными уровнями активности CDK2 и непродолжительной общей выживаемостью. Эти данные делают CDK2 и ее регуляторные пути привлекательными объектами для исследований, и в литературе описан целый ряд небольших органических молекул, а также пептидов, конкурентных по отношению к аденозин-5'-трифосфату (АТФ), в качестве ингибиторов CDK для возможного лечения разных типов рака. В патенте США US №6413974, столбец 1, строка 23 - столбец 15, строка 10 приведено подробное описание различных CDK и их взаимосвязи с различными типами рака.

Ингибиторы CDK известны. Например, флавопиридол (формула I) является неселективным ингибитором CDK, который в настоящее время проходит клинические испытания на людях, A.M.Sanderowicz et al., J. Clin. Oncol. (1998) 16, 2986-2999.



Формула I

К другим известным ингибиторам CDK относятся, например, оломуцин (J.Vesely et al., Eur. J. Biochem., (1994) 224, 771-786) и росковитин (I.Meijer et al., Eur. J. Biochem., (1997) 243, 527-536). В патенте США US №6107305 описаны некоторые пиразоло[3,4-*b*]пиридины в качестве ингибиторов CDK. Соединение иллюстративного примера, приведенного в патенте №6107305, обладает формулой II:



Формула II

В публикации K.S.Kirn et al., J. Med. Chem. 45 (2002) 3905-3927 и WO 02/10162 раскрыты некоторые аминотиазольные соединения в качестве ингибиторов CDK.

Пиразолопиримидины являются известными. Например, в WO 92/18504, WO 02/50079, WO 95/35298, WO 02/40485, EP 943041046, EP 0628559 (эквивалентны патентам США US №5602136, 5602137 и 5571813), патенте США US №6383790, Chem. Pharm. Bull., (1999) 47 928, J. Med. Chem., (1977) 20, 296, J. Med. Chem., (1976) 19 517 и Chem. Pharm. Bull., (1962) 10 620 раскрыты различные пиразолопиримидины. Другими представляющими интерес публикациями являются: WO 03/101993 (опубликована 11 декабря 2003 г.), WO 03/091256 (опубликована 6 ноября 2003 г.) и DE 10223917 (опубликована 11 декабря 2003 г.).

Необходимы новые соединения, композиции, средства и способы лечения, предназначенные для лечения заболеваний и нарушений, связанных с CDK. Поэтому объектом настоящего изобретения являются соединения, применимые при лечении, предупреждении или улучшении протекания таких заболеваний и нарушений.

В своих многочисленных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к новому классу пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов в качестве ингибиторов

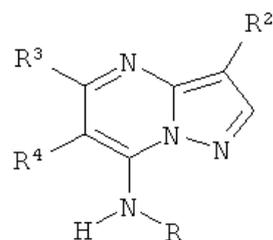
циклин-зависимых киназ, способам получения таких соединений, фармацевтических композиций, содержащих одно или большее количество таких соединений, способам получения фармацевтических композиций, содержащих одно или большее количество таких соединений, и способам лечения, предупреждения, подавления или

5

улучшения протекания одного или большего количества заболеваний, связанных с CDK, с помощью таких соединений или фармацевтических композиций.

В одном воплощении настоящая заявка относится к соединению или к фармацевтически приемлемым солям или сольватам указанного соединения,

10



15

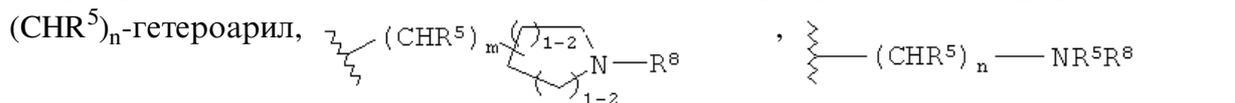
Формула III

20

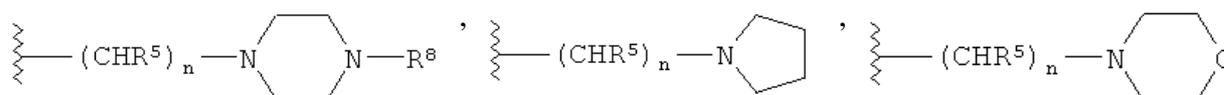
в которой:

R означает H, алкил, алкенил, алкинил, арилалкил, арилалкенил, циклоалкил, циклоалкилалкил, алкенилалкил, алкинилалкил, гетероцикл, гетероциклалкил, гетероарилалкил (включая N-оксид указанного гетероарила),  $-(CHR^5)_n$ -арил, -

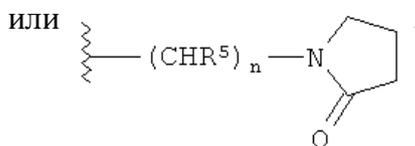
25



30



35



где каждый указанный алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероцикл и гетероарил может быть незамещенным или необязательно замещен одним или

большим количеством фрагментов, которые могут быть одинаковыми или разными, каждый фрагмент независимо выбран из группы, включающей галоген, алкил, арил,

40

циклоалкил, гетероциклалкил,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN,  $-OR^5$ ,  $-NR^5R^{10}$ ,  $-C(R^4R^5)_p-R^9$ ,  $-N(R^5)Coc$ ,  $-(CR^4R^5)_pOR^5$ ,  $-C(O_2)R^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^{10}$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-S(O_2)R^7$ ,  $-S(O_2)NR^5R^{10}$ ,  $-N(R^5)S(O_2)R^7$ ,  $-N(R^5)C(O)R^7$  и  $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$ ;

45

$R^2$  выбран из группы, включающей  $R^9$ , алкил, алкенил, алкинил,  $CF_3$ , гетероцикл, гетероциклалкил, галоген, галогеналкил, арил, арилалкил, гетероарилалкил, алкинилалкил, циклоалкил, гетероарил, алкил, замещенный с

помощью 1-6 групп  $R^9$ , которые могут быть одинаковыми или разными и

независимо выбраны из перечня для  $R^9$ , приведенного ниже, арил, замещенный с

50

помощью 1-3 арилов или гетероарилов, которые могут быть одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей фенильную, пиридинную, тиофенильную, фуранильную и тиазольную группы, арил, сконденсированный с



гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и гетероарилалкил, где каждый указанный алкил, арил, арилалкил, циклоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и гетероарилалкил может быть незамещенным или необязательно замещен одним или большим количеством фрагментов, которые могут быть  
 5 одинаковыми или разными, каждый фрагмент независимо выбран из группы, включающей галоген, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклилалкил,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)_p-\text{R}^9$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$ ,  $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{OR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SR}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$   
 10 и  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ;

или необязательно (i)  $\text{R}^5$  и  $\text{R}^{10}$  во фрагменте  $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$  или (ii)  $\text{R}^5$  и  $\text{R}^6$  во фрагменте  $-\text{NR}^5\text{R}^6$  могут быть связаны друг с другом с образованием циклоалкильного или гетероциклильного фрагмента, где каждый из указанных  
 15 циклоалкильных или гетероциклильных фрагментов является незамещенным или необязательно независимо замещен одной или большим количеством групп  $\text{R}^9$ ;

$\text{R}^7$  выбран из группы, включающей алкил, циклоалкил, арил, арилалкенил, гетероарил, арилалкил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил и гетероциклил, где  
 20 каждый указанный алкил, циклоалкил, гетероарилалкил, арил, гетероарил и арилалкил может быть незамещенным или необязательно независимо замещен одним или большим количеством фрагментов, которые могут быть одинаковыми или разными, каждый фрагмент независимо выбран из группы, включающей галоген, алкил, арил, циклоалкил,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{SR}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$  и  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ;

$\text{R}^8$  выбран из группы, включающей  $\text{R}^6$ ,  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  
 30  $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NHR}^5$ , гетероциклил и  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ;

$\text{R}^9$  выбран из группы, включающей галоген,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  
 35  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{SR}^6$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  и  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ;

$m$  равно от 0 до 4;  
 $n$  равно от 1 до 4; и  
 35  $r$  равно от 1 до 4,

при условии, что когда  $\text{R}^2$  означает фенил, то  $\text{R}^3$  не означает алкил, алкинил или галоген, и что когда  $\text{R}^2$  означает арил, то  $\text{R}$  не означает  $\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} (\text{CHR}^5)_n \text{---} \text{NR}^5\text{R}^8$ , и  
 40

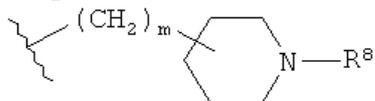
при дополнительном условии, что если  $\text{R}$  означает арилалкил, то любой гетероарил, замещенный по арилу указанного арилалкила, содержит по меньшей мере 3 гетероатома.

Соединения формулы III можно применять в качестве ингибиторов  
 45 протеинкиназы и можно применять при лечении и предупреждении пролиферативных заболеваний, например рака, воспаления и артрита. Их также можно применять при лечении нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, сердечно-сосудистые заболевания, вирусные заболевания и грибковые заболевания.  
 50

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к пиразоло[1,5-а]пиримидинам, которые описываются структурной формулой III, или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где различные фрагменты

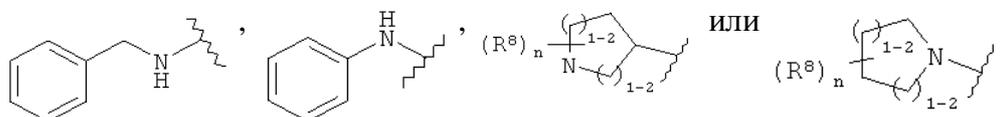
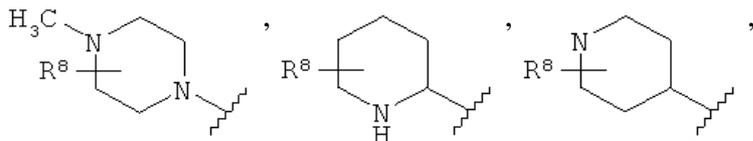
являются такими, как описано выше.

В другом варианте осуществления R означает  $-(CHR^5)_n$ -арил,  $-(CHR^5)_n$ -гетероарил,  $-(CHR^5)_n$ -гетероарил (где указанный гетероарил дополнительно замещен таким же или другим гетероарилом),  $-(CHR^5)_n$ -гетероциклил (где указанный гетероциклил дополнительно замещен таким же или другим гетероциклилом) или



В другом варианте осуществления  $R^2$  означает галоген,  $CF_3$ , CN, низший алкил, алкил, замещенный с помощью  $-OR^6$ , алкинил, арил, гетероарил или гетероциклил.

В другом варианте осуществления  $R^3$  означает H, низший алкил, арил, гетероарил, циклоалкил,  $-NR^5R^6$ ,



где указанные алкильные, арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероцикличные структуры, приведенные непосредственно перед этим для  $R^3$ , необязательно замещены одним или большим количеством фрагментов, которые могут быть одинаковыми или разными, каждый фрагмент независимо выбран из группы, включающей галоген,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , низший алкил, CN,  $-C(O)R^5$ ,  $-S(O_2)R^5$ ,  $-C(=NH)-NH_2$ ,  $-C(=CN)-NH_2$ , гидроксиалкил, алкоксикарбонил,  $-SR^5$  и  $OR^5$ , при условии, что ни один атом углерода, соседний с атомом азота в гетероциклическом кольце, не содержит фрагмент -  $OR^5$ .

В другом варианте осуществления  $R^4$  означает H или низший алкил.

В другом варианте осуществления  $R^5$  означает H, низший алкил или циклоалкил.

В другом варианте осуществления n равно от 1 до 2.

В дополнительном варианте осуществления R означает  $-(CHR^5)_n$ -арил,  $-(CHR^5)_n$ -гетероарил.

В дополнительном варианте осуществления  $R^2$  означает галоген,  $CF_3$ , CN, низший алкил, алкинил или алкил, замещенный с помощью  $-OR^6$ .

В дополнительном варианте осуществления  $R^2$  означает низший алкил, алкинил или Br.

В дополнительном варианте осуществления  $R^3$  означает H, низший алкил, арил,



где указанные алкильные, арильные и гетероцикличные фрагменты, приведенные непосредственно перед этим для  $R^3$ , необязательно замещены одним или большим количеством фрагментов, которые могут быть одинаковыми или разными, каждый фрагмент независимо выбран из группы, включающей галоген,  $CF_3$ , низший алкил,

гидроксиалкил, алкоксигруппу,  $-S(O_2)R^5$  и CN.

В дополнительном варианте осуществления  $R^4$  означает H.

В дополнительном варианте осуществления  $R^5$  означает H, этил, циклопропил,  
5 циклобутил, циклопентил или циклогексил.

В дополнительном варианте осуществления  $R^8$  означает алкил или гидроксиалкил.

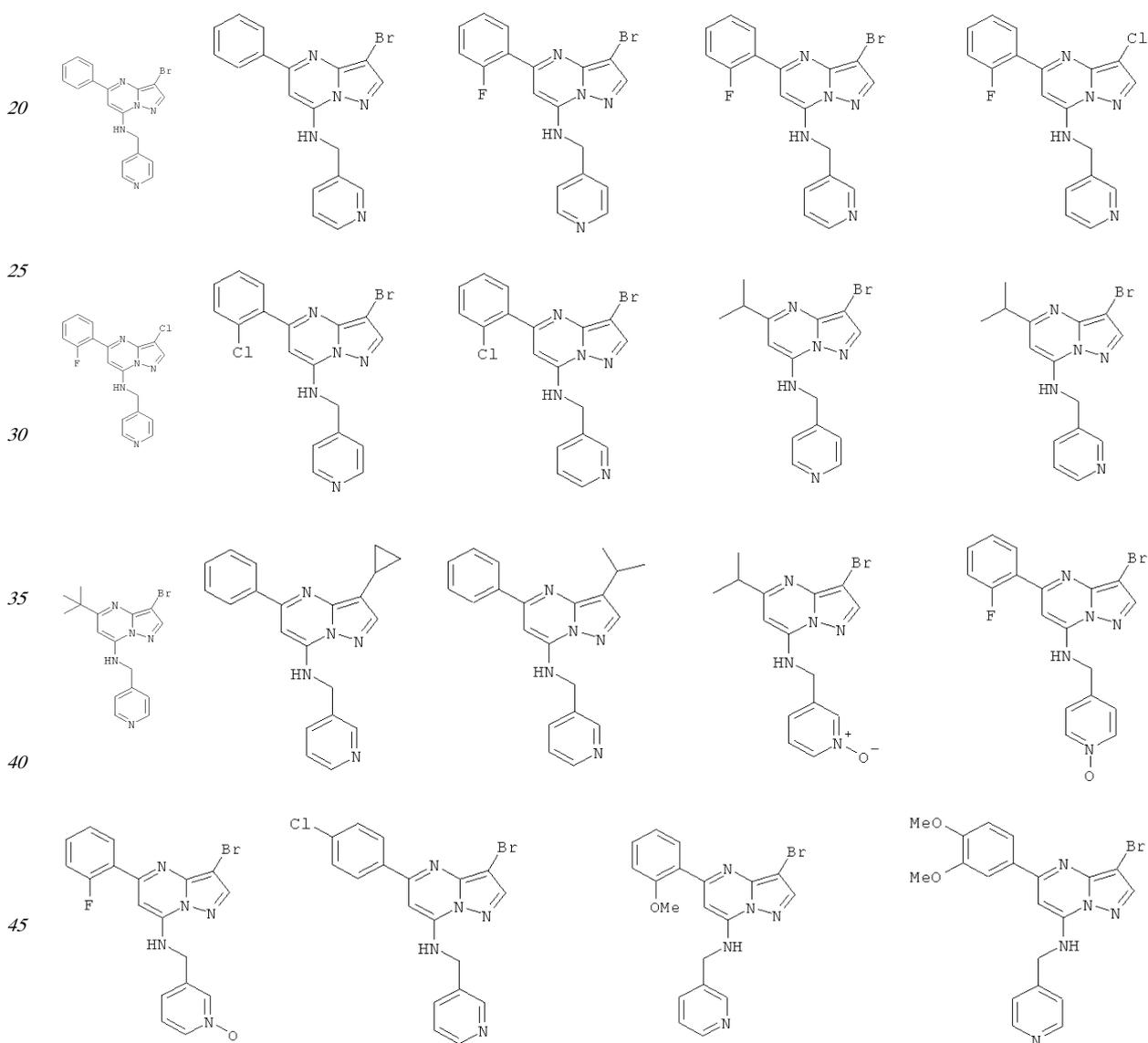
В дополнительном варианте осуществления  $n$  равно 1.

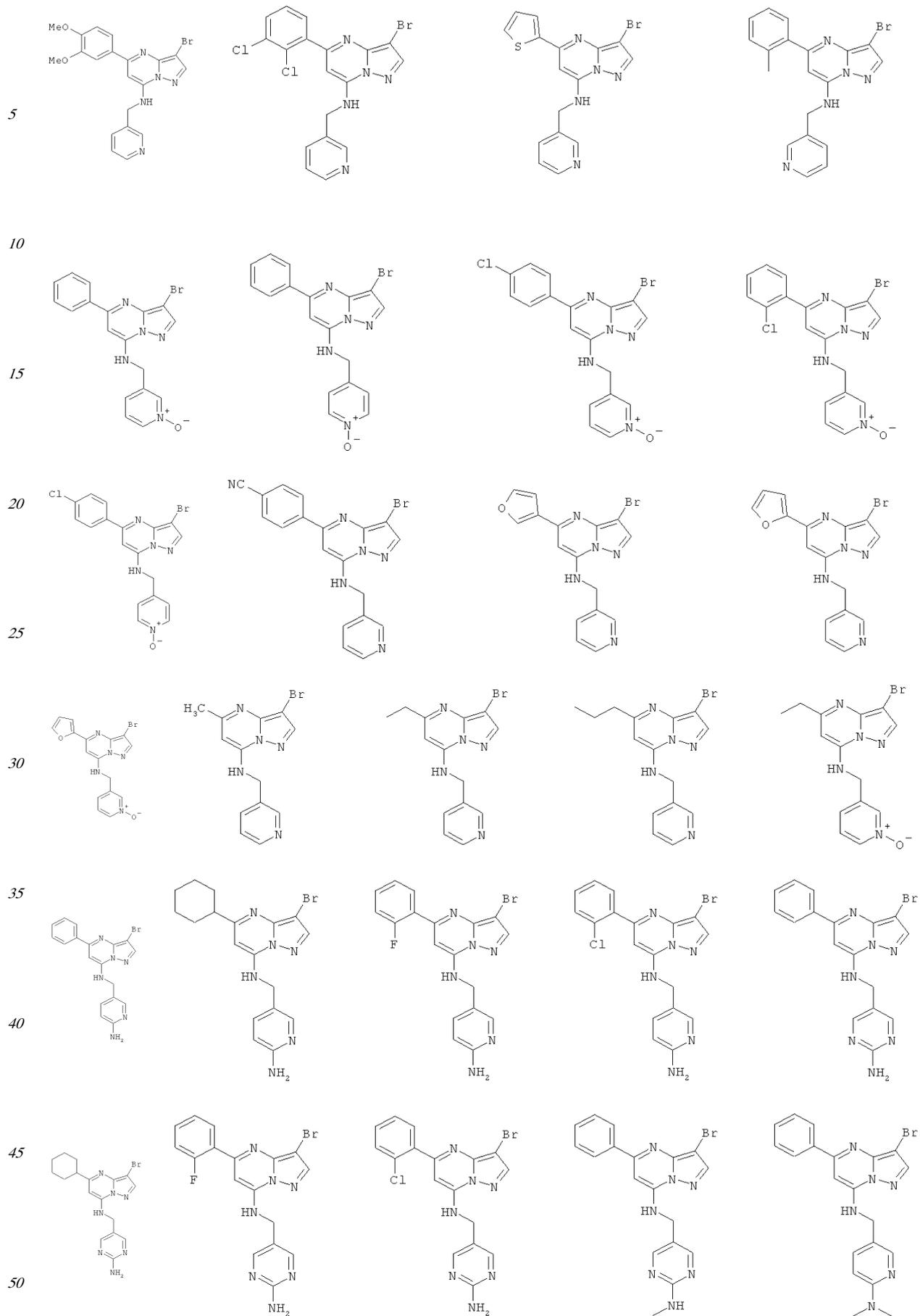
В дополнительном варианте осуществления  $p$  равно 1 или 2.

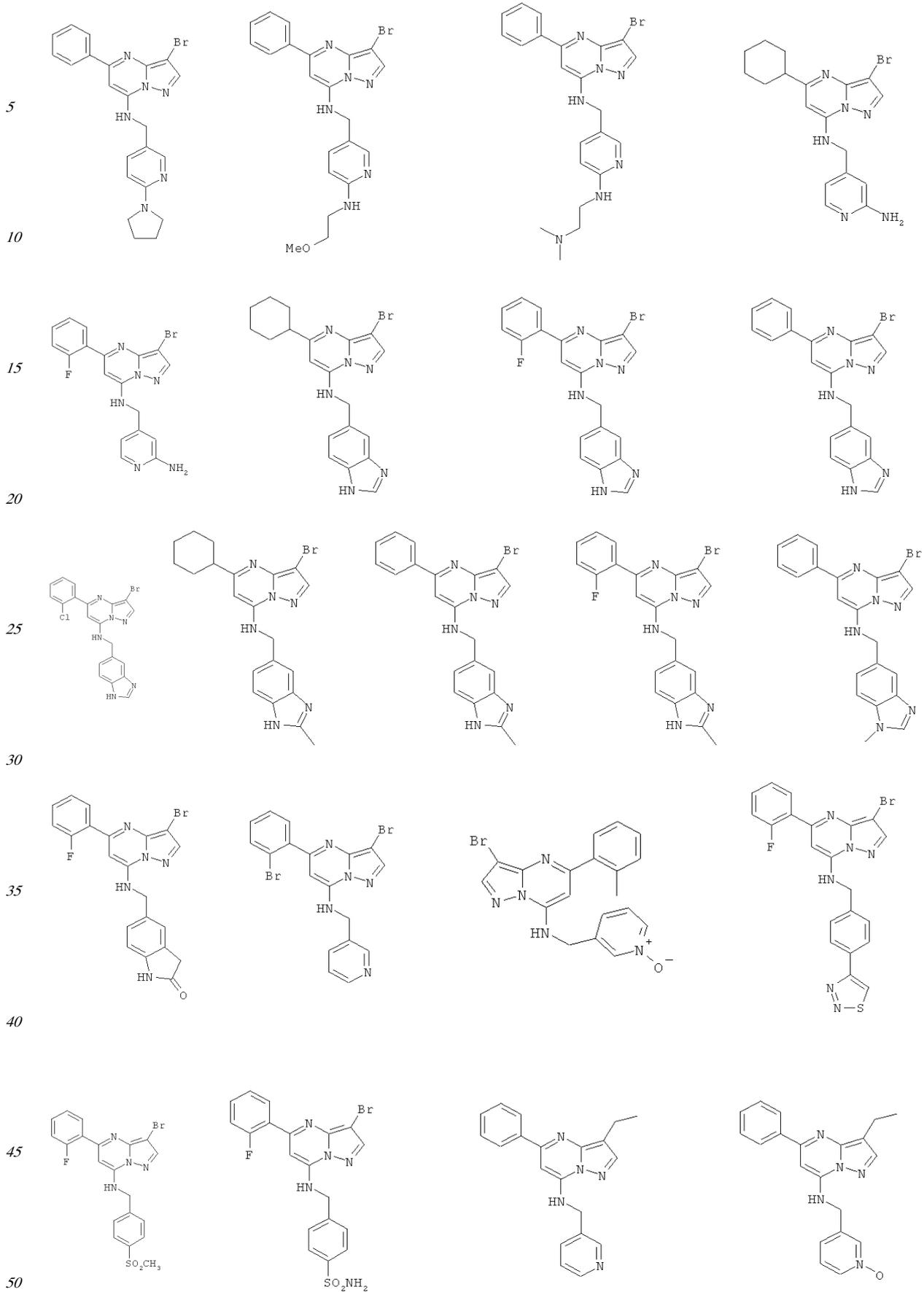
10 Другой вариант осуществления относится к соединениям, соответствующим настоящему изобретению, приведенным в таблице 1, которые обладают ингибирующей активностью по отношению к CDK2, составляющей от примерно 0,0001 до > примерно 5 мкМ. Методики анализа описаны ниже

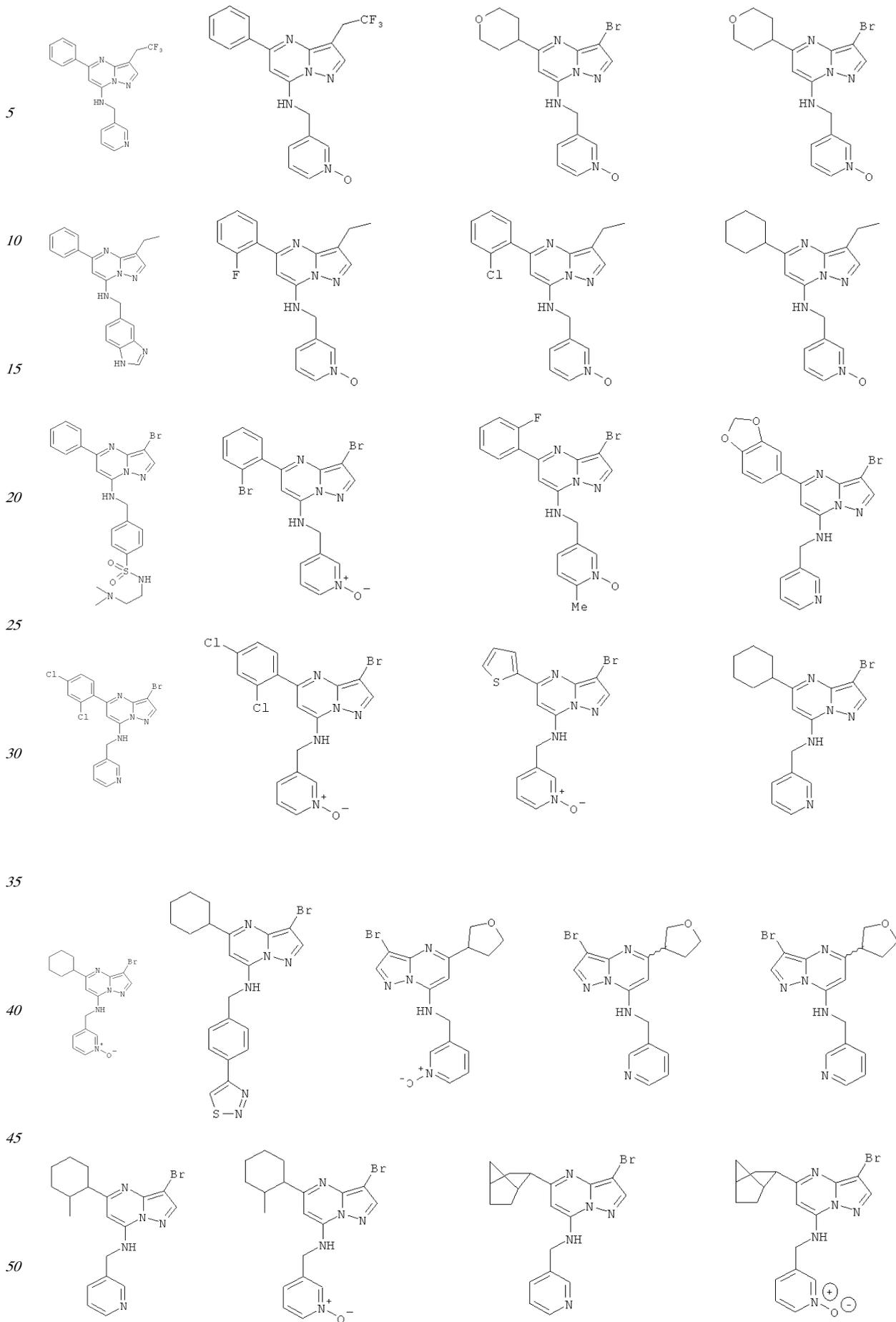
Таблица 1

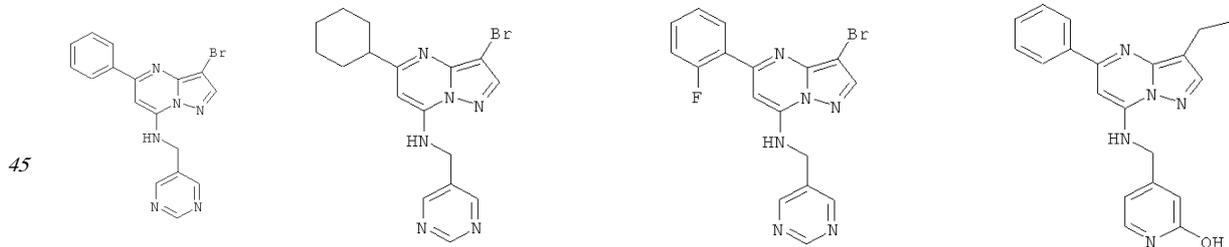
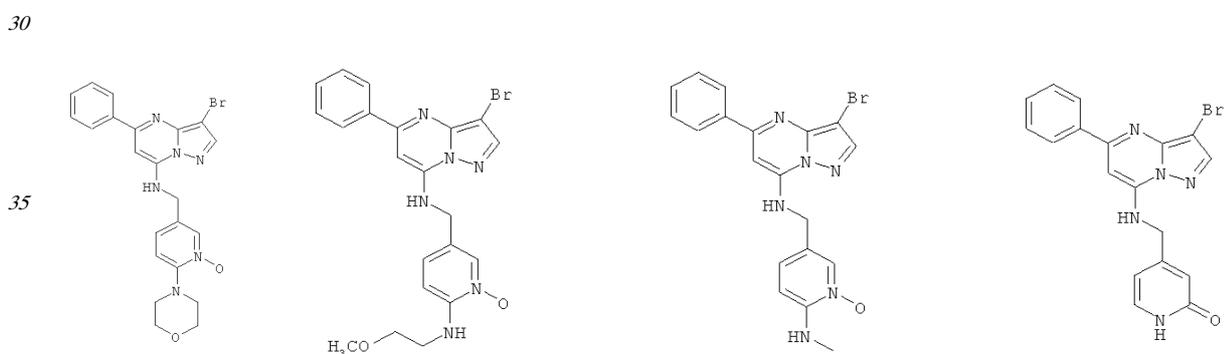
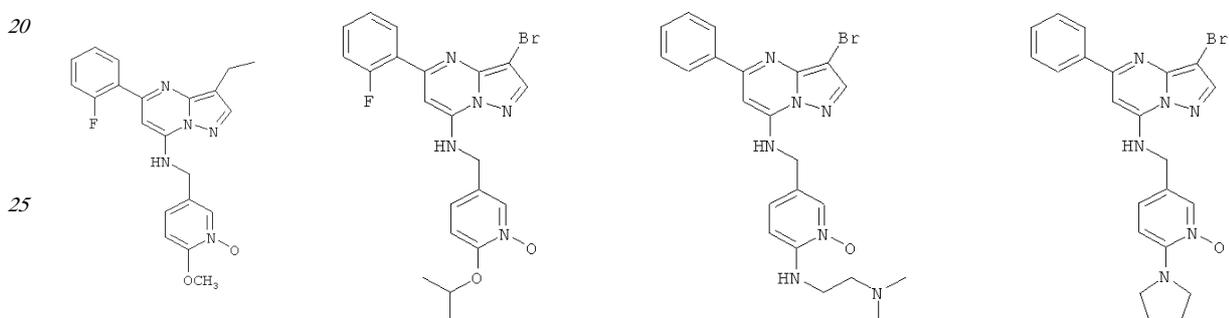
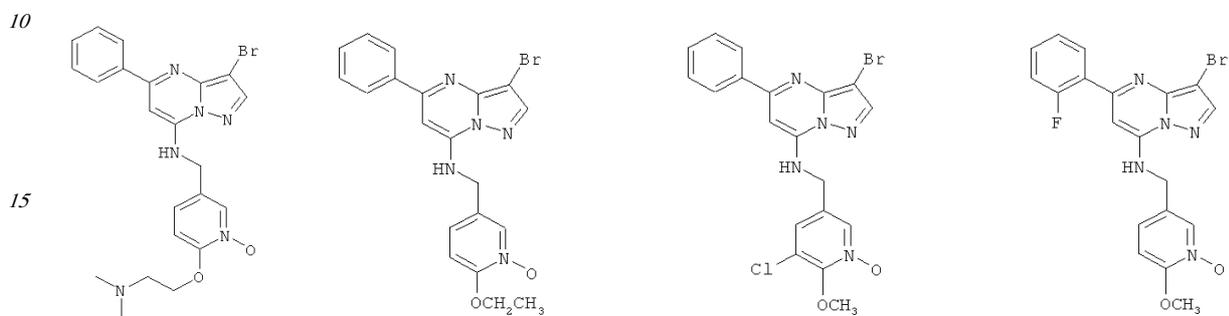
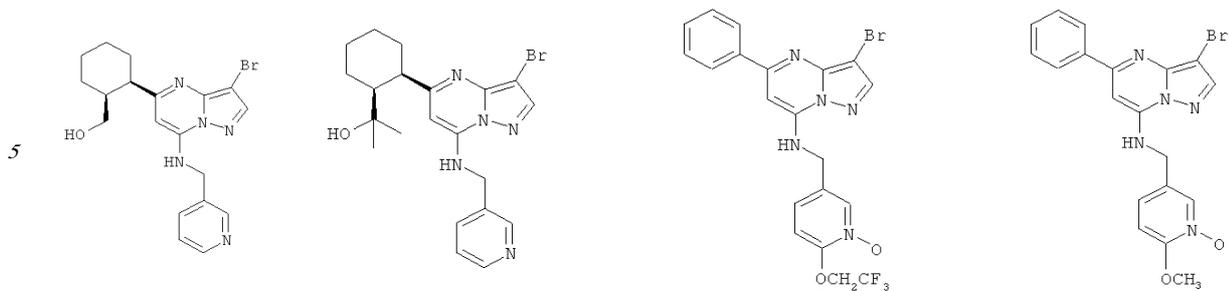
15

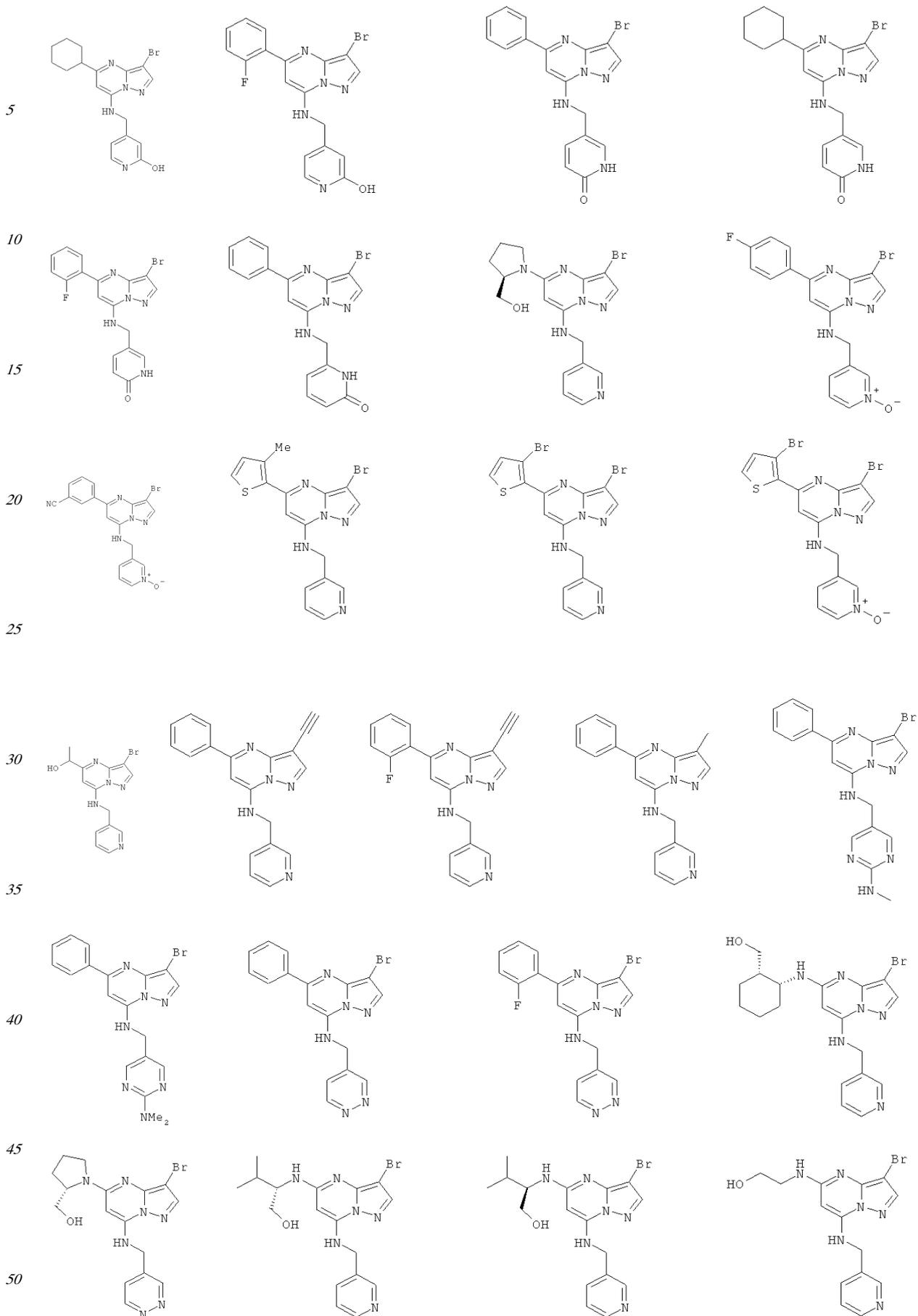


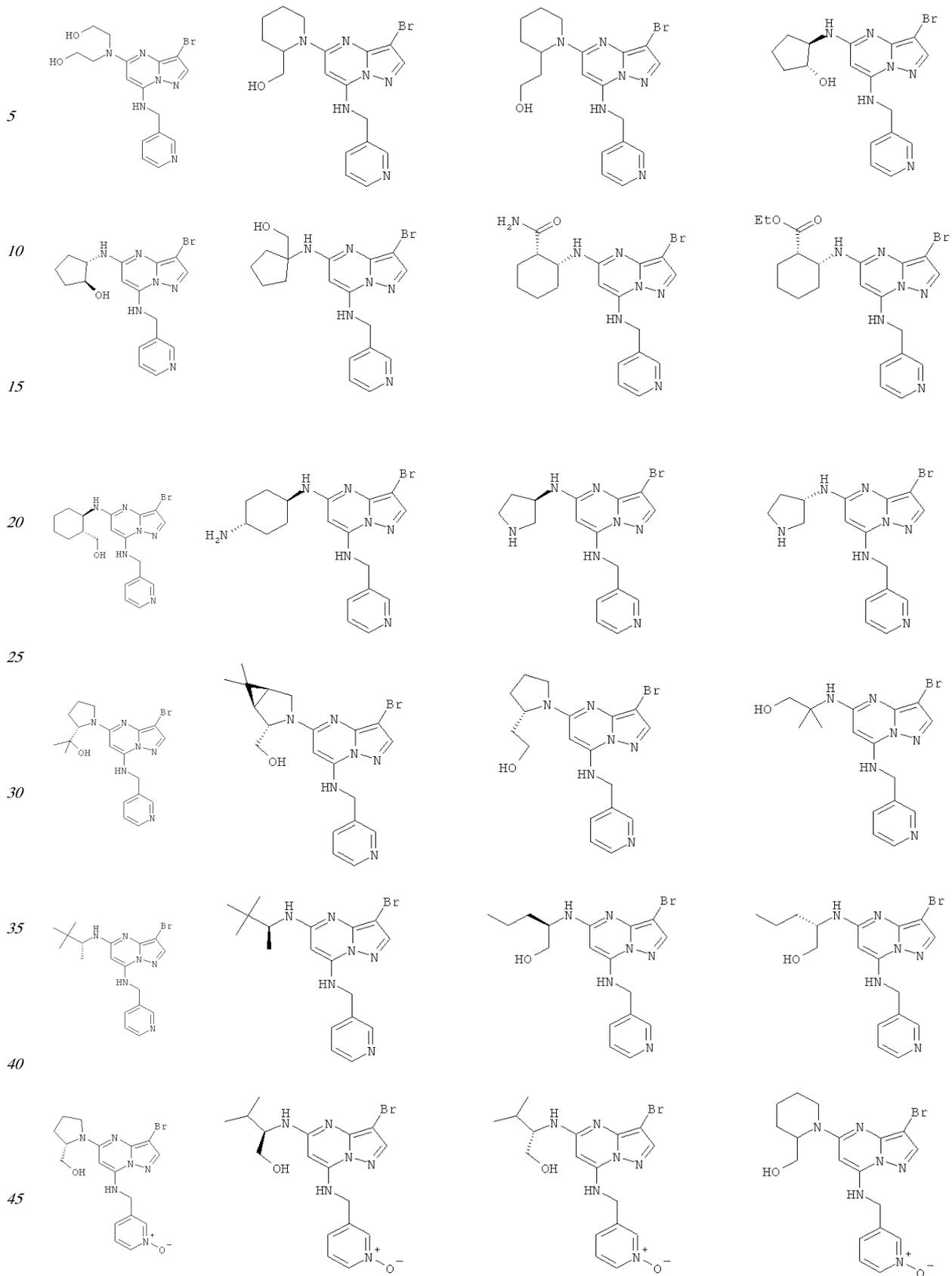


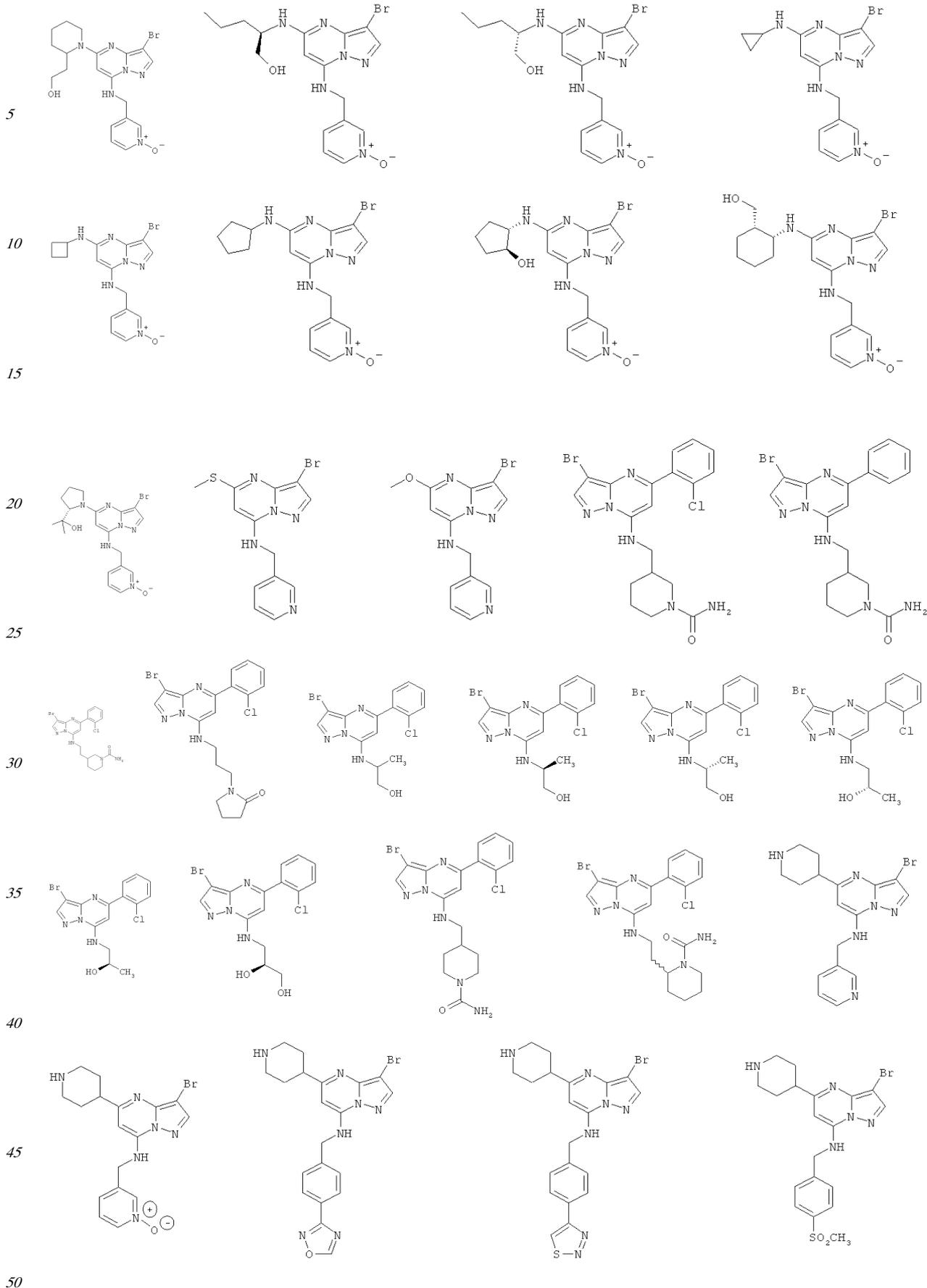


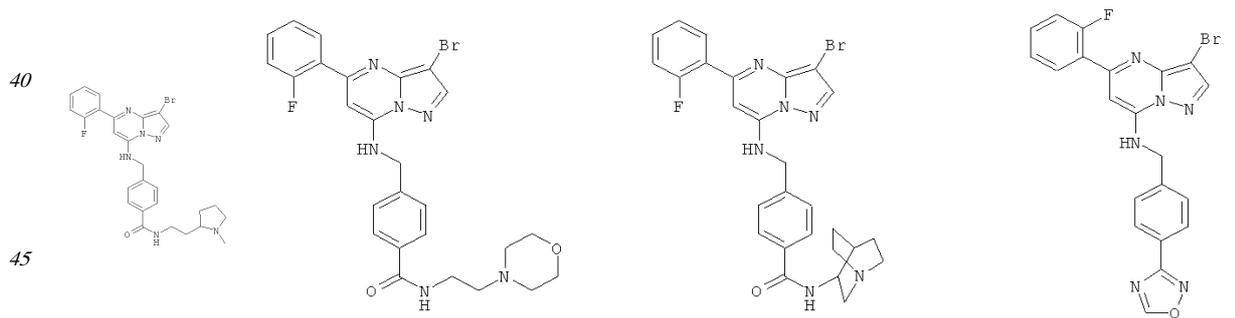
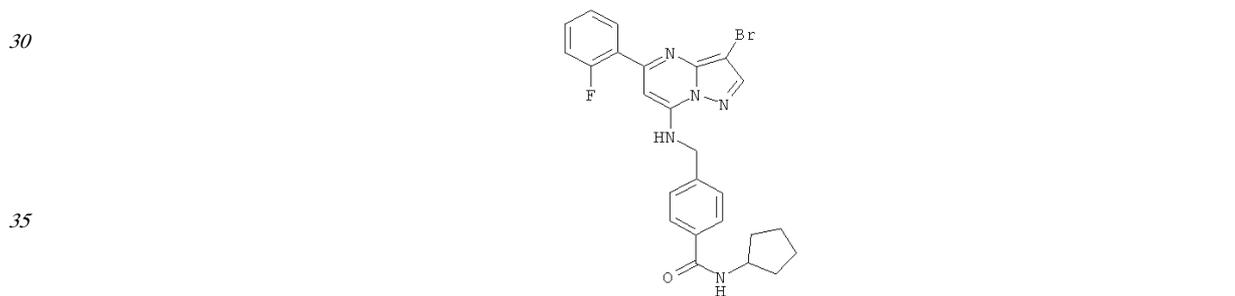
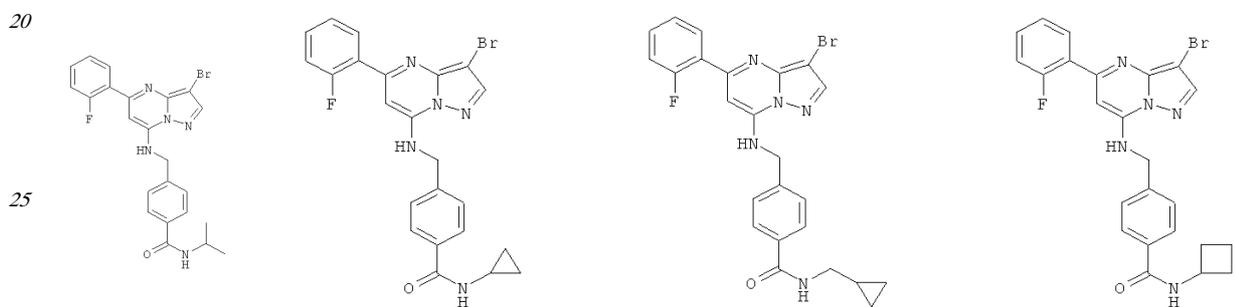
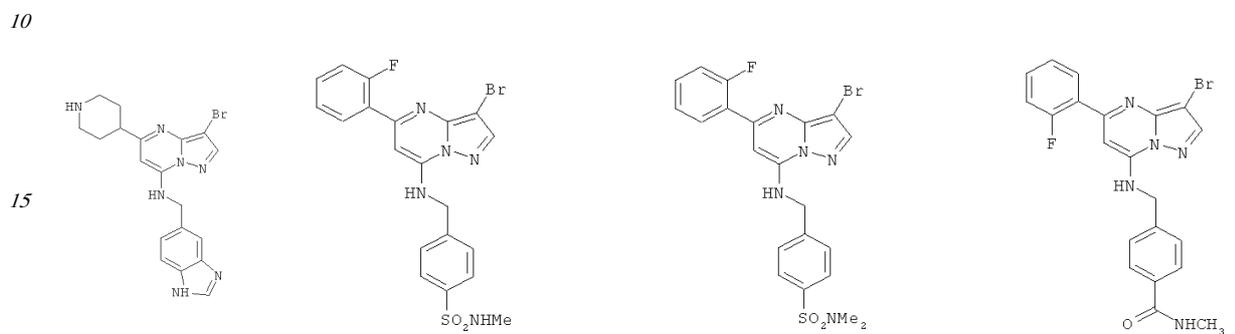
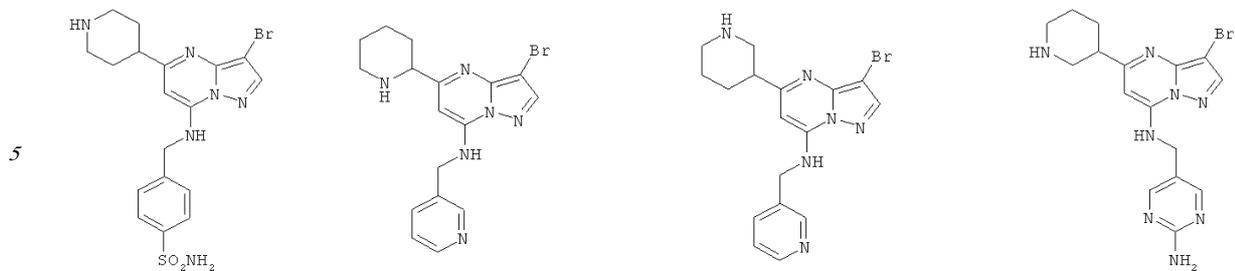




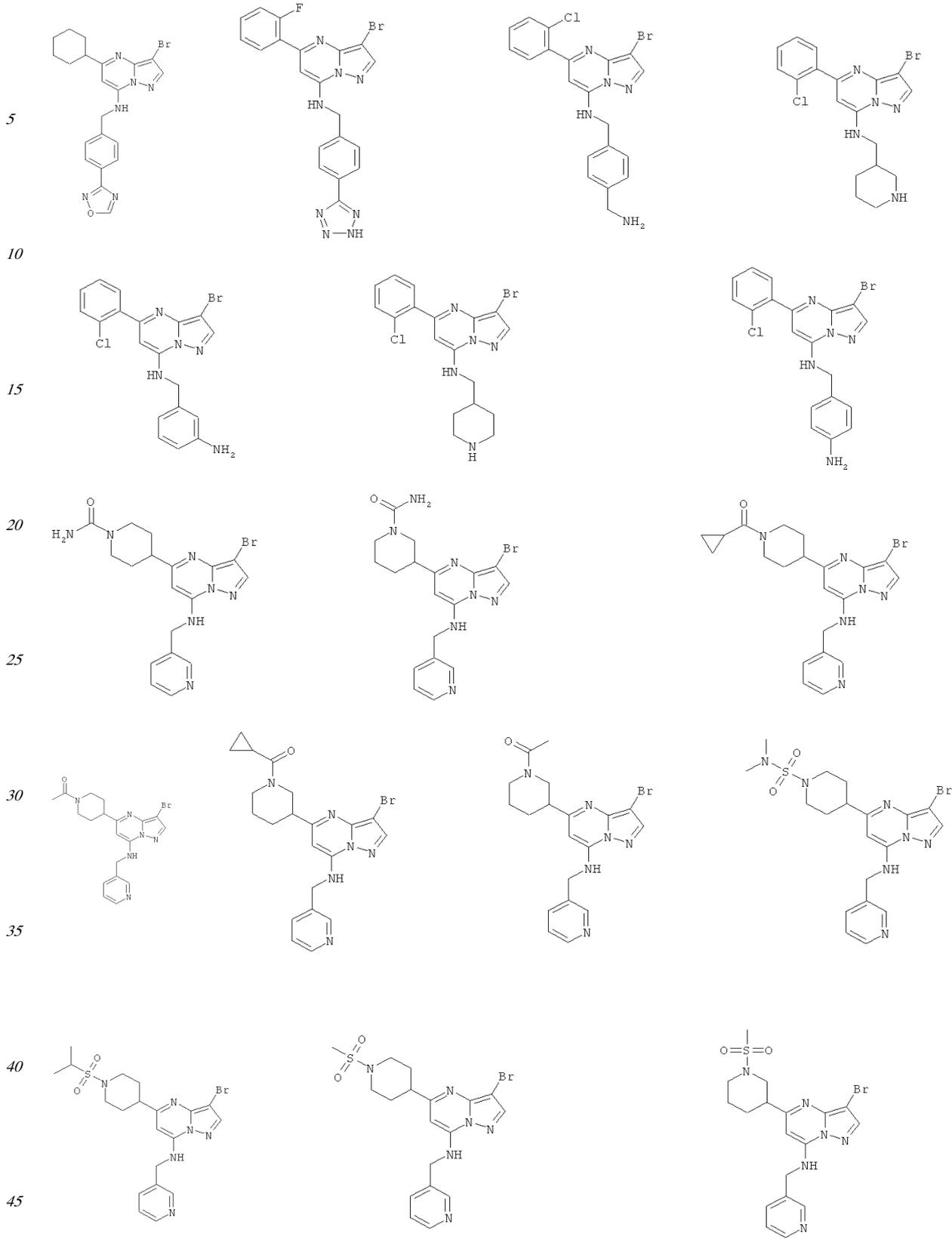


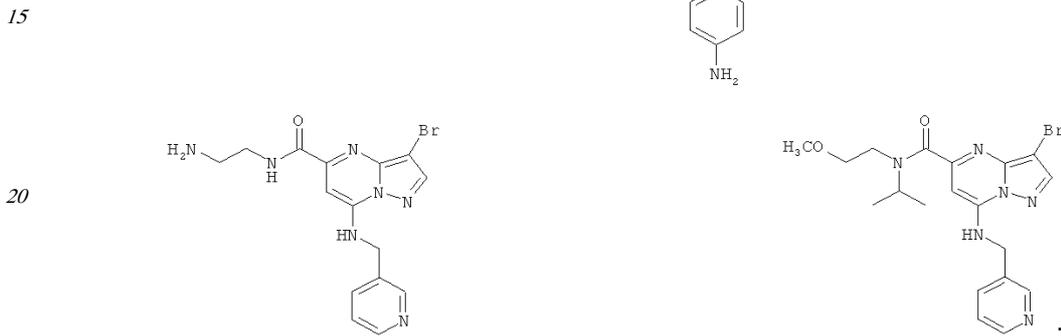
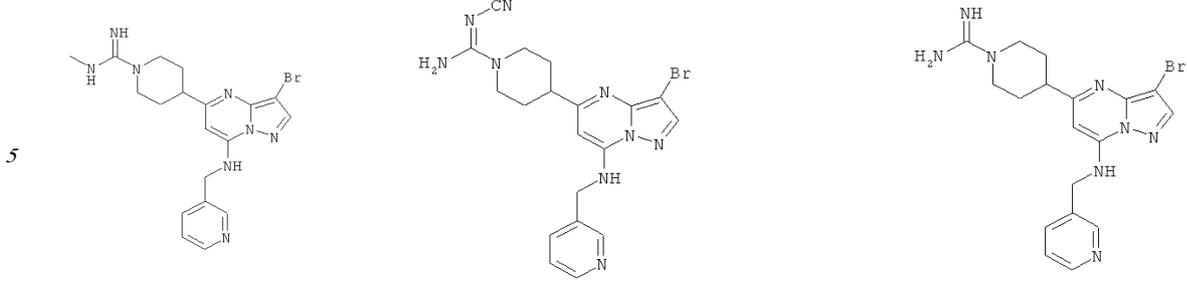






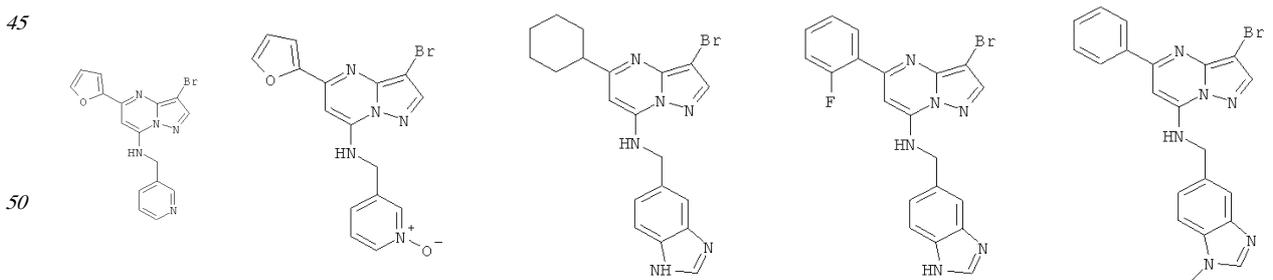
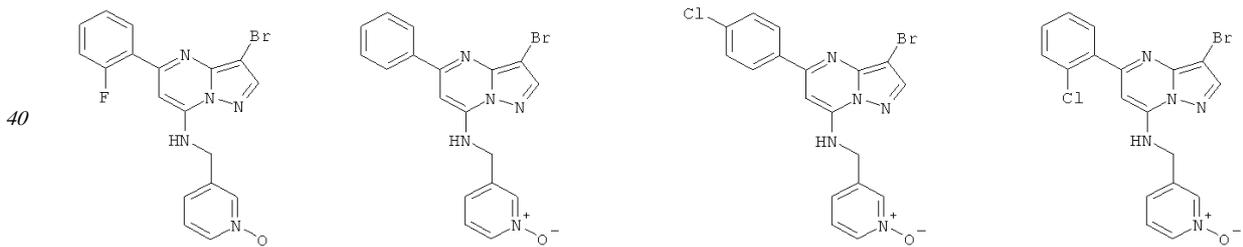
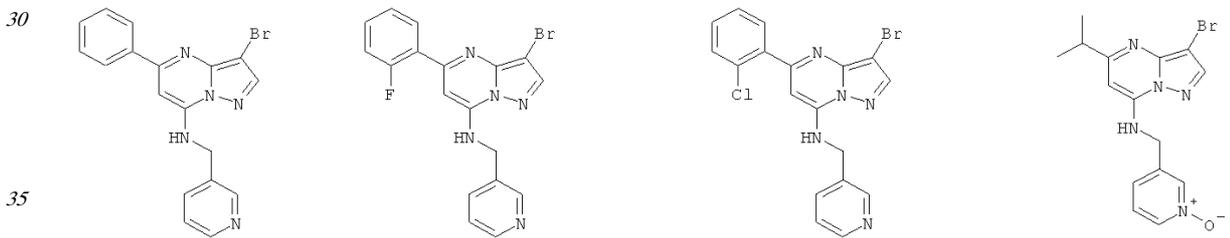
50

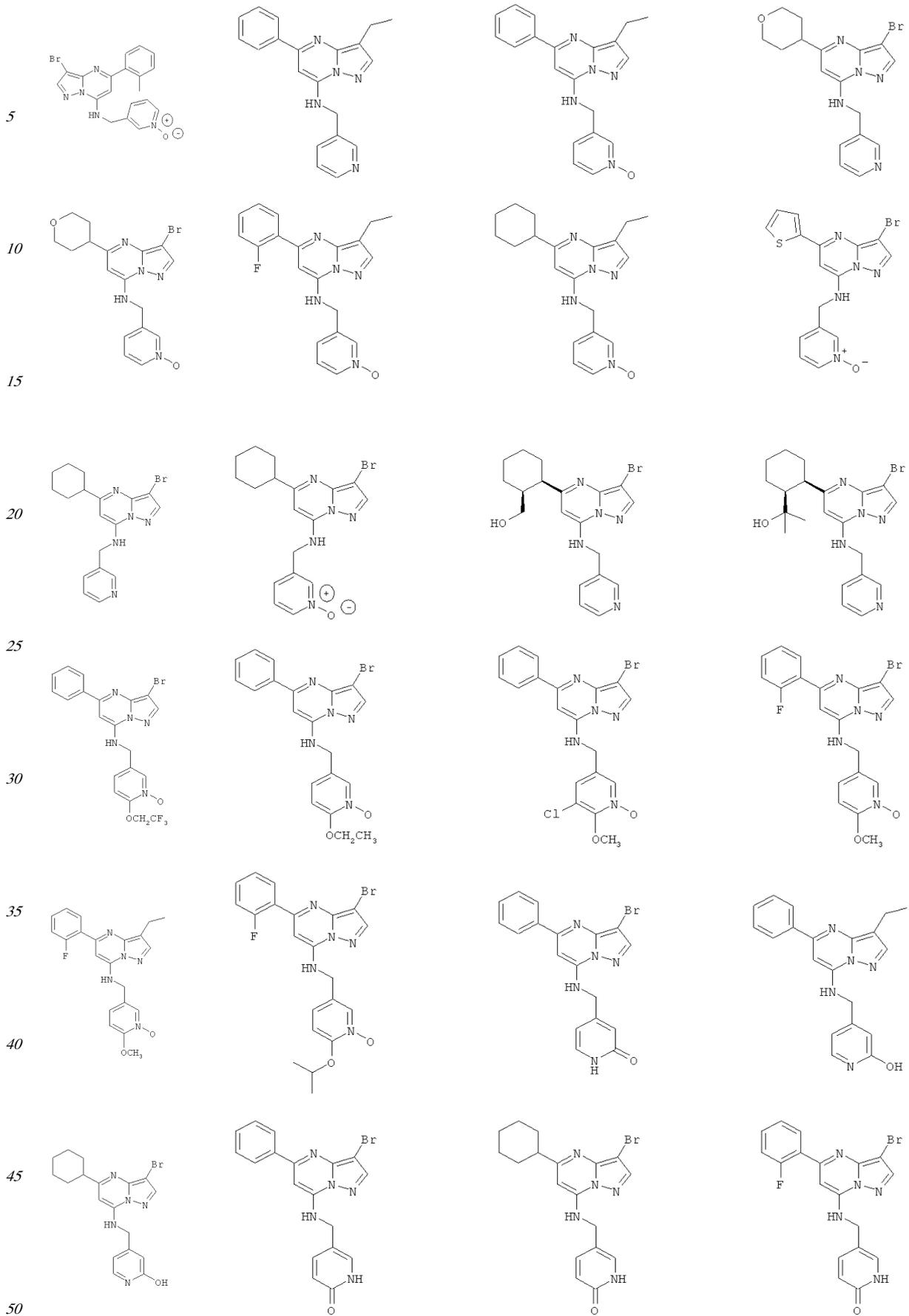


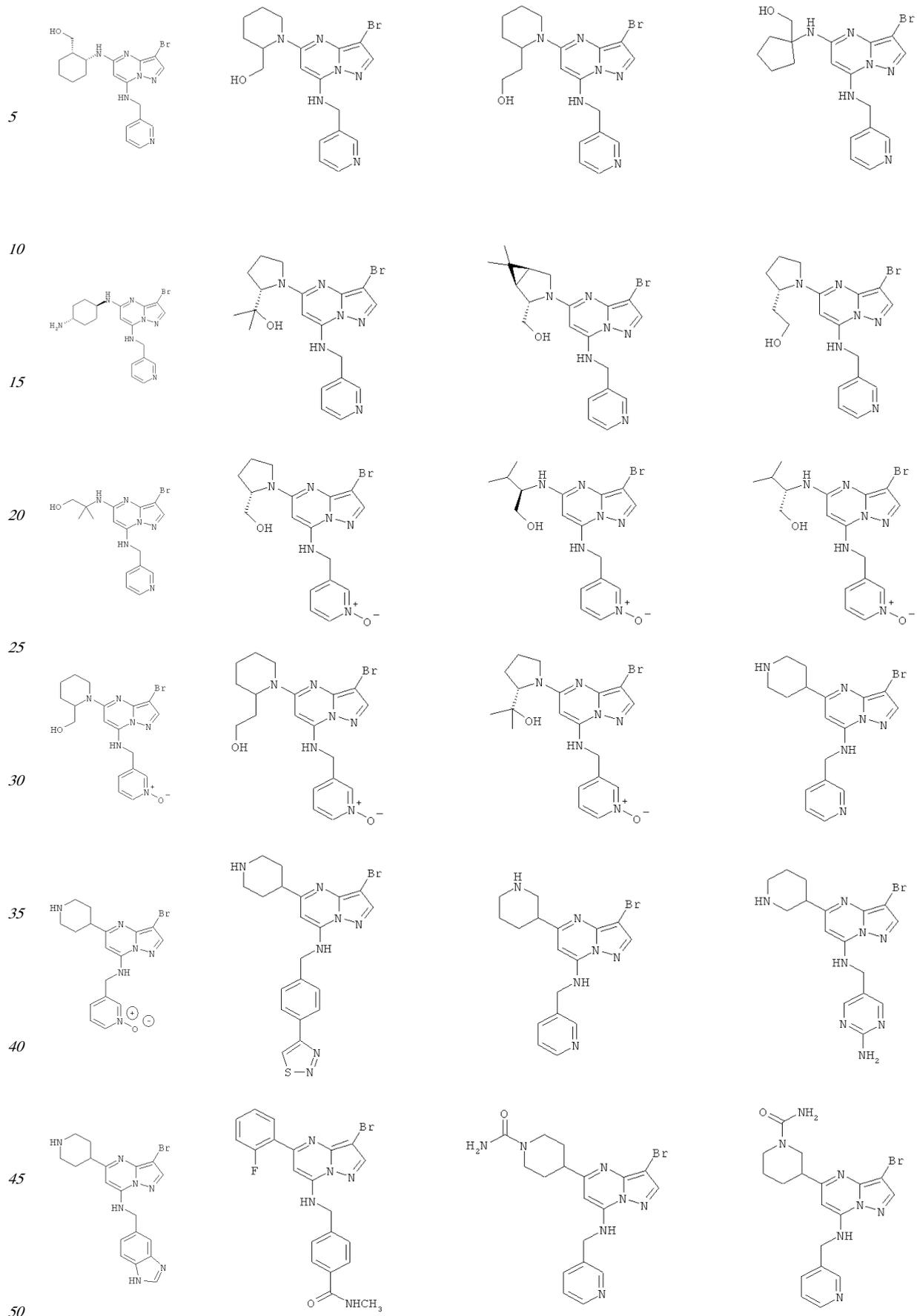


25

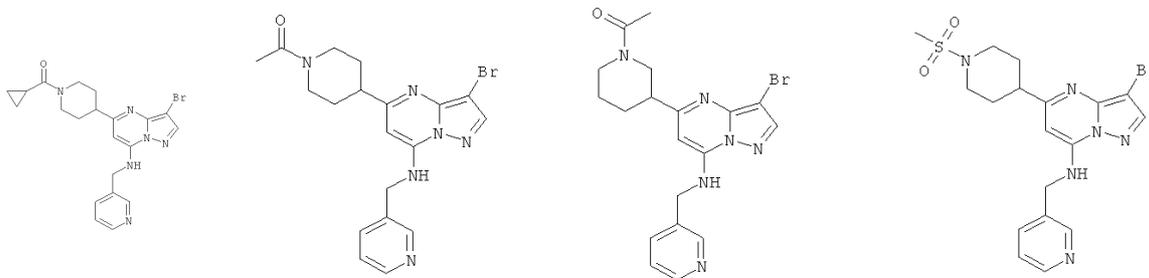
Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к следующим соединениям, которые обладают ингибирующей активностью по отношению к CDK2, составляющей от примерно 0,0001 до примерно 0,5 мкМ:



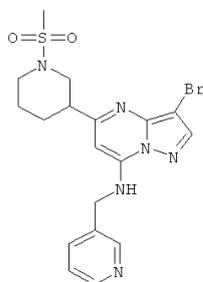




5



10

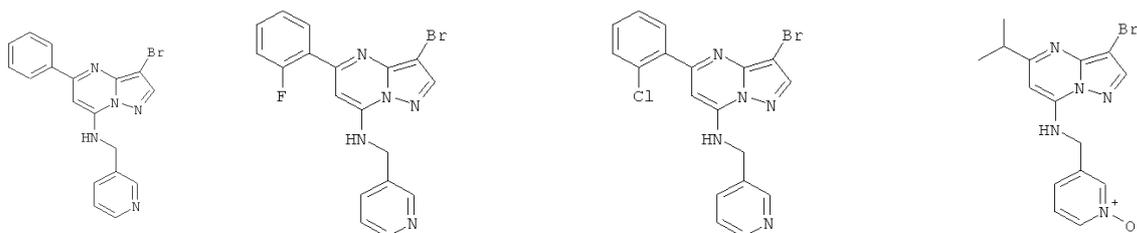


15

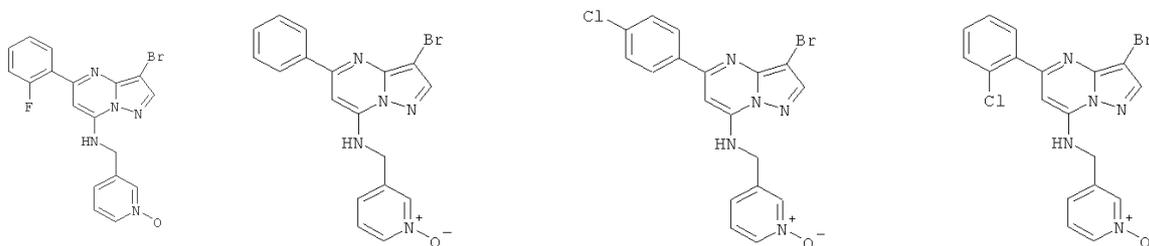
20

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к следующим соединениям, которые обладают ингибирующей активностью по отношению к CDK2, составляющей от примерно 0,0001 до примерно 0,1 мкМ:

25

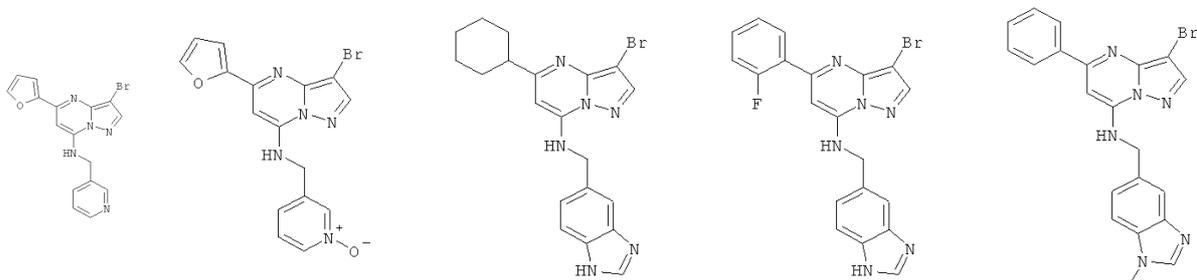


30



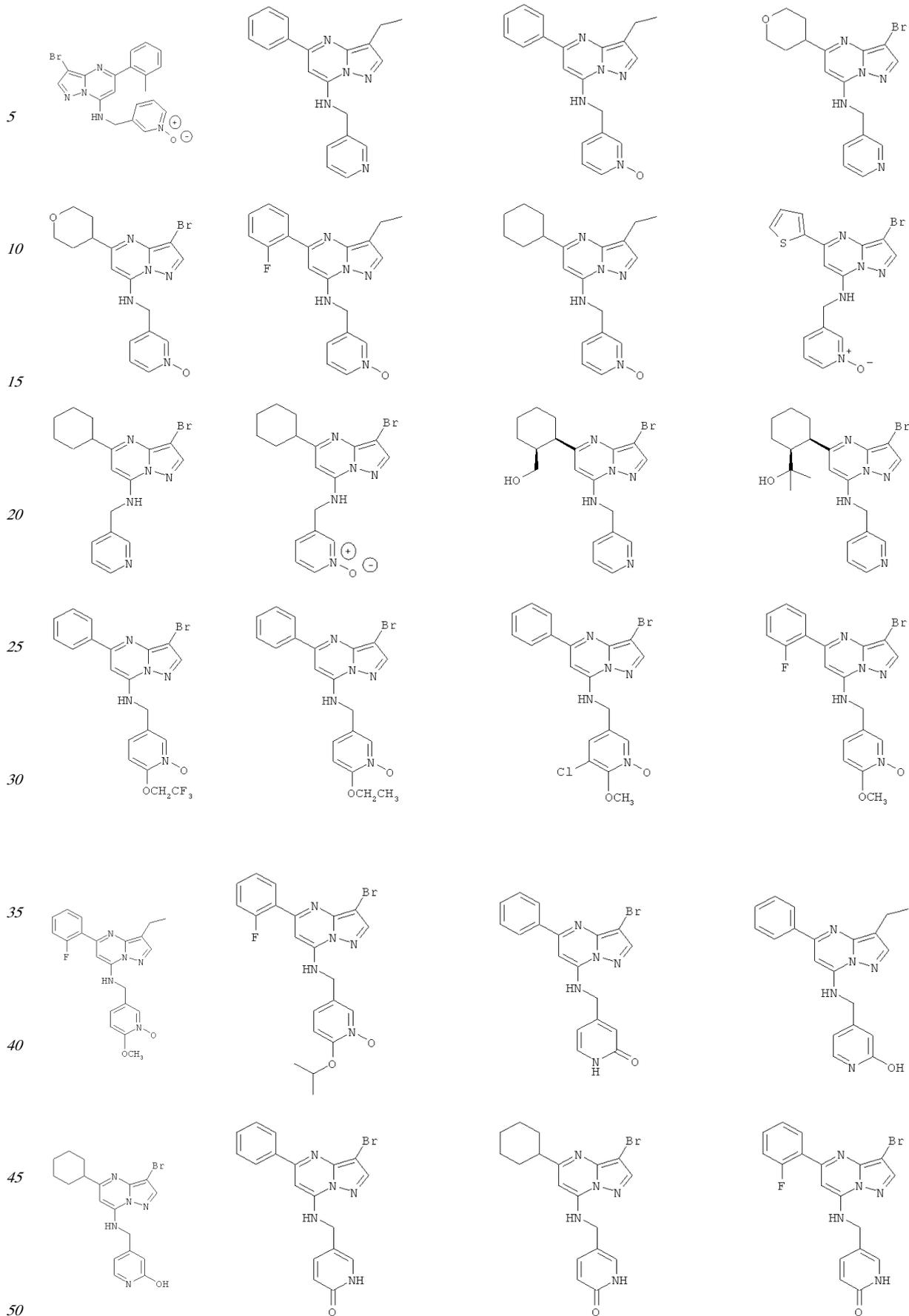
35

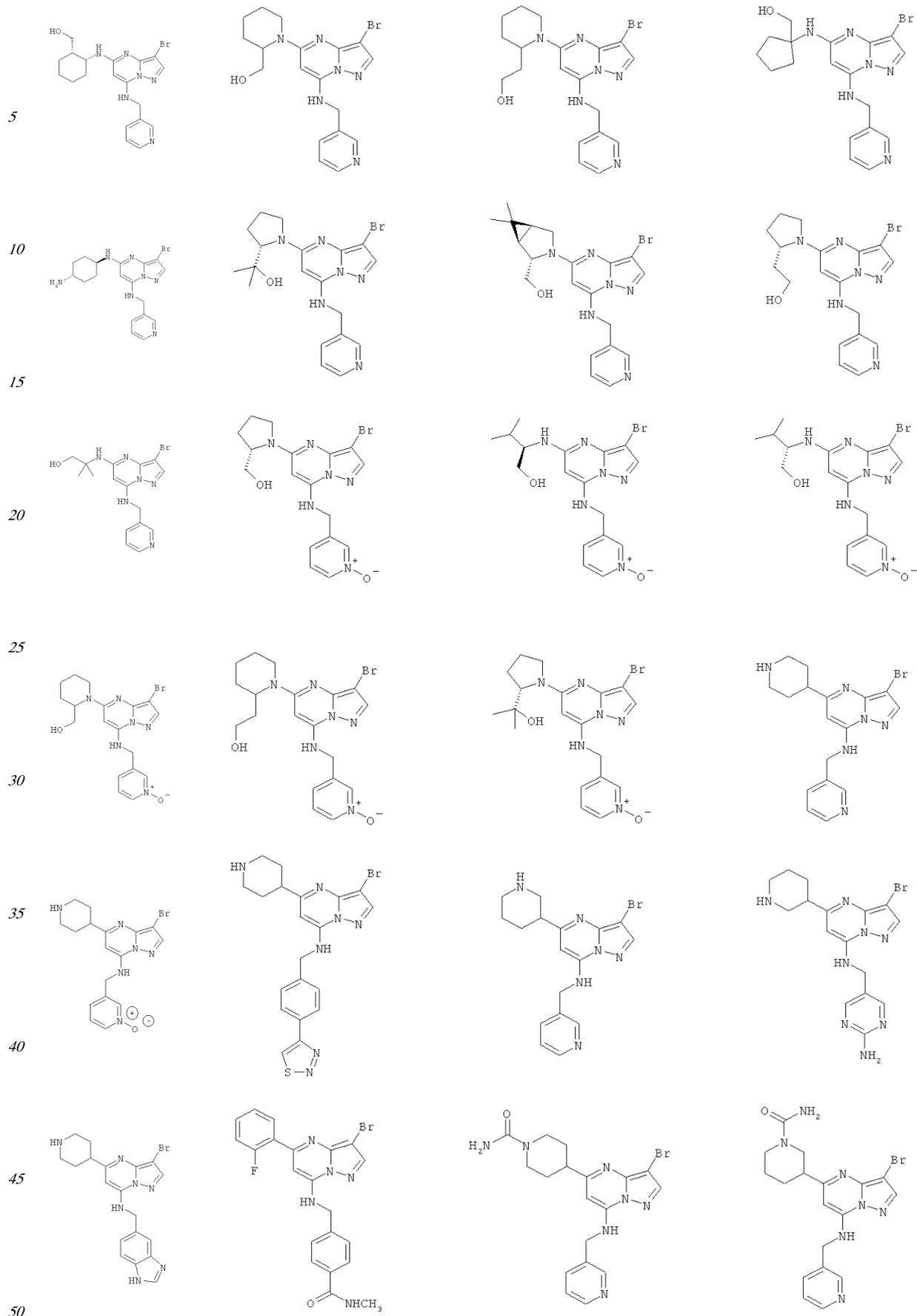
40

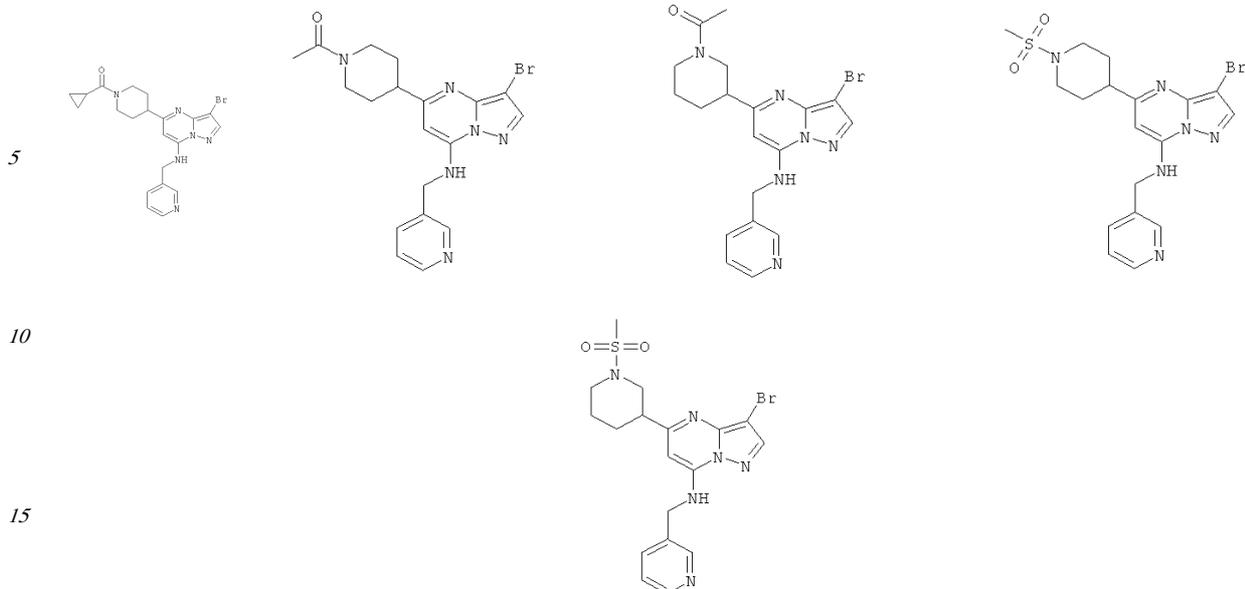


45

50







20 При использовании выше и во всем описании следует понимать, что приведенные ниже термины, если не указано иное, обладают указанными ниже значениями.

"Пациент" включает человека и животных. "Млекопитающее" означает людей и других млекопитающих животных.

25 "Алкил" означает алифатическую углеводородную группу, которая может быть линейной или разветвленной и содержит от примерно 1 до примерно 20 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкильные группы содержат от примерно 1 до примерно 12 атомов углерода в цепи. Более предпочтительные алкильные группы содержат от примерно 1 до примерно 6 атомов углерода в цепи. Разветвленная означает, что одна или большее количество низших алкильных групп, таких как метильная, этильная или пропильная, присоединены к линейной алкильной цепи.

30 "Низший алкил" означает группу, содержащую от примерно 1 до примерно 6 атомов углерода в цепи, которая может быть линейной или разветвленной. Термин "замещенный алкил" означает, что алкильная группа может быть замещена одним или большим количеством заместителей, которые могут быть одинаковыми или разными, каждый заместитель независимо выбран из группы, включающей галоген, алкил, арил, циклоалкил, цианогруппу, гидроксигруппу, алкоксигруппу, алкилтиогруппу, аминогруппу, -NH(алкил), -NH(циклоалкил), -N(алкил)<sub>2</sub>, карбоксигруппу и -C(O)O-алкил. Неограничивающие примеры подходящих алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил и трет-бутил.

40 "Алкинил" означает алифатическую углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и которая может быть линейной или разветвленной и содержит от примерно 2 до примерно 15 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкинильные группы содержат от примерно 2 до примерно 12 атомов углерода в цепи; и более предпочтительно - от примерно 2 до примерно 4 атомов углерода в цепи. Разветвленная означает, что одна или большее количество алкильных групп, таких как метильная, этильная или пропильная, присоединены к линейной алкинильной цепи. "Низший алкинил" содержит от примерно 2 до примерно 6 атомов углерода в цепи, которая может быть линейной или разветвленной. Неограничивающие примеры подходящих алкинильных групп включают этинил, пропилил, 2-бутинил и 3-метилбутинил.

Термин "замещенный алкинил" означает, что алкинильная группа может быть

замещена одним или большим количеством заместителей, которые могут быть одинаковыми или разными, каждый заместитель независимо выбран из группы, включающей алкил, арил и циклоалкил.

5 "Арил" означает ароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую от примерно 6 до примерно 14 атомов углерода, предпочтительно - от примерно 6 до примерно 10 атомов углерода. Арильная группа может быть необязательно замещена одним или большим количеством "заместителей кольцевой системы", которые могут быть одинаковыми или разными и  
10 являются такими, как определено в настоящем изобретении. Неограничивающие примеры подходящих арильных групп включают фенил и нафтил.

"Гетероарил" означает ароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую от примерно 5 до примерно 14 кольцевых атомов, предпочтительно - от примерно 5 до примерно 10 кольцевых атомов, в которой один  
15 или большее количество кольцевых атомов представляют собой элементы, не являющиеся атомами углерода, например азот, кислород или серу, по отдельности или в комбинации. Предпочтительные гетероарилы содержат от примерно 5 до примерно 6 кольцевых атомов. "Гетероарил" может быть необязательно замещен одним или большим количеством "заместителей кольцевой системы", которые могут  
20 быть одинаковыми или разными и являются такими, как определено в настоящем изобретении. Префикс аза-, окса- или тиа- перед корнем гетероарил означает, что по меньшей мере атом азота, кислорода или серы является кольцевым атомом. Атом азота гетероарила необязательно может быть окислен в соответствующий N-оксид.  
25 Неограничивающие примеры подходящих гетероциклов включают пиридил, пирозинил, фуранил, тиенил, пиримидинил, пиридон (включая N-замещенные пиридоны), изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, фуразанил, пирролил, пиразолил, триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиразинил, пиридазинил,  
30 хиноксалинил, фталазинил, оксиндолил, имидазо[1,2-a]пиридинил, имидазо[2,1-b]тиазолил, бензофуразанил, индолил, азаиндолил, бензимидазолил, бензотиенил, хинолинил, имидазолил, тиенопиридил, хиназолинил, тиенопиримидинил, пирролопиридил, имидазопиридил, изохинолинил, бензоазаиндолил, 1,2,4-триазинил, бензотиазолил и т.п.

35 Термин "гетероарил" также включает частично насыщенные гетероарильные фрагменты, такие как, например, тетрагидроизохинолил, тетрагидрохинолил и т.п.

"Арилалкил" означает арилалкильную группу, в которой арил и алкил являются такими, как описано выше. Предпочтительные арилалкилы включают низшую  
40 алкильную группу. Неограничивающие примеры подходящих арилалкильных групп включают бензил, 2-фенетил и нафталинилметил. Связь с основным фрагментом осуществляется через алкил.

"Алкиларил" означает алкиларильную группу, в которой алкил и арил являются такими, как описано выше. Предпочтительные алкиларилы включают низшую  
45 алкильную группу. Неограничивающим примером подходящей алкиларильной группы является толил. Связь с основным фрагментом осуществляется через арил.

"Циклоалкил" означает неароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую от примерно 3 до примерно 10  
50 атомов углерода, предпочтительно - от примерно 5 до примерно 10 атомов углерода. Предпочтительные циклоалкильные кольца содержат от примерно 5 до примерно 7 кольцевых атомов. Циклоалкил может быть необязательно замещен одним или большим количеством "заместителей кольцевой системы", которые могут

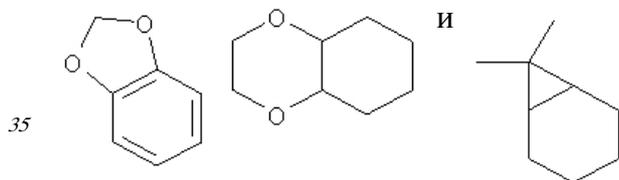
быть одинаковыми или разными и являются такими, как определено выше.

Неограничивающие примеры подходящих моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.п.

5 Неограничивающие примеры подходящих полициклических циклоалкилов включают 1-декалинил, норборнил, адамантил и т.п., а также частично насыщенные системы, такие как, например, инданил, тетрагидронафтил и т.п.

"Галоген" означает фтор, хлор, бром или йод. Предпочтительными являются фтор, хлор и бром.

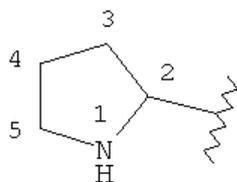
10 "Заместитель кольцевой системы" означает заместитель, присоединенный к ароматической или неароматической кольцевой системе, который, например, замещает имеющийся в кольцевой системе водород. Заместители кольцевой системы могут быть одинаковыми или разными и каждый независимо выбран из группы, включающей алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, арилалкил, алкиларил, 15 гетероарилалкил, гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, алкилгетероарил, гидроксигруппу, гидроксилалкил, алкоксигруппу, арилоксигруппу, арилалкоксигруппу, ацил, ароил, галоген, нитрогруппу, цианогруппу, карбоксил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, арилалкоксикарбонил, алкилсульфонил, 20 арилсульфонил, гетероарилсульфонил, алкилтиогруппу, арилтиогруппу, гетероарилтиогруппу, арилалкилтиогруппу, гетероарилалкилтиогруппу, циклоалкил, гетероциклил,  $-C(=N-CN)-NH_2$ ,  $-C(=NH)-NH_2$ ,  $-C(=NH)-NH(\text{алкил})$ ,  $Y_1 Y_2 N-$ ,  $Y_1 Y_2 N-$  алкил-,  $Y_1 Y_2 NC(O)-$ ,  $Y_1 Y_2 NSO_2-$  и  $-SO_2 N Y_1 Y_2$ , в которых  $Y_1$  и  $Y_2$  могут быть 25 одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил и арилалкил. "Заместитель кольцевой системы" также может означать один фрагмент, который одновременно замещает два доступных атома водорода у двух соседних атомов углерода (один Н у каждого атома углерода) кольцевой системы. Примерами таких фрагментов являются метилendiоксигруппа, 30 этилендиоксигруппа,  $-C(CH_3)_2-$  и т.п., которые образуют фрагменты, такие как, например:



"Гетероциклил" означает неароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую от примерно 3 до примерно 10 40 кольцевых атомов, предпочтительно - от примерно 5 до примерно 10 кольцевых атомов, в которой один или большее количество атомов кольцевой системы представляют собой элементы, не являющиеся атомами углерода, например азот, кислород или серу, по отдельности или в комбинации. В кольцевой системе нет соседних атомов кислорода и/или серы. Предпочтительные гетероциклилы содержат 45 от примерно 5 до примерно 6 кольцевых атомов. Префикс аза-, окса- или тиа- перед корнем гетероциклил означает, что по меньшей мере атом азота, кислорода или серы является кольцевым атомом. Любая группа  $-NH$  в гетероциклильном кольце может являться защищенной и представлять собой, например, 50 группу  $-N(\text{Boc})$ ,  $-N(\text{Cbz})$ ,  $-N(\text{Tos})$  и т.п.; такие защитные группы также считаются частью настоящего изобретения. Гетероциклил необязательно может содержать один или большее количество "заместителей кольцевой системы", которые могут быть одинаковыми или разными и являются такими, как определено в настоящем

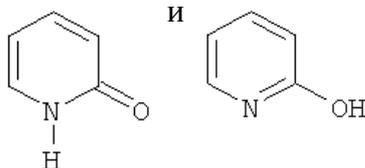
изобретении. Атом азота или серы гетероциклила необязательно может быть окислен в соответствующий N-оксид, S-оксид или S,S-диоксид. Неограничивающие примеры подходящих моноциклических гетероциклических колец включают пиперидил, пирролидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,4-диоксанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, лактам, лактон и т.п.

Следует отметить, что в содержащих гетероатом кольцевых системах, соответствующих настоящему изобретению, не имеется гидроксильных групп у атомов углерода, соседних с N, O и S, а также не имеется групп N или S у атомов углерода, соседних с другим гетероатомом. Таким образом, например, в кольце:



отсутствуют -ОН, присоединенные непосредственно к атомам углерода, отмеченных цифрами 2 и 5.

Также следует отметить, что таутомерные формы, такие как, например, фрагменты:



в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения считаются эквивалентными.

"Алкинилалкил" означает алкинилалкильную группу, в которой алкинил и алкил являются такими, как определено выше. Предпочтительные алкинилалкилы содержат низшую алкильную и низшую алкильную группы. Связь с основным фрагментом осуществляется через алкил. Неограничивающие примеры подходящих алкинилалкильных групп включают пропаргилметил.

"Гетероарилалкил" означает гетероарилалкильную группу, в которой гетероарил и алкил являются такими, как определено выше. Предпочтительные гетероарилалкилы содержат низшую алкильную группу. Неограничивающие примеры подходящих гетероарилалкильных групп включают пиридилметил и хинолин-3-илметил. Связь с основным фрагментом осуществляется через алкил.

"Гидроксиалкил" означает группу НО-алкил-, в которой алкил является таким, как определено выше. Предпочтительные гидроксиалкилы содержат низший алкил. Неограничивающие примеры подходящих гидроксиалкильных групп включают гидрокси-метил и 2-гидроксиэтил.

"Ацил" означает группу Н-С(О)-, алкил-С(О)- или циклоалкил-С(О)-, в которой различные группы такие, как описано выше. Связь с основным фрагментом осуществляется через карбонил. Предпочтительные ацилы содержат низший алкил. Неограничивающие примеры подходящих ацильных групп включают формил, ацетил и пропаноил.

"Ароил" означает группу арил-С(О)-, в которой арильная группа является такой, как описано выше. Связь с основным фрагментом осуществляется через карбонил. Неограничивающие примеры подходящих групп включают бензоил и 1-нафтоил.

"Алкоксигруппа" означает группу алкил-О-, в которой алкильная группа является такой, как описано выше. Неограничивающие примеры подходящих алкоксигрупп включают метокси-, этокси-, н-пропокси- и н-бутоксигруппы. Связь с основным фрагментом осуществляется через эфирный атом кислорода.

5 "Арилоксигруппа" означает группу арил-О-, в которой арильная группа является такой, как описано выше. Неограничивающие примеры подходящих арилоксигрупп включают феноксигруппу и нафтоксигруппу. Связь с основным фрагментом осуществляется через эфирный атом углерода.

10 "Арилалкилоксигруппа" означает группу арилалкил-О-, в которой арилалкильная группа является такой, как описано выше. Неограничивающие примеры подходящих арилалкилоксигрупп включают бензилоксигруппу и 1- и 2-нафталинметоксигруппу. Связь с основным фрагментом осуществляется через эфирный атом углерода.

15 "Алкилтиогруппа" означает группу алкил-S-, в которой алкильная группа является такой, как описано выше. Неограничивающие примеры подходящих алкилтиогрупп включают метилтиогруппу и этилтиогруппу. Связь с основным фрагментом осуществляется через атом серы.

20 "Арилтиогруппа" означает группу арил-S-, в которой арильная группа является такой, как описано выше. Неограничивающие примеры подходящих арилтиогрупп включают фенилтиогруппу и нафтилтиогруппу. Связь с основным фрагментом осуществляется через атом серы.

25 "Арилалкилтиогруппа" означает группу арилалкил-S-, в которой арилалкильная группа является такой, как описано выше. Неограничивающим примером подходящей арилалкилтиоильной группы является бензилтиогруппа. Связь с основным фрагментом осуществляется через атом серы.

30 "Алкоксикарбонил" означает группу алкил-О-СО-. Неограничивающие примеры подходящих алкоксикарбонильных групп включают метоксикарбонил и этоксикарбонил. Связь с основным фрагментом осуществляется через карбонил.

"Арилоксикарбонил" означает группу арил-О-С(О)-. Неограничивающие примеры подходящих арилоксикарбонильных групп включают феноксикарбонил и нафтоксикарбонил. Связь с основным фрагментом осуществляется через карбонил.

"Арилалкоксикарбонил" означает группу арилалкил-О-С(О)-.

35 Неограничивающим примером подходящей арилалкоксикарбонильной группы является бензилоксикарбонил. Связь с основным фрагментом осуществляется через карбонил.

40 "Алкилсульфонил" означает группу алкил-S(O<sub>2</sub>)-. Предпочтительными группами являются такие, в которых алкильными группами является низший алкил. Связь с основным фрагментом осуществляется через сульфонил.

"Арилсульфонил" означает группу арил-S(O<sub>2</sub>)-. Связь с основным фрагментом осуществляется через сульфонил.

45 Термин "замещенный" означает, что один или большее количество атомов водорода указанного атома заменены с выбором из указанной группы при условии, что в имеющейся ситуации нормальная валентность указанного атома не превышена и что замещение приводит к стабильному соединению. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в случае, если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. Под "стабильным соединением" или "стабильной структурой" понимается соединение, которое является достаточно прочным, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси до пригодной к использованию степени чистоты, и пригодным для включения в эффективный терапевтический препарат.

Термин "необязательно замещенный" означает необязательное замещение указанными группами, радикалами или фрагментами.

5 Термин "выделенное" или "в выделенной форме" применительно к соединению относится к физическому состоянию указанного соединения после выделения в результате осуществления синтеза или из натурального источника, или их комбинации. Термин "очищенное" или "в очищенной форме" применительно к соединению относится к физическому состоянию указанного соединения после  
10 получения с помощью способа или способов очистки, описанных в настоящем изобретении или хорошо известных специалисту в данной области техники, при достаточной чистоте, охарактеризованной стандартными способами анализа, описанными в настоящем изобретении или хорошо известными специалисту в данной области техники.

15 Также следует отметить, что в тексте, на схемах, в примерах и таблицах, приведенных в настоящем изобретении, подразумевается, что любой гетероатом с ненасыщенными валентностями обладает атомом (атомами) водорода, достаточными для насыщения валентностей.

Если функциональная группа в соединении названа "обладающей защитной группой", это означает, что эта группа находится в модифицированной форме для  
20 исключения нежелательных побочных реакций по центру с защитной группой в случае, когда соединение вводят в реакцию. Подходящие защитные группы должны быть известны специалистам с общей подготовкой в данной области техники и описаны в стандартных учебниках, таких как, например, T.W.Greene et al., Protective  
25 Groups in organic Synthesis (1991), Wiley, New York.

Если какая-либо переменная (например, арил, гетероцикл, R<sup>2</sup> и т.п.) в любом компоненте или в формуле III встречается более одного раза, то в каждом случае ее определение не зависит от ее определения в любом другом случае.

30 При использовании в настоящем изобретении термин "композиция" включает препарат, содержащий заданные ингредиенты в заданных количествах, а также любой препарат, который прямо или косвенно образуется из комбинации заданных ингредиентов в заданных количествах.

Настоящее изобретение также включает пролекарства и сольваты соединений, соответствующих настоящему изобретению. При использовании в настоящем изобретении термин "пролекарство" означает соединение, которое является  
35 предшественником лекарственного препарата, которое после введения субъекту вследствие протекания метаболических или химических процессов испытывает химическое превращение с образованием соединения формулы III или его соли и/или сольвата. Обсуждение пролекарств приведено в публикации T.Higuchi and V.Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) <sup>14</sup> of the ACS Symposium Series и в публикации Bioreversible Carriers in Drug Design (1987), Edward B. Roche, ed., American  
40 Pharmaceutical Association and Pergamon Press, которые включены в настоящее изобретение для ссылки.

"Сольват" означает физическую ассоциацию соединения, соответствующего настоящему изобретению, с одной или большим количеством молекул растворителя. Эта физическая ассоциация включает разные степени ионного и ковалентного  
50 связывания, включая водородную связь. В некоторых случаях сольват должен быть пригоден для выделения, например, когда одна или большее количество молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. "Сольват" включает и растворенную фазу, и способные к выделению

сольваты. Неограничивающие примеры подходящих сольватов включают этаноляты, метаноляты и т.п. "Гидрат" является сольватом, в котором молекулой растворителя является H<sub>2</sub>O.

5 Подразумевается, что "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" описывает количество соединения или композиции, соответствующей настоящему изобретению, эффективное для ингибирования CDK и тем самым приводящее к необходимому терапевтическому, улучшающему состояние, ингибирующему или предупреждающему воздействию.

10 Соединения формулы III могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, то следует понимать, что ссылка на соединение формулы III означает включение ссылки на его соли. При использовании в настоящем изобретении термин "соль (соли)" означает соли с кислотами, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами, а также соли с  
15 основаниями, образованные с неорганическими и/или органическими основаниями. Кроме того, если соединение формулы III содержит и фрагмент основания, такой как (без наложения ограничений) пиридин или имидазол, и фрагмент кислоты, такой как (без наложения ограничений) карбоновая кислота, могут образоваться цвиттерионы ("внутренние соли"), и при использовании в настоящем изобретении они включены в содержание термина "соль (соли)". Предпочтительны фармацевтически приемлемые (т.е. нетоксичные, физиологически приемлемые) соли, хотя применимы и другие соли. Соли соединений формулы III могут образовываться, например, с помощью реакции соединения формулы III с количеством кислоты или  
20 основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Примеры солей с кислотами включают ацетаты, аскорбаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты,  
30 камфорсульфонаты, fumarаты, гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды, лактаты, малеаты, метан-сульфонаты, нафталинсульфонаты, нитраты, оксалаты, фосфаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты (также известные под названием тозилатов) и т.п. Кроме того, кислоты, которые обычно считаются пригодными для образования фармацевтически применимых солей из основных фармацевтических соединений, обсуждены,  
35 например, в публикации S. Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66 (1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson et al., *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; и в публикации *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, DC, на их веб-сайте). Эти раскрытия включены в настоящее изобретение для ссылки.

Примеры солей с основаниями включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли с органическими основаниями (например,  
45 органическими аминами), такими как дициклогексиламины, трет-бутиламины, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п. Основные азотсодержащие группы могут быть превращены в четвертичные группы с помощью таких соединений, как галогениды низших алкилов (например, метил-, этил- и  
50 бутилхлориды, -бромиды и -йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил- и дибутилсульфаты), галогениды с длинными цепями (например, децил-, лаурил- и стеарилхлориды, -бромиды и -йодиды), арилалкилгалогениды (например, бензил- и фенетилбромиды) и др.

В объеме настоящего изобретения подразумевается, что все такие соли кислот и оснований являются фармацевтически приемлемыми солями и для целей настоящего изобретения все соли кислот и оснований считаются эквивалентными свободным формам соответствующих соединений.

Соединения формулы III, их соли, сольваты и пролекарства могут существовать в своих таутомерных формах (например, в виде простого амидо- или иминоэфира). Подразумевается, что все такие таутомерные формы являются частью настоящего изобретения.

В объем настоящего изобретения входят все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и т.п.) соединений, соответствующих настоящему изобретению (включая изомеры солей, сольватов и пролекарств этих соединений, а также соли и сольваты пролекарств), такие как те, которые могут существовать вследствие наличия асимметрических атомов углерода в различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже при отсутствии асимметрических атомов углерода), поворотные изомерные формы, атро-поизомерные и диастереоизомерные формы, а также позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). Отдельные стереоизомеры соединений, соответствующих настоящему изобретению, могут, например, в основном не содержать других изомеров или могут быть смешанными, например, как рацематы, или со всеми другими, или с другими выбранными стереоизомерами. Хиральные центры, соответствующие настоящему изобретению, могут обладать S- или R-конфигурацией в соответствии с определением, приведенным в IUPAC 1974 Recommendations. Подразумевается, что при использовании терминов "соль", "сольват", "пролекарство" и т.п. они в равной степени применимы к соли, сольвату и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, поворотных изомеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов и пролекарств соединений, соответствующих настоящему изобретению.

Соединения, соответствующие настоящему изобретению, обладают фармакологическими характеристиками; в частности соединения формулы III могут являться ингибиторами протеинкиназ, такими как, например, ингибиторами циклин-зависимых киназ, активированной митогеном протеинкиназы (MAPK/ERK), киназы гликогенсинтазы 3 (GSK3beta) и т.п. Циклин-зависимые киназы (CDK) включают, например, CDC2 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7 и CDK8. Предполагается, что новые соединения формулы III будут применимы при лечении пролиферативных заболеваний, таких как рак, аутоиммунных заболеваний, вирусных заболеваний, микозов, неврологических/нейродегенеративных заболеваний, артрита, воспаления, антипролиферативных (например, ретинопатии глаз), нейронных заболеваний, алопеции и сердечно-сосудистого заболевания. Многие из этих заболеваний и нарушений перечислены в патенте США US №6413974, цитированном выше, раскрытие которого включено в настоящее изобретение для ссылки.

Точнее, соединения формулы III можно использовать при лечении различных видов рака, включая (без наложения ограничений) следующие:

карциному, включая карциному мочевого пузыря, рак молочной железы, ободочной кишки, почек, печени, легких, включая мелкоклеточный рак легких, пищевода, желчного пузыря, яичников, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, предстательной железы и кожи, включая плоскоклеточный рак;

гематопоэтические опухоли лимфоидного происхождения, включая лейкоз,

острый лимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, лимфому волосковых клеток и лимфому Беркитта;

5 гематопоэтические опухоли миелоидного происхождения, включая острые и хронические миелогенные лейкозы, миелодиспластический синдром и промиелоцитарный лейкоз;

опухоли мезенхимального происхождения, включая фибросаркому и рабдомиосаркому;

10 опухоли центральной и периферической нервной системы, включая астроцитому, нейробластому, глиому и шванномы; и

другие опухоли, включая меланому, семиному, тератосаркому, остеосаркому, пигментную ксеродерму, кератоакантому, фолликулярный рак щитовидной железы и саркому Калоши.

15 Вследствие ключевой роли CDK в регуляции пролиферации клеток в целом ингибиторы могут действовать как обратимые цитостатические препараты, которые могут быть полезны при лечении любого патологического процесса, характеризующегося аномальной пролиферацией клеток, например

20 доброкачественной гиперплазии предстательной железы, семейного аденоматозного полипоза, нейрофиброматоза, атеросклероза, фиброза легких, артрита, псориаза, гломерулонефрита, рестеноза после ангиопластики или операции на сосудах, образования гипертрофических рубцов, воспалительного заболевания кишечника, отторжения после трансплантации, эндотоксического шока и грибковых инфекций.

25 Соединения формулы III также можно использовать при лечении болезни Альцгеймера, о чем свидетельствуют последние данные о том, что CDK5 участвует в фосфорилировании белка тау (J.Biochem, (1995) 117, 741-749).

30 Соединения формулы III могут вызывать или подавлять апоптоз. Для множества заболеваний людей апоптозный ответ является аберрантным. Соединения формулы III в качестве модуляторов апоптоза будут применимы для лечения рака (включая, без наложения ограничений, типы, указанные выше в настоящем изобретении), вирусных инфекций (включая, без наложения ограничений, вирус герпеса, вирусы группы оспы, вирус Эпштейна-Барра, вирус Синдбиса и

35 аденовируса), предупреждения развития СПИД у ВИЧ-инфицированных людей, аутоиммунных заболеваний (включая, без наложения ограничений, системную волчанку, эритематоз, опосредуемый аутоиммунной системой гломерулонефрит, ревматоидный артрит, псориаз, воспалительное заболевание кишечника и

40 аутоиммунный сахарный диабет), нейродегенеративных заболеваний (включая, без наложения ограничений, болезнь Альцгеймера, связанное со СПИД слабоумие, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, пигментный ретинит, атрофию мышц позвоночника и дегенерацию мозжечка), миелодиспластических синдромов, апластической анемии, ишемического поражения, связанного с

45 инфарктами миокарда, удара и реперфузионного поражения, аритмии, атеросклероза, вызванных токсином или связанных с алкоголем заболеваний печени, заболеваний крови (включая, без наложения ограничений, хроническую анемию и апластическую анемию), дегенеративных заболеваний костно-мышечной системы

50 (включая, без наложения ограничений, остеопороз и артрит), чувствительного к аспирину риносинусита, муковисцидоза, рассеянного склероза, заболеваний почек и боли при раке.

Соединения формулы III как ингибиторы CDK могут модулировать уровень

синтеза клеточной РНК и ДНК. По этой причине указанные препараты будут применимы для лечения вирусных инфекций (включая, без наложения ограничений, ВИЧ, вирус папилломы человека, вирус герпеса, вирусы группы оспы, вирус Эпштейна-Барра, вирус Синдбиса и аденовирус).

5 Соединения формулы III также можно использовать при химиотерапевтическом предупреждении рака. Химиотерапевтическое предупреждение определяется как ингибирование развития инвазивного рака путем или блокирования иницирующего мутагенного события, или блокирования развития предраковых клеток, которые уже  
10 претерпели изменения, или подавления рецидива образования опухоли.

Соединения формулы III также можно использовать при ингибировании ангиогенеза и метастазирования.

Соединения формулы III также могут действовать как ингибиторы других протеинкиназ, например протеинкиназы C, her2, raf 1, MEK1, киназы MAP,  
15 рецептора EGF, рецептора PDGF, рецептора IGF, киназы PI3, киназы wee1, Src, AbI, и по этой причине являться эффективными при лечении заболеваний, связанных с другими протеинкиназами.

Другим воплощением настоящего изобретения является способ лечения  
20 млекопитающего (например, человека), страдающего заболеванием или патологическим состоянием, связанным с CDK, путем введения млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы III или фармацевтически приемлемой соли или сольвата указанного соединения.

25 Предпочтительная дозировка соединения формулы III составляет от примерно 0,001 до 500 мг/(кг массы тела)/день. Особенно предпочтительная дозировка соединения формулы III или фармацевтически приемлемой соли или сольвата указанного соединения составляет от примерно 0,01 до 25 мг/(кг массы  
30 тела)/день.

Соединения, соответствующие настоящему изобретению, также можно использовать в комбинации (при совместном или последовательном введении) с одним или большим количеством средств лечения рака, таких как лучевая терапия, и/или с одним или большим количеством противораковых препаратов, выбранных  
35 из группы, включающей цитостатические препараты, цитотоксические препараты (такие, как, например (без наложения ограничений), препараты, взаимодействующие с ДНК (такие, как цисплатин или доксорубин)); таксаны (например, таксотер, таксол); ингибиторы топоизомеразы II (такие, как этопозид); ингибиторы  
40 топоизомеразы I (такие, как иринотекан (или СРТ-11), камптостар или топотекан); препараты, взаимодействующие с тубулином (такие, как паклитаксел, доцетаксел или эпотилоны); гормональные препараты (такие, как тамоксифен); ингибиторы тимидилатсинтазы (такие, как 5-фторурацил); антиметаболиты (такие, как метотрексат); алкилирующие препараты (такие, как темозоломид (TEMODAR™  
45 производства компании Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey), циклофосфамид); ингибиторы фарнезилпротеин-трансферазы (такие, как SARASAR™ (4-[2-[4-[(11R)-3,10-дибром-8-хлор-6,11-дигидро-5H-бензо[5,6] циклогепта[1,2-b]пиридин-11-ил-]-1-пиперидинил]-2-оксоэтил]-1-  
50 пиперидинкарбоксамид или SCH 66336 производства компании Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey), типифарниб (Zarnestra® или R115777 производства компании Janssen Pharmaceuticals), 1-778,123 (ингибитор фарнезилпротеин-трансферазы производства компании Merck & Company, Whitehouse Station, New

Jersey), BMS 214662 (ингибитор фарнезилпротеинтрансферазы производства компании Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Princeton, New Jersey); ингибиторы трансдукции сигналов (такие, как, иресса (производства компании Astra Zeneca Pharmaceuticals, England), тарцева (ингибиторы EGFR киназы), антитела против EGFR (например, C225), GLEEVEC™ (ингибитор C-abl киназы производства компании Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, New Jersey); интерфероны, такие как, например, интрон (производства компании Schering-Plough Corporation), пэг-интрон (производства компании Schering-Plough Corporation); комбинации препаратов для гормональной терапии; комбинации ароматазы; ара-С, адриамицин, цитоксан и гем-цитабин.

Другие противораковые (также известные под названием противоопухолевых) препараты включают, но не ограничиваются только ими, урацил, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентифосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабинфосфат, оксалиплатин, лейковирин, оксалиплатин (ELOXATIN™ производства компании Sanofi-Synthelabo Pharmaceutics, France), пентостатин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, митрамицин, деоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, тенипозид, 17 $\alpha$ -этинилэстрадиол, диэтилстильбэстрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дромостанолонпропионат, тестолактон, мегэстролацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлоротрианизен, гидроксипрогестерон, аминоклотетимид, эстрамустин, медроксипрогестеронацетат, лейпролид, флутамид, торемифен, госерелин, цисплатин, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, навелбен, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, дролоксафин и гексаметилмеламин.

При составлении с фиксированной дозой в таких комбинированных препаратах используются соединения, соответствующие настоящему изобретению, в диапазоне дозировки, описанном в настоящем изобретении, и другой фармацевтически активный препарат или средство лечения в пределах своего диапазона дозировки. Например, обнаружено, что ингибитор CDC2 оломуцин при индуцировании апоптоза воздействует синергетически вместе с известными цитотоксическими препаратами (J. Cell Sci., (1995) 108, 2897. Если комбинированная композиция является неподходящей, то соединения формулы III также можно вводить последовательно с известными противораковыми или цитотоксическими препаратами. Настоящее изобретение не ограничивается последовательностью введения; соединения формулы III можно вводить до или после введения известного противоракового или цитотоксического препарата. Например, на цитотоксическую активность ингибитора циклинзависимой киназы флавопиридола влияет последовательность введения совместно с противораковыми препаратами. Cancer Research, (1997) 57, 3375. Такие способы известны специалистам в данной области техники, а также лечащим врачам.

В соответствии с этим в одном воплощении настоящее изобретение включает комбинации, содержащие количество не менее одного соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и количество одного или большего количества противораковых средств лечения и противораковых препаратов, перечисленных выше, в которых количества соединений/средств

лечения приводят к желаемому терапевтическому эффекту.

Фармакологические характеристики соединений, соответствующих настоящему изобретению, могут быть подтверждены рядом фармакологических анализов.

5 Приведенные в качестве примера фармакологические анализы, которые описаны ниже, проведены для соединений, соответствующих настоящему изобретению, и их солей.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые включают по меньшей мере одно соединение формулы III или  
10 фармацевтически приемлемую соль или сольват указанного соединения и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

При изготовлении фармацевтических композиций из соединений, описанных в настоящем изобретении, инертные, фармацевтически приемлемые носители могут быть твердыми или жидкими. К твердым формам препаратов относятся порошки,  
15 таблетки, диспергирующиеся гранулы, капсулы, облатки и суппозитории. Порошки и таблетки могут содержать от примерно 5 до примерно 95% активного ингредиента. Подходящие твердые носители известны в данной области техники, например карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар и лактоза. Таблетки,  
20 порошки, облатки и капсулы можно использовать в качестве твердых дозировочных форм, пригодных для перорального введения. Примеры фармацевтически приемлемых носителей и способов изготовления различных композиций приведены в публикации A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

25 Жидкие формы препаратов включают растворы, суспензии и эмульсии. В качестве примера можно указать водные или водно-пропиленгликолевые растворы для парентеральных инъекций или прибавление подсластителей и замутнителей в растворы, суспензии и эмульсии для перорального введения. К жидким формам  
30 препаратов также могут относиться растворы для внутриназального введения.

Аэрозольные препараты, пригодные для ингаляции, могут включать растворы и твердые вещества в порошкообразной форме, которые могут сочетаться с фармацевтически приемлемым носителем, таким как сжатый инертный газ, например  
35 азот.

В объем настоящего изобретения также включены твердые формы препаратов, которые предназначены для превращения в жидкие формы препаратов, предназначенные для перорального или парентерального введения, которое  
40 выполняется незадолго до использования. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии.

Соединения, соответствующие настоящему изобретению, также можно вводить чрескожно. Чрескожные композиции могут представлять собой кремы, лосьоны, аэрозоли и/или эмульсии, и они могут быть включены в матрицу пластыря  
45 чрескожного воздействия или пластыря резервуарного типа, что обычно используется в данной области техники для такой цели.

Соединения, соответствующие настоящему изобретению, также можно вводить подкожно.

Предпочтительно вводить соединение перорально или внутривенно.

50 Предпочтительно, чтобы фармацевтический препарат находился в разовой дозировочной форме. В такой форме препарат разделяется на разовые дозы подходящей величины, содержащие соответствующие количества активных компонентов, например количества, эффективные для достижения необходимой цели.

Количество активного соединения, содержащегося в разовой дозе лекарственного препарата, в соответствии с конкретным случаем применения обычно может меняться или регулироваться в диапазоне от примерно 1 до примерно 100 мг, предпочтительно - от примерно 1 до примерно 50 мг, более предпочтительно - от примерно 1 до примерно 25 мг в соответствии с конкретным случаем применения.

Реальная используемая доза может меняться в зависимости от требований пациента и тяжести подвергающегося лечению патологического состояния. Определение надлежащего дозировочного режима для конкретного случая проводит специалист в данной области техники. Для удобства полную суточную дозу можно разделять и вводить порциями в течение дня в соответствии с необходимостью.

Количество и частота введения соединений, соответствующих настоящему изобретению, и/или их фармацевтически приемлемых солей будет регулироваться в соответствии с решением лечащего врача, учитывающего такие факторы, как возраст, состояние и массу пациента, а также тяжесть симптомов, подвергающихся лечению. Типичный рекомендованный суточный дозировочный режим для перорального введения может представлять собой введение от примерно 1 до примерно 500 мг/сутки, предпочтительно - от 1 до 200 мг/сутки, вводимых в виде двух - четырех разделенных доз.

Другим воплощением настоящего изобретения является набор, включающий терапевтически эффективное количество не менее одного соединения формулы III или фармацевтически приемлемой соли или сольвата указанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель, растворитель или разбавитель.

Еще одним воплощением настоящего изобретения является набор, включающий количество по меньшей мере одного соединения формулы III или фармацевтически приемлемой соли или сольвата указанного соединения и количество не менее одного средства лечения рака и/или противоракового препарата, перечисленных выше, в котором количества этих двух или большего количества ингредиентов приводят к желаемому терапевтическому эффекту.

Изобретение, раскрытое в настоящем описании, в качестве примеров описано с помощью приведенных ниже синтезов и примеров, которые не следует рассматривать как ограничивающие объем раскрытия. Для специалистов в данной области техники должны быть очевидны альтернативные механизмы и аналогичные структуры.

В тех случаях когда представлены данные ЯМР,  $^1\text{H}$  спектры получены на приборе Varian VXR-200 (200 МГц,  $^1\text{H}$ ), Varian Gemini-300 (300 МГц) или XL-400 (400 МГц), и значения приведены в  $\text{млн}^{-1}$  в слабopольную сторону от  $\text{Me}_4\text{Si}$ , и в скобках приведены количества протонов, мультиплетности и константы спин-спинового взаимодействия в герцах. В тех случаях когда представлены данные ЖХМС, анализы выполнены с использованием масс-спектрометра Applied Biosystems API-100 и колонки Shimadzu SCL-10A ЖХ: Altech platinum C18, 3 мкм, 33 мм  $\times$  7 мм внутренний диаметр; градиенты потока: 0 мин - 10%  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 5 мин - 95%  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 7 мин - 95%  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 7,5 мин - 10%  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 9 мин - остановка. Указаны время удерживания и наблюдающийся исходный ион.

Следующие растворители и реагенты могут быть обозначены аббревиатурами, приведенными в скобках:

тонкослойная хроматография: ТСХ,

дихлорметан:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,

этилацетат: AcOEt или EtOAc,

метанол: MeOH,

трифторацетат: ТФА,

триэтиламин: Et<sub>3</sub>N или ТЭА,

5

бутоксикарбонил: n-Boc или Boc,

спектроскопия ядерного магнитного резонанса: ЯМР,

жидкостная хроматография-масс-спектрометрия: ЖХМС,

масс-спектрометрия высокого разрешения: МСВР,

10

миллилитры: мл,

миллимоли: ммоль,

микролитры: мкл,

граммы: г,

миллиграммы: мг,

15

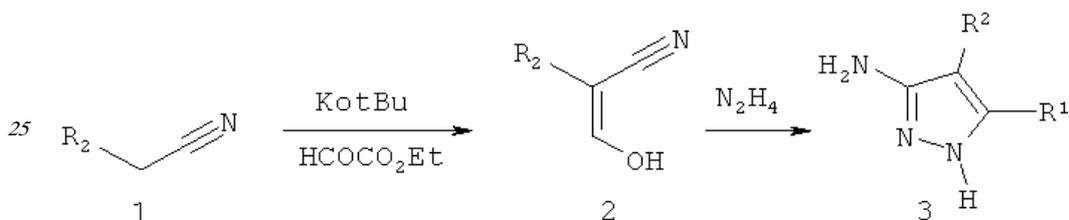
комнатная температура или температура окружающей среды: примерно 25°C,

диметоксиэтан: ДМЭ.

### ПРИМЕРЫ

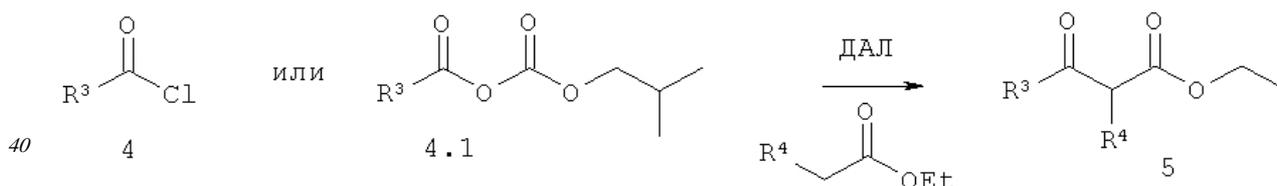
Обычно соединения, описанные в настоящем изобретении, можно получить по  
20 общим путям, описанным ниже на Схеме 1. Обработка

#### Схема 1



исходного нитрила трет-бутоксидом калия и этилформиатом дает промежуточный  
30 енол 2, который после обработки гидразином дает искомый замещенный 3-  
аминопиразол. Как показано на Схеме 3, конденсация соединений типа 3 с  
содержащим подходящие функциональные группы сложным кетоэфиром типа 5 дает  
пиридоны 6. Сложные кетоэфиры, использованные для этого пути, или имеются в  
35 продаже, или их можно получить так, как это показано на Схеме 2.

#### Схема 2

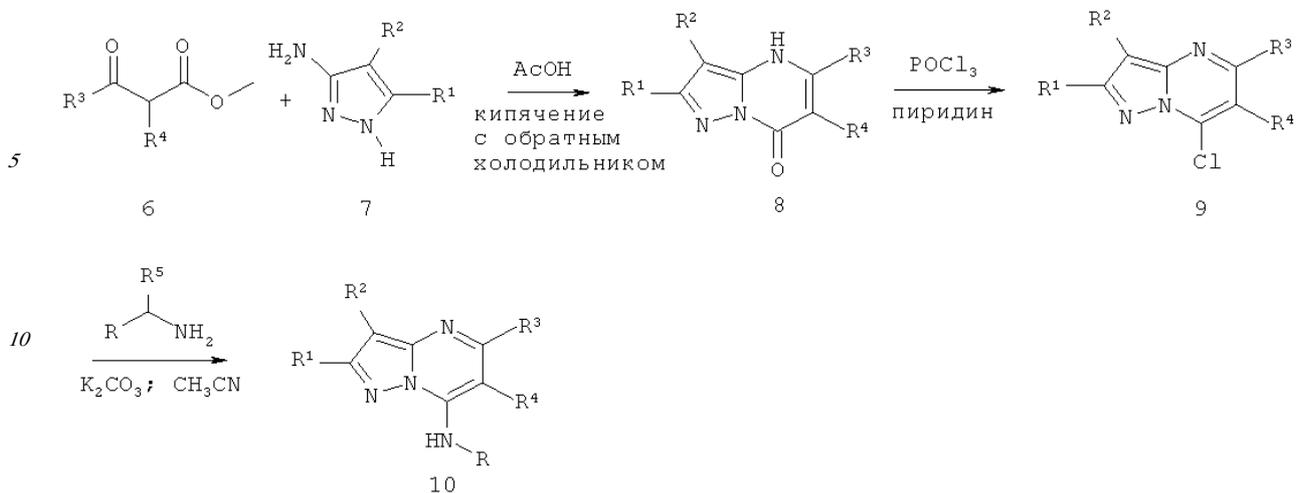


(ДАЛ - диизопропиламид лития)

45 Хлориды типа 9 можно получить путем обработки пиридонов 8 с помощью  
POCl<sub>3</sub>. Если R<sup>2</sup> означает H, то для соединений типа 9 замещение в этом положении  
можно осуществить с помощью электрофильного галогенирования, ацилирования и  
различных других способов электрофильного ароматического замещения.

Введение N7-аминной функциональной группы можно осуществить путем  
50 замещения хлора в соединениях типа 9 по реакции с подходящим амином, как это  
показано на Схеме 3.

#### Схема 3

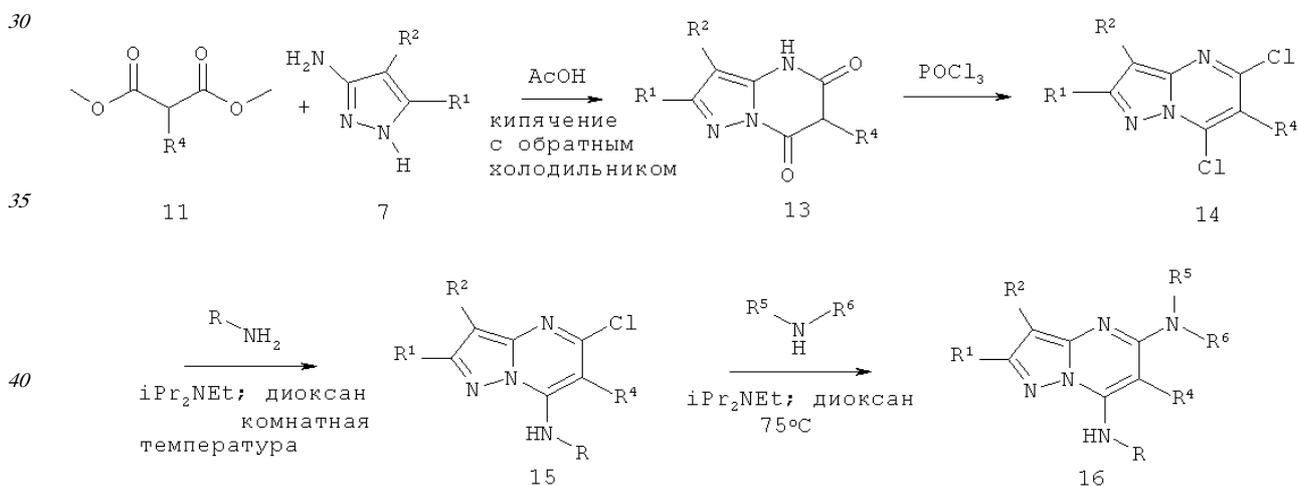


15 Конденсация соединений типа 7 с малонатным сложным эфиром типа 11, в который введены подходящие функциональные группы, дает пиридоны 13, как это показано на Схеме 4.

20 Хлориды типа 14 можно получить путем обработки пиридонов 13 с помощью  $\text{POCl}_3$ . Если  $\text{R}^2$  означает H, то для соединений типа 9 замещение в этом положении можно осуществить с помощью электрофильного галогенирования, ацилирования и различных других способов электрофильного ароматического замещения.

25 Введение N7-аминной функциональной группы можно осуществить путем региоселективного замещения хлора в соединениях типа 14. Введение N5-аминной функциональной группы - путем прибавления соответствующего амина при более высокой температуре.

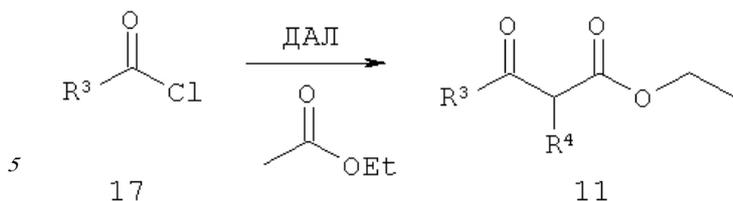
Схема 4



45 Альтернативно, конденсация аминопиразолов типа 7 со сложным кетоэфиром, в который введены подходящие функциональные группы, полученным по Схеме 5, приводит к соединениями типа 13, как это показано на Схеме 4.

Схема 5

50

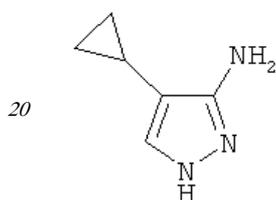


Хлориды типа 14 можно получить путем обработки пиридонов 13 с помощью  $\text{POCl}_3$ . Если  $\text{R}^2$  означает H, то для соединений типа 14 замещение в этом положении можно осуществить с помощью электрофильного галогенирования, ацилирования и различных других способов электрофильного ароматического замещения.

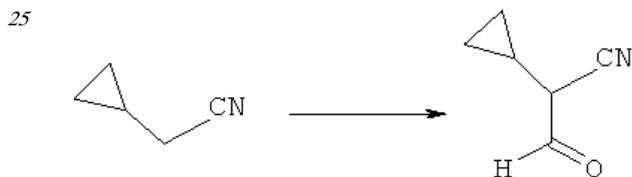
Введение N7-аминной функциональной группы можно осуществить путем региоселективного замещения хлора в соединениях типа 15.

15 Примеры получения

**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 1:**

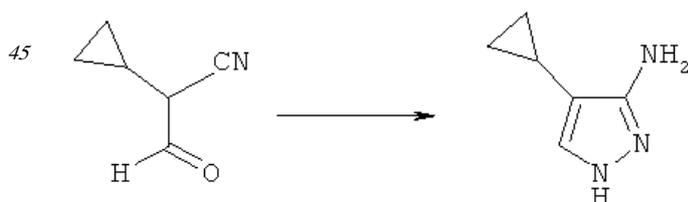


**СТАДИЯ А:**



Используют методику, описанную в патенте Германии DE 19834047 A1, p 19. К раствору KOtBu (6,17 г, 0,055 моль) в безводном ТГФ (40 мл) по каплям прибавляют раствор циклопропилацетонитрила (2,0 г, 0,025 моль) и этилформиата (4,07 г, 0,055 моль) в безводном ТГФ (4 мл). Сразу же образуется осадок. Эту смесь перемешивают в течение 12 ч. Ее концентрируют в вакууме и остаток перемешивают с  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 мл). Полученный остаток декантируют и промывают с помощью  $\text{Et}_2\text{O}$  (2×50 мл) и  $\text{Et}_2\text{O}$  удаляют из остатка в вакууме. Остаток растворяют в холодной  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и значение pH доводят до 4-5 с помощью 12 н. HCl. Смесь экстрагируют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×50 мл). Органические слои объединяют, сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют в вакууме и получают альдегид в виде желтовато-коричневой жидкости.

**Стадия В:**



Продукт, полученный в примере получения 1, стадия А (2,12 г, 0,0195 моль),  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1,95 г, 0,039 моль) и 1,8 г (0,029 моль) ледяной  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  (1,8 г, 0,029 моль) растворяют в EtOH (10 мл). Его кипятят с обратным холодильником в

течение 6 ч и концентрируют в вакууме. Остаток диспергируют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 мл) и значение pH доводят до 9 с помощью 1 н. NaOH. Органический слой промывают рассолом, сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют в вакууме и получают продукт в виде воскообразного оранжевого твердого вещества.

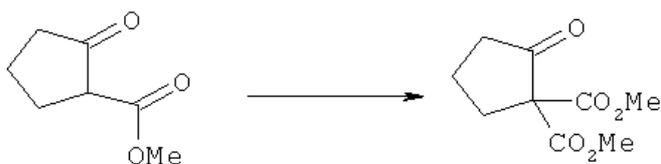
5 ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 2-4:

С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 1, только используя нитрил, приведенный в столбце 2 таблицы 2, получают соединения, приведенные в столбце 3 таблицы 2:

10

ТАБЛИЦА 2		
Пример получения	Столбец 2	Столбец 3
15 2		
20 3	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	
3.10	$\text{F}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	

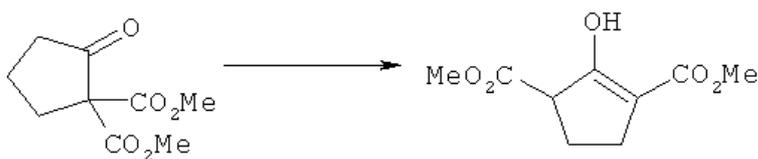
25 ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 4:



2-Карбоксиметоксикиклопентанон (6,6 мл, 0,05 моль) в ТГФ (15 мл) по каплям прибавляют к энергично перемешиваемой суспензии NaH (60% в минеральном масле, 4 г, 0,1 моль) в ТГФ (100 мл) при температуре 0-10°C. После прекращения выделения пузырьков реакционную смесь обрабатывают при такой же температуре с помощью  $\text{ClCOOMe}$  (7,8 мл, 0,1 моль) в ТГФ (15 мл). Полученную почти белую суспензию перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре и 30 мин при кипячении с обратным холодильником. За протеканием реакции следят с помощью ТСХ по исчезновению исходного вещества. Реакцию осторожно останавливают водой и реакционную смесь подвергают распределению в воронке между этилацетатом и насыщенным раствором хлорида аммония. После встряхивания и разделения органический слой промывают рассолом и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворители удаляют и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии, элюируя с помощью 5% и затем 10% этилацетата в гексане.

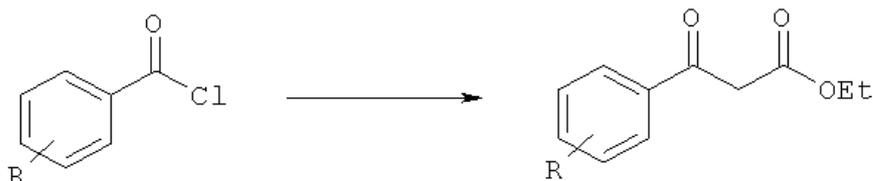
45 Получают 9,4 г бесцветного масла с выходом 94%.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,90 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,65 (m, 4H), 1,98 (m, 2H).

50 ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 5:



К раствору диизопропиламида лития в ТГФ (2,0 н., 0,04 моль) при  $-65^{\circ}\text{C}$ , по каплям прибавляют 2,2-дикарбоксиметоксициклопентанон (4 г, 0,02 моль) в ТГФ (60 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают при такой же температуре, а затем прибавляют метилхлорформиат (1,54 мл, 0,02 моль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч и выливают в насыщенный раствор хлорида аммония, содержащий немного льда. Этот раствор трижды экстрагируют эфиром и объединенные эфирные слои сушат над сульфатом натрия. Растворители удаляют в вакууме и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии, элюируя с помощью 30% с увеличением до 50% этилацетата в гексане. Получают 2,3 г желтоватого масла с выходом 58%.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,77 (s, 6H), 3,32 (t, 1H), 3,60-3,10 (m, 4H).

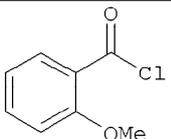
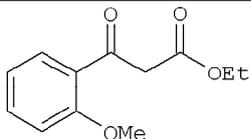
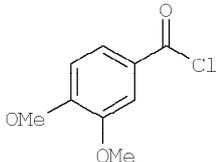
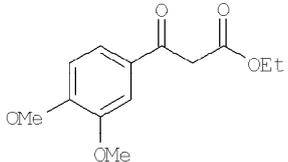
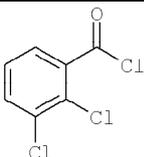
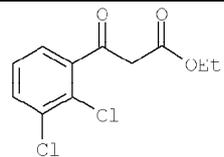
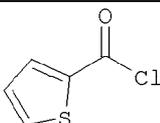
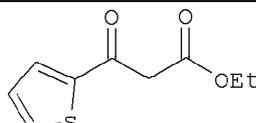
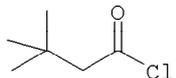
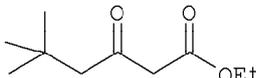
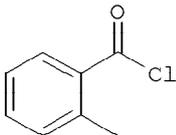
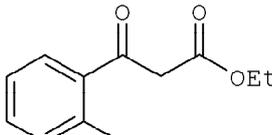
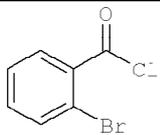
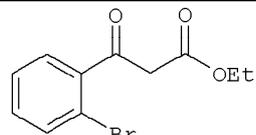
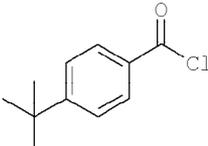
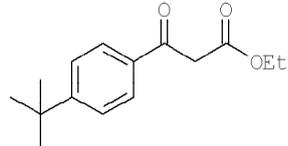
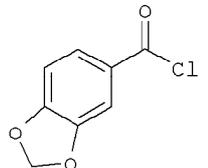
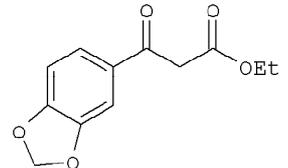
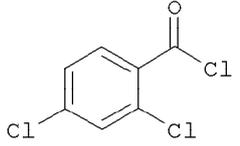
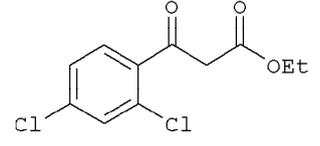
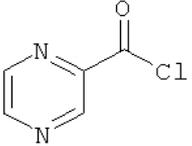
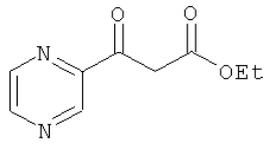
#### ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 6:

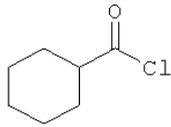
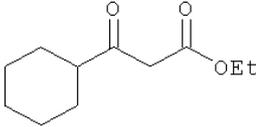
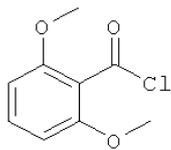
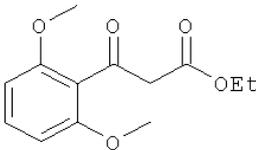


Реакции проводят по описанию в публикации (К.О.Оlsen, J. Org. Chem., 1987) 52, 4531-4536). Таким образом, при перемешивании к раствору диизопропиламида лития в ТГФ при температуре от  $-65$  до  $-70^{\circ}\text{C}$  по каплям прибавляют свежеперегнаный этилацетат. Полученный раствор перемешивают в течение 30 мин и хлорангидрид кислоты прибавляют в виде раствора в ТГФ. Реакционную смесь перемешивают при температуре от  $-65$  до  $-70^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин и затем реакцию останавливают путем прибавления 1 н. раствора  $\text{HCl}$ . Полученной двухфазной смеси дают нагреться до температуры окружающей среды. Полученную смесь разбавляют с помощью  $\text{EtOAc}$  (100 мл) и органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют с помощью  $\text{EtOAc}$  (100 мл). Органические слои объединяют, промывают рассолом, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрируют в вакууме и получают неочищенные  $\beta$ -кетозэфиры, которые используют в последующих реакциях конденсации.

#### ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 7-19:

С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 6, только используя хлорангидриды кислот, приведенные в столбце 2 таблицы 3, получают  $\beta$ -кетозэфиры, приведенные в столбце 3 таблицы 3:

Пример получения	Столбец 2	Столбец 3	Данные
5 7			ЖХМС:МН+=223
10 8			ЖХМС:МН+=253
15 9			ЖХМС:МН+=261
20 10			МН+=199
25 11			
30 12			
35 13			ЖХМС:МН+=271
40 14			Выход = количественный МН+=249
45 15			Выход = количественный МН+=237
50 16			Выход = количественный МН+=262
50 17			Выход = 48 МН+=195

18			Выход = 99 МН+=199
19			Выход = 77% <sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,42 (t, 1H), 6,68 (d, 2H), 4,29 (q, 2H), 3,97 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,38 (t, 3H)

#### ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 20:



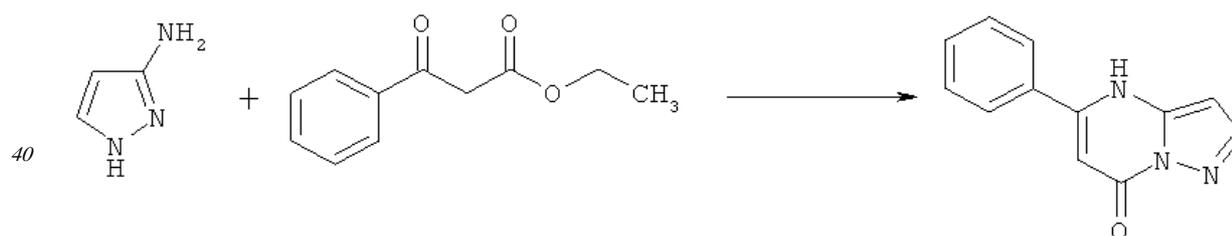
К раствору кислоты в ТГФ прибавляют Et<sub>3</sub>N, а затем изобутилхлорформат при температуре от -20 до -30°C. Затем смесь перемешивают в течение 30 мин при температуре от -20 до -30°C, триэтиламингидрохлорид отфильтровывают в атмосфере аргона и фильтрат прибавляют к реакционной смеси диизопропиламид лития-EtOAc (полученной, как это описано в методике А) при температуре от -65 до -70°C. После прибавления 1 н. HCl с последующей стандартной обработкой реакционной смеси и выпаривания растворителей выделяют неочищенные β-кетозфиры. Неочищенное вещество используют в последующих реакциях конденсации.

#### ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 21-28:

С использованием в основном таких же условий, что и описанные в примере получения 20, только используя карбоновую кислоту, приведенную в столбце 2 таблицы 4, получают соединения, приведенные в столбце 3 таблицы 4:

Пример получения	Столбец 2	Столбец 3	Соединение
5 21			Выход = 99% МН+=213
10 22			Выход = 70% МН+=275
15 23			Выход = количественный МН+=213
20 24			Выход = количественный МН+=211
25 25			Выход = 99 МН+=334
30 26			Выход = 99 МН+=334
35 27			Выход = 99 МН+=334
40 28			Выход = 77% <sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,21 (q, 2H), 3,95 (d, 2H), 3,93-3,79 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,25 (t, 3H), 1,23-1,2 (m, 2H)

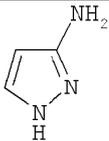
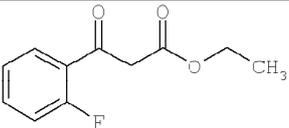
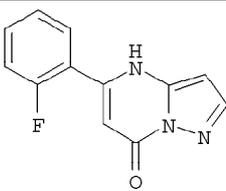
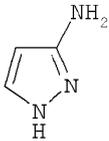
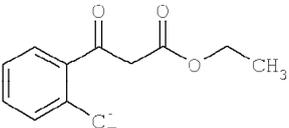
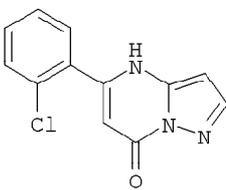
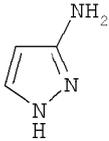
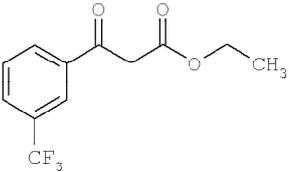
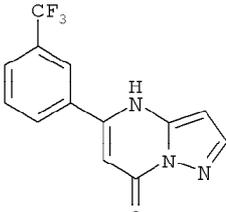
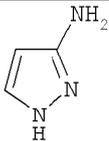
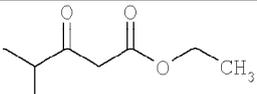
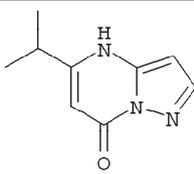
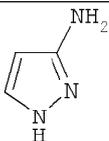
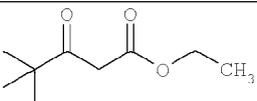
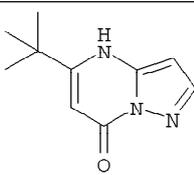
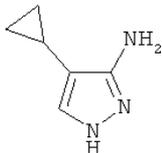
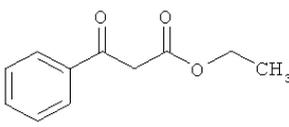
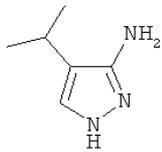
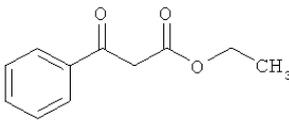
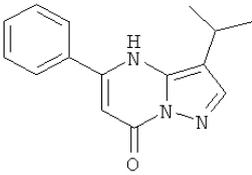
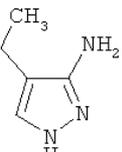
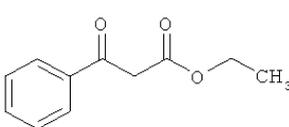
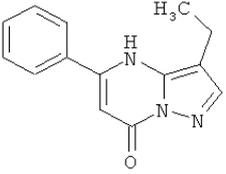
### ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 29:



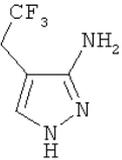
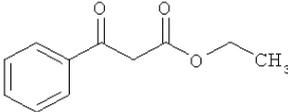
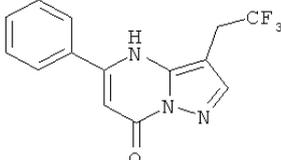
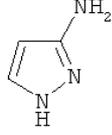
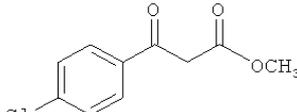
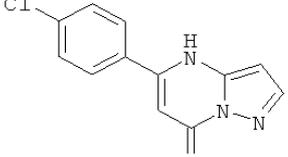
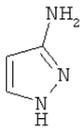
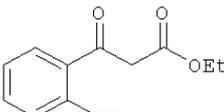
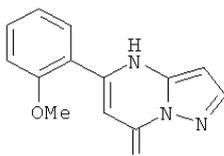
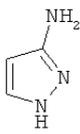
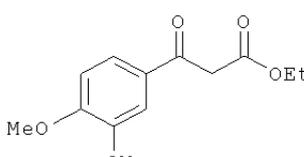
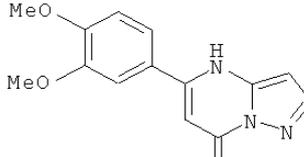
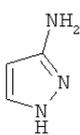
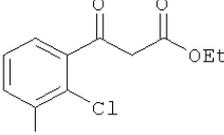
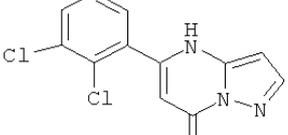
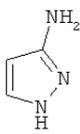
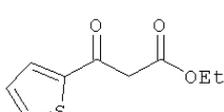
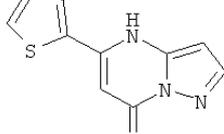
45 Раствор 3-аминопиразола (2,0 г, 24,07 ммоль) и этилбензоилацетата (4,58 мл, 1,1 экв.) в АсОН (15 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме. Полученное твердое вещество разбавляют с помощью EtOAc и отфильтровывают и получают белое твердое вещество (2,04 г, выход 40%).

### ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 30-73:

50 С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 29, только используя аминопиразол, приведенный в столбце 2 таблицы 5, и сложный эфир, приведенный в столбце 3 таблицы 5, получают соединения, приведенные в столбце 4 таблицы 5:

Пример получения	Столбец 2	Столбец 3	Столбец 4	Столбец 5
5 30				
10 31				
15 32				
20 33				
25 34				
30 35				
35 36				
40 37				
45 50				

5

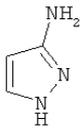
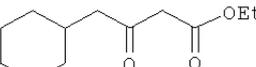
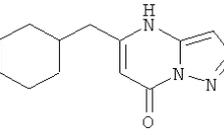
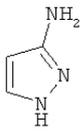
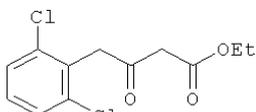
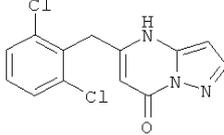
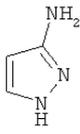
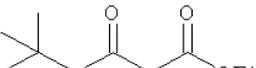
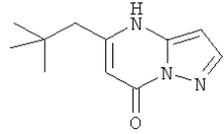
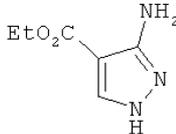
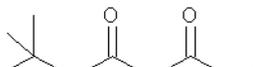
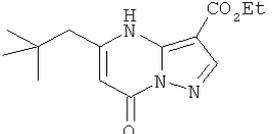
37.10				
38				
39				
40				
41				
42				

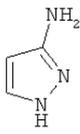
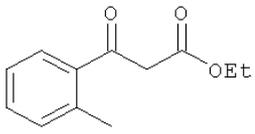
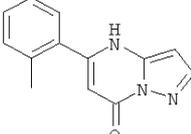
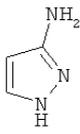
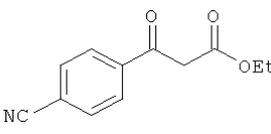
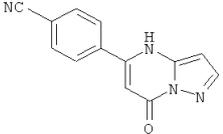
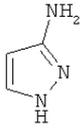
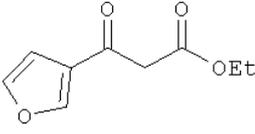
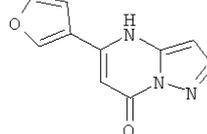
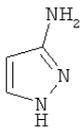
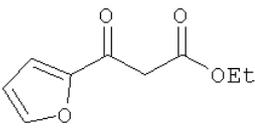
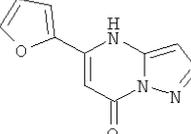
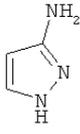
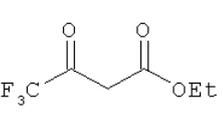
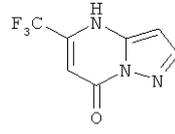
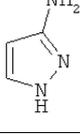
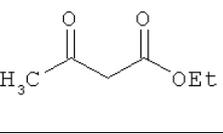
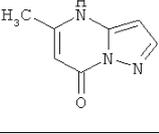
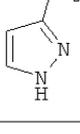
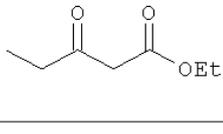
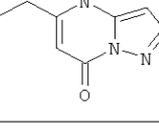
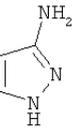
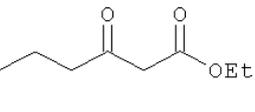
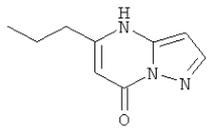
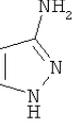
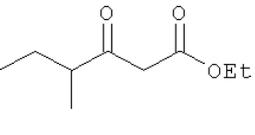
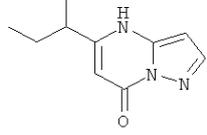
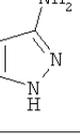
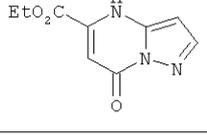
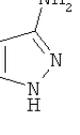
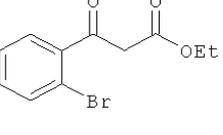
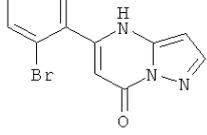
35

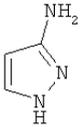
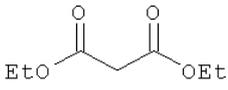
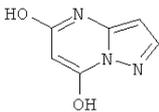
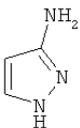
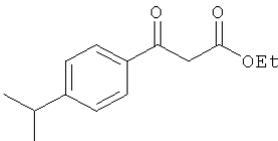
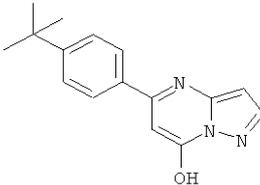
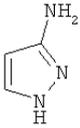
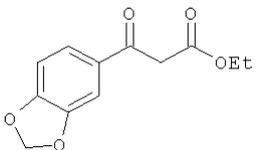
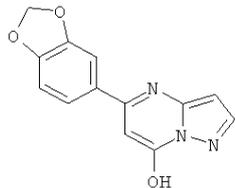
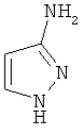
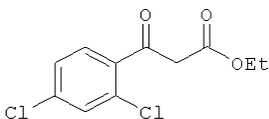
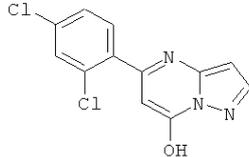
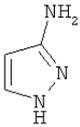
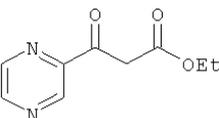
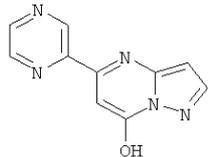
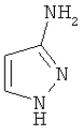
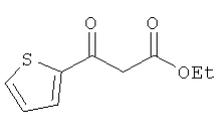
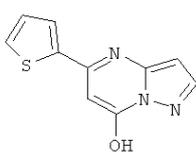
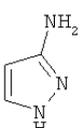
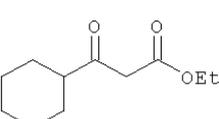
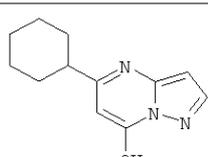
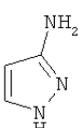
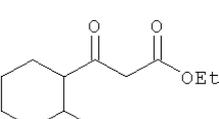
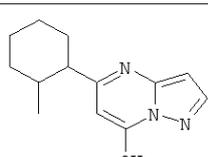
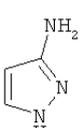
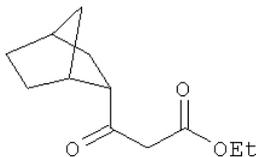
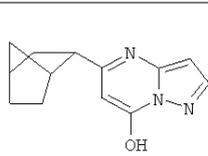
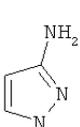
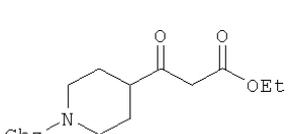
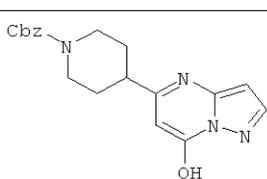
40

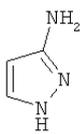
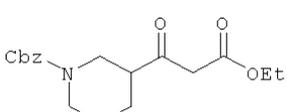
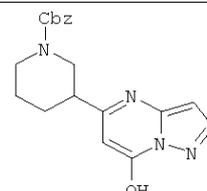
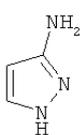
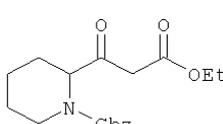
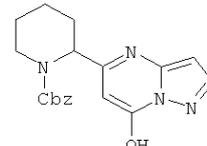
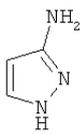
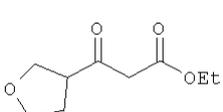
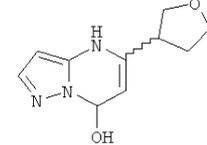
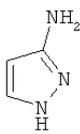
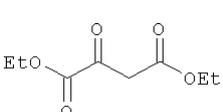
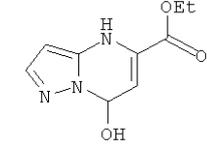
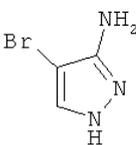
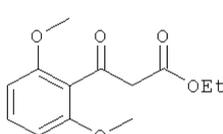
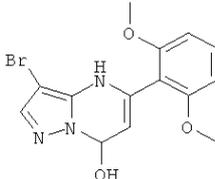
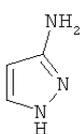
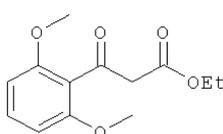
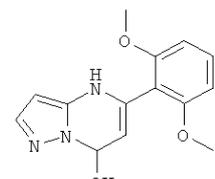
45

50

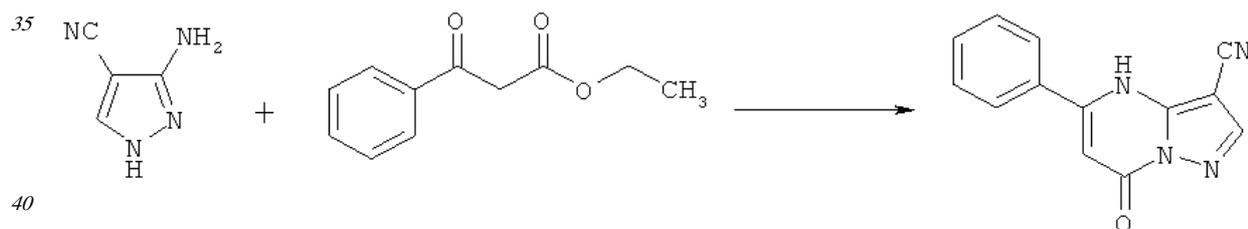
43				
44				
45				
46				

5	47				
10	48				
15	49				
20	50				
25	51				
30	52				
35	53				
40	54				
45	55				
50	56		$\text{EtO}_2\text{C} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{CO}_2\text{Et}$		
55	57				

5	58				Выход = 68 МН+=152
10	59				Выход = 46 МН+=268
15	60				Выход = 63 МН+=255
20	61				Выход = 80 МН+=280
25	62				Выход = 72 МН+=214
30	63				Выход = 51 МН+=218
35	64				Выход = 82 МН+=218
40	65				Выход = 39 МН+=232
45	66				Выход = 30 МН+=230
50	67				Выход = 80 МН+=353

5	68				Выход = 49 МН+=353
10	69				Выход = 42 МН+=353
15	70				
20	71				
25	72				
30	73				

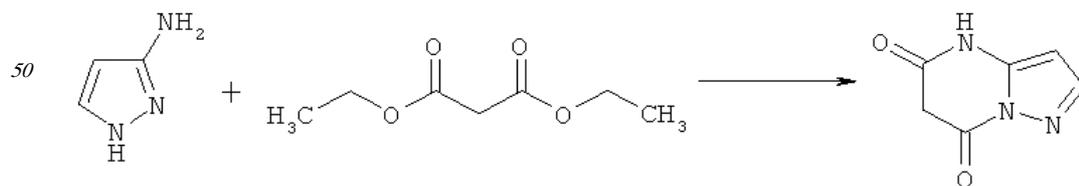
## ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 74:



Этилбензоилацетат (1,76 мл, 1,1 экв.) и 3-амино-4-цианопиразол (1,0 г, 9,25 ммоль) в АсОН (5,0 мл) и Н<sub>2</sub>О (10 мл) кипятят с обратным холодильником 72 ч. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, концентрируют в вакууме и разбавляют с помощью ЕтОас. Полученный осадок отфильтровывают, промывают с помощью ЕтОас и сушат в вакууме (0,47 г, выход 21%).

45

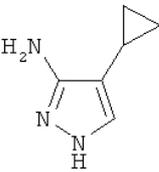
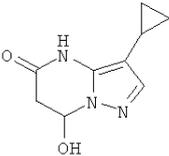
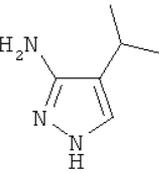
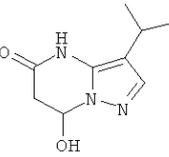
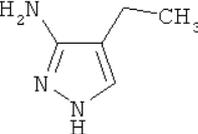
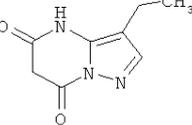
## ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 75:



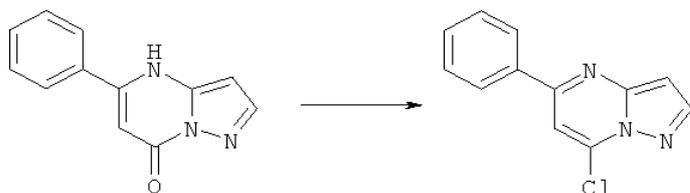
Используют методику, описанную в патенте США US №3907799. Натрий (2,3 г, 2 экв.) порциями прибавляют к EtOH (150 мл). После полного растворения натрия прибавляют 3-аминопиразол (4,2 г, 0,05 моль) и диэтилмалонат (8,7 г, 1,1 экв.) и полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Полученную суспензию охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Осадок на фильтре промывают с помощью EtOH (100 мл) и растворяют в воде (250 мл). Полученный раствор охлаждают в бане со льдом и значение pH доводят до 1-2 с помощью концентрированной HCl. Полученную суспензию фильтруют, промывают водой (100 мл) и сушат в вакууме и получают белое твердое вещество (4,75 г, выход 63%).

#### ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 76-78:

С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 75, только используя соединение, приведенное в столбце 2 таблицы 6, получают соединения, приведенные в столбце 3 таблицы 6:

ТАБЛИЦА 6		
Пример получения	Столбец 2	Столбец 3
76		
77		
78		

#### ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 79:



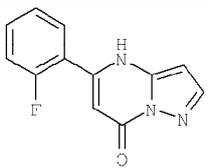
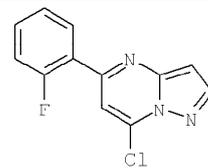
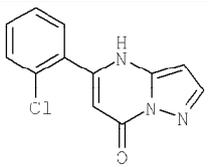
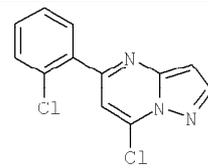
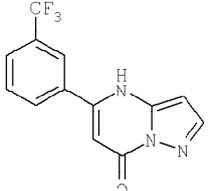
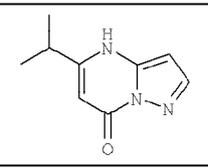
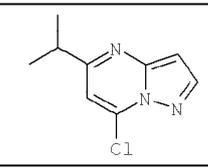
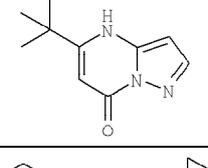
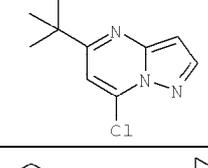
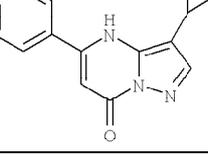
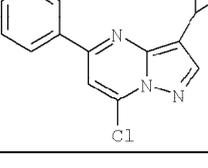
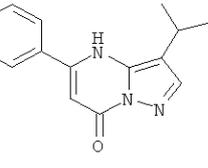
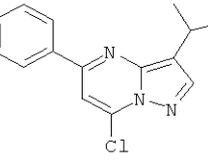
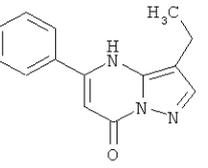
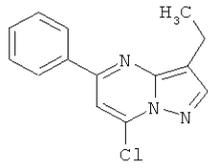
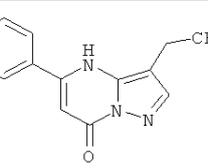
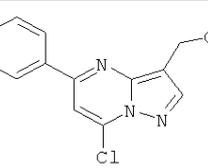
Раствор соединения, полученного в примере получения 29 (1,0 г, 4,73 ммоль), в POCl<sub>3</sub> (5 мл) и пиридин (0,25 мл) перемешивают при комнатной температуре 3 дня. Полученную взвесь разбавляют с помощью Et<sub>2</sub>O, фильтруют и твердый остаток промывают с помощью Et<sub>2</sub>O. Объединенные промывочные растворы в Et<sub>2</sub>O охлаждают до 0°C и обрабатывают льдом. После завершения бурной реакции полученную смесь разбавляют с помощью H<sub>2</sub>O, разделяют и водный слой экстрагируют с помощью Et<sub>2</sub>O. Объединенные органические слои промывают с помощью H<sub>2</sub>O и насыщенного раствора NaCl, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют и получают бледно-желтое твердое вещество (0,86 г, выход 79%). ЖХМС:МН<sup>+</sup>=230.

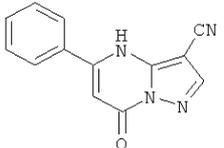
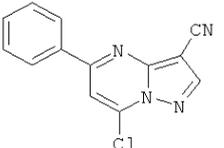
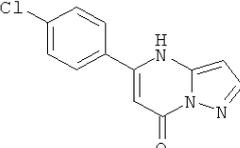
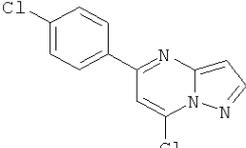
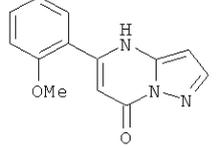
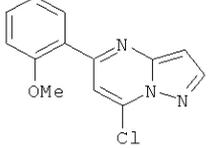
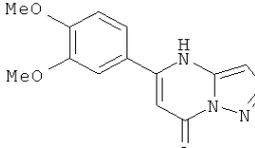
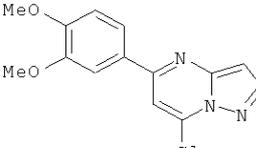
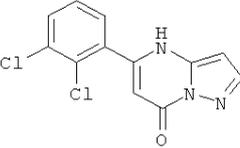
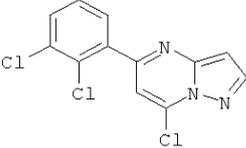
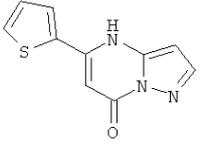
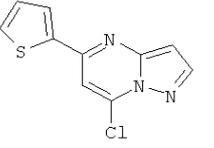
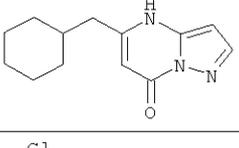
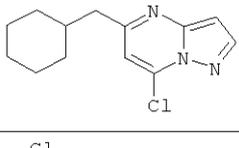
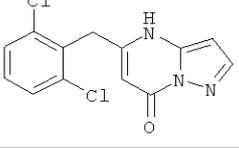
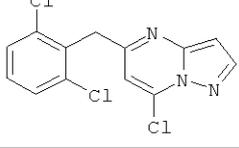
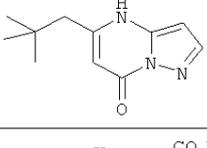
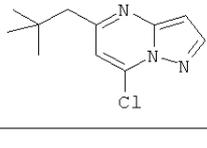
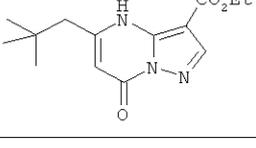
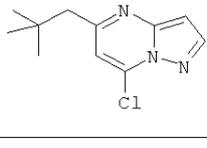
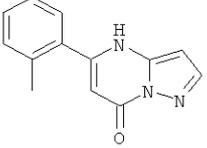
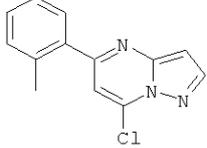
## ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 80-122:

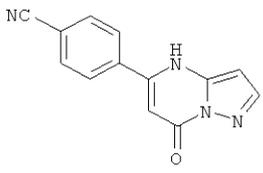
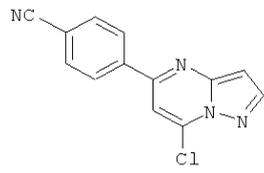
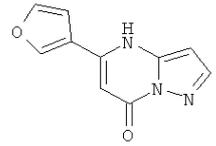
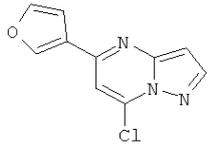
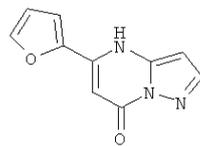
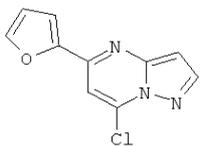
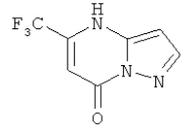
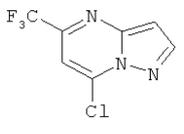
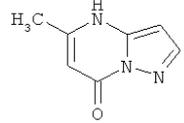
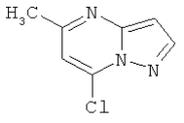
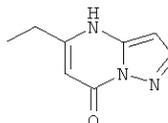
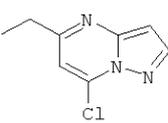
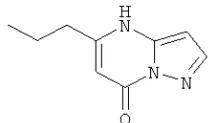
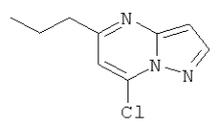
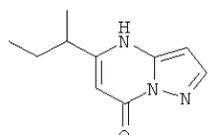
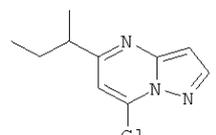
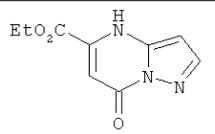
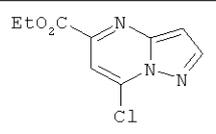
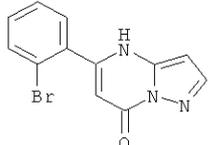
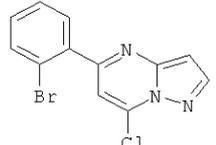
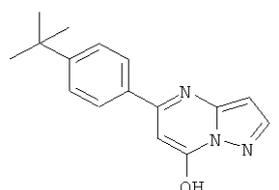
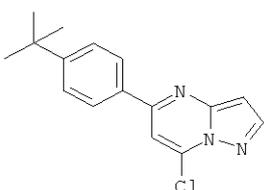
С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 79, только используя соединение, приведенное в столбце 2 таблицы 7, получают соединения, приведенные в столбце 3 таблицы 7:

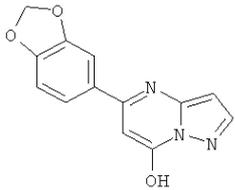
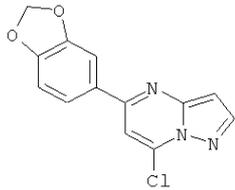
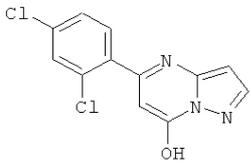
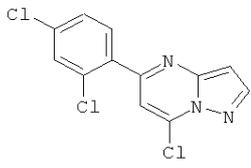
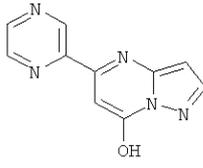
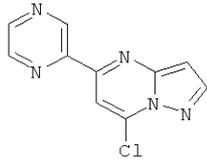
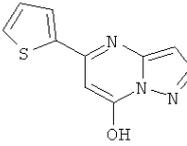
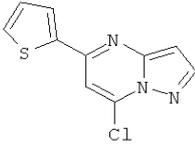
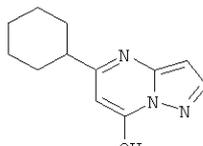
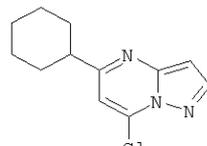
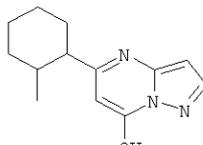
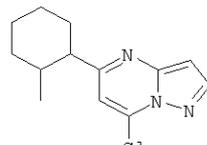
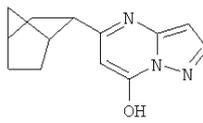
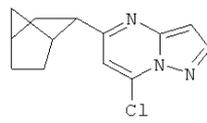
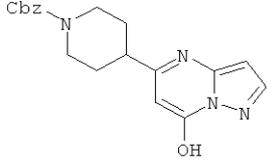
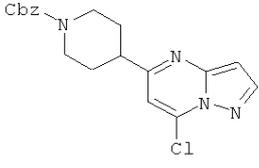
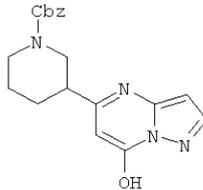
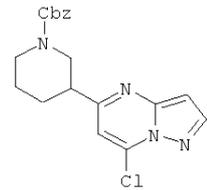
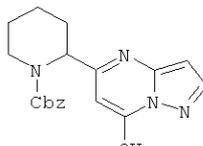
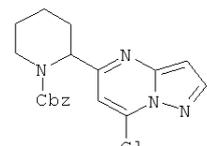
5

ТАБЛИЦА 7

Пример получения	Столбец 2	Столбец 3	Соединение
80			МС:МН+=248
81			
82			МС:МН+=298
83			МС:МН+=196
84			МС:МН+=210
85			
86			МС:МН+=272
87			
87.10			

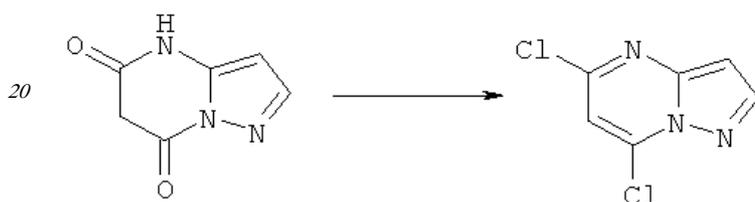
5	88			МС:МН+=255
10	89			
15	90			Выход = 65% МС:МН+=260
20	91			Выход = 35% МС:МН+=290
25	92			Выход = 32% МС:МН+=298
30	93			Выход = 45% МС:МН+=236
35	94			Выход = 100% ЖХМС:МН+=250
40	95			Выход = 88% МС: МН+=314
45	96			Выход = 43% МС:МН+=223
50	97			Выход = 30% МС:МН+=295
	98			Выход = 98% МС:МН+=244

5	99			
10	100			
15	101			
20	102			
25	103			
30	104			
35	105			
40	106			
45	107			45% выход МС:МН+=226
50	108			МС:МН+=308
55	109			Выход = количественный МН+=286

5	110			Выход = 50 МН+=272
10	111			Выход = 85 МН+=299
15	112			Выход = 97 МН+=231
20	113			Выход = 45 МН+=236
25	114			Выход = количественный МН+=236
30	115			Выход = 57 МН+=250
35	116			Выход = 89 МН+=248
40	117			Выход = 96 МН+=371
45	118			Выход = 99 МН+=371
50	119			Выход = 50 МН+=371

120			Выход = 57% ЖХМС:МН+=224
121			Выход = 34% ЖХМС:МН+=226
122			Выход = 100%  <sup>1</sup> Н ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,53 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,84 (d, 2H)

## ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 123:



25 РОСl<sub>3</sub> (62 мл) охлаждают до 5°С в атмосфере азота и прибавляют диметиланилин (11,4 г, 2,8 экв.) и соединение, полученное в примере получения 75 (4,75 г, 0,032 моль). Реакционную смесь нагревают до 60°С и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до 30°С и РОСl<sub>3</sub> отгоняют при пониженном давлении. Остаток растворяют в СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub> (300 мл) и выливают на лед.

30 После перемешивания в течение 15 мин значение рН смеси доводят до 7-8 с помощью твердого NaHCO<sub>3</sub>. Слои разделяют и органический слой промывают с помощью Н<sub>2</sub>О (3×200 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием раствора 50:50 СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub>:гексаны в качестве элюента для элюирования диметиланилина. Затем элюент

35 заменяют на раствор 75: 25 СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub>:гексаны для элюирования искомого продукта (4,58 г, выход 77%). МС:МН<sup>+</sup>=188.

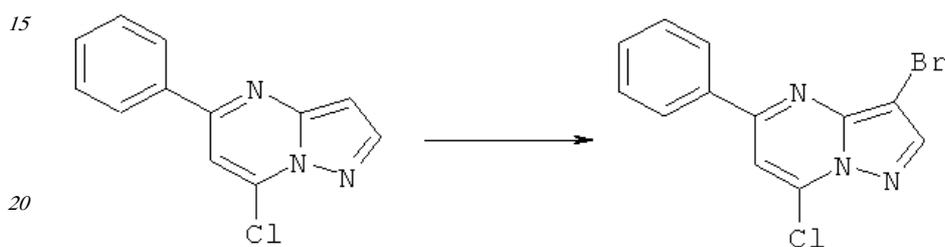
## ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 124-126:

40 С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 123, только используя соединение, приведенное в столбце 2 таблицы 8, получают соединения, приведенные в столбце 3 таблицы 8:

ТАБЛИЦА 8		
Пример получения	Столбец 2	Столбец 3
124		

5	125		
10	126		

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 127:



25 Раствор соединения, полученного в примере получения 79 (0,10 г, 0,435 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 мл) обрабатывают с помощью НБС (N-бромсукцинимид) (0,085 г, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 1 ч и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 20% раствора  $\text{EtOAc}$  в гексанах в качестве элюента (0,13 г, выход 100%). ЖХМС:  $\text{MH}^+=308$ .

ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 128-164:

30 С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 127, только используя соединения, приведенные в столбце 2 таблицы 9, получают соединения, приведенные в столбце 3 таблицы 9:

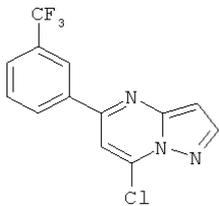
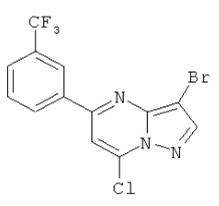
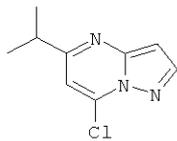
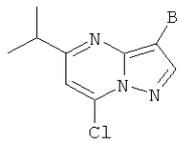
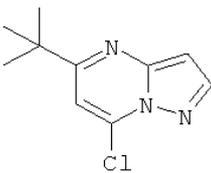
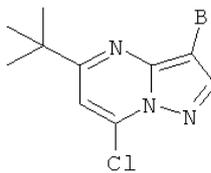
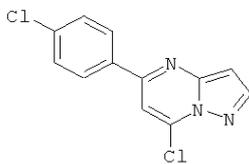
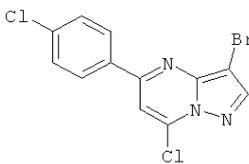
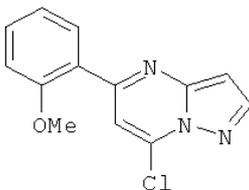
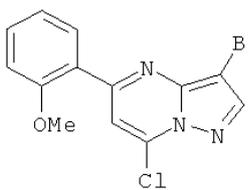
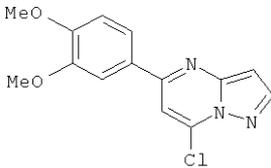
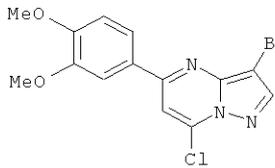
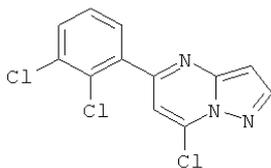
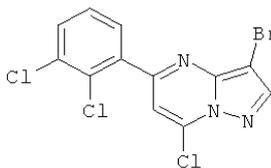
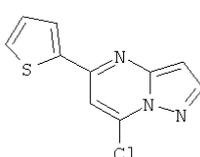
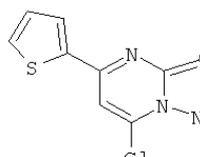
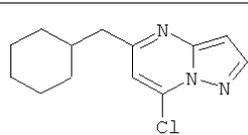
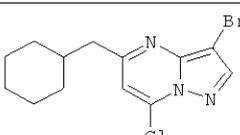
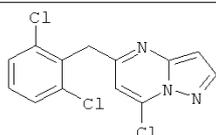
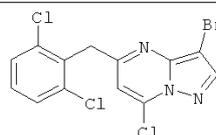
35

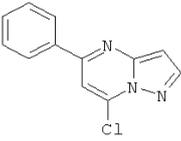
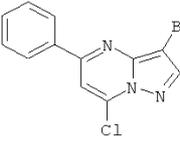
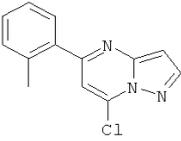
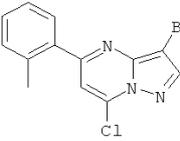
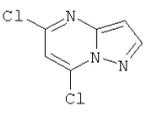
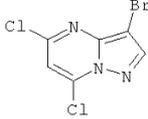
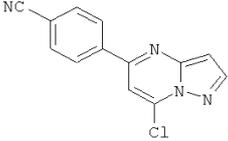
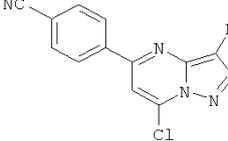
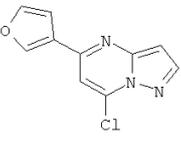
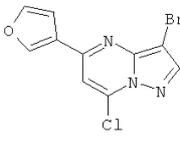
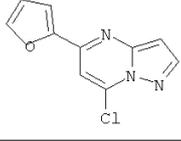
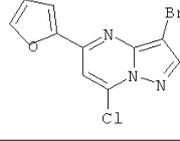
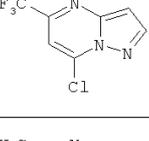
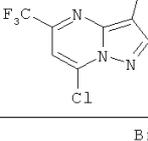
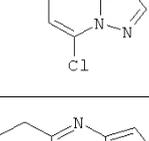
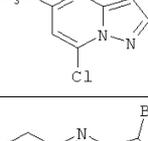
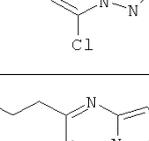
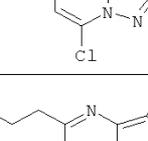
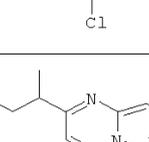
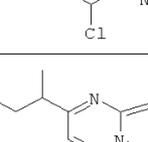
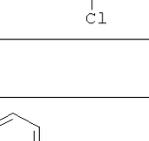
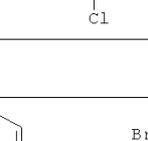
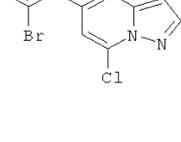
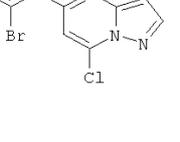
40

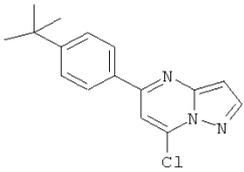
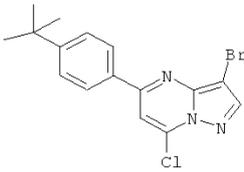
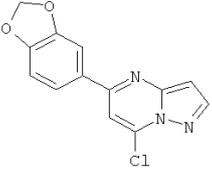
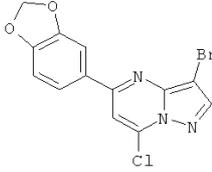
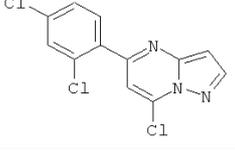
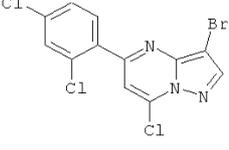
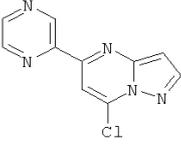
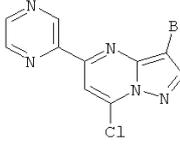
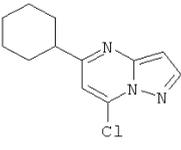
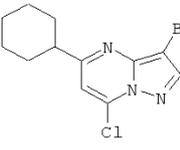
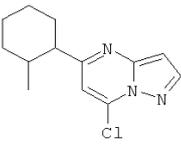
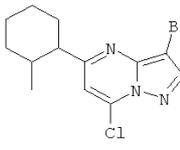
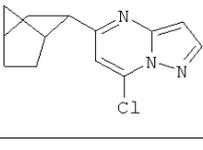
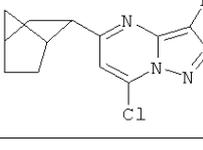
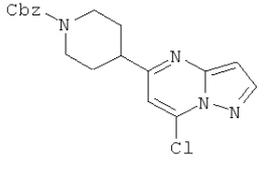
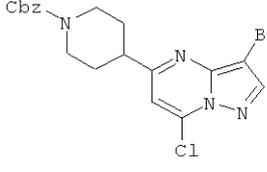
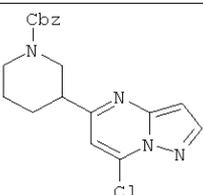
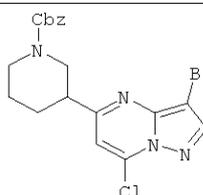
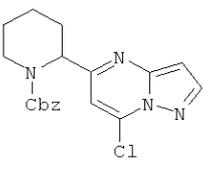
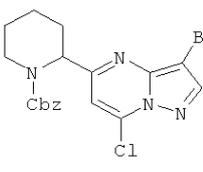
45

50

Пример получения	Столбец 2	Столбец 3	Соединение
128			МС:MH+=326
129			МС:MH+=342

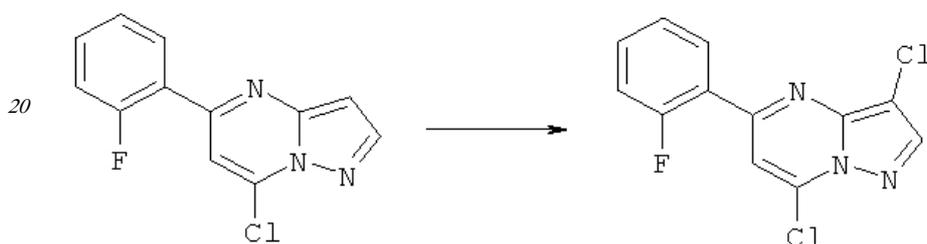
5	130			МС:МН+=376
10	131			МС:МН+=274
15	132			МС:МН+=288
20	133			
25	134			Выход = 75% МС:МН+=338
30	135			Выход = 52% МС:МН+=368
35	136			Выход = 87% МС:МН+=376
40	137			Выход = 100% МС:МН+=316
45	138			Выход = 92% МС:МН+=330
50	139			Выход = 82% МС:МН+=395

5	140			Выход = 88% МС:МН+=308
10	141			Выход = 100% МС:МН+=322
15	142			МН+=266
20	143			
25	144			
30	145			
35	146			
40	147			
45	148			
50	149			
55	150			
60	151			ЖХМС:МН+=386

5	152			Выход = количественный МН+=364
10	153			Выход = количественный МН+=353
15	154			Выход = 95 МН+=378
20	155			Выход = 77 МН+=311
25	156			Выход количественный МН+=314
30	157			Выход = 99 МН+=328
35	158			Выход = 98 МН+=326
40	159			Выход = 99 МН+=449
45	160			Выход = 95 МН+=449
50	161			Выход = 72 МН+=449

5	162			Выход = 98% ЖХМС:МН+=302
10	163			Выход = 95% ЖХМС:МН+=305
15	164			Выход = 50% <sup>1</sup> Н ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) 58,36 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (s, 3H)

## ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 165:



25 Раствор соединения, полученного в примере получения 80 (0,3 г, 1,2 ммоль), в CH<sub>3</sub>CN (15 мл) обрабатывают с помощью НХС (N-хлорсукцинимид) (0,18 г, 1,1 экв.) и полученный раствор кипятят с обратным холодильником 4 ч. Дополнительное количество НХС (0,032 г, 0,2 экв.) прибавляют и полученный раствор перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь  
30 охлаждают до комнатной температуры, концентрируют в вакууме и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 20% раствора EtOAc в гексанах в качестве элюента (0,28 г, выход 83%). ЖХМС:МН<sup>+</sup>=282.

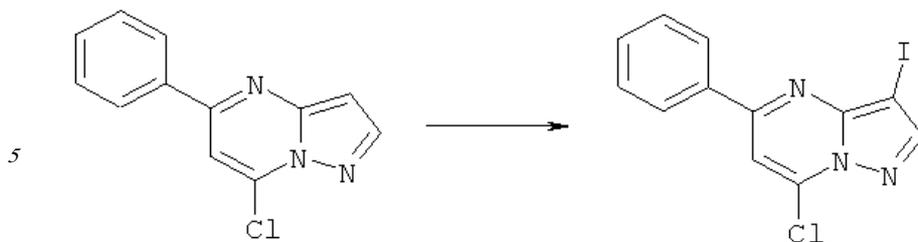
## ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 166-167:

35 С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 165, только используя соединение, приведенное в столбце 2 таблицы 10, получают соединение, приведенное в столбце 3 таблицы 10:

ТАБЛИЦА 10

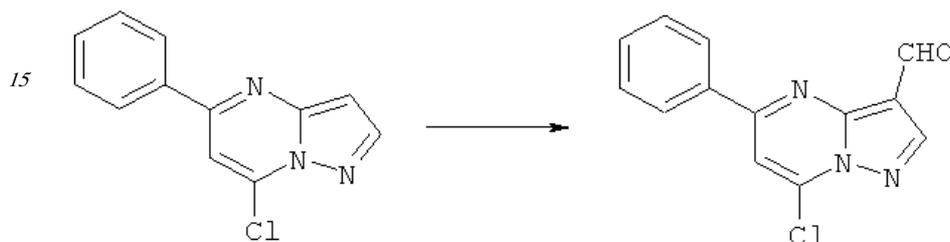
40	Пример получения	Столбец 2	Столбец 3	Соединение
45	166			Выход = 82% ЖХМС:МН+=286
50	167			

## ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 167.10:



С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 165, только используя N-йодсукцинимид, получают указанное выше соединение.

**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 168:**



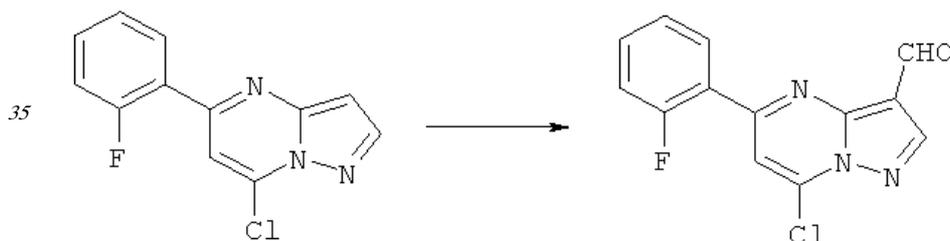
К раствору соединения, полученного в примере получения 79 (1,0 г, 4,35 ммоль), в ДМФ (6 мл) прибавляют  $\text{POCl}_3$  (1,24 мл, 3,05 экв.) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и избыток  $\text{POCl}_3$  нейтрализуют путем прибавления льда.

25

Полученный раствор нейтрализуют с помощью 1 н.  $\text{NaOH}$ , разбавляют с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагируют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические слои сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 5% раствора  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента (0,95 г, выход 85%). ЖХМС:  $\text{Mn}^+=258$ .

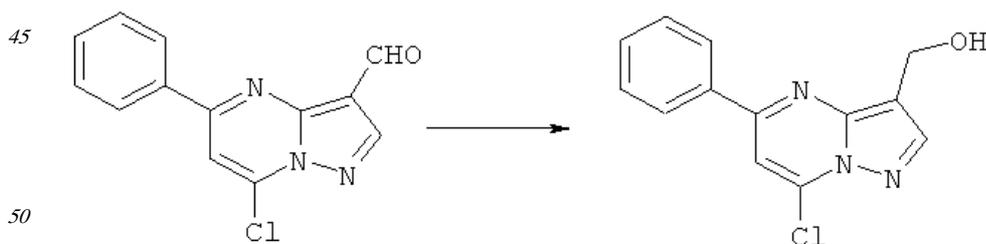
30

**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 169:**



С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 168, только используя соединение, полученное в примере получения 80, получают указанное выше соединение (0,45 г, выход 40%).

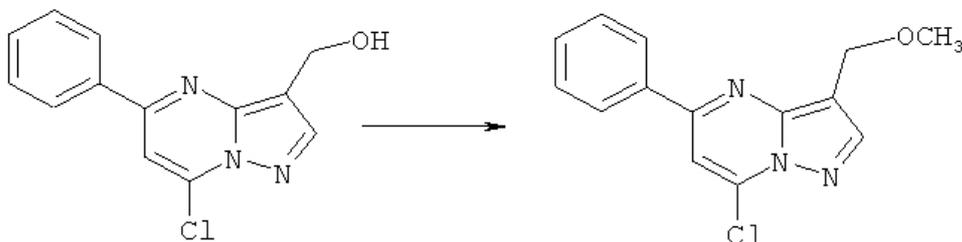
**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 170:**



К раствору продукта, полученного в примере получения 169 (0,25 г, 0,97 ммоль), в ТГФ прибавляют  $\text{NaBH}_4$  (0,041 г, 1,1 экв.) и полученный раствор перемешивают при

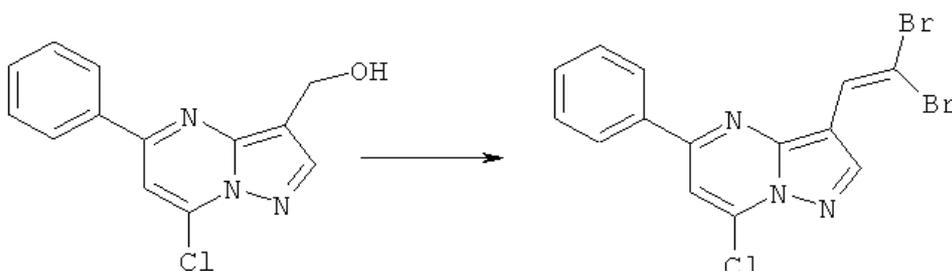
комнатной температуре в течение ночи. Реакцию останавливают путем прибавления  $H_2O$  и экстрагируют с помощью  $CH_2Cl_2$ . Объединенные органические слои сушат над  $Na_2SO_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием смеси 60:40 гексаны:  $EtOAc$  в качестве элюента (0,17 г, выход 69%).  $MS:MH^+=260$ .

**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 171:**



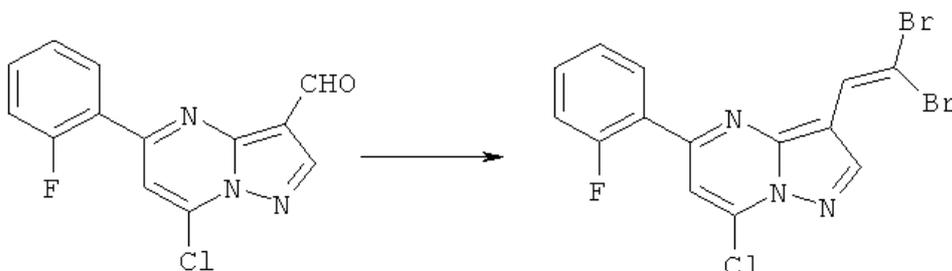
Раствор соединения, полученного в примере получения 170 (0,12 г, 0,462 ммоль), диметилсульфат (0,088 мл, 2,0 экв.), 50%  $NaOH$  (0,26 мл) и каталитическое количество  $Bu_4NBr$  в  $CH_2Cl_2$  (4 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют с помощью  $H_2O$  и экстрагируют с помощью  $CH_2Cl_2$ . Объединенные органические слои сушат над  $Na_2SO_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 30% раствора  $EtOAc$  в гексанах в качестве элюента (0,062 г, выход 48%).

**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 172:**



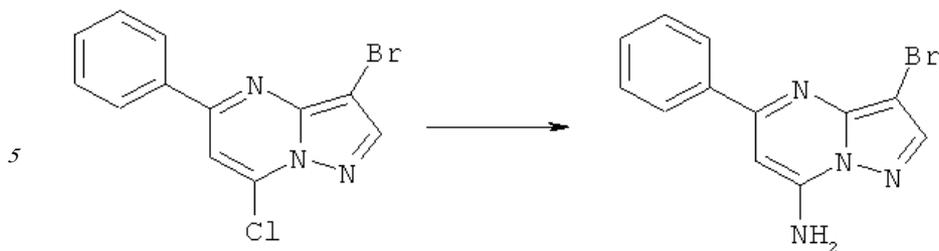
К раствору  $PPh_3$  (4,07 г, 4,0 экв.) и  $CBr_4$  (2,57 г, 2,0 экв.) в  $CH_2Cl_2$  (75 мл) при  $0^\circ C$  прибавляют соединение, полученное в примере получения 168 (1,0 г, 3,88 ммоль). Полученный раствор перемешивают при  $0^\circ C$  в течение 1 ч и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 20% раствора  $EtOAc$  в гексанах в качестве элюента (1,07 г, выход 67%).

**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 173:**



С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 172, только используя соединение, полученное в примере получения 169, получают указанное выше соединение (0,5 г, выход 70%).

**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 174:**



Соединение, полученное в примере получения 127 (3,08 г, 10,0 ммоль), 2,0 М NH<sub>3</sub> в 2-пропаноле (50 мл, 100,0 ммоль) и 37% водный раствор NH<sub>3</sub> (10,0 мл) перемешивают в закрытом сосуде высокого давления при 50°C в течение 1 дня. Растворитель выпаривают и неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 3:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc в качестве элюента. Получают бледно-желтое твердое вещество (2,30 г, 80%). ЖХМС: M<sup>+</sup>=289.

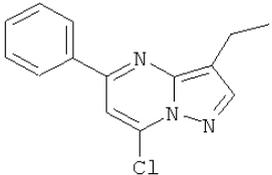
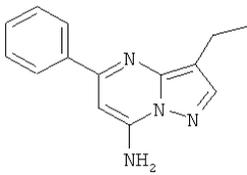
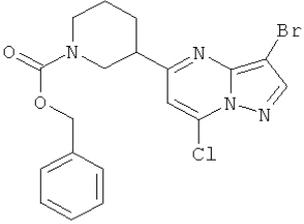
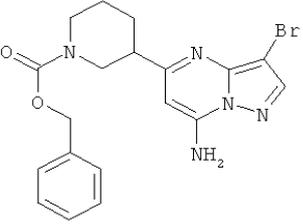
ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 175-180:

С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 174, только используя соединение, приведенное в столбце 2 таблицы 11, получают соединения, приведенные в столбце 3 таблицы 11.

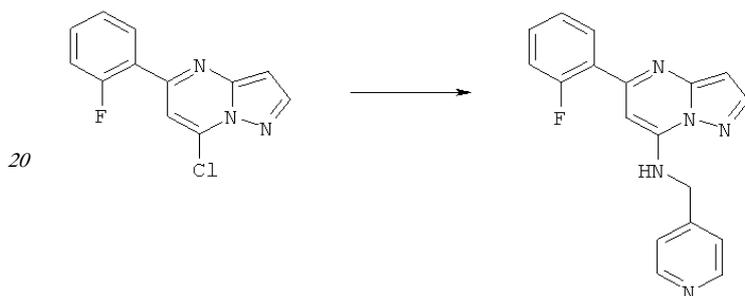
20

ТАБЛИЦА 11		
Пример получения	Столбец 2	Столбец 3
25 175		
30 176		
35 177		
40 178		

50

5 179		
10 180		

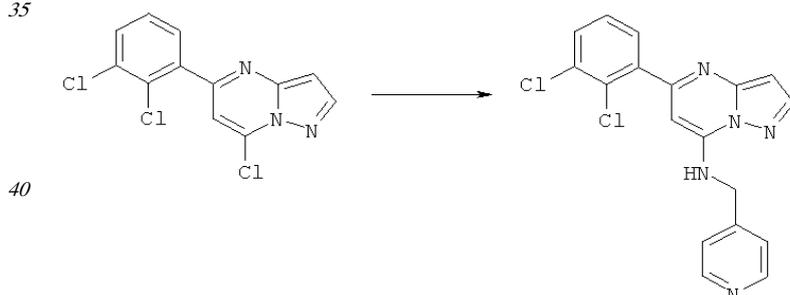
## 15 ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 181:



25 Соединение, полученное в примере получения 80 (0,3 г, 1,2 ммоль),  $K_2CO_3$  (0,33 г, 2 экв.) и 4-аминометилпиридин (0,13 мл, 1,1 экв.) кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют с помощью  $H_2O$  и экстрагируют с помощью  $CH_2Cl_2$ . Объединенные органические слои сушат над

30  $Na_2SO_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 5% (10%  $NH_4OH$  в  $MeOH$ ) раствора в  $CH_2Cl_2$  в качестве элюента (0,051 г, выход 40%). ЖХМС:  $MH^+ = 320$ .

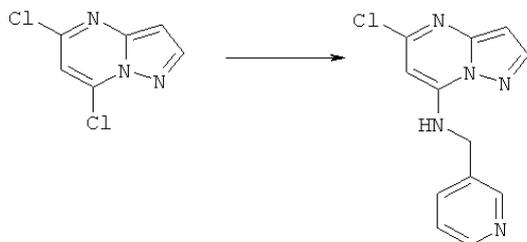
## 35 ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 182:



45 С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 181, только используя соединение, описанное в примере получения 92, получают указанное выше соединение. ЖХМС:  $MH^+ = 370$ .

## 50 ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 183:

50



К раствору соединения, полученного в примере получения 123 (0,25 г, 1,3 ммоль), в диоксане (5 мл) прибавляют  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,47 мл, 2,0 экв.) и 3-аминометилпиридин (0,15 мл, 1,1 экв.). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре 72 ч. Реакционную смесь разбавляют с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагируют с помощью  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои промывают с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  и насыщенного раствора  $\text{NaCl}$ , сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме.

Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 5% раствора  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента (0,29 г, выход 83%).  $\text{MS}:\text{MH}^+=260$ .

#### ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 184-187:

С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 183, только используя соединение, приведенное в столбце 2 таблицы 12, получают соединения, приведенные в столбце 3 таблицы 12.

25

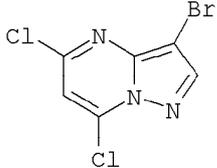
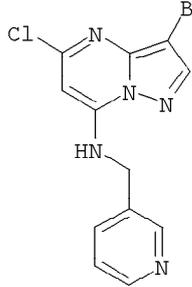
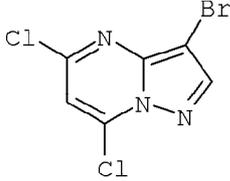
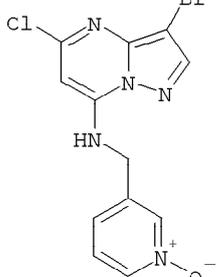
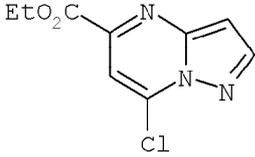
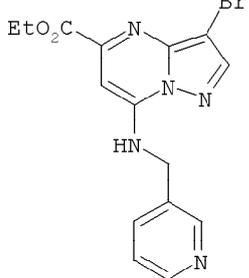
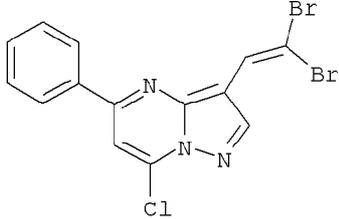
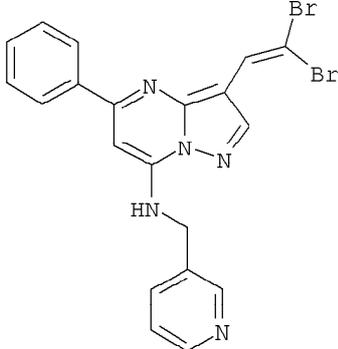
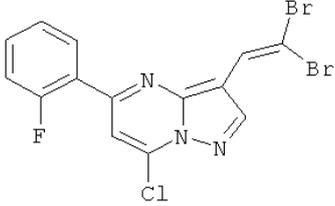
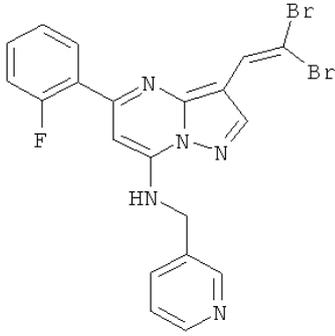
30

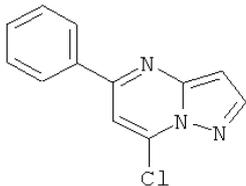
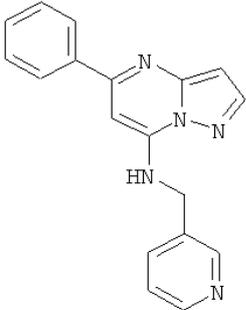
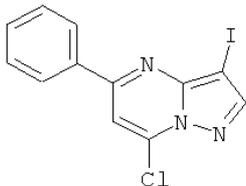
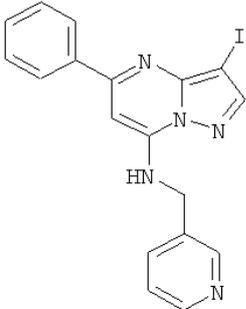
35

40

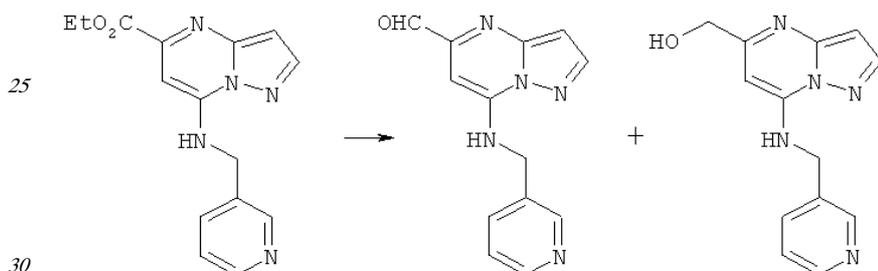
45

50

Пример получения	Столбец 2	Столбец 3
5 10 184		
15 20 184.1		
25 185		
30 35 40 186		
45 50 187		

5 187.1		
10 15 187.11 20		

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 188 и ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 189:



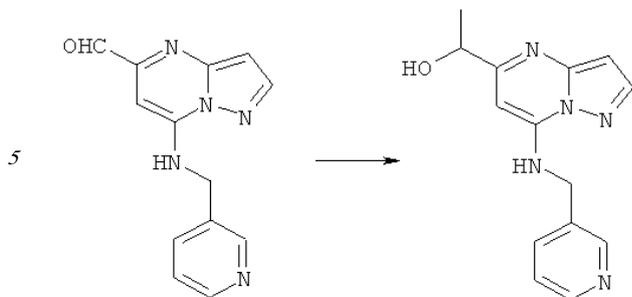
К раствору соединения, полученного в примере получения 185 (1,18 г, 3,98 ммоль), в ТГФ (35 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  по каплям прибавляют АГЛ (алюмогидрид лития) (4,78 мл, 1М в  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч и в это время по каплям прибавляют дополнительное количество АГЛ (2,0 мл, 1 М в  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0,42 экв.). Реакционную смесь перемешивают еще 1,25 ч и реакцию останавливают путем прибавления насыщенного раствора  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (8,5 мл). Реакционную смесь разбавляют с помощью  $\text{EtOAc}$  (23 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл) и  $\text{CH}_3\text{OH}$  (50 мл). Полученную взвесь фильтруют через слой целлита. Целлит промывают с помощью  $\text{CH}_3\text{OH}$  и фильтрат сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием раствора  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$  (93:7) в качестве элюента и получают альдегид в качестве первого элюирующегося продукта и спирт в качестве второго элюирующегося.

45 Пример получения 188: (альдегид): 0,4 г, выход 39%. МС:  $\text{MH}^+=254$ .

Пример получения 189: (спирт): 0,25 г, выход 24%. МС:  $\text{MH}^+=256$ .

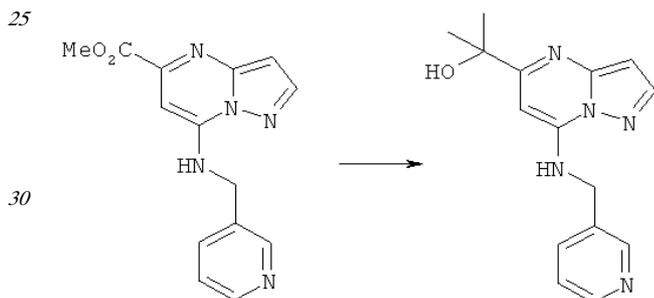
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 190:

50



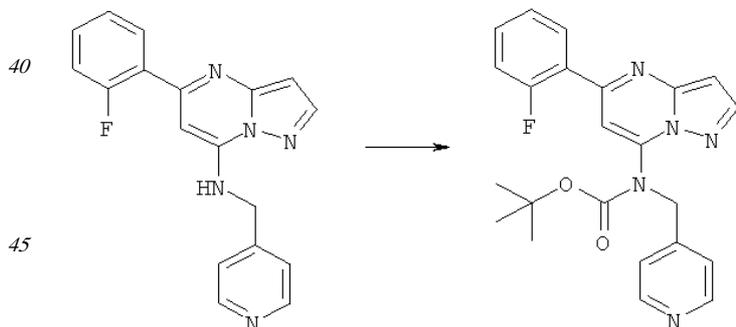
10 К раствору соединения, полученного в примере получения 188 (0,075 г, 0,30 ммоль), в ТГФ (2,0 мл) при 0°C по каплям прибавляют  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  (0,3 мл, 3,0 М раствор в  $\text{Et}_2\text{O}$ , 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивают при 0°C еще 1,5 ч, нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Прибавляют  
15 дополнительное количество  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  (0,15 мл, 3,0 М в  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1 экв.) и полученный раствор перемешивают еще 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и реакцию останавливают путем прибавления насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Полученный раствор разбавляют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагируют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  и сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием раствора  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :  $\text{CH}_3\text{OH}$  (90:10) в качестве элюента (0,048 г, выход 60%). МС:МН<sup>+</sup>=270.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 191:



35 С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 190, только используя соединение, полученное в примере получения 185, и используя избыток  $\text{MeMgBr}$  (5 экв.), получают указанное выше соединение.

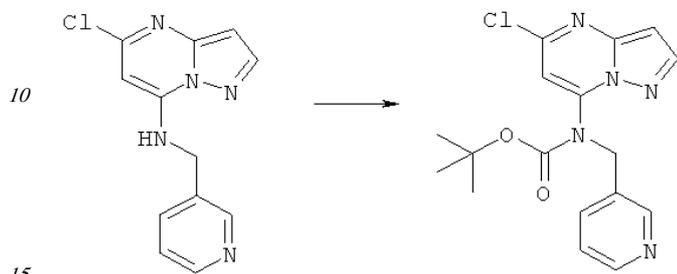
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 192:



50 Соединение, полученное в примере получения 181 (0,29 г, 0,91 ммоль),  $\text{VOCl}_2$  (0,22 г, 1,1 экв.) и ДМАП (4-диметиламинопиридин) (0,13 г, 1,1 экв.) в диоксане (10 мл) перемешивают при комнатной температуре 3 дня. Прибавляют дополнительное количество  $\text{VOCl}_2$  (0,10 г, 0,5 экв.) и реакционную смесь перемешивают 4 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, разбавляют насыщенным

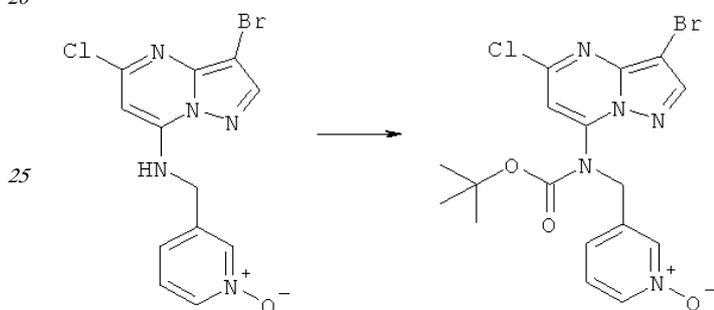
раствором  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл) и экстрагируют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×100 мл).  
Объединенные органические слои сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют  
при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-  
хроматографии с использованием 5% раствора (10%  $\text{NH}_4\text{OH}$  в  $\text{MeOH}$ ) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в  
качестве элюента (0,35 г, выход 91%). ЖХМС:  $\text{MH}^+=420$ .

**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 193:**



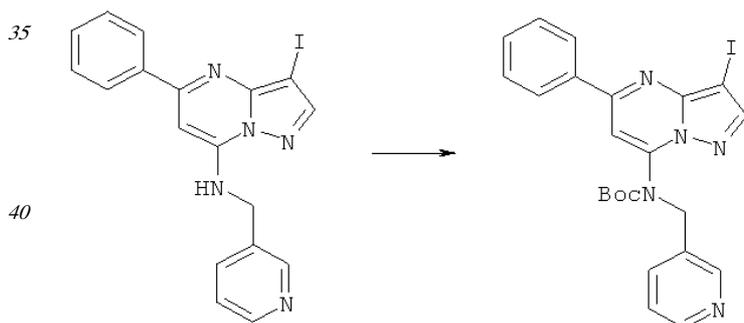
С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере  
получения 192, только используя соединение, полученное в примере получения 183,  
получают указанное выше соединение. МС:  $\text{MH}^+=360$ .

**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 193.10:**



30 С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере  
получения 192, только используя соединение, полученное в примере получения 184.1,  
получают указанное выше соединение. МС:  $\text{MH}^+=454$ .

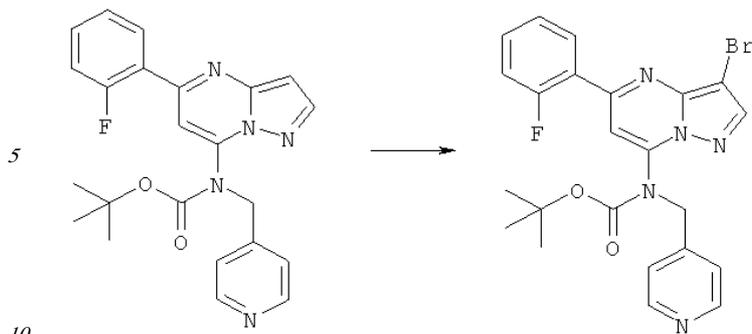
**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 194:**



45 С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере  
получения 192, только используя указанное выше соединение, полученное в примере  
получения 187.11, получают указанное выше соединение (0,223 г, выход 88%).  
МС:  $\text{MH}^+=528$ .

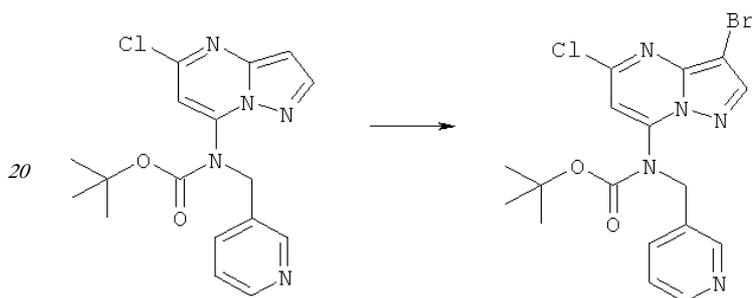
**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 195:**

50



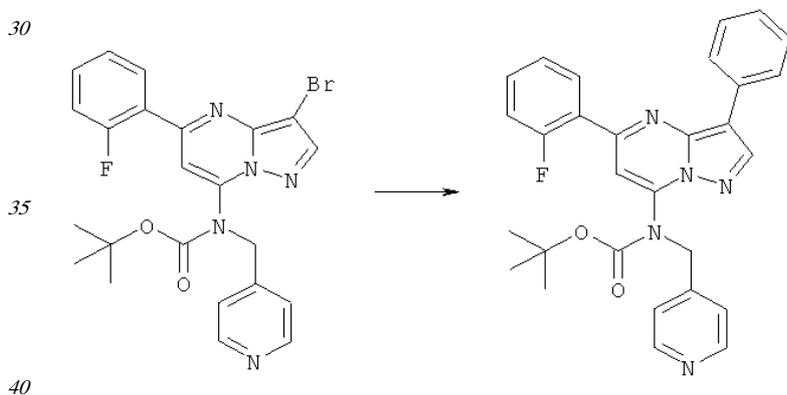
С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 127, только используя соединение, полученное в примере получения 192, получают указанное выше соединение (0,38 г, выход 95%). ЖХМС:МН<sup>+</sup>=498.

15 **ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 196:**



25 С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 195, только используя соединение, полученное в примере получения 193, получают указанное выше соединение (0,3 г, выход 83%). МС: МН<sup>+</sup>=438.

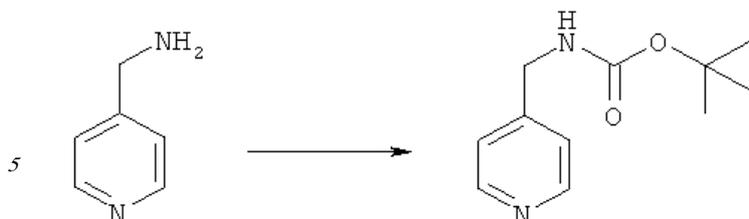
**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 197:**



Раствор соединения, полученного в примере получения 195 (0,15 г, 0,3 ммоль), фенилбороновой кислоты (0,073 г, 2,0 экв.), К<sub>3</sub>РO<sub>4</sub> (0,19 г, 3,0 экв.) и Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,017 г, 5 мол.%) кипятят с обратным холодильником в ДМЭ (16 мл) и Н<sub>2</sub>O (4 мл) 7 ч.

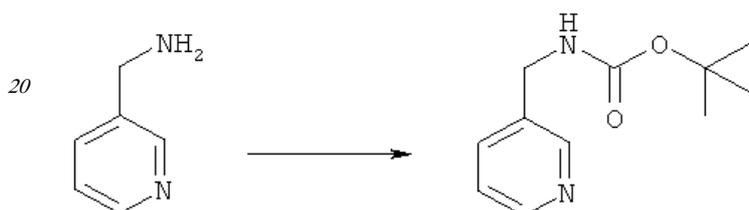
45 Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, разбавляют с помощью Н<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагируют с помощью СH<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub> (3×50 мл). Объединенные органические слои сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 2,5% раствора (10% NH<sub>4</sub>OH в MeOH) в СH<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub> в качестве элюента (0,16 г, выход 100%).

50 **ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 198:**



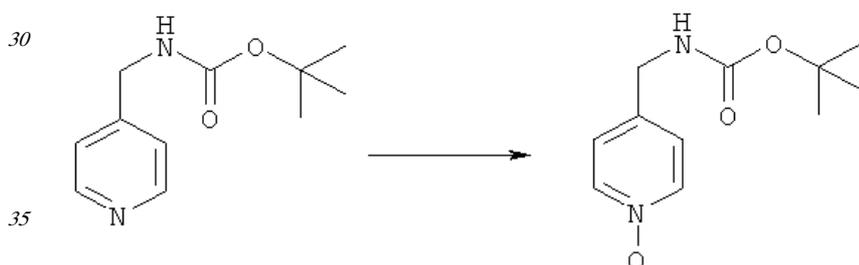
К раствору 4-аминометилпиридина (1,41 мл, 13,87 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) прибавляют  $\text{VOCl}_2$  (3,3 г, 1,1 экв.) и ТЭА и полученный раствор перемешивают при 10 комнатной температуре 2 ч. Реакционную смесь разбавляют с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и экстрагируют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические слои сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 5% 15 раствора (10%  $\text{NH}_4\text{OH}$  в  $\text{MeOH}$ ) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента и получают желтое твердое вещество (2,62 г, выход 91%). ЖХМС:  $\text{MH}^+=209$ .

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 199:



25 С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 198, только используя 3-аминометилпиридин, получают указанное выше соединение в виде желтого масла (2,66 г, выход 92%). ЖХМС:  $\text{MH}^+=209$ .

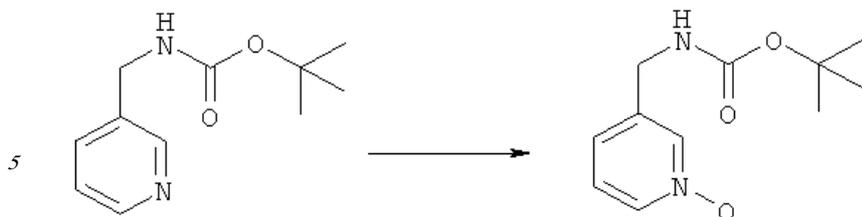
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 200:



К раствору соединения, полученного в примере получения 198 (0,20 г, 0,96 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  прибавляют м-ХПБК (м-хлорпероксибензойная кислота) 40 (0,17 г, 1,0 экв.) и полученный раствор перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  2 ч и хранят при  $4^\circ\text{C}$  в течение ночи и в это время реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают 3 ч. Реакционную смесь разбавляют с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагируют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические слои сушат над 45  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 10% раствора (10%  $\text{NH}_4\text{OH}$  в  $\text{MeOH}$ ) в качестве элюента. ЖХМС:  $\text{MH}^+=255$ .

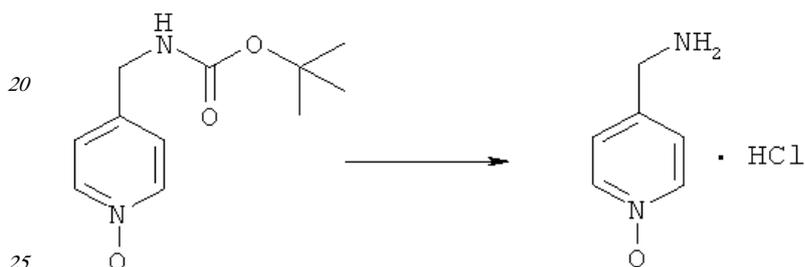
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 201:

50



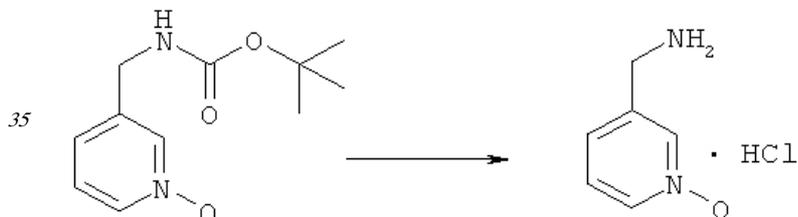
Раствор оксона (58,6 г) в  $H_2O$  (250 мл) по каплям прибавляют к соединению, полученному в примере получения 199 (27 г, 0,13 моль), и  $NaHCO_3$  (21,8 г, 2,0 экв.) в  $MeOH$  (200 мл) и  $H_2O$  (250 мл). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют с помощью  $CH_2Cl_2$  (500 мл) и фильтруют. Слои разделяют и водный слой экстрагируют с помощью  $CH_2Cl_2$ . Объединенные органические слои сушат над  $Na_2SO_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении и получают белое твердое вещество (21,0 г, выход 72%). МС:МН<sup>+</sup>=255.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 202:



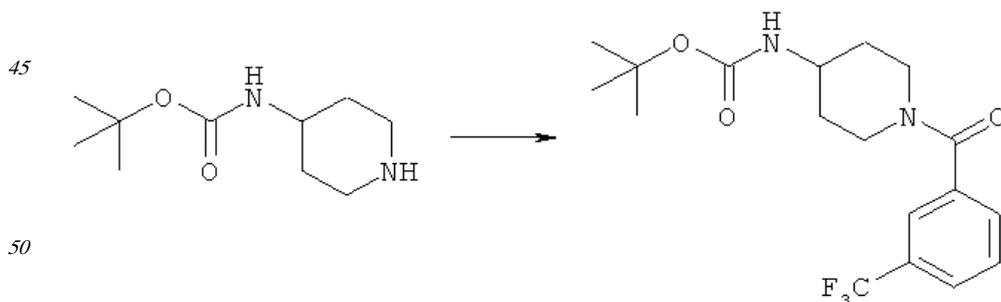
Соединение, полученное в примере получения 200 (0,29 г, 1,29 ммоль), перемешивают при комнатной температуре в 4 М  $HCl$  в диоксане (0,97 мл) 2 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и используют без дополнительной очистки. ЖХМС:МН<sup>+</sup>=125.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 203:



С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 202, только используя соединение, полученное в примере получения 201, получают указанное выше соединение. ЖХМС:МН<sup>+</sup>=125.

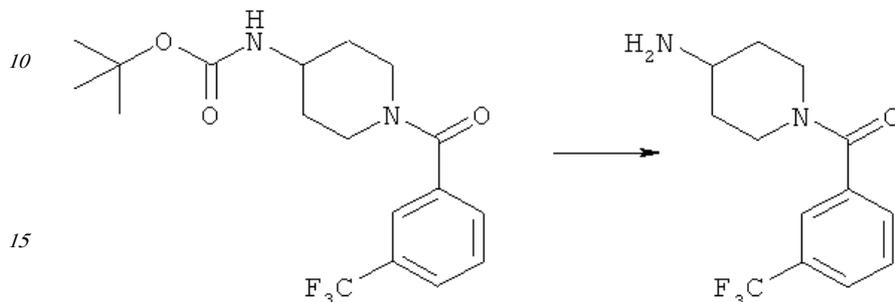
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 204:



К 4-N-трет-Бутоксикарбониламинопиперидину (0,8 г, 4,0 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (10 мл)

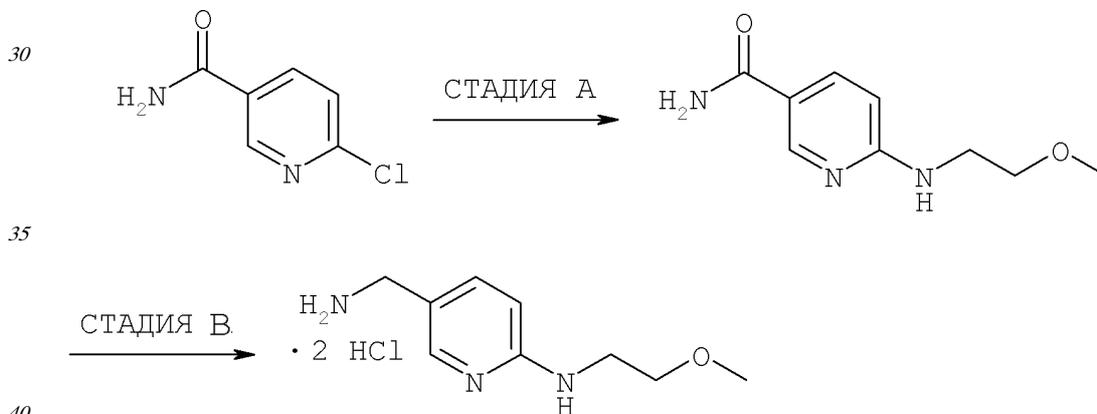
при 0°C прибавляют ТЭА (1,40 мл, 2,5 экв.) и 3-трифторметилбензоилхлорид (1,05 г, 1,25 экв.). Полученный раствор перемешивают 15 мин и нагревают до комнатной температуры и перемешивают 3 ч. Реакционную смесь разбавляют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывают с помощью 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2×100 мл). Органический слой сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют, концентрируют и получают бледно-желтое твердое вещество (количественный выход неочищенного вещества).

#### ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 205:



К раствору соединения, полученного в примере получения 204 (1,0 г, 2,76 ммоль), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) при 0°C прибавляют ТФА (8 мл) и полученный раствор перемешивают при 0°C в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливают в  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (40 г) и прибавляют  $\text{H}_2\text{O}$  (400 мл) и полученную смесь экстрагируют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические слои сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 20% раствора (7 н.  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$ ) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве элюента (0,6 г, выход 82%).

#### ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 206:



#### СТАДИЯ А:

К раствору 6-хлорникотинамида (1 г, 6,39 ммоль) в изоамиловом спирте (15 мл) при комнатной температуре прибавляют  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,81 г, 7,67 ммоль), а затем метоксиэтиламин (0,67 мл, 7,67 ммоль). Смесь нагревают при 130°C в течение 16 ч, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через средний фильтр из пористого стекла. Полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении и полученное твердое вещество растирают с  $\text{Et}_2\text{O}$  (2×10 мл). Неочищенное твердое вещество помещают в высокий вакуум и получают 1,2 г (96%) светло-желтого твердого вещества.  $\text{M}+\text{H}=196$ .

#### СТАДИЯ В:

К раствору амида (1,2 г, 6,12 ммоль), полученного в примере получения 206, стадия А, в ТГФ (5 мл) при 0°C по каплям в течение 10 мин прибавляют раствор  $\text{BH}_3$ -

ТГФ (43 мл; 43 ммоль). Полученный раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 14 ч. Смесь охлаждают до 0°C и последовательно обрабатывают с помощью 6 М HCl (35 мл), воды (30 мл) и MeOH (150 мл). Смесь перемешивают в течение 8 ч и концентрируют при пониженном давлении.

5 Неочищенный остаток растирают с MeOH, концентрируют при пониженном давлении, помещают в высокий вакуум и получают 1,6 г (82%) белого твердого вещества в виде дигидрохлорида. М+Н (свободное основание) = 182,0. Это вещество используют в неочищенном виде при сочетании с аддуктами 7-Cl.

10 ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 207-211:

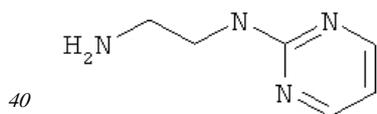
С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 206, только используя амины, приведенные в столбце 2 таблицы 13, получают амины, приведенные в столбце 3 таблицы 13:

15 ТАБЛИЦА 13

Пример получения	Столбец 2 (амин)	Столбец 3 (амин)	Соединение М+Н (свободное основание)
207			М+Н=138
208			М+Н=152
209			М+Н=178
210			М+Н=195
211			М+Н=207

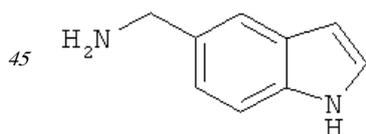
35

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 212:



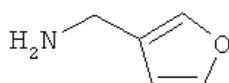
Указанное выше соединение получают по методикам, описанным в WO 91/18904.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 213:



Указанное выше соединение получают по методикам, описанным в US 6180627 B1.

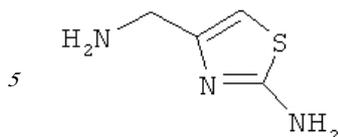
50 ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 214:



Известный амин получают так, как описано в публикации J. Med. Chem. (2001), 44,

4505-4508.

## ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 215:



Известный амин получают так, как описано в публикации J. Med. Chem. (1997), 40, 3726-3733.

## 10 ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 216:



## СТАДИЯ А:

25 Раствор альдегида (50 г, 0,41 моль) [WO 0232893] в MeOH (300 мл) охлаждают до 0°C и осторожно обрабатывают с помощью NaBH<sub>4</sub> (20 г, 0,53 моль, 6 порциями) в течение 20 мин. Затем реакционной смеси дают нагреться до 20°C и ее перемешивают в течение 4 ч. Смесь повторно охлаждают до 0°C, реакцию осторожно останавливают насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и концентрируют. Флэш-хроматография (5-10% 7 н. NH<sub>3</sub>-MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) дает первичный спирт (31 г, 62%) в виде желтого твердого вещества.

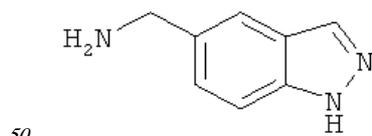
## 30 СТАДИЯ В:

35 Взвесь спирта (31 г, 0,25 моль), полученного в примере получения 216, стадия А, в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 мл) охлаждают до 0°C и медленно обрабатывают с помощью SOCl<sub>2</sub> (55 мл, 0,74 моль) в течение 30 мин. Затем реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 20°C. Вещество концентрируют, диспергируют в ацетоне и затем фильтруют. Полученное бежевое твердое вещество сушат в течение ночи в вакууме (38,4 г, 52%, соль с HCl).

## СТАДИЯ С:

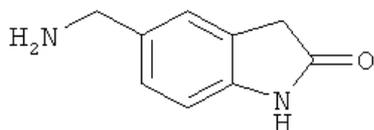
40 В пробирку высокого давления объемом 15 мл, содержащую стержень для перемешивания, прибавляют хлорид (150 мг, 0,83 ммоль), полученный в примере получения 216, стадия В, а затем 7 М NH<sub>3</sub>/MeOH (10 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 48 ч при комнатной температуре, после чего смесь концентрируют при пониженном давлении и получают светло-желтое твердое вещество (0,146 г, 83%). М+Н (свободное основание) = 140.

## 45 ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 217:

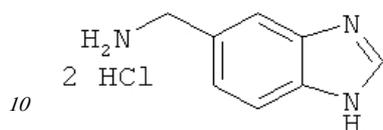


Указанное выше соединение получают по методикам, описанным в WO 00/26210.

## ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 218:

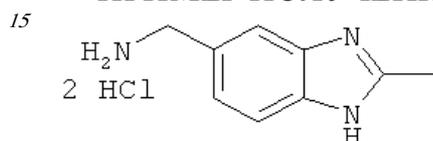


5 Указанное выше соединение получают по методикам, описанным в WO 99/10325.  
**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 219:**



Известный аминдигидрохлорид получают по методикам, описанным в WO 02/64211.

**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 220:**

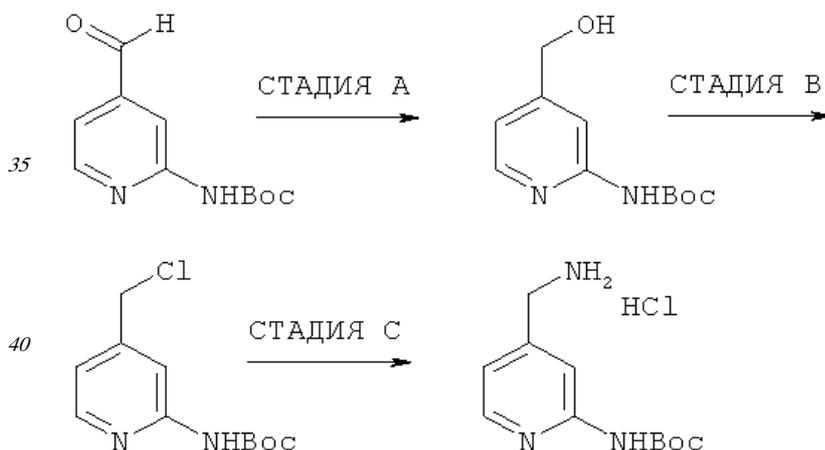


20 Указанное выше соединение получают по методикам, описанным в WO 02/64211.  
**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 221:**



Известный первичный спирт получают в соответствии с WO 00/37473 и превращают в искомый аминдигидрохлорид аналогично тому, как это описано в примере получения 220, в соответствии с WO 02/064211.

30 **ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 222:**



45 **СТАДИЯ А:**

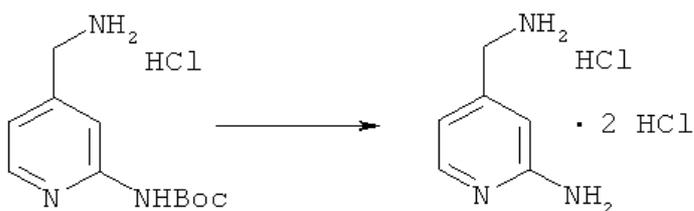
К раствору альдегида (WO 02/32893) (0,46 г, 2,07 ммоль) в MeOH/ТГФ (2 мл/2 мл) при 0°C одной порцией прибавляют NaBH<sub>4</sub> (94 мг, 2,48 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре и разбавляют насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (3 мл). Смесь концентрируют при пониженном давлении и полученный водный слой экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×5 мл). Органические слои объединяют, промывают рассолом (1×5 мл), сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и фильтруют. Органический слой концентрируют при пониженном давлении и получают 417 мг (выход 90%) белого твердого вещества. М+Н=225.

**СТАДИЯ В:**

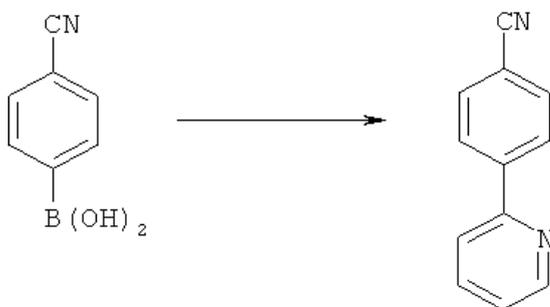
К неочищенному спирту, полученному в примере получения 222, стадия А (0,4 г, 1,78 ммоль), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) прибавляют  $\text{SOCl}_2$  (0,65 мл, 8,91 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь концентрируют при пониженном давлении и получают 407 мг (94%) светло-желтого твердого вещества.  $\text{M}+\text{H}=243$ . Неочищенный продукт используют без дополнительной очистки.

**СТАДИЯ С:**

К раствору неочищенного хлорида, полученного в примере получения 222, стадия В (0,33 г, 1,36 ммоль), в пробирке высокого давления прибавляют 7 М  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (35 мл) и смесь перемешивают в течение 72 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и получают 257 мг (85%) белого полужидкого вещества.  $\text{M}+\text{H}$  (свободное основание) = 224.

**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 223:**

В круглодонную колбу, в которую помещен амингидрохлорид (0,24 г, 1,1 ммоль), полученный в примере получения 222, и стержень для перемешивания, прибавляют 4 н.  $\text{HCl}$ /диоксан (10 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре, концентрируют при пониженном давлении и растирают с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×5 мл). Неочищенный продукт отфильтровывают, промывают с помощью  $\text{Et}_2\text{O}$  (2×5 мл), сушат в высоком вакууме и получают 0,19 г (91%) искомого соединения в виде дигидрохлорида.  $\text{M}+\text{H}$  (свободное основание) = 124.

**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 224:**

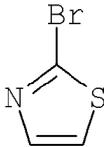
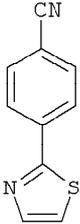
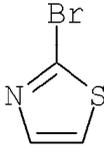
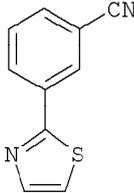
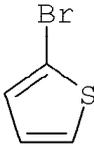
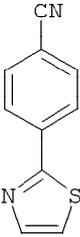
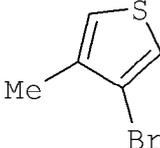
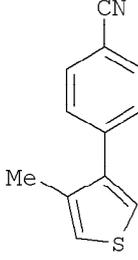
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,404 г, 0,35 ммоль) прибавляют к дегазированному раствору 4-цианбензолбороновой кислоты (1,029 г, 7 ммоль) и 2-бромпиридина (1,11 г, 7 ммоль) в 75 мл ацетонитрила. К реакционной смеси прибавляют 0,4 М раствор карбоната натрия (35 мл) и полученный раствор кипятят с обратным холодильником при  $90^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{Ar}$  в течение 24 ч (за протеканием реакции следят с помощью ТСХ). Реакционную смесь охлаждают и водный слой отделяют. Органический слой, содержащий продукт и истощенный катализатор, смешивают с силикагелем (15 г) и концентрируют досуха. 4-(2-Пиридил)-бензонитрил выделяют с помощью хроматографии на колонке (0,850 г, 68%). ЖХМС:  $\text{M}+\text{H}^+=181$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,85 (d, 1H), 8,7 (dd, 1H), 7,9 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,4 (dd, 1H).

**ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 225-228:**

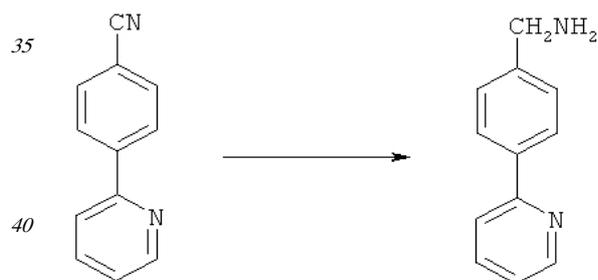
С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере

получения 224, только используя бромиды, приведенные в столбце 2 таблицы 14, получают соединения, приведенные в столбце 3 таблицы 14.

ТАБЛИЦА 14

Пример получения	Столбец 2	Столбец 3	Столбец 4
5 225			Выход = 70% ЖХМС:МН+=187
10 226			Выход = 60% ЖХМС:МН+=187
15 227			Выход = 70% ЖХМС:МН+=186
20 228			Выход = 70% ЖХМС:МН+=200

## ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 229:



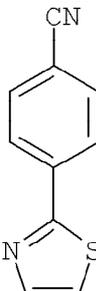
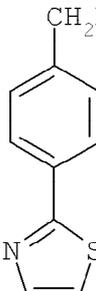
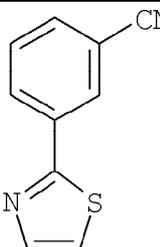
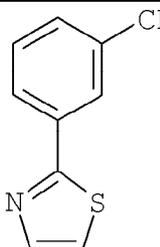
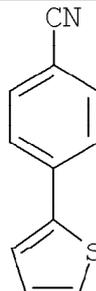
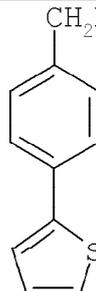
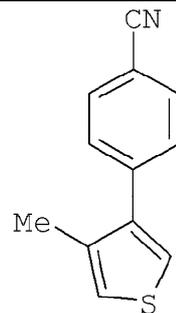
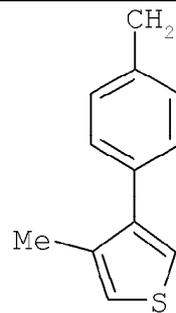
Раствор  $\text{NH}_3$ -ТГФ (1 М, 24 мл, 5 экв.) при перемешивании медленно прибавляют к раствору 4-(2-пиридил)-бензонитрила (0,85 г, 4,72 ммоль) в безводном ТГФ (25 мл) в атмосфере Ar и полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение примерно 12 ч. Раствор охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  с помощью воды со льдом. К холодной реакционной смеси по каплям прибавляют метанол (15 мл) и перемешивают в течение 1 ч для разрушения избытка  $\text{NH}_3$ . К реакционной смеси медленно прибавляют HCl-метанол (1 М, 10 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Раствор концентрируют досуха и остаток растворяют в 25 мл воды и экстрагируют эфиром для удаления всего непрореагировавшего вещества. Водный раствор нейтрализуют с помощью твердого карбоната калия до pH 10-11.

Образовавшийся таким образом свободный амин экстрагируют эфиром, сушат над карбонатом калия (0,45 г, 50%). ЖХМС:МН+=185; <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (d, 1H), 8,7 (dd, 1H), 7,9 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,4 (dd, 1H), 3,7 (t, 2H), 1,7 (t, 2H).

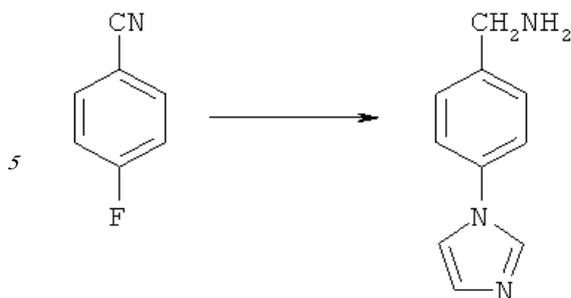
ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 230-233:

С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 229, получают соединения, приведенные в столбце 3 таблицы 15.

ТАБЛИЦА 15

Пример получения	Столбец 2	Столбец 3	Столбец 4
230			Выход = 60% ЖХМС:МН+=191
231			Выход = 60% ЖХМС:МН+=191
232			Выход = 70% ЖХМС:МН+=190
233			Выход = 70% ЖХМС:МН+=204

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 234:



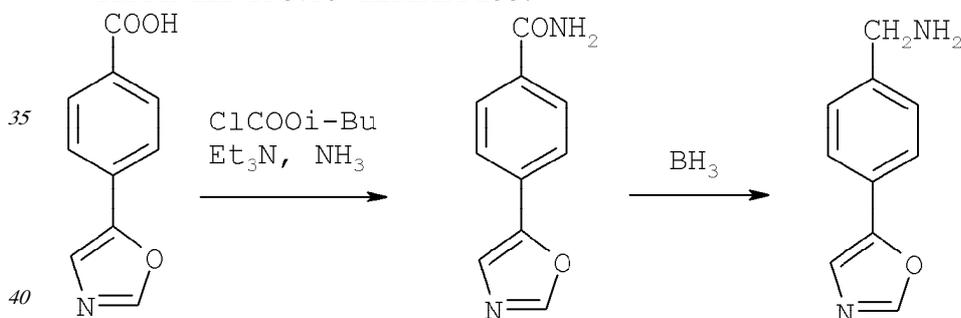
10 Стадия А:

Смесь 4-фторбензонитрила (3 г, 25 ммоль) и имидазолилнатрия (2,48 г, 27,5 ммоль) в ДМФ (50 мл) перемешивают при 80°C в атмосфере Ar в течение 12 ч. За протеканием реакции следят с помощью ТСХ. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток разбавляют с помощью 50 мл воды и перемешивают. Водную смесь экстрагируют с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные экстракты в EtOAc сушат над безводным MgSO<sub>4</sub>, концентрируют и 4-(1-имидазолил)-бензонитрил выделяют с помощью хроматографии на колонке (3,6 г, 78%). ЖХМС:МН<sup>+</sup>=170; <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,0 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,4 (m, 3H), 7,3 (d, 1H).

20 Стадия В:

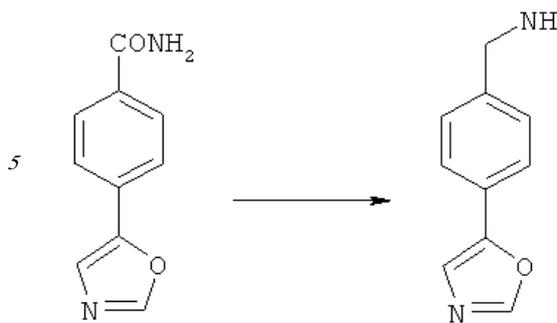
4-(1-Имидазолил)-бензонитрил (1 г, 5,92 ммоль) растворяют в безводном ТГФ (10 мл) и при перемешивании по каплям прибавляют к раствору АГЛ-ТГФ (1 М в ТГФ, 18 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере Ar в течение 2 ч и за протеканием реакции следят с помощью ТСХ. Смесь охлаждают до 0°C и реакцию останавливают, по каплям прибавляя насыщенный раствор Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O. Смесь перемешивают в течение 1 ч и фильтруют для удаления солей лития. Фильтрат сушат над безводным MgSO<sub>4</sub>, концентрируют и получают 4-(1-имидазолил)-бензиламин (0,8 г, 80%). ЖХМС:МН<sup>+</sup>=174.

#### ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 235:



Смесь 4-(5-оксазолил)бензойной кислоты (1,0 г, 5,46 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (552 мг, 5,46 ммоль) в 25 мл ТГФ охлаждают до 0°C и по каплям прибавляют ClCOOi-Bu (745 мг, 5,46 ммоль). После завершения прибавления реакционную смесь перемешивают в течение еще 5 мин и затем водный раствор NH<sub>4</sub>OH (0,63 мл 28% раствора, 10,46 ммоль) прибавляют. После перемешивания в течение ночи растворитель выпаривают, остаток растворяют в воде и подщелачивают до pH 9. Осадившееся твердое вещество отфильтровывают, промывают водой, сушат над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в вакуум-эксикаторе и получают 500 мг (48%) 4-(5-оксазолил)-бензамида: <sup>1</sup>Н ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (s, 1H), 8,20-7,80 (m, 5H).

#### ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 236:



Суспензию 4-(5-оксазолил)бензамида (500 мг, 2,657 ммоль) в 10 мл сухого ТГФ охлаждают до 0°C и прибавляют 10 мл 1 М ВН<sub>3</sub>.ТГФ (10,00 ммоль). Содержимое кипятят с обратным холодильником в течение ночи и избыточный боран разрушают, по каплям прибавляя метанол. Растворитель выпаривают и остаток обрабатывают метанольным раствором НСl для разложения комплекса амин-боран. После выпаривания метанола остаток растворяют в воде, подщелачивают до рН 10 и продукт экстрагируют с помощью ДХМ (дихлорметан). Слой, содержащий ДХМ, сушат (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) и растворитель удаляют и получают 150 мг (32%) 4-(5-оксазолил)бензиламина: <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,30 (s, 1H), 3,90 (s, 2H).

15

20

#### ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 237-239:

С помощью в основном таких же методик, что и приведенные выше, соединения, приведенные в столбце 2 таблицы 16, восстанавливают с помощью методики, указанной в столбце 3 таблицы 16, и получают амин, указанный в столбце 4 таблицы 16.

25

ТАБЛИЦА 16

Пример получения	Столбец 2	Столбец 3	Столбец 4	Соединение
237		ВН <sub>3</sub>		<sup>1</sup> Н ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,15-6,90 (m, 3H), 3,85 (s, 2H), 1,45 (s, 2H)
238		Н <sub>2</sub>		<sup>1</sup> Н ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,40 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,70 (bs, 2H)
239		ВН <sub>3</sub>		

30

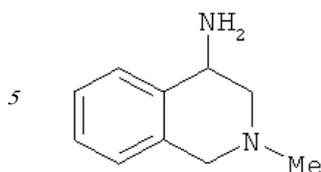
35

40

45

50

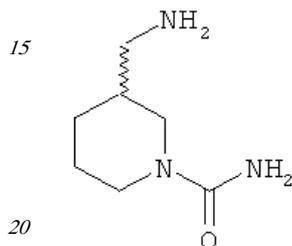
## ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 240:



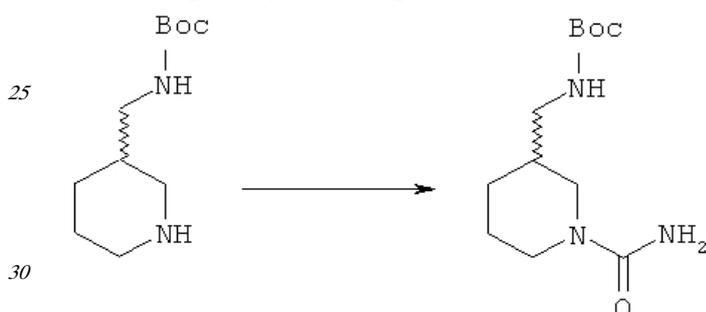
Получают по литературной методике (PCT Int. Appl, WO 0105783):  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (d, 1H), 7,24-7,10 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,37 (d, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,90 (bs, 2H).

## ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 241:

## 3-(Аминометил)пиперидин-1-карбоксамид

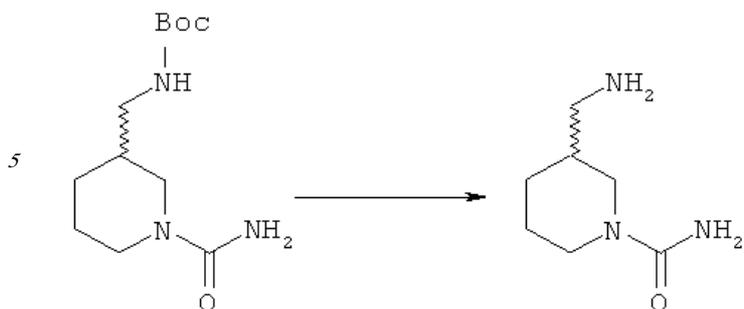


## А. 3-(трет-Бутоксикарбониламинометил)пиперидин-1-карбоксамид



3(R/S)-(трет-Бутоксикарбониламинометил)пиперидин (3 г, 14,0 ммоль) растворяют в безводном дихлорметане (50 мл) и прибавляют триметилсилилизоцианат (9,68 г, 11,4 мл, 84,0 ммоль). Смесь перемешивают в атмосфере аргона при 25°C в течение 68 ч. Прибавляют дополнительное количество триметилсилилизоцианата (4,84 г, 5,7 мл, 42,0 ммоль) и смесь перемешивают при 25°C в течение всего 90 ч. Смесь выпаривают досуха и хроматографируют на колонке с силикагелем (30×5 см) с использованием 2% (10% гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан в качестве элюента и получают 3-(трет-бутоксикарбониламинометил)пиперидин-1-карбоксамид (3,05 г, 85%): МСББА (масс-спектрометрия с бомбардировкой быстрыми атомами):  $m/z$  258,1 ( $\text{MH}^+$ ); МСББА-ВР (МСББА высокого разрешения):  $m/z$  258,1816 ( $\text{MH}^+$ ). Рассчитано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_3$ :  $m/z$  258,1818;  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,22  $\delta$  1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1,42 (9H, s, -COOC(C $\text{H}_3$ ) $_3$ ), 1,48 (1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1,67 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1,78 (1H, m, CH), 2,80 (1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,99, 3H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,59 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,69 (1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4,76 (2H, bm, CONH $_2$ ) и 4,98  $\text{млн}^{-1}$  (1H, bm, NH);  $\delta_{\text{C}}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\text{CH}_3$ : 28,5, 28,5, 28,5;  $\text{CH}_2$ : 24,0, 28,3, 43,2, 45,1, 47,8; CH: 36,5; C: 79,4, 156,3, 158,5.

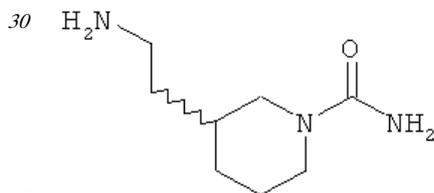
## В. 3-(Аминометил)пиперидин-1-карбоксамид



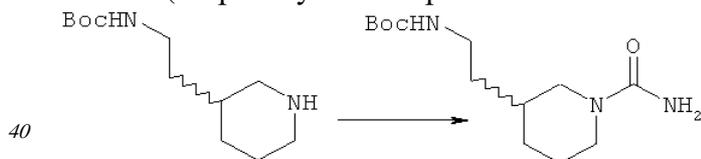
10 3-(трет-Бутоксикарбониламинометил)пиперидин-1-карбоксамид (150 мг, 0,583 ммоль) (полученный, как это описано в примере получения 241 выше, стадия А) растворяют в метаноле (3 мл). 10% серную кислоту в 1,4-диоксане (7,9 мл) прибавляют и смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Смесь разбавляют метанолом и прибавляют смолу BioRad AG1-X8 (ОН<sup>-</sup>-форма) до установления щелочной реакции. Смолу отфильтровывают, промывают метанолом, выпаривают досуха и хромато-графируют на колонке с силикагелем (15×2 см) с использованием дихлорметана, а затем 15% (10% гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан в качестве элюента и получают 3-(аминометил)пиперидин-1-карбоксамид (80 мг, 87%): МСББА: m/z 158,1 (МН<sup>+</sup>); МСББА-ВР: m/z 158,1294 (МН<sup>+</sup>). Рассчитано для C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O: m/z 158,1293; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub> + капля CD<sub>3</sub>OD) 1,20 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,48 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,60 (1H, m, CH), 1,68 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,83 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 2,64 (bm, 2H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2,82 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 3,02 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 2,98 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3,70 (1H, m, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3,78 (1H, m, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) и 5,24 млн<sup>-1</sup> (1H, bs, NH); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub> + капля CD<sub>3</sub>OD) CH<sub>2</sub>: 24,1, 28,6, 44,0, 44,8, 47,9; CH: 38,3; C: 159,0.

#### ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 242:

#### 3-(2-Аминометил)пиперидин-1-карбоксамид



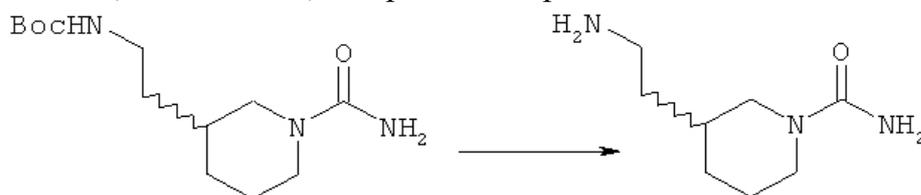
#### 35 А. 3-(2-трет-Бутоксикарбониламиноэтил)пиперидин-1-карбоксамид



3-(2-трет-Бутоксикарбониламиноэтил)пиперидин (500 мг, 2,19 ммоль) растворяют в безводном дихлорметане (10 мл) и прибавляют триметилсилилоцианат (2,96 мл, 21,9 ммоль). Смесь перемешивают в атмосфере аргона при 25°C в течение 3,35 ч. Смесь разбавляют дихлорметаном и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют, выпаривают досуха и хроматографируют на колонке с силикагелем (15×5 см) с использованием 5% (10% гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан в качестве элюента и получают 3-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)пиперидин-1-карбоксамид (417,7 мг, 70%): МСББА: m/z 272,0 (МН<sup>+</sup>); МСББА-ВР: m/z 272,1979 (МН<sup>+</sup>). Рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>: m/z 272,1974; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,16 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1-30-1,60 (5H, m, CH/CH<sub>2</sub>), 1,46 (9H, s, -COOC(C H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,68 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1 84 (1H, m,

CH<sub>2</sub>), 2,54 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 2,73 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 3,08 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 3,42 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 4,02 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 4,10 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 4,84 (1H, m, NH) и 4,96 млн<sup>-1</sup> (2H, bm, CONH<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>3</sub>: 28,5, 28,5, 28,5; CH<sub>2</sub>: 25,2, 31,7, 34,9, 37,3, 44,6, 50,3; CH: 32,9; C: 79,5, 156,4, 158,2.

В. 3-(2-Аминоэтил)пиперидин-1-карбоксамид

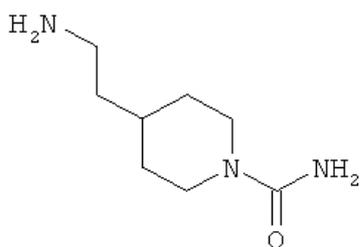


3-(2-трет-Бутоксикарбониламиноэтил)пиперидин-1-карбоксамид (392,7 мг, 1,45 ммоль) (полученный, как это описано выше в примере получения 242, стадия А) растворяют в метаноле (7,5 мл) и прибавляют 10% серную кислоту в 1,4-диоксане (19,5 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1,25 ч. Смесь разбавляют метанолом и прибавляют смолу BioRad AG1-X8 (ОН<sup>-</sup>-форма) до установления щелочной реакции. Смолу отфильтровывают, промывают метанолом, выпаривают досуха и хроматографируют на колонке с силикагелем (30×2,5 см) с использованием 15% (10% гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан в качестве элюента и получают 3-(2-аминоэтил)пиперидин-1-карбоксамид (233 мг, 94%): МСББА: m/z 172,1 (МН<sup>+</sup>);

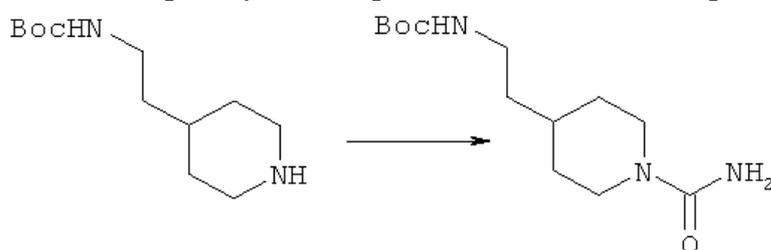
МСББА-ВР: m/z 172,1444 (МН<sup>+</sup>). Рассчитано для C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O: m/z 172,1450; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>+3% CD<sub>3</sub>OD) 1,14 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,40 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,49 (1H, m, CH), 1,58 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,69 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,85 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 2,55 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 2,67 (5H, m, CH<sub>2</sub>/NH<sub>2</sub>), 2,76 (1H, bm, CH<sub>2</sub>), 2,84 (1H, m, CH<sub>2</sub>) и 3,82 млн<sup>-1</sup> (2H, m, CONH<sub>2</sub>); 5с (CDCl<sub>3</sub> + 3% CD<sub>3</sub>OD) CH<sub>2</sub>: 24,8, 30,9, 36,6, 38,9, 44,9, 50,0; CH: 33,4.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 243:

4-(2-Аминоэтил)пиперидин-1-карбоксамид



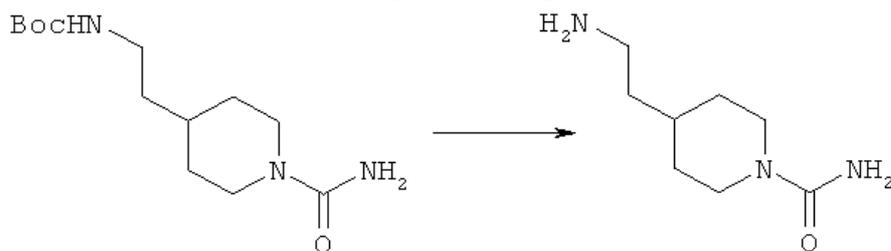
А. 4-(2-трет-Бутоксикарбониламиноэтил)пиперидин-1-карбоксамид



4-(2-трет-Бутоксикарбониламиноэтил)пиперидин (500 мг, 2,19 ммоль) растворяют в безводном дихлорметане (10 мл) и прибавляют триметилсилилизоцианат (2,96 мл, 21,9 ммоль). Смесь перемешивают в атмосфере аргона при 25°C в течение 3,25 ч. Смесь разбавляют дихлорметаном и промывают насыщенным водным раствором

бикарбоната натрия. Органический слой сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтруют, выпаривают досуха и хроматографируют на колонке с силикагелем (15×5 см) с использованием 5% (10% гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан в качестве элюента и получают 4-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)пиперидин-1-карбоксамид (308,2 мг, 52%): МСББА:  $m/z$  272,0 ( $\text{MH}^+$ ); МСББА-ВР:  $m/z$  272,1965 ( $\text{MH}^+$ ). Рассчитано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_3$ :  $m/z$  272,1974;  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,20 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1,47 (9H, s, -COOC( $\text{C}_2\text{H}_5$ )<sub>3</sub>), 1,45-1,55 (3H, m,  $\text{CH}/\text{CH}_2$ ), 1,75 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,82 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,19 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,96 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4,64 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ) и 4,70  $\text{млн}^{-1}$  (1H, bm, NH);  $\delta_{\text{C}}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\text{CH}_3$ : 28,5, 28,5, 28,5;  $\text{CH}_2$ : 31,8, 31,8, 36,7, 38,0, 44,5, 44,5; CH: 33,4; C: 79,2, 156,7, 158,1.

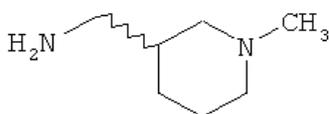
#### А. 3-(2-Аминоэтил)пиперидин-1-карбоксамид



4-(2-трет-Бутоксикарбониламиноэтил)пиперидин-1-карбоксамид (283,3 мг, 1,04 ммоль) (полученный, как это описано выше в примере получения 243, стадия А) растворяют в метаноле (5,4 мл) и прибавляют 10% серную кислоту в 1,4-диоксане (14,2 мл) и смесь перемешивают при 25°C в течение 1,25 ч. Смесь разбавляют метанолом и прибавляют смолу BioRad AG1-X8 ( $\text{OH}^-$ -форма) до установления щелочной реакции. Смолу отфильтровывают, промывают метанолом, выпаривают досуха и хроматографируют на колонке с силикагелем (30×2,5 см) с использованием 15% (10% гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан в качестве элюента и получают 3-(2-аминоэтил)пиперидин-1-карбоксамид (170 мг, 95%); МСББА:  $m/z$  172,1 ( $\text{MH}^+$ ); МСББА-ВР:  $m/z$  172,1442. Рассчитано для  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$ :  $m/z$  172,1450;  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3+3\% \text{CD}_3\text{OD}$ ) 1,16 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1,43 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1,52 (1H, m, CH), 1,70 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,70-2,85 (8H, m,  $\text{CH}_2$ ) и 3,92  $\text{млн}^{-1}$  (2H, m,  $\text{CONH}_2$ );  $\delta_{\text{C}}$  ( $\text{CDCl}_3+3\% \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\text{CH}_2$ : 31,9, 31,9, 39,0, 39,7, 44,4, 44,4; CH: 33,5; C: 158,7.

#### ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 244:

#### 3-(Аминоэтил)-1-метилпиперидин



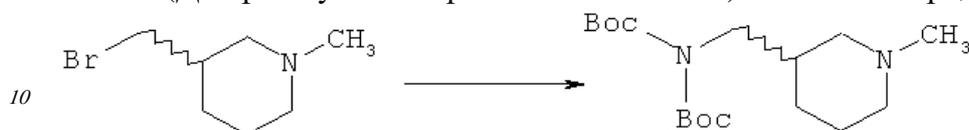
#### А. 3-(Бромметил)-1-метилпиперидин



3-(Гидроксиметил)-1-метилпиперидин (2 г, 15,5 ммоль) растворяют в безводном ацетонитриле (32 мл) и прибавляют безводный пиридин (2,02 мл, 24,8 ммоль) и раствор охлаждают до 0°C. Прибавляют дибромтрифенилфосфоран (8,49 г, 20,2 ммоль) при 0°C, смеси дают нагреться до 25°C и перемешивают в течение 94 ч. Смесь выпаривают досуха и остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (30×5 см) с использованием градиентного элюирования дихлорметаном, 35% диэтилового

эфира в дихлорметане и 5-10% метанола в дихлорметане в качестве элюента и получают 3-(бромметил)-1-метилпиперидин (3,13 г, 100%): МСББА:  $m/z$  192,1 ( $MH^+$ );  $^5H$  ( $CDCl_3$ ) 1,52 (1H, m,  $CH_2$ ), 1,99 (2H, m,  $CH_2$ ), 2,43 (1H, m,  $CH_2$ ), 2,75 (2H, m,  $CH_2$ ), 2,82 (1H, m, CH), 2,86/2,88 (3H, s,  $NCH_3$ ), 3,42/3,49 (2H, dd, -  $CH_2Br$ ) и  $3,56 \text{ млн}^{-1}$  (2H, m,  $CH_2$ );  $^5c$  ( $CDCl_3$ )  $CH_3$ : 44,3;  $CH_2$ : 22,1, 26,6, 35,4, 54,8, 58,2; CH: 34,6.

А. 3-(Ди-трет-бутоксикарбониламинометил)-1-метилпиперидин

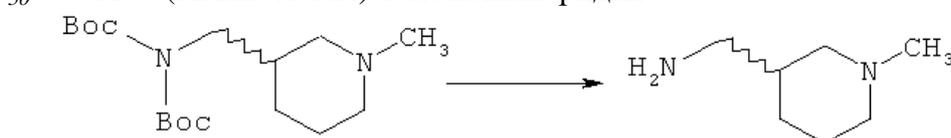


3-(Бромметил)-1-метилпиперидин (1,5 г, 7,81 ммоль) (полученный выше в примере получения 244, стадия А) и ди-трет-бутилиминодикарбоксилат (1,697 г, 7,81 ммоль) растворяют в безводном ацетонитриле (25 мл). Прибавляют карбонат цезия (5,1 г, 15,6 ммоль) и йодид лития (52 мг, 0,391 ммоль) и смесь перемешивают при  $70^\circ C$  в течение 20 ч. Смесь выпаривают досуха и остаток подвергают распределению между дихлорметаном и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия.

Органический слой сушат ( $MgSO_4$ ), фильтруют и выпаривают досуха, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (30×5 см) с использованием 3% метанола в дихлорметане в качестве элюента и получают 3-(ди-трет-

бутоксикарбониламино)-1-метилпиперидин (1,331 г, 52%): МСББА:  $m/z$  329,2 ( $MH^+$ ); МСББА-ВР:  $m/z$  329,2438 ( $MH^+$ ). Рассчитано для  $C_{17}H_{33}N_2O_4$ :  $m/z$  329,2440;  $^5H$  ( $CDCl_3$ ) 1,10 (1H, m,  $CH_2$ ), 1,54 (18H, s,  $-COOC(CH_3)_3$ ), 1,86 (2H, m,  $CH_2$ ), 2,01 (1H, m,  $CH_2$ ), 2,19 (1H, m, CH), 2,34 (2H, bm,  $CH_2$ ), 2,59 (3H,  $-NCH_3$ ), 3,19 (2H, m,  $CH_2$ ) и  $3,52/3,52 \text{ млн}^{-1}$  (2H,  $-CH_2N-$ );  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ )  $CH_3$ : 28,5, 28,5, 28,5, 28,5, 28,5, 28,5, 47,2;  $CH_2$ : 25,4, 28,3, 50,4, 56,8, 60,8; CH: 37,2; C: 83,0, 83,0, 153,5, 153,5.

А. 3-(Аминометил)-1-метилпиперидин



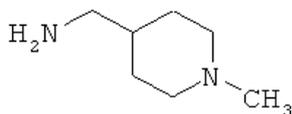
3-(Ди-трет-бутоксикарбониламино)-1-метилпиперидин (500 мг, 1,52 ммоль) (полученный выше в примере получения 244, стадия В) растворяют в метаноле (7,5 мл) и прибавляют 10% (об./об.) серную кислоту в 1,4-диоксане (19,75 мл). Раствор перемешивают при  $25^\circ C$  в течение 0,5 ч. Прибавляют метанол (300 мл), а затем

смолу BioRad AG1-X8 ( $OH^-$ -форма) до установления рН, равного  $\sim 10$ . Смолу отфильтровывают и промывают метанолом (2×200 мл). Объединенные элюаты выпаривают досуха и остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (30×2,5 см) с использованием 10% (10% гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан в качестве элюента и получают 3-(аминометил)-1-метилпиперидин (69,2 мг, 35%):

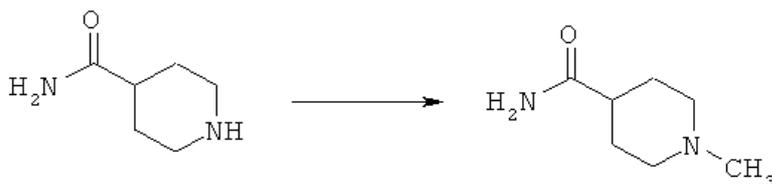
МСББА:  $m/z$  129,1 ( $MH^+$ ); МСББА-ВР:  $m/z$  129,1392 ( $MH^+$ ). Рассчитано для  $C_7H_{17}N_2$ :  $m/z$  129,1392;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 0,90 (2H, m,  $CH_2$ ), 1,65 (2H, m,  $CH_2$ ), 1,72 (1H, m, CH), 1,79 (1H, m,  $CH_2$ ), 1,91 (1H, m,  $CH_2$ ), 2,30 (3H, s,  $-NCH_3$ ), 2,64 (2H, m,  $CH_2$ ), 2,82 (1H, m, -  $CH_2NH_2$ ) и  $2,92 \text{ млн}^{-1}$  (1H, m, -  $CH_2NH_2$ );  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ )  $CH_3$ : 46,7;  $CH_2$ : 25,2, 28,0, 46,3, 56,4, 60,3; CH: 39,9.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 245:

4-(Аминометил)-1-метилпиперидин



5 А. 1-Метилизонипекотаамид



10

Изонипекотаамид (10 г, 78,0 ммоль) растворяют в дистиллированной воде (100 мл) и прибавляют 37% водный раствор формальдегида (7,6 мл, эквивалент 2,81 г НСНО, 93,6 ммоль). В атмосфере аргона прибавляют влажный 10% Pd-C (8 чайных ложек) и смесь гидрируют при 25°C и давлении 50 фунт-сила/дюйм<sup>2</sup> в течение 43 ч.

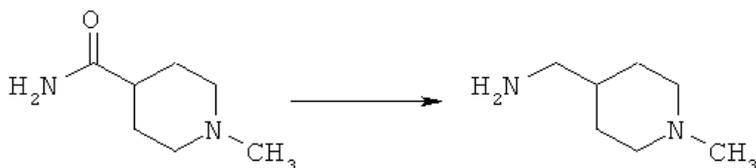
15

Катализатор отфильтровывают через целлит и последний промывают водой и метанолом. Объединенные фильтраты выпаривают досуха и остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (60×5 см) с использованием 8%-10%-20% (10% гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан в качестве элюента и получают 1-метилизонипекотаамид (7,15 г, 64%): МСББА: m/z 143,1 (МН<sup>+</sup>); МСББА-ВР: m/z 143,1184 (МН<sup>+</sup>). Рассчитано для C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O: m/z 143,1184; δ<sub>H</sub> (d<sub>6</sub>-ДМСО) 1,50/1,57 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 1,76/1,94 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 2,10 (3H, s, -NCH<sub>3</sub>), 2,72 (1H, m, CH) и 6,68/7,18 млн<sup>-1</sup> (2H, m, CONH<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> (d<sub>6</sub>-ДМСО) CH<sub>3</sub>: 41,2; CH<sub>2</sub>: 28,5, 28,5, 54,9, 54,9; СН: 46,2; С: 176,7.

20

25

В. 4-(Аминометил)-1-метилпиперидин



30

1-Метилизонипекотаамид (6,75 г, 47,5 ммоль) (полученный, как это описано выше в примере получения 245, стадия А) растворяют в безводном ТГФ (350 мл) и полученную смесь при перемешивании порциями прибавляют к взвеси алюмогидрида лития (1,8 г, 47,5 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин и затем нагревают при 66°C в течение 25 ч в атмосфере азота, к смеси при 0°C при перемешивании по каплям прибавляют дистиллированную воду (1,88 мл), а затем 20% водный раствор гидроксида натрия (1,42 мл) и затем дистиллированную воду (6,75 мл) и смесь перемешивают в течение 15 мин. Смесь фильтруют и твердое вещество промывают с помощью ТГФ и дихлорметана. Объединенные фильтраты выпаривают досуха и хроматографируют на колонке с силикагелем (3×5 см) с использованием 15%-20% (10% гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан в качестве элюента и получают 4-(аминометил)-1-метилпиперидин (0,678 г, 11%): МСББА: m/z 129,1 (МН<sup>+</sup>); МСББА-ВР: m/z 129,1389 (МН<sup>+</sup>). Рассчитано для C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>: m/z 129,1392; δ<sub>H</sub> (d<sub>6</sub>-ДМСО): 2,08 млн<sup>-1</sup> (3H, s, -NCH<sub>3</sub>); δ<sub>C</sub> (d<sub>6</sub>-ДМСО): CH<sub>3</sub>: ниже пиков ДМСО; CH<sub>2</sub>: 29,6, 29,6, 46,7, 55,2, 55,2; СН: 46,2.

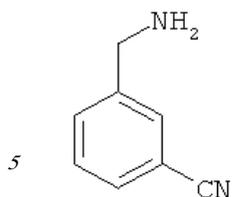
40

45

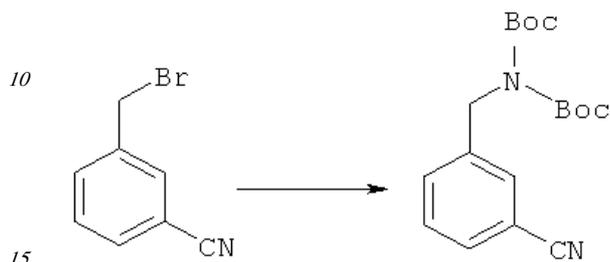
50

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 246:

3-(Аминометил)бензонитрил

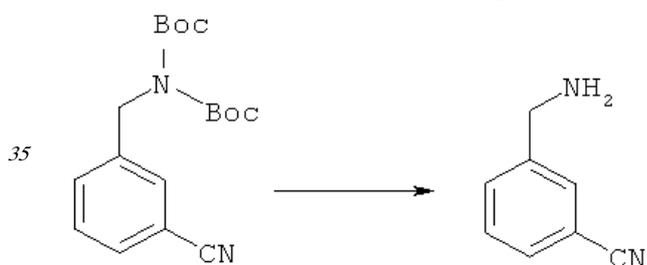


А. 3-(Ди-трет-бутоксикарбониламино)бензонитрил



3-(Бромметил)бензонитрил (5 г, 25,5 ммоль) и ди-трет-бутилиминодикарбоксилат (5,54 г, 25,5 ммоль) растворяют в безводном ТГФ (50 мл) и прибавляют карбонат цезия (16,62 г, 25,5 ммоль) и йодид лития (170,5 мг, 1,275 ммоль). Смесь перемешивают при 70°C в течение 22 ч и реакционную смесь обрабатывают, как это описано выше в примере получения 89, стадия В. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (60×5 см) с использованием 5% этилацетата в гексане в качестве элюента и получают 3-(ди-трет-бутоксикарбониламино)бензонитрил (7,39 г, 87%): МСББА:  $m/z$  333,2 ( $MH^+$ ); МСББА-ВР:  $m/z$  333,1815 ( $MH^+$ ). Рассчитано для  $C_{18}H_{25}N_2O_4$ :  $m/z$  333,1814;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 1,52 (18H, s,  $-COOC(CH_3)_3$ ), 4,84 (2H, s,  $CH_2$ ), 7,48 (1H, m, Ar-H), 7,60 (2H, m, Ar-H) и 7,65  $млн^{-1}$  (1H, m, Ar-H);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ )  $CH_3$ : 28,1, 28,1, 28,1, 28,1, 28,1, 28,1;  $CH_2$ : 48,4;  $CN$ : 129,2, 131,0, 131,0, 131,9; C: 83,2, 83,2, 112,5, 118,8, 140,1, 152,5, 152,5.

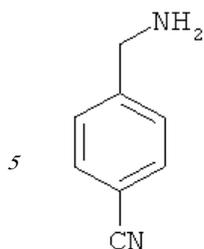
30 В. 3-(Аминометил)бензонитрил



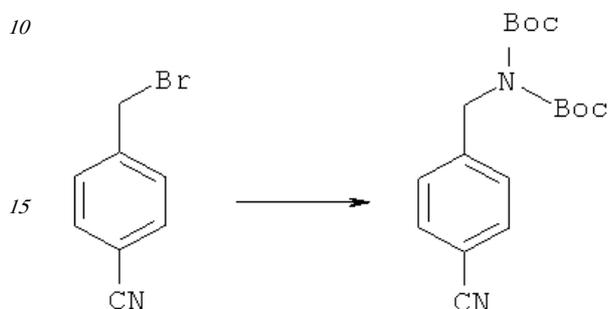
40 3-(Ди-трет-бутоксикарбониламино)бензонитрил (2 г, 6,0 ммоль) (полученный, как это описано выше в примере получения 246, стадия А) растворяют в метаноле (30 мл) и прибавляют 10% (об./об.) (10% серную кислоту в 1,4-диоксане) (79 мл). Раствор перемешивают при 25°C в течение 0,25 ч и обрабатывают, как это описано выше в примере получения 89, стадия С). Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (15×5 см) с использованием 3% (10% гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан в качестве элюента и получают искомое соединение (651,4 мг, 82%): МСББА:  $m/z$  133,1 ( $MH^+$ ); МСББА-ВР:  $m/z$  133,0762 ( $MH^+$ ). Рассчитано для  $C_8H_9N_2$ :  $m/z$  133,0766;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 2,57 (2H, s,  $-CH_2NH_2$ ), 3,92 (2H, s,  $-CH_2NH_2$ ), 7,46 (1H, m, Ar-H), 7,57 (2H, m, Ar-H) и 7,64  $млн^{-1}$  (1H, m, Ar-H);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ )  $CH_2$ : 45,2;  $CN$ : 129,4, 130,7, 130,7, 131,8; C: 112,4, 118,8, 143,8.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 247:

4--(Аминометил)бензонитрил

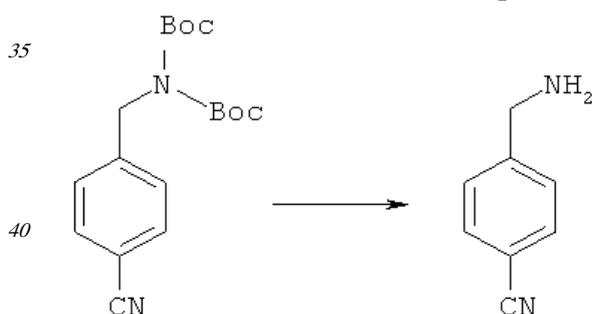


А. 3-(Ди-трет-бутоксикарбониламинометил)бензонитрил



20 4-(Бромметил)бензонитрил (5 г, 25,5 ммоль) и ди-трет-  
 25 бутилиминодикарбоксилат (5,54 г, 25,5 ммоль) растворяют в безводном ТГФ (50 мл)  
 и прибавляют карбонат цезия (16,62 г, 25,5 ммоль) и йодид лития (170,5 мг, 1,275  
 ммоль). Смесь перемешивают при 70°C в течение 23 ч и реакционную смесь  
 30 обрабатывают, как это описано выше в примере получения 244, стадия В. Остаток  
 хроматографируют на колонке с силикагелем (50×5 см) с использованием 5%  
 этилацетата в гексане в качестве элюента и получают 4-(ди-трет-  
 бутоксикарбониламинометил)бензонитрил (7,07 г, 83%): МСББА: m/z 333,2 (MН<sup>+</sup>);  
 МСББА-ВР: m/z 333,1816 (MН<sup>+</sup>). Рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: m/z 333,1814; 5H  
 (CDCl<sub>3</sub>) 1,45 (18H, s, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4,81 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7,37 (2H, d, Ar-H) и 7,62 млн<sup>-1</sup>  
 30 (2H, d, Ar-H); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>3</sub>: 28,1, 28,1, 28,1, 28,1, 28,1, 28,1; CH<sub>2</sub>: 49,2; CH: 127,8,  
 127,8, 132,3, 132,3; C: 83,2, 83,2, 111,1, 118,9, 144,1, 152,4, 152,4.

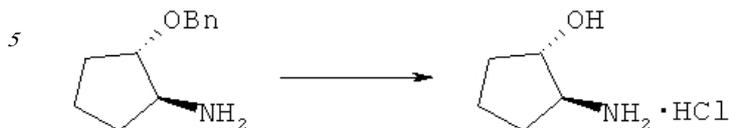
В. 4-(Аминометил)бензонитрил



45 4-(Ди-трет-бутоксикарбониламинометил)бензонитрил (2 г, 6,0 ммоль)  
 (полученный, как это описано выше в примере получения 247, стадия А) растворяют  
 в ТФА (4 мл) и раствор перемешивают при 25°C в течение 0,25 ч. Реакционную смесь  
 разбавляют дихлорметаном и экстрагируют с помощью 1 н. гидроксида натрия.  
 Органический слой сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и выпаривают досуха. Остаток  
 хроматографируют на колонке с силикагелем (15×5 см) с использованием 3% (10%  
 50 гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан в качестве элюента и получают 4-  
 (аминометил)бензонитрил (108 мг, 68%): МСББА: m/z 133,1 (MН<sup>+</sup>); МСББА-ВР: m/z  
 133,0764 (MН<sup>+</sup>). Рассчитано для C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>: m/z 133,0766; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 2,04 (2H, s,

-  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  ), 3,89 (2H, s, -  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  ), 7,40 (2H, d, Ar-H) и 7,59  $\text{млн}^{-1}$  (2H, d, Ar-H);  $\delta_{\text{C}}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\text{CH}_2$ : 45,7;  $\text{CH}$ : 127,8, 127,8, 132,4, 132,4; C: 110,6, 118,9, 148,0.

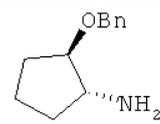
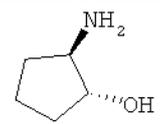
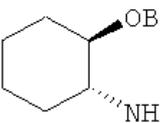
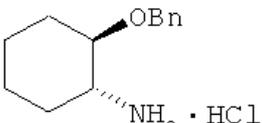
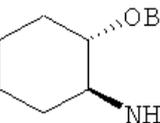
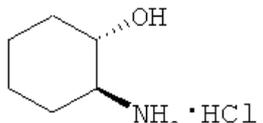
#### ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 248:



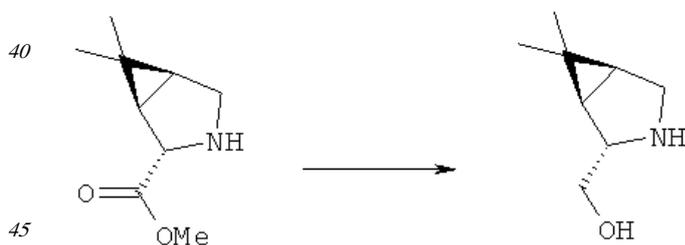
К раствору (1S,2S)-2-бензилоксициклопентиламина (1,5 г, 7,84 ммоль) в MeOH (50  
10 мл) при комнатной температуре прибавляют 10% Pd/C (влажность 50%, 1,0 г), а  
затем по каплям прибавляют концентрированную HCl (0,7 мл). Смесь перемешивают  
при подаче  $\text{H}_2$  из баллона в течение 14 ч и катализатор отфильтровывают через слой  
целлита. Слой целлита промывают с помощью MeOH ( $2 \times 10$  мл) и полученный  
15 фильтрат концентрируют при пониженном давлении и получают 0,97 г (90%) белого  
полужидкого вещества;  $\text{M}+\text{H}$  (свободное основание) = 102.

#### ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 249-251:

Аналогично примеру получения 248 защищенные бензильной группой  
циклоалкиламины (столбец 2) превращают в искомые производные  
20 аминокислот (столбец 3), приведенные в таблице 17.

ТАБЛИЦА 17			
При- мер	Столбец 2 (амин)	Столбец 3 (методика расщепления)	Соединение $\text{M}+\text{H}$
25 249			$\text{M}+\text{H}=102$ (свободное основание)
30 250			$\text{M}+\text{H}=116$ (свободное основание)
35 251			$\text{M}+\text{H}=116$ (свободное основание)

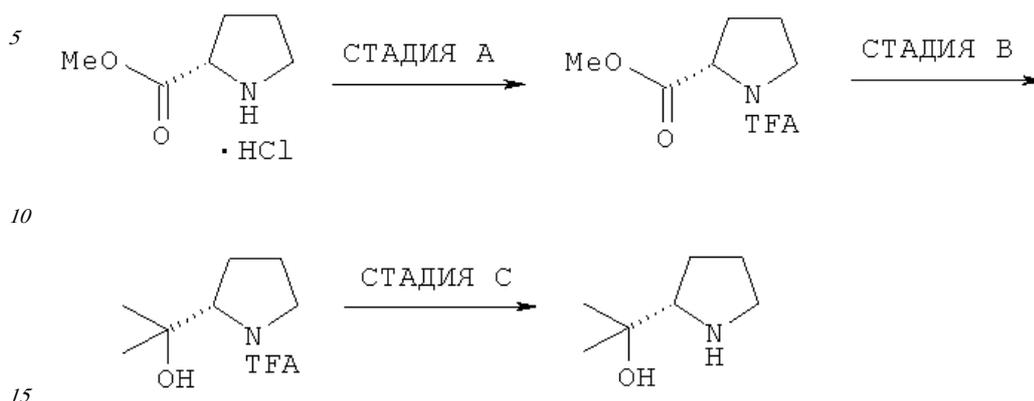
#### ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 252:



К раствору сложного эфира (полученного в соответствии с J. Org. Chem. (1999), 64,  
330) (0,5 г, 2,43 ммоль) в ТГФ (8 мл) при  $0^\circ\text{C}$  одной порцией прибавляют  $\text{LiAlH}_4$  (0,37  
г, 9,74 ммоль). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч  
50 и охлаждают до  $0^\circ\text{C}$ . Смесь последовательно обрабатывают с помощью  $\text{N}_2\text{O}$  (1 мл),  
1 М NaOH (1 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл). К смеси прибавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и ее энергично  
перемешивают в течение 30 мин. Смесь фильтруют через слой целлита, который  
промывают большим количеством  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 5$  мл). Полученный фильтрат

концентрируют при пониженном давлении и получают 0,41 г (85%) желто-оранжевого твердого вещества. М+Н=142.

#### ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 253:



#### СТАДИЯ А:

К раствору гидрохлорида метилового эфира L-пролина (0,50 г, 3,0 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) при  $0^\circ\text{C}$  прибавляют  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,1 мл, 7,55 ммоль), а затем ТФУА (трифторуксусный ангидрид) (0,56 мл, 3,92 ммоль). Смесь перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре и прибавляют 1 н.  $\text{HCl}$  (25 мл). Слои разделяют и органический слой последовательно промывают насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (1×25 мл) и рассолом (1×25 мл). Органический слой сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении и получают 0,72 г (100%) желтого масла. М+Н=226. Неочищенное вещество используют на стадии В без дополнительной очистки.

20

25

#### СТАДИЯ В:

К раствору соединения, полученного в примере получения 253, стадия А, (0,68 г, 3,0 ммоль) в ТГФ (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$  по каплям в течение 10 мин прибавляют  $\text{MeMgI}$  (5,1 мл, 3,0 М в  $\text{Et}_2\text{O}$ ). Полученный раствор перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре, затем реакцию останавливают путем прибавления насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Смесь концентрируют досуха и полученный остаток перемешивают с  $\text{EtOAc}$  (100 мл) в течение 45 мин и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и получают 0,68 г (100%) желто-оранжевого масла. М+Н=226. Неочищенное вещество используют на стадии С без дополнительной очистки.

30

35

#### СТАДИЯ С:

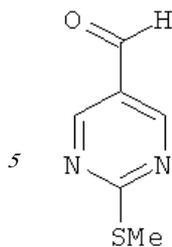
К раствору соединения, полученного в примере получения 253, стадия В, (0,68 г, 3,0 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (5 мл) прибавляют раствор  $\text{KOH}$  (0,68 г, 12,1 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (5 мл). Смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч и при комнатной температуре в течение 72 ч и затем смесь концентрируют досуха. Неочищенный остаток суспендируют в  $\text{EtOAc}$  (50 мл) и энергично перемешивают в течение 30 мин и фильтруют. Эту процедуру повторяют еще 2 раза и полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении и получают 128 мг (33%) темно-бордово-оранжевого масла. М+Н=130. Это вещество используют без очистки на следующей стадии сочетания.

40

45

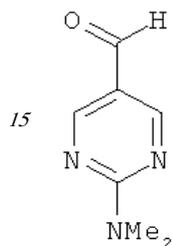
#### ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 254:

50



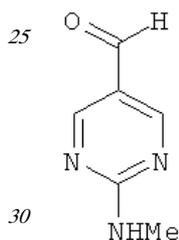
Альдегид получают в соответствии с методикой Gupton (J. Heterocyclic Chem. (1991), 28, 1281).

10 ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 255:



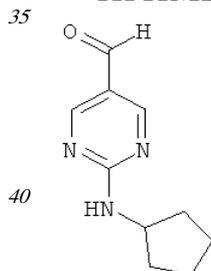
20 С использованием альдегида, полученного в примере получения 254, методику, предложенную в публикации Gupton (J. Heterocyclic Chem. (1991), 28, 1281), используют для получения искомого альдегида.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 256:



Искомый альдегид получают в соответствии с методикой Ragan et. al Synlett (2000), 8, 1172-1174.

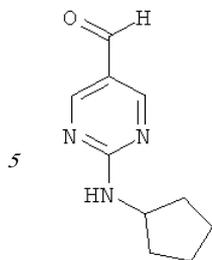
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 257:



45 Реакция известного циклопентилгуанидингидрохлорида (Org. Lett. (2003), 5, 1369-1372) при условиях, описанных в публикации Ragan (Synlett (2000), 8, 1172-1174), дает искомым альдегид.

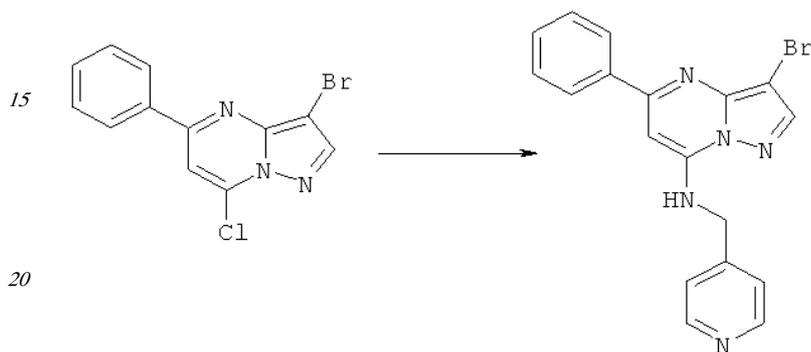
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 258:

50



10 Искомое соединение получают в соответствии с известной литературной методикой Monatshefte fur Chemie (1973), 104, 1372-1382.

ПРИМЕР 1:



25 Раствор продукта, полученного в примере получения 127 (0,27 г, 0,875 ммоль), 4-аминометилпиридина (0,12 г, 1,3 экв.) и  $K_2CO_3$  (0,24 г, 2 экв.) в  $CH_3CN$  (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляют с помощью  $H_2O$  и экстрагируют с помощью  $CH_2Cl_2$ . Объединенные органические слои сушат над  $Na_2SO_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 4%  $MeOH$  в  $CH_2Cl_2$  раствора в качестве элюента (0,28 г, выход 93%). ЖХМС:  $MH^+=380$ ; т.пл.=  $>205^\circ C$  (с разложением).

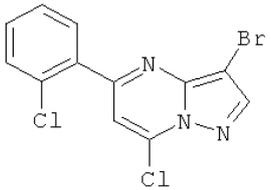
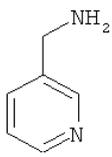
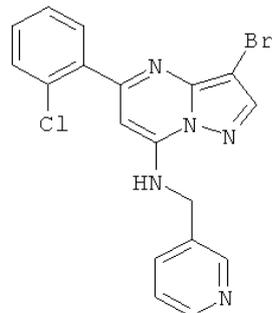
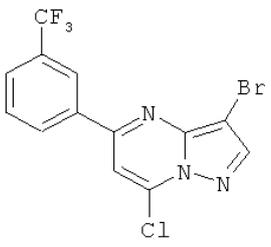
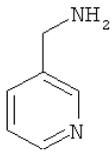
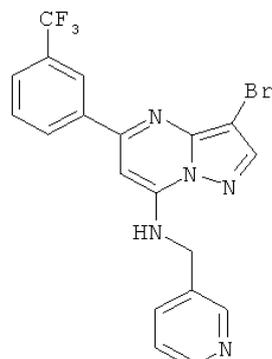
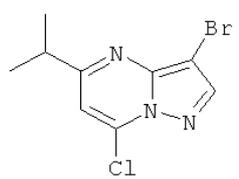
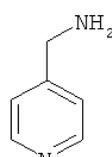
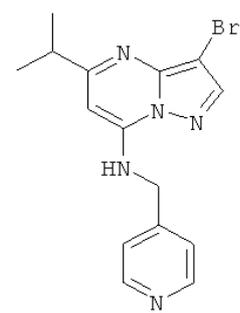
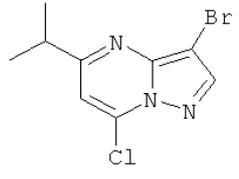
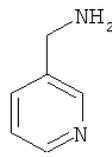
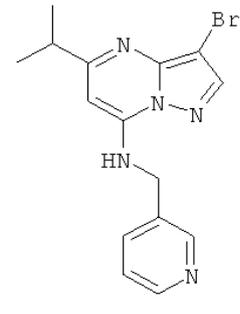
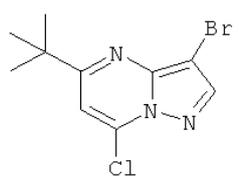
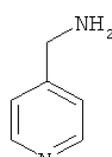
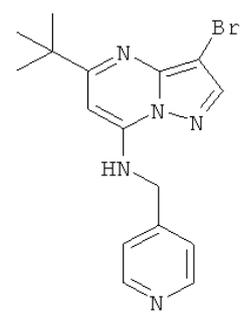
30

ПРИМЕРЫ 2-210:

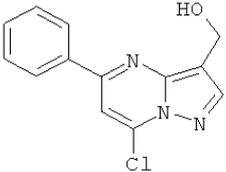
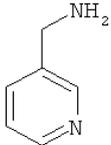
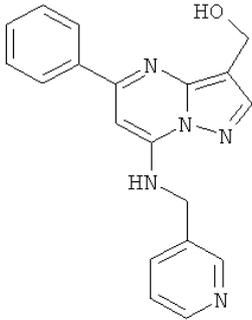
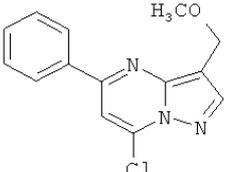
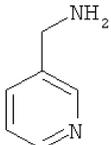
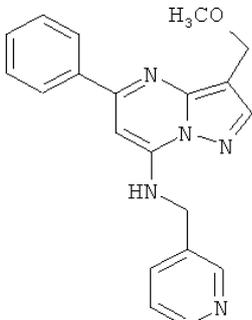
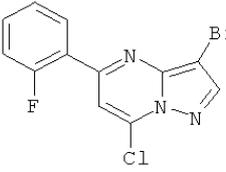
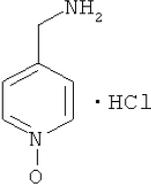
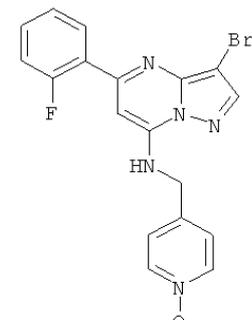
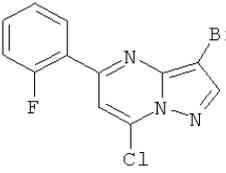
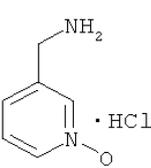
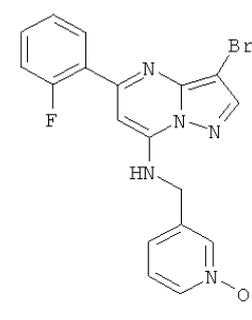
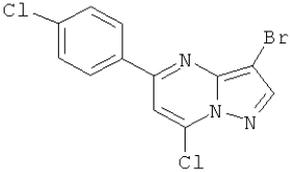
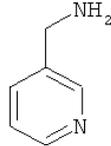
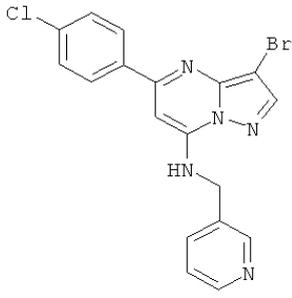
35 С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 1, только используя хлориды, приведенные в столбце 2 таблицы 18, и амины, приведенные в столбце 3 таблицы 18, получают соединения, приведенные в столбце 4 таблицы 18:

ТАБЛИЦА 18				
При-мер	Столбец 2	Столбец 3	Столбец 4	Данные
40 45 50				<p>ЖХМС: <math>MH^+=380</math> т.пл.=175-176°C</p>

5	3				ЖХМС:MH+=398 т.пл.=156-157°C
10					
15	4				ЖХМС:MH+=398 т.пл.=45-49°C
20					
25	5				ЖХМС:MH+=354 т.пл.=43-46°C
30					
35	6				ЖХМС:MH+=354 т.пл.=149-150°C
40					
45	7				ЖХМС:MH+=414 т.пл.=86-92°C
50					

5	8				ЖХМС:MH+=414 т.пл.=185-186°C
10					
15	9				ЖХМС:MH+=448 т.пл.=167-168°C
20					
25	10				ЖХМС:MH+=346 т.пл.=57-58°C
30					
35	11				ЖХМС:MH+=347 т.пл.=122,9-125,3°C
40					
45	12				ЖХМС:MH+=360 т.пл.=127-128°C
50					

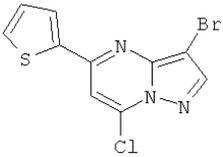
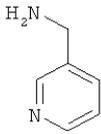
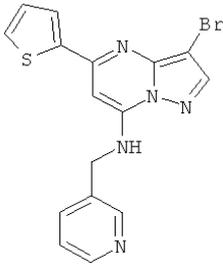
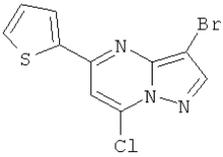
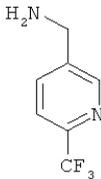
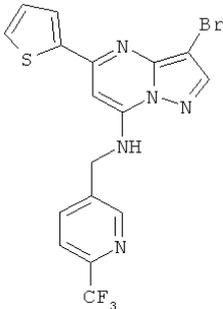
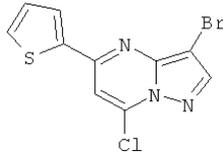
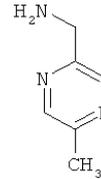
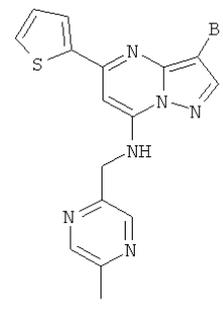
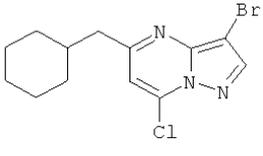
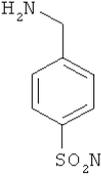
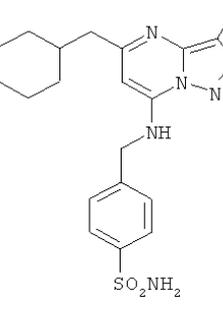
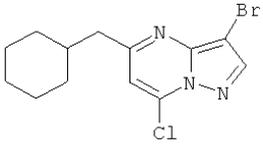
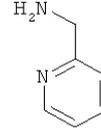
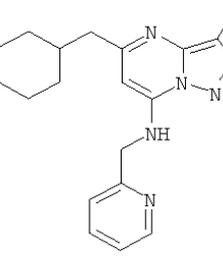
5	13				ЖХМС: МН+=342 Т.пл.=133-135°C
10					
15	14				ЖХМС: МН+=344 Т.пл.=152-155°C
20					
25	15				ЖХМС: МН+=362 Т.пл.=164-167°C
30					
35	16				ЖХМС: МН+=327 Т.пл.=146-155°C
40					
45	17				ЖХМС: МН+=332 Т.пл.=71-82°C
50					

5	17.1				MC:MH+=332
10					
15	18				ЖХМС:MH+=346 т.пл.=58-65°C
20					
25	19				ЖХМС:MH+=414 т.пл.=211-213°C
30					
35	20				ЖХМС:MH+=414 т.пл.=194-197°C
40					
45	21				MC:MH+=414 т.пл. 211-216°C
50					

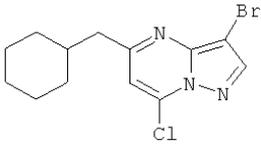
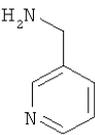
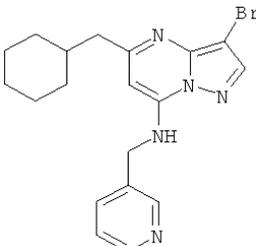
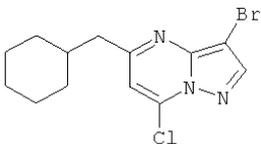
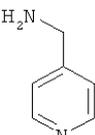
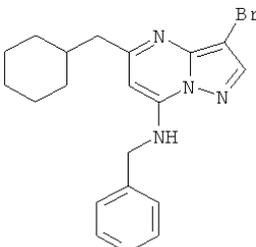
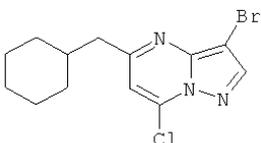
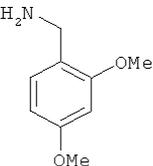
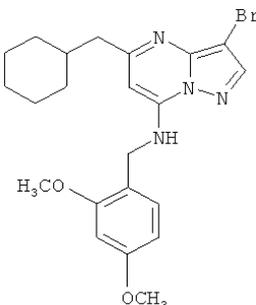
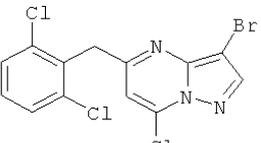
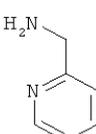
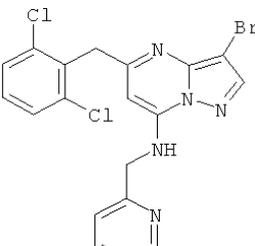
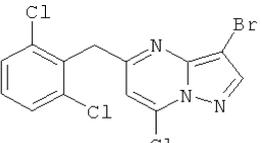
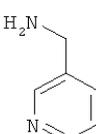
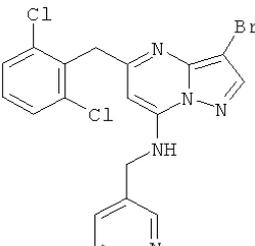
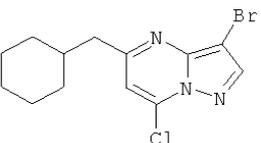
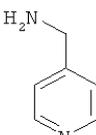
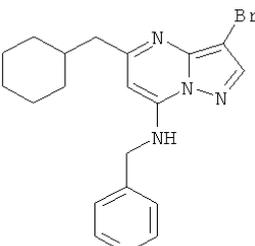
5	22				ЖХМС:МН+=544 Т.пл.=104-107°С
10	23				Выход = 83% ЖХМС:МН+=410
15	24				Выход = 84% ЖХМС:МН+=410
20	25				Выход = 96% ЖХМС:МН+=440
25	26				Выход = 99% ЖХМС:МН+=440

50

5	27				Выход = 89% ЖХМС:МН+=448
10	28				Выход = 78% ЖХМС:МН+=448
20	30				Выход = 96% ЖХМС:МН+=483
25	31				Выход = 35% МН+=483
30	32				Выход = 77% ЖХМС:МН+=515
35					
40					
45					
50					

5	33				Выход = 100% т.пл. 179°C ЖХМС:МН+=388
10	34				Выход = 99% т.пл. 186°C ЖХМС:МН+=456
20	35				Выход = 98% т.пл. 181°C ЖХМС:МН+=401
30	36				Выход = 63% т.пл. 192°C ЖХМС:МН+=480
40	37				Выход = 75% т.пл. 126-127°C ЖХМС:МН+=400

50

5	38				Выход = 94% т.пл. 132-133°C ЖХМС:МН+=400
10	39				Выход = 95% т.пл. 121-122°C ЖХМС:МН+=400
15	40				Выход = 98% ЖХМС:МН+=460
20	41				Выход = 87% т.пл. 170-171°C ЖХМС:МН+=464
25	42				Выход = 84% т.пл. 216-217°C ЖХМС:МН+=464
30	43				Выход = 96% т.пл. 214°C ЖХМС:МН+=464
35					
40					
45					
50					

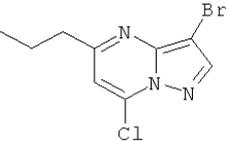
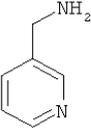
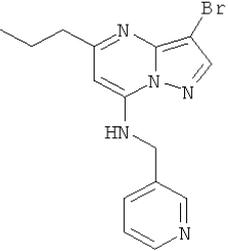
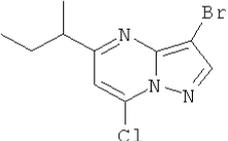
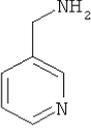
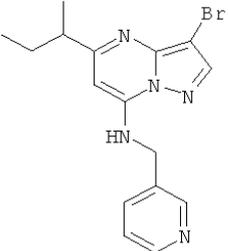
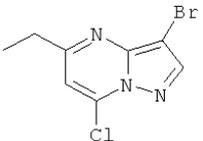
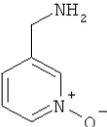
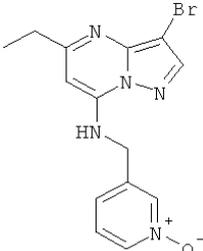
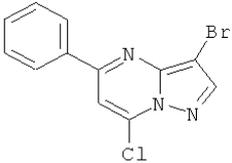
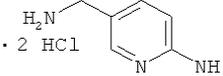
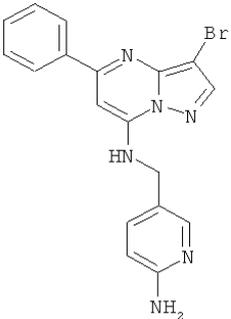
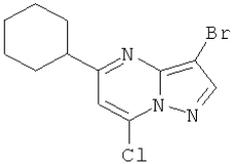
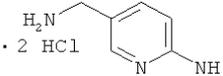
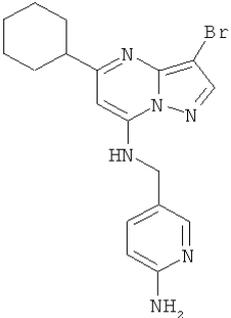
5	44				Выход = 95% т.пл. 158°C ЖХМС:МН+=522
10	45				Выход = 90% ЖХМС:МН+=278
20	46				Выход = 100% ЖХМС:МН+=394

30	47				ЖХМС:МН+=473 т.пл. 84-87°C
35	48				МС:МН+=396 т.пл. 91,5-93,3°C

50

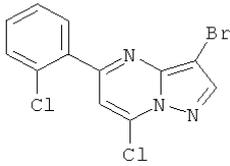
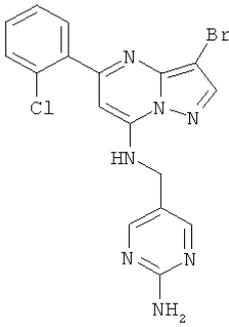
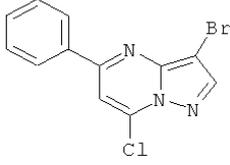
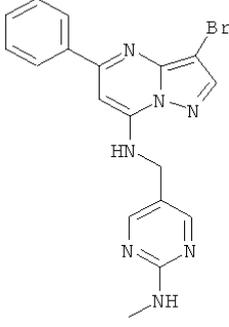
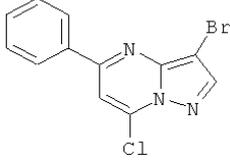
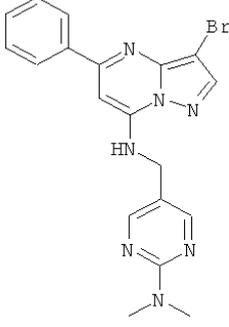
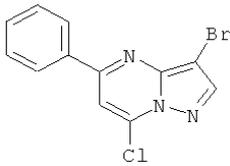
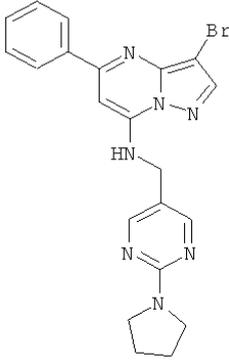
5	49				MC:MH+=396 Т.пл. 196-199°C
10	50				MC:MH+=430 Т.пл. 242-244°C
20	51				MC:MH+=430 Т.пл. 218°C
30	52				MC:MH+=430 Т.пл. 230-233°C
45	54				MC:MH+=405 Т.пл. 185-188°C
50					

5	55				MC:MH+=370 т.пл. 229-232°C
10	56				MC:MH+=370 т.пл. 85 -90°C
20	57				MC:MH+=386 т.пл. 227-230°C
30	58				MC:MH+=372 т.пл. 212-215°C
40	59				MC:MH+=318 т.пл. 169-171°C
45	60				MC:MH+=332 т.пл. 170-173°C

5	61				MC:MH+=346 т.пл. 156-159°C
10	62				MC:MH+=360 т.пл. 114-116°C
20	63				MC:MH+=348 т.пл. 197-200°C
25	64				1. т.пл.=230-232  2. M+H=396
35	65				1. т.пл.=205-207  2. M+H=402
40					
45					

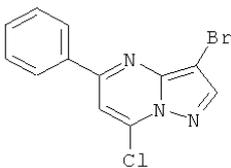
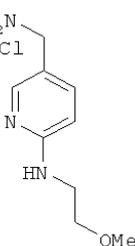
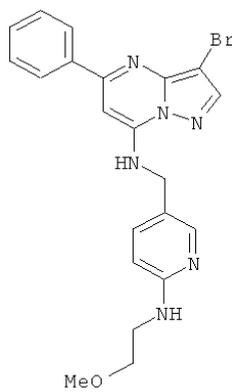
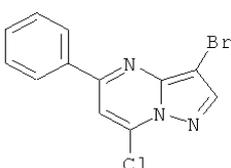
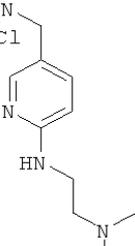
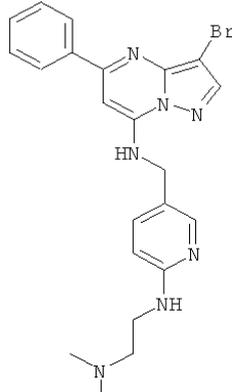
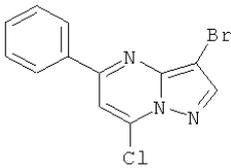
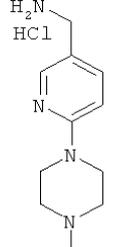
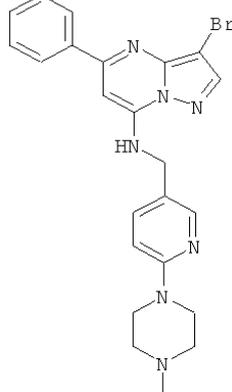
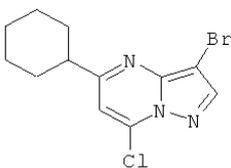
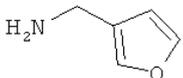
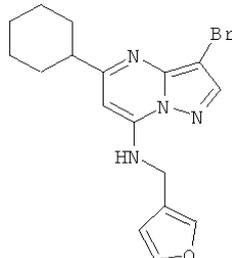
50

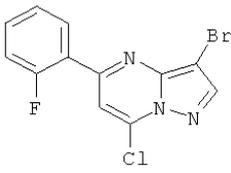
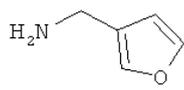
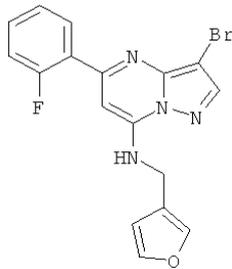
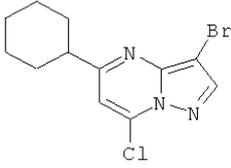
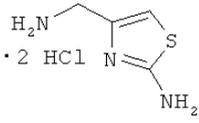
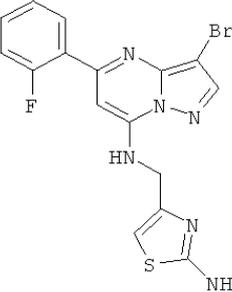
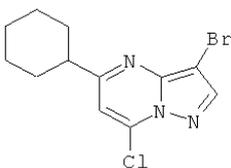
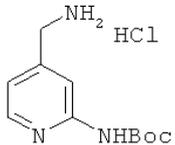
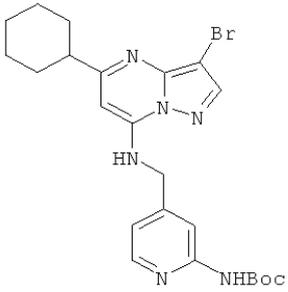
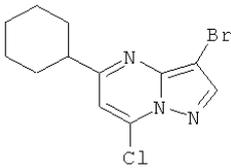
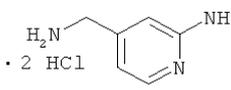
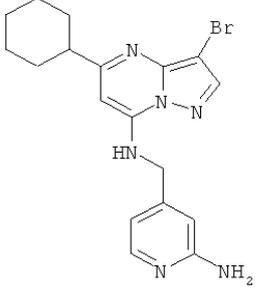
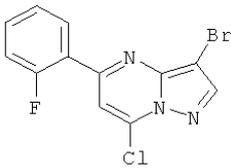
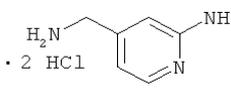
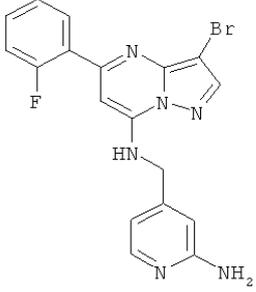
5	66		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2-\text{NH} \cdot 2 \text{HCl}$		1. т.пл.=220-223  2. M+H=414
10					
15	67		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2-\text{NH} \cdot 2 \text{HCl}$		1. т.пл.=191-193  2. M+H=431
20					
25	68		$\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2-\text{NH}$		1. т.пл.=235-237  2. M+H=397
30					
35	69		$\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2-\text{NH}$		1. т.пл.=>250  2. M+H=403
40					
45	70		$\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2-\text{NH}$		1. т.пл.=230-232  2. M+H=415
50					

<p>5 71 10</p>		<p><math>\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2-\text{NH}_2</math></p>		<p>1. т.пл.=235-238  2. M+H=431</p>
<p>15 72 20</p>		<p><math>\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2-\text{NH}-\text{CH}_3 \cdot 2 \text{ HCl}</math></p>		<p>1. т.пл.=186-188  2. M+H=410</p>
<p>25 73 30</p>		<p><math>\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot 2 \text{ HCl}</math></p>		<p>1. т.пл.=136-138  2. M+H=424</p>
<p>35 74 40</p>		<p><math>\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2-\text{N}(\text{C}_4\text{H}_8) \cdot 2 \text{ HCl}</math></p>		<p>1. т.пл.=192-195  2. M+H=450</p>

45

50

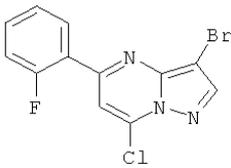
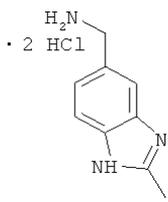
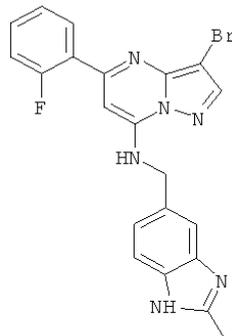
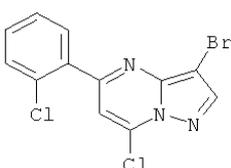
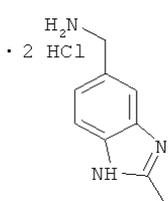
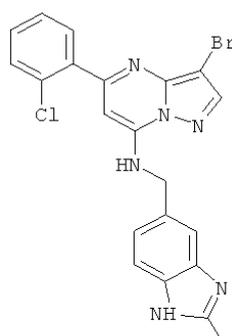
<p>5 75 10</p>		<p><math>\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-</math> <math>\cdot 2 \text{ HCl}</math></p> 		<p>1. т.пл.=88-90 2. M+H=454</p>
<p>15 76 20 25</p>		<p><math>\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-</math> <math>\cdot 3 \text{ HCl}</math></p> 		<p>1. т.пл.=230-232 2. M+H=467</p>
<p>30 77 35</p>		<p><math>\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-</math> <math>\cdot 3 \text{ HCl}</math></p> 		<p>1. т.пл.=131-133 2. M+H=479</p>
<p>40 78 45</p>				<p>1. т.пл.=85-88 2. M+H=376</p>

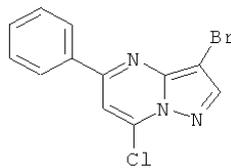
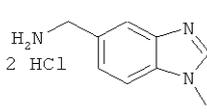
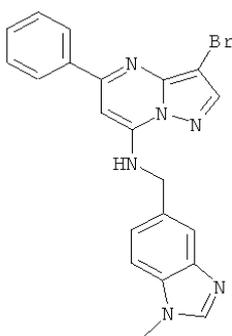
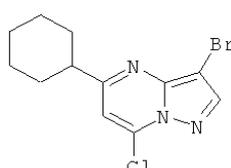
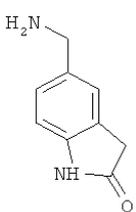
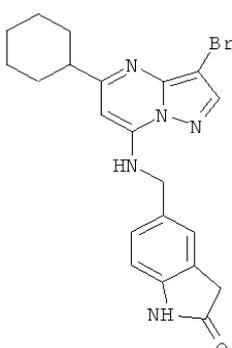
5	79				1. т.п.л.=131-133 2. M+H=388
10	80				1. т.п.л.=206-208 2. M+H=408
20	81				1. т.п.л.=108-110 2. M+H=502
30	82				1. т.п.л.=83-85 2. M+H=402
40	83				1. т.п.л.=220 2. M+H=414

50

5	84		$\cdot 2 \text{ HCl}$ 		1. т.пл.=154-156  2. M+H=426
10	85		$\cdot 2 \text{ HCl}$ 		1. т.пл.=152-153  2. M+H=438
20	86		$\cdot 2 \text{ HCl}$ 		1. т.пл.=159-161  2. M+H=420
25	87		$\cdot 2 \text{ HCl}$ 		1. т.пл.=>220  2. M+H=455
30	88		$\cdot 2 \text{ HCl}$ 		1. т.пл.=223-225  2. M+H=425
40					
45					
50					

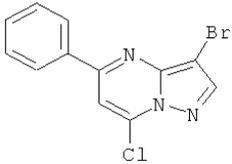
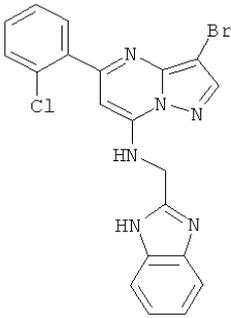
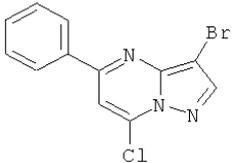
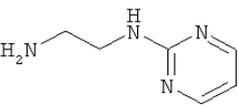
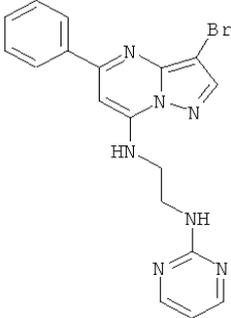
5	89				1. т.пл.=199-201  2. M+H=419
10	90				1. т.пл.=184-186  2. M+H=426
20	91				1. т.пл.=196-198  2. M+H=420
30	92				1. т.пл.=156-159  2. M+H=440
45	93				1. т.пл.=173-176  2. M+H=434
50					

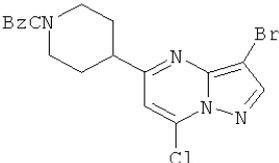
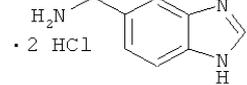
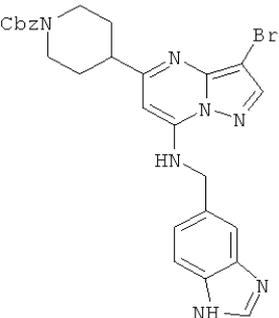
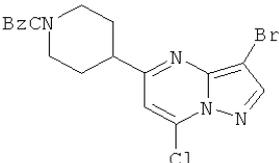
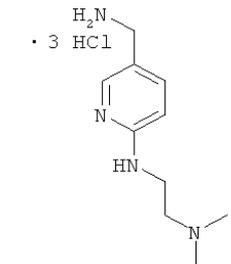
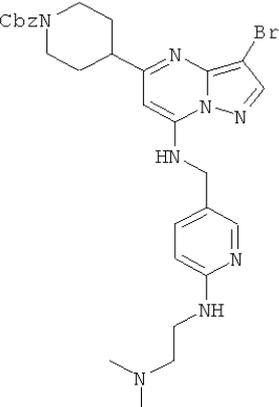
5	94		 $\cdot 2 \text{ HCl}$		1. т.п.л.=173-175
10					2. M+H=452
15	95		 $\cdot 2 \text{ HCl}$		1. т.п.л.=174-176
20					2. M+H=469

25	96		 $\cdot 2 \text{ HCl}$		1. т.п.л.=230-234
30					2. M+H=434
35	97		 $\cdot 2 \text{ HCl}$		1. т.п.л.=191-193
40					2. M+H=441
45					

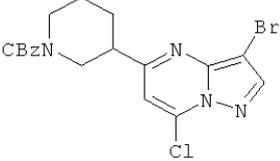
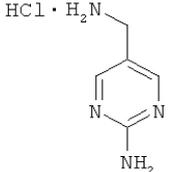
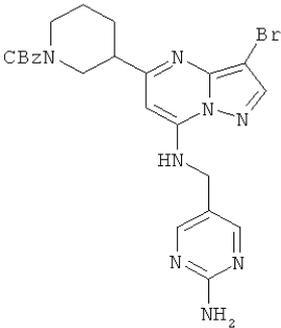
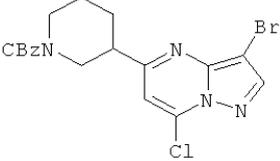
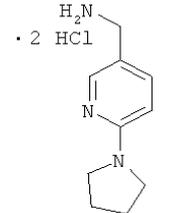
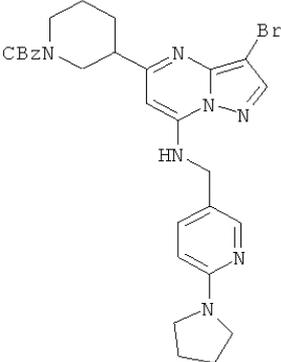
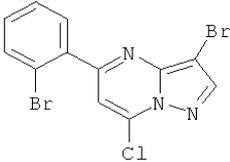
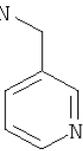
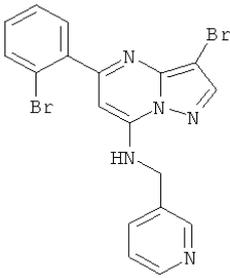
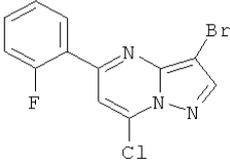
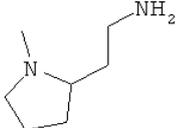
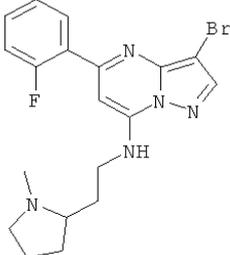
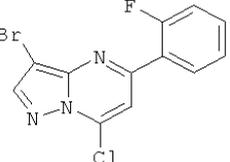
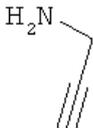
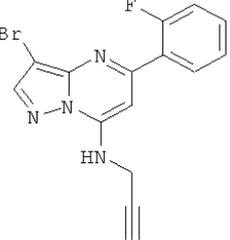
50

5	98				1. т.пл.=202-205
10					2. M+H=434
15	99				1. т.пл.=209-212
20					2. M+H=453
25	100				1. т.пл.=219-221
30					2. M+H=469
35	101				1. т.пл.=64-66
40					2. M+H=403
45					
50					

5	102		 <p>• 2 HCl</p>		<p>1. т.пл.=168-170</p> <p>2. M+H=420</p>
10	103				<p>1. т.пл.=213-216</p> <p>2. M+H=411</p>

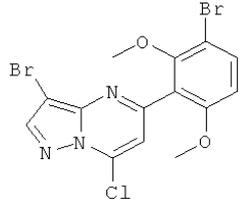
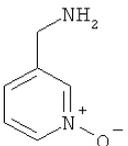
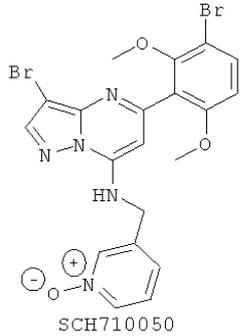
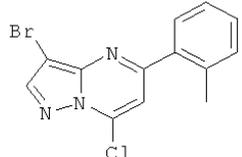
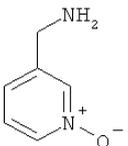
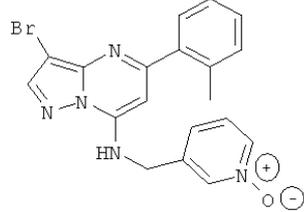
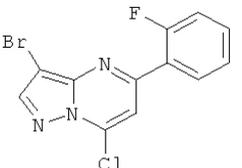
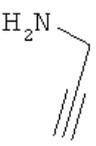
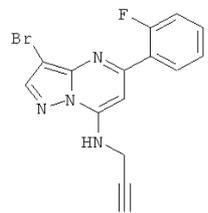
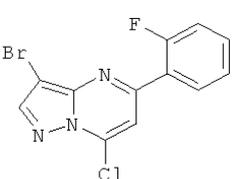
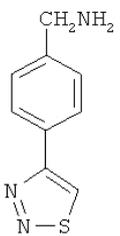
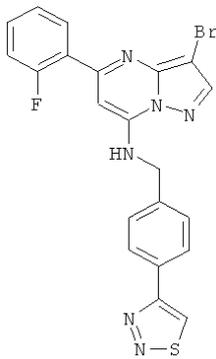
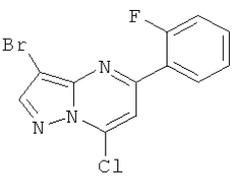
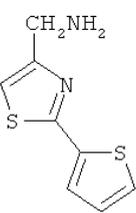
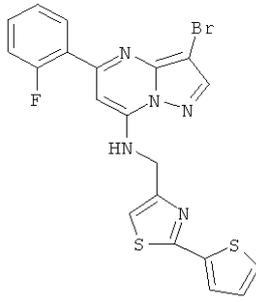
25	104		 <p>• 2 HCl</p>		<p>1. т.пл.=98-100</p> <p>2. M+H=561</p>
30	105		 <p>• 3 HCl</p>		<p>1. т.пл. 70-72</p> <p>2. M+H=608</p>

50

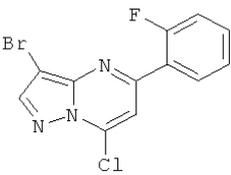
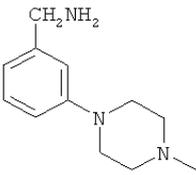
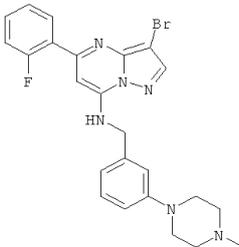
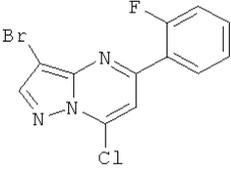
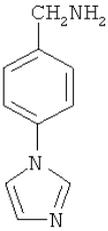
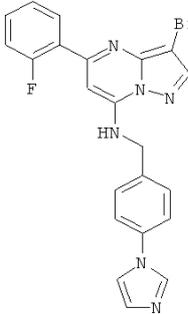
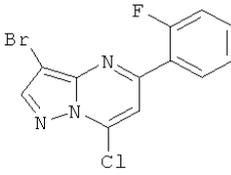
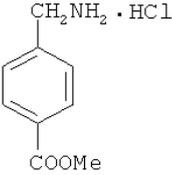
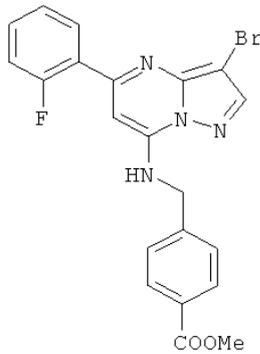
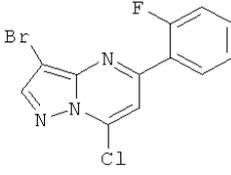
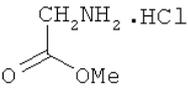
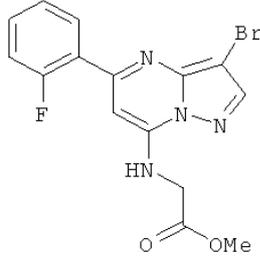
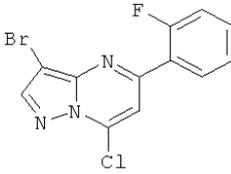
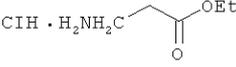
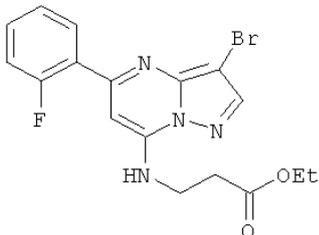
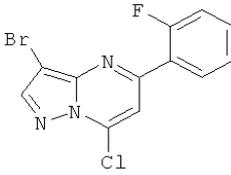
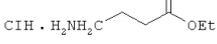
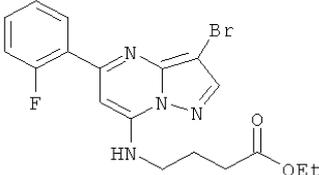
5	106		$\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 		1. т.пл. 168-170  2. M+H=538
10	107		$\text{H}_2\text{N}$ $\cdot 2 \text{HCl}$ 		1. т.пл. 189-191  2. M+H=592
25	108		$\text{H}_2\text{N}$ 		ЖХМС:MH+=458
30	109		$\text{NH}_2$ 		Выход = 89 ЖХМС:MH+=418 т.пл.=131-132°C
40	110		$\text{H}_2\text{N}$ 		Выход = 95% ЖХМС:MH+=347
50					

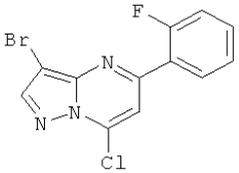
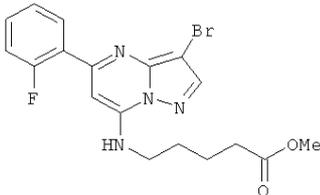
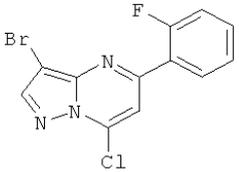
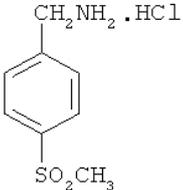
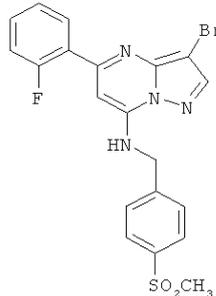
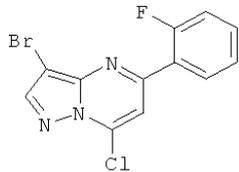
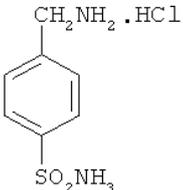
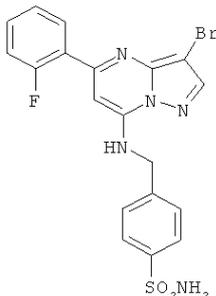
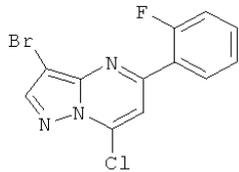
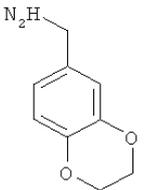
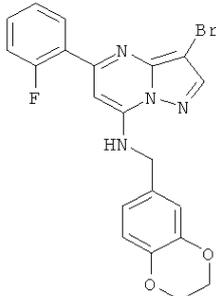
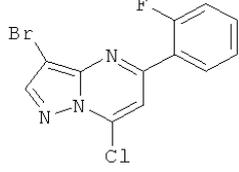
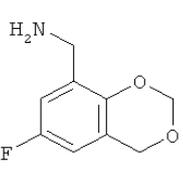
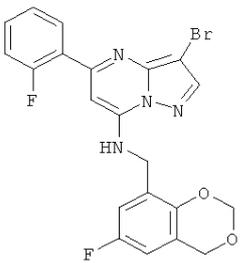
5	111				Выход = 91% ЖХМС: МН+=484
10	112				Выход = 87% ЖХМС: МН+=427
20	113				Выход = 80% ЖХМС: МН+=427
30	114				Выход = 91% ЖХМС: МН+=378
40	115				Выход = 92% ЖХМС: МН+=520

50

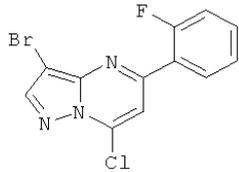
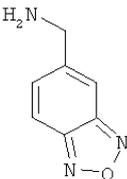
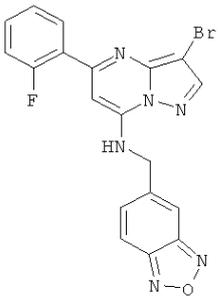
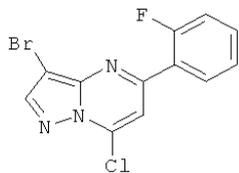
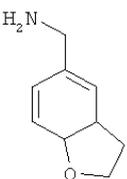
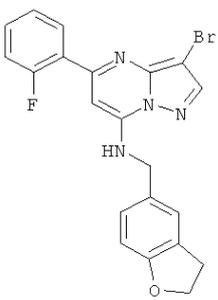
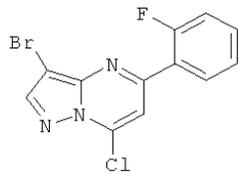
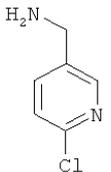
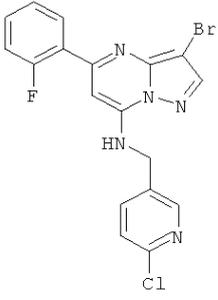
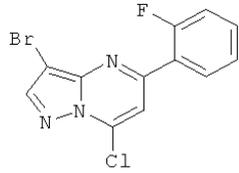
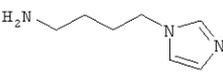
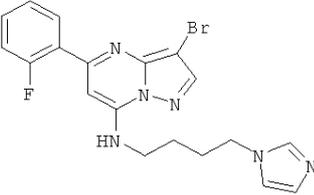
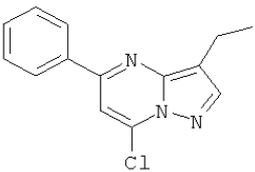
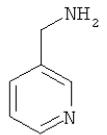
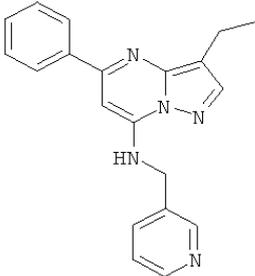
5	116			 SCH710050	Выход = 98% ЖХМС:МН+=53 6
10	117				Выход = 82% ЖХМС:МН+=41 0
20	118				Выход = 95% ЖХМС:МН+=347
25	121				Выход = 65% ЖХМС:МН+=481,02
30	126				Выход = 71% МН+=486
40					
45					

50

5	127				Выход = 71% МН+=495,1
10	128				Выход = 55% МН+=463
20	129				Выход = 77% ЖХМС: МН+=455
30	130				Выход = 75% ЖХМС: МН+=379
40	131				Выход = 75% ЖХМС: МН+=407
50	132				Выход = 75% ЖХМС: МН+=421

5	133		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{Me}$		Выход = 70% ЖХМС: МН+=421
10	134		$\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ 		Выход = 78% ЖХМС: МН+=475
20	135		$\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ 		Выход = 75% ЖХМС: МН+=476
25	136		$\text{N}_2\text{H}$ 		Выход = 65% ЖХМС: МН+=455
30	137		$\text{H}_2\text{N}$ 		Выход = 55% ЖХМС: МН+=473
35					
40					
45					

50

5	138				Выход = 60% ЖХМС: МН+=439
10	139				Выход = 65% ЖХМС: МН+=441
20	140				Выход = 80% ЖХМС: МН+=432
25	141				Выход = 60% ЖХМС: МН+=429
30	142				ЖХМС: МН+=330 т.пл.=109-111°C

50

5	143				ЖХМС: МН+=346 Т.пл.=186-188°C
10	144				ЖХМС: МН+=384 Т.пл.=148-150°C
20	145				ЖХМС: МН+=400 Т.пл.=186-188°C
30	146				ЖХМС: М2Н+=390 Т.пл.=192-194°C
40	147				ЖХМС: М+=404 Т.пл.=220-222°C

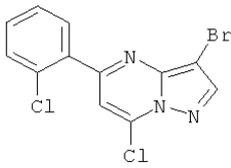
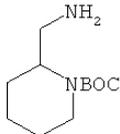
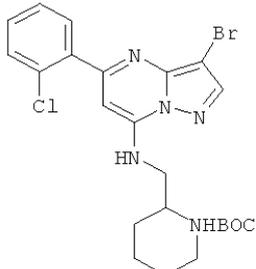
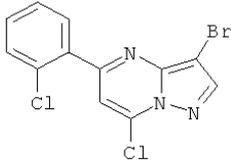
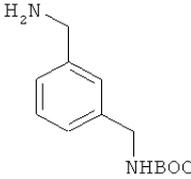
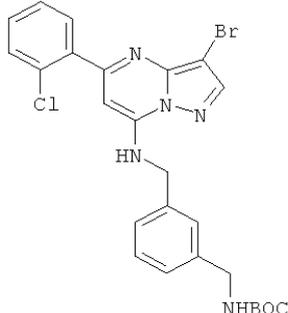
50

5	148				ЖХМС:MH+=369 Т.пл.>230°C
10					
15	149				ЖХМС:MH+=364 Т.пл.=186-188°C
20					
25	150				ЖХМС:MH+=312 Т.пл.=138-140°C
30					
35	151				ЖХМС:MH+=380 Т.пл.=172-174°C
40					
45	152				ЖХМС:MH+=352 Т.пл.=201-203°C

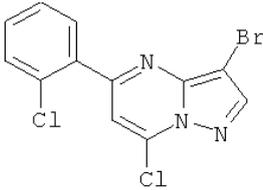
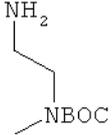
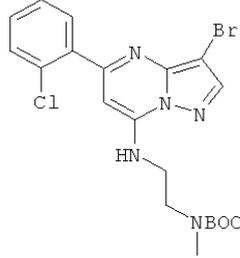
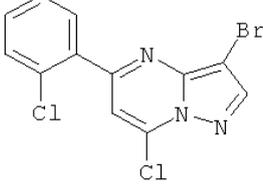
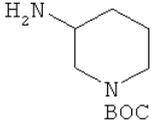
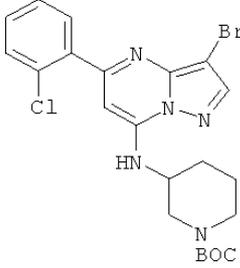
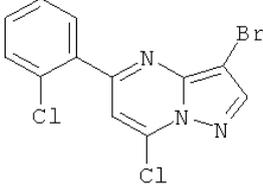
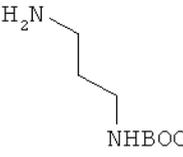
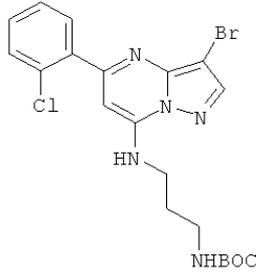
50

5	153				ЖХМС:MH+=348 т.пл.=166-168°C
10	154				ЖХМС:M2H+=531 т.пл.=78-80°C
15					

25	155				ЖХМС:M2H+=474 т.пл.=161-163°C
30					
35	156				ЖХМС:M+=444 т.пл.=48-51°C
40					
45	157				MH+=542,1
50					

5	158				MH+=520,1
10	159				MH+=542,1

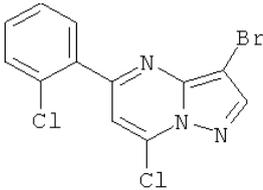
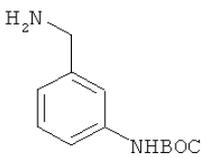
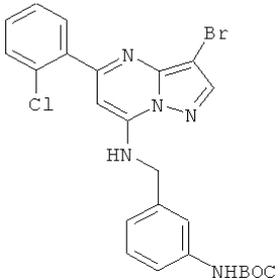
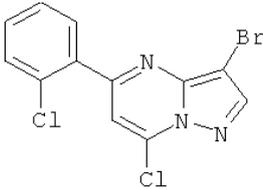
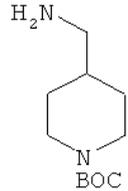
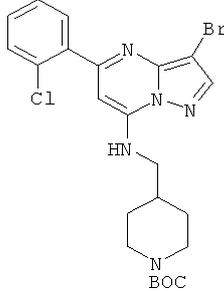
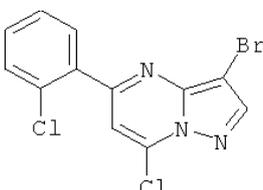
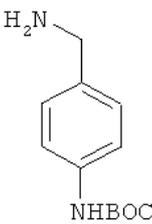
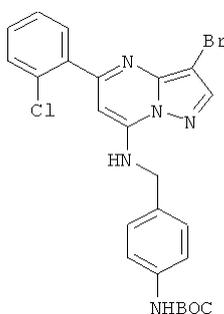
20

25	160				MH+=480,1
30	161				MH+=506,1
40	162				MH+=480,1

50

5	163				MH+=494,1
10	164				MH+=466,1
15	165				MH+=494,1
20	165				MH+=494,1
25	165				MH+=494,1

30	166				MH+=508,1
35	166				MH+=508,1
40	167				MH+=520,1
45	167				MH+=520,1
50	167				MH+=520,1

<p>5</p> <p>168</p>				<p>MH+=528,1</p>
<p>10</p> <p>15</p> <p>169</p>				<p>MH+=520,1</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>170</p>				<p>MH+=528,1</p>

30

35

40

45

50

5

10

15

20

25

30

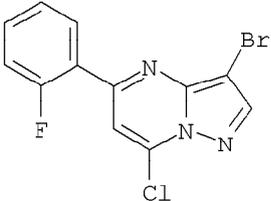
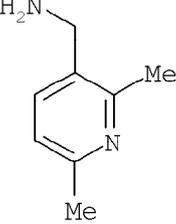
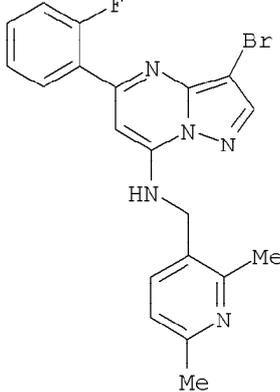
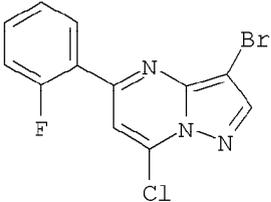
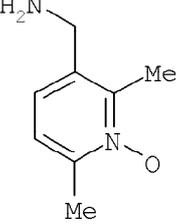
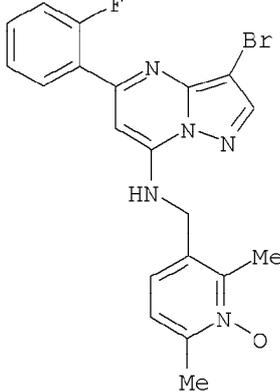
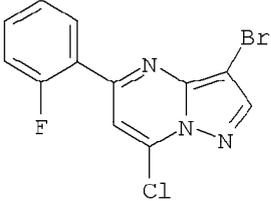
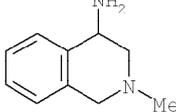
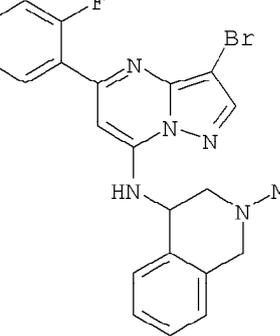
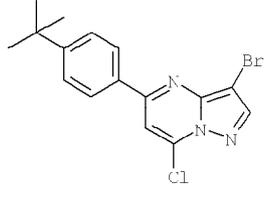
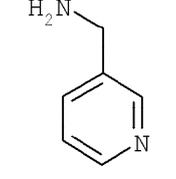
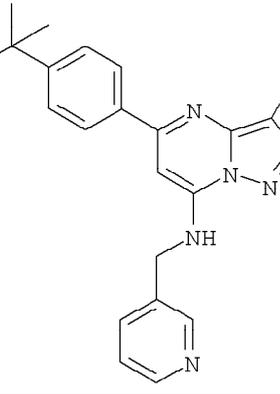
35

40

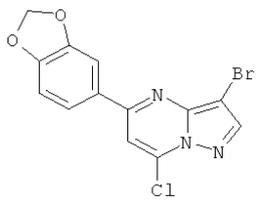
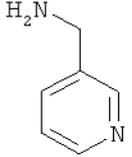
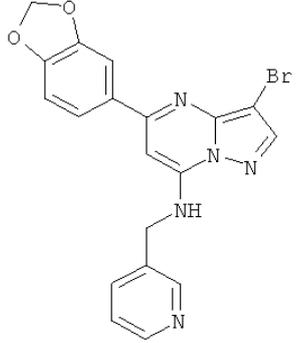
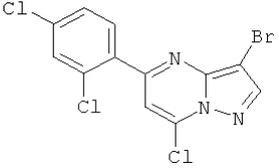
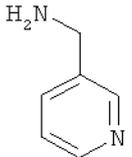
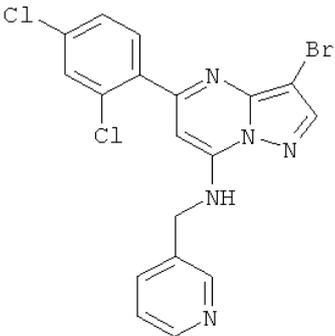
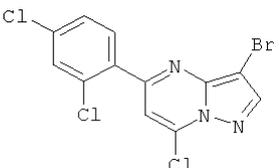
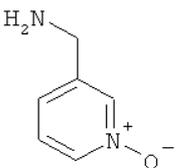
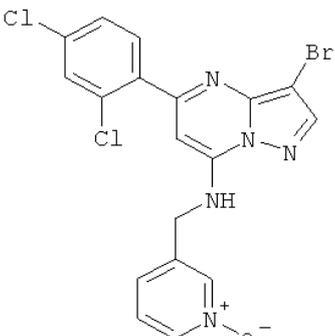
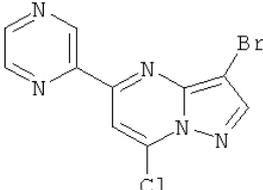
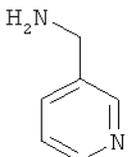
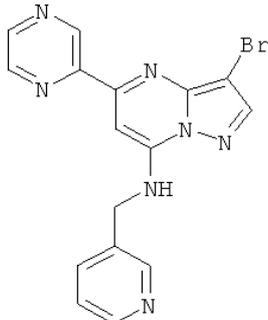
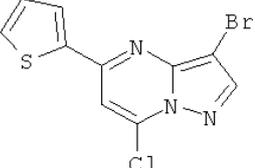
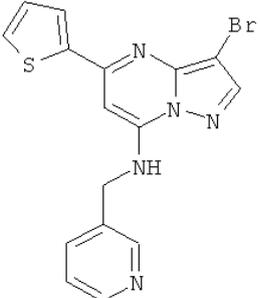
45

50

171				ЖХМС:MH+=474
172				ЖХМС:MH+=437
173				ЖХМС:MH+=472
174				ЖХМС:MH+=428,1

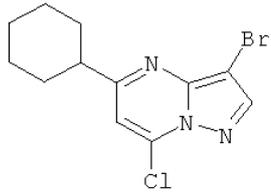
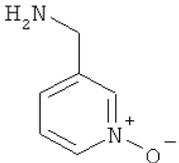
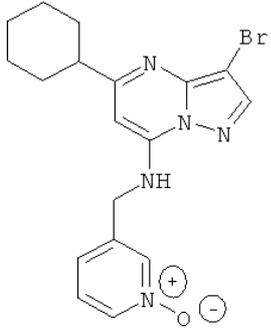
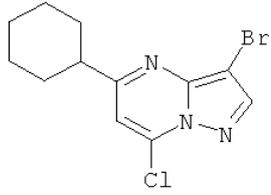
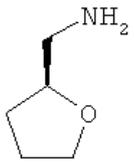
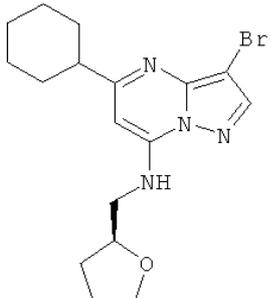
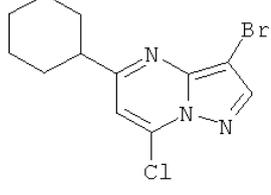
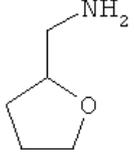
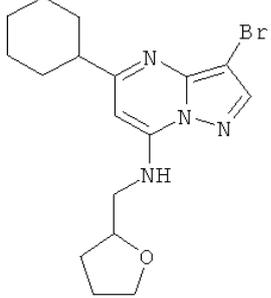
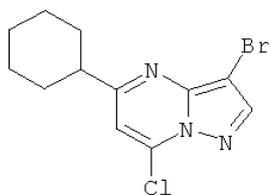
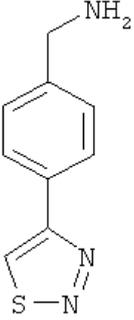
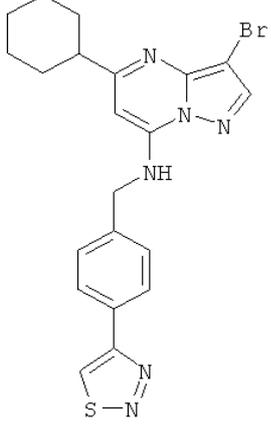
<p>5</p> <p>10</p>	<p>175</p> 			<p>ЖХМС:МН+=426,2</p>
<p>15</p> <p>20</p>	<p>176</p> 			<p>ЖХМС:МН+=442,0</p>
<p>25</p> <p>30</p>	<p>177</p> 			<p>ЖХМС:МН+=452,0</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p>	<p>178</p> 			<p>Выход = 90 МН+=436 т.пл.=89,1°С</p>

50

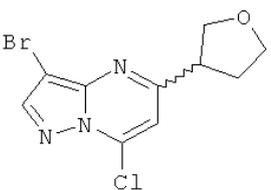
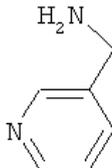
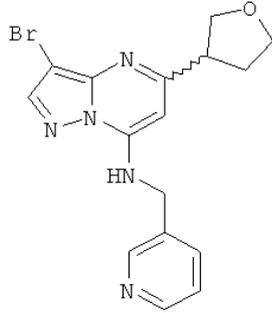
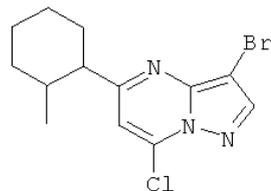
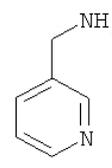
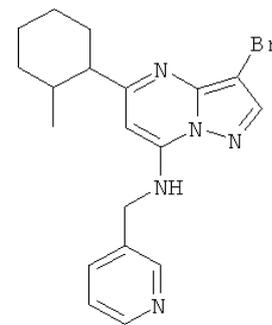
<p>5 17 9</p>				<p>MH+=424 т.пл.=188,2°C</p>
<p>10 15 18 0</p>				<p>MH+=448 т.пл.=211,3°C</p>
<p>20 25 18 1</p>				<p>Выход = количественный MH+=464</p>
<p>30 35 18 2</p>				<p>MH+=382 т.пл.=185,8°C</p>
<p>40 45 18 3</p>				<p>MH+=387 т.пл.=181-182°C</p>
<p>50</p>				

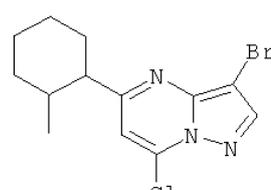
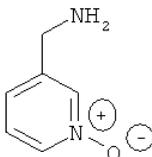
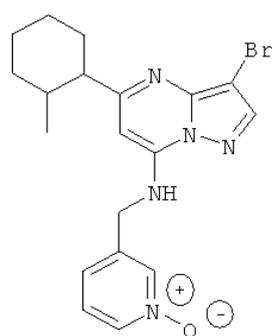
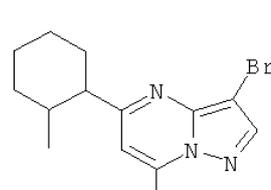
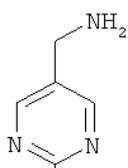
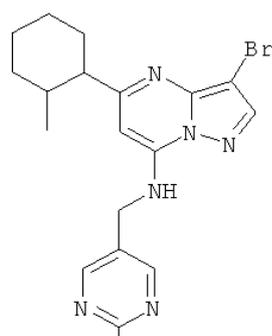
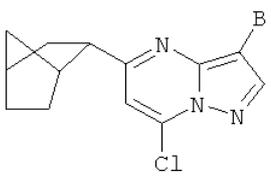
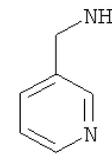
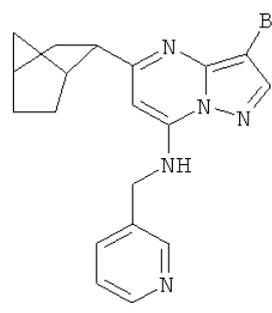
5	184				MH+=453
15	185				MH+=401 т.пл.=178,3°C
25	186				MH+=402
35	187				Выход = 91 MH+=386 т.пл.=148,3°C

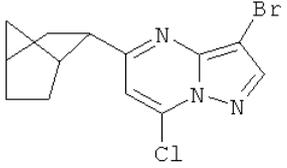
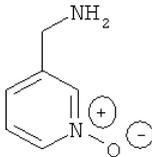
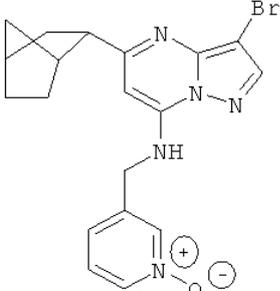
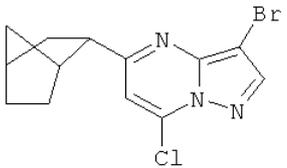
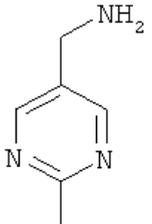
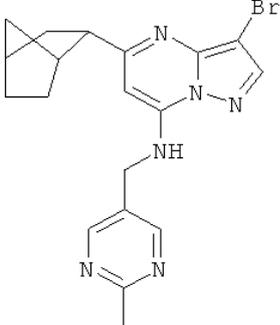
50

<p>5 188  10</p>				<p>Выход = 65 МН+=402 т.пл.=174,5°С</p>
<p>15 189  20</p>				<p>МН+=379 т.пл.=82-83°С</p>
<p>25 190  30</p>				<p>МН+=379 т.пл.=50,7°С</p>
<p>35 191  40  45</p>				<p>Выход = 89 МН+=469 т.пл.=186,7°С</p>

5	192				Выход = 93 МН+=410 т.пл.=86,7°C
10					
15	193				Выход = 76 МН+=333 т.пл.=120,3°C
20					
25	194				Выход = 86 МН+=353 т.пл.=188,9°C
30					
35	195				Выход = 11% ЖХМС:374 МН+=390
40					
45	196				Выход = 88% ЖХМС:374 МН+=346
50					

<p>5</p> <p>197</p>				<p>Выход = 88%</p> <p>ЖХМС:374</p> <p>МН+=346</p>
<p>10</p> <p>15</p> <p>198</p>				<p>Выход =</p> <p>МН+=400</p> <p>т.пл.=111,5-112,2°C</p>

<p>25</p> <p>199</p> <p>30</p>				<p>МН+=416</p>
<p>35</p> <p>200</p> <p>40</p>				<p>МН+=415</p>
<p>45</p> <p>201</p> <p>50</p>				<p>МН+=398</p> <p>т.пл.=156,5°C</p>

<p>5</p> <p>202</p>				<p>MH+=414 Т.пл.=89,5°C</p>
<p>10</p> <p>15</p> <p>20</p>				<p>MH+=413</p>

25

30

35

40

45

50

5	204				Выход = 86 МН+=521 т.пл.=79,9°C
10	204.10				
15	204.11				Выход = 87 МН+=521 т.пл.=128,6°C
20	205				Выход = 99 МН+=537 т.пл.=83,5°C
25	206				Выход = 94 МН+=598 т.пл.=110,8°C
30					
35					
40					
45					

50

5	207				Выход = количественный МН+=545
10					
15	208				Выход = 96 МН+=468 т.пл.=69,2°C
20					
25	209				МН+=498 т.пл.=226,5°C
30					
35	210				МН+=564 т.пл.=174,2°C
40					

Ниже приведены дополнительные данные для некоторых примеров.

Пример 23:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,63 (d, J=5,7 Гц, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,81 (dd, J=8,1 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,58 (d, J=6,0 Гц, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,70 (s, 3H).

Пример 24:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,82 (s, 1H), 8,73 (d, J=4,2 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (dd, J=7,8 Гц, 1,8 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,81 (d, J=4,5 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H).

Пример 25:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,75 (d, J=5,7 Гц, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,81 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,53 (dd, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,45 (d, J=6,0 Гц, 2H), 6,96 (t, J=6,0 Гц, 2H), 6,33 (s, 1H), 4,85 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,03 (s, 3H).

Пример 26:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,82 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,03 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,83 (d,  $J=4,5$  Гц, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,04 (s, 3H).

5 Пример 27:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,75 (d,  $J=4,5$  Гц, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,63 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,44-7,40 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,83 (d,  $J=5,1$  Гц, 2H).

Пример 28:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (s, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,87 (d,  $J=6,0$  Гц, 2H).

10 Пример 30:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,16 (s, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,33-7,22 (m, 3H), 6,96 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,73 (d,  $J=6,0$  Гц, 2H).

Пример 31:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,13 (s, 1H), 7,66 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,93 (t,  $J=6,6$  Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,84 (d,  $J=6,6$  Гц, 2H).

15 Пример 32:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,16 (s, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,41 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,31 (dd,  $J=7,8, 1,8$  Гц, 1H), 6,99 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,73 (d,  $J=6,0$  Гц, 2H).

20 Пример 40:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 (s, 1H), 7,31-7,24 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,72-6,64 (br t,  $J=5,4$  Гц, 1H), 6,62-6,52 (m, 2H), 6,05-6,01 (s, 1H), 5,56-4,64 (d,  $J=6,0$  Гц, 2H), 4,03-3,93 (s, 3H), 3,94-3,86 (s, 3H), 2,79-2,70 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 2,02-1,66 (m, 6H), 1,43-1,22 (m, 3H), 1,20-1,02 (m, 2H).

25 Пример 45:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,73 (d, 2H), 8,54 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,02 (br, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,48 (q, 2H), 2,75 (s, 2H), 1,50 (t, 2H), 1,06 (s, 9H).

Пример 46:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,79 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,54-7,33 (m, 4H), 6,97 (t, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 2,47 (s, 3H).

30 Пример 108:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,79 (s, 1H), 8,72 (d,  $J=3,0$  Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,84 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,74 (d,  $J=7,5$  Гц, 2H), 7,55-7,35 (m, 3H), 6,92 (t,  $J=6,3$  Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,81 (d,  $J=6,3$  Гц, 2H).

Пример 110:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,18 (t, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,17 (q, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,56 (br, 1H), 4,28 (d, 2H), 2,38 (s, 1H).

35 Пример 111:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,72 (br, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,42-7,21 (m, 3H), 7,07 (q, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,21 (q, 1H), 4,16 (q, 2H), 3,08 (d, 2H), 1,22 (t, 3H).

Пример 112:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,22 (t, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,51-7,33 (m, 7H), 7,21 (q, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,68 (q, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

40 Пример 113:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,22 (t, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,51-7,33 (m, 7H), 7,21 (q, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,68 (q, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

Пример 114:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,81 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,47 (q, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,94 (t, 1H), 4,85 (d, 2H), 4,60 (q, 2H), 1,58 (t, 3H).

45 Пример 115:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,77 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,44 (q, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,75 (d, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

50 Пример 116:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,67 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,77 (s, 6H).

Пример 117:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,38 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,52-7,37 (m, 6H), 6,97 (t, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,77 (d, 2H), 2,50 (s, 3H).

Пример 118:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,18 (t, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,30 (t, 1H),

7,17 (q, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,56 (br, 1H), 4,28 (d, 2H), 2,38 (s, 1H).

Пример 121:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,6 (s, 1H), 8,15 (dt, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,4 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,6 (s, 1H), 4,75 (d, 2H).

5 Пример 126:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,3-7,2 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 7,0 (t, 1H), 6,6 (s, 1H), 4,8 (d, 2H).

Пример 127:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,2 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,4 (dd, 1H), 7,3-7,25 (m, 3H), 7,1 (dd, 1H), 6,9-6,85 (m, 2H), 6,7 (t, 1H), 6,6 (s, 1H), 4,6 (d, 2H), 3,2 (m, 4H), 2,6 (m, 4H), 2,3 (s, 3H).

10 Пример 128:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,6 (s, 1H), 4,75 (d, 2H).

15 Пример 129:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,9 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,75 (d, 2H), 3,85 (s, 3H).

Пример 130:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,2 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,4 (dd, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,2 (d, 2H), 3,8 (s, 3H).

20 Пример 131:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,2 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,4-7,15 (m, 3H), 6,7 (t, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,8 (dt, 2H), 2,8 (t, 2H), 1,2 (t, 3H).

Пример 132:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,2 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,4-7,15 (m, 3H), 6,7 (t, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,8 (dt, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,2 (t, 3H).

25 Пример 133:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,2 (dd, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,4 (t, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,5 (dd, 2H), 2,4 (t, 2H), 1,8 (m, 4H).

Пример 134:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,9 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,8 (d, 2H), 3,0 (s, 3H).

30 Пример 135:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,1 (bs, 2H), 8,4 (s, 1H), 8,0 (t, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 6,6 (s, 1H), 4,8 (bs, 2H).

Пример 136:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,2 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,9 (m, 3H), 6,7 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,5 (d, 2H), 4,2 (s, 4H).

35 Пример 137:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,2 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,2 (dd, 1H), 6,9 (dd, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,7 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 5,3 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,6 (d, 2H).

Пример 138:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,2 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (dd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,9 (t, 1H), 6,6 (s, 1H), 4,8 (d, 2H).

40 Пример 139:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,2 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (dd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,7 (t, 1H), 6,6 (s, 1H), 4,6 (m, 4H), 3,2 (t, 2H).

Пример 140:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,45 (s, 1H), 8,2 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,7 (dd, 1H), 7,4-7,3 (m, 3H), 7,15 (dd, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,6 (s, 1H), 4,7 (d, 2H).

45 Пример 141:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,2 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,45-7,1 (m, 7H), 6,6 (s, 1H), 4,4 (dt, 2H), 2,6 (t, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,4 (m, 2H).

Пример 171:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,41 (s, 1H), 8,25 (d,  $J=6,3$  Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,67 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,45 (dd,  $J=7,5$ , 1,2 Гц, 1H), 7,34 (dd,  $J=7,5$ , 1,8 Гц, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,79 (s, 2H).

50 Пример 172:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,64 (s, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,43 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,89 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,48 (m, 2H), 4,74 (d,  $J=6,0$  Гц, 2H).

Пример 173:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,86 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32-8,28 (m, 2H), 7,97 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,35-7,24 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,46 (m, 1H), 3,65 (m,

4H).

Пример 174:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,37 (s, 1H), 8,16 (t,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,32-7,20 (m, 3H), 7,17-7,07 (m, 1H), 6,92 (t,  $J=6$  Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 2,50 (s, 3H).

Пример 175:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,16 (t,  $J=9$  Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,49 (d,  $J=9$  Гц, 1H), 7,46-7,36 (m, 1H), 7,18-7,08 (m, 1H), 7,00 (d,  $J=9$  Гц, 1H), 6,62-6,50 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

Пример 176:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (t,  $J=9$  Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,32-7,20 (m, 1H), 7,20-7,05 (m, 3H), 6,80 (t, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Пример 177:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,20 (t, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50-7,05 (m, 8H), 6,80 (s, 1H), 5,05-4,90 (m, 2H), 3,80 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,50 (s, 3H).

Пример 181:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,41 (s, 1H), 8,28-8,23 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,69-7,60 (d, 1H), 7,62-7,50 (m, 3H), 7,50-7,47 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,80 (s, 2H).

Пример 184:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,96-8,90 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,70-7,61 (dd, 1H), 7,24-7,20 (dd, 1H), 6,92-6,84 (t, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,96-4,89 (d, 2H).

Пример 186:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,96-8,90 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27-8,24 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78-7,76 (d, 1H), 7,73-7,70 (d, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,13-7,08 (dd, 1H), 5,51 (s, 2H).

Пример 195:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,40 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75-7,50 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,20 (m, 1H).

Пример 196:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,73 (d, 1H), 8,58 (q, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,54 (q, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,22-4,08 (m, 2H), 4,03-3,93 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 2,50-2,39 (m, 1H), 2,32-2,21 (m, 1H).

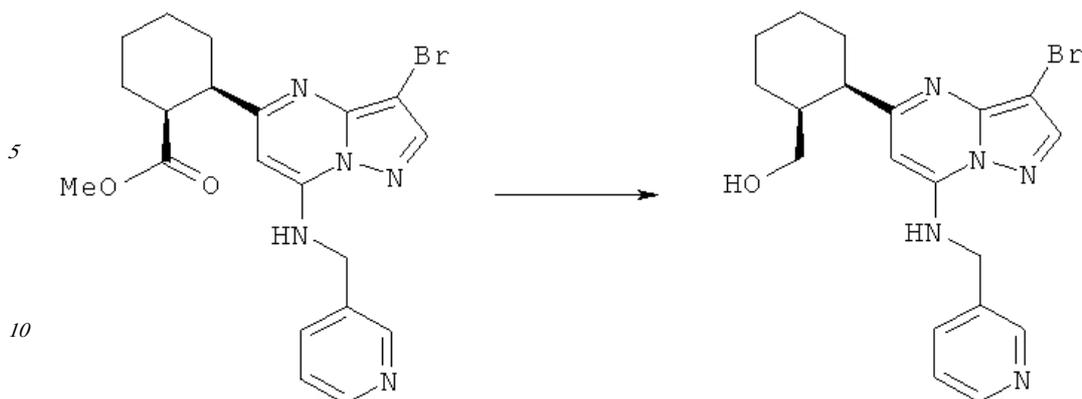
Пример 197:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,73 (d, 1H), 8,58 (q, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,54 (q, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,22-4,08 (m, 2H), 4,03-3,93 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 2,50-2,39 (m, 1H), 2,32-2,21 (m, 1H).

Пример 199:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,29 (s, 1H), 8,15 (brs, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,05-6,95 (appt t, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,62 (d, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,9-1,2 (m, 8H), 0,65 (d, 3H).

Пример 200:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,71 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,01-2,58 (m, 1H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 2H), 0,80-0,76 (d, 3H).

Пример 203:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,00-2,90 (dd, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,48 (br s, 1H), 2,39 (s, 3h), 2,25 m, 1H), 1,95-1,70 (m, 3H).

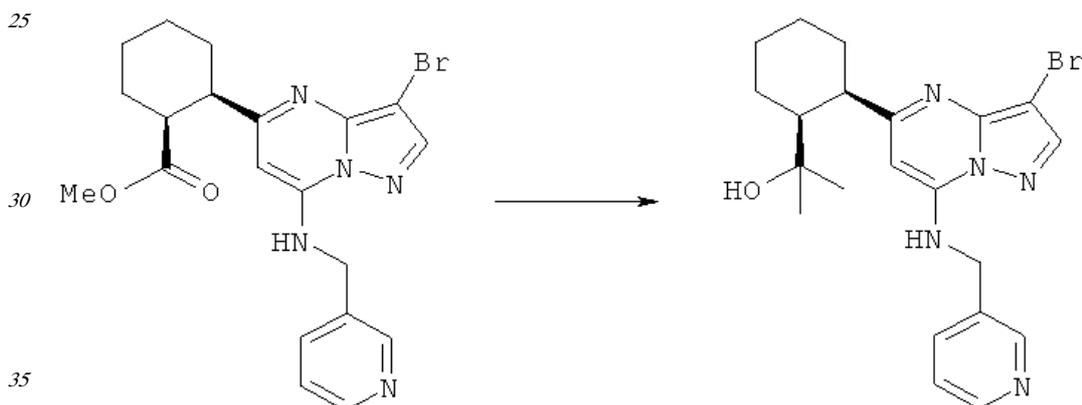
ПРИМЕР 211:



15 К раствору соединения, полученного в примере 156, (100 мг, 0,23 ммоль) в сухом ТГФ (4 мл), при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> прибавляют LiAlH<sub>4</sub> (1,0 М в ТГФ, 0,110 мл, 0,110 ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, нагревают до 25°C, затем прибавляют дополнительное количество LiAlH<sub>4</sub> (1,0 М в ТГФ, 0,400 мл), смесь перемешивают в течение 20 мин и затем реакцию останавливают с помощью

20 MeOH (2,0 мл). Растворитель выпаривают и неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 10:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH в качестве элюента. Получают белое твердое вещество (46 мг, 49%). ЖХМС:М<sup>+</sup>=416. Т.пл.=71-72°C.

ПРИМЕР 212:

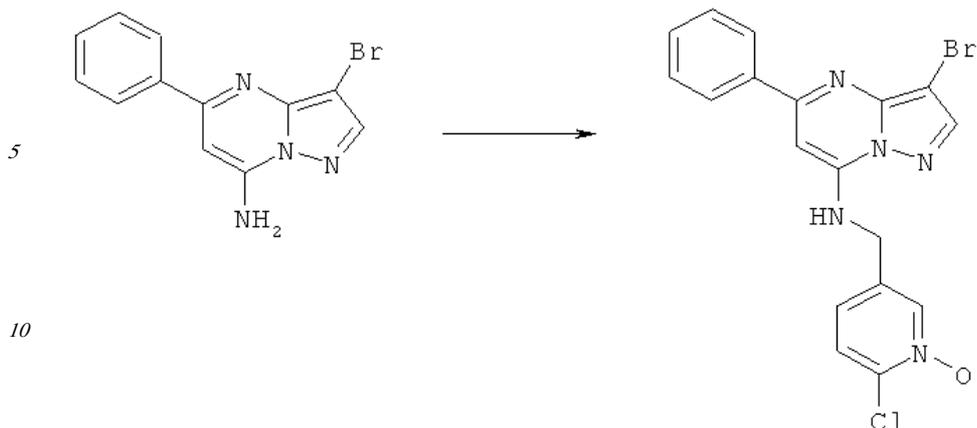


40 К раствору соединения, полученного в примере 156, (70 мг, 0,16 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл), в атмосфере N<sub>2</sub> прибавляют MeMgBr (3,0 М в Et<sub>2</sub>O, 1,10 мл, 3,20 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 45 мин и затем реакцию останавливают насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (5,0 мл). Смесь выливают в насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) и экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20 мл). Экстракты сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Растворитель выпаривают и неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с

45 использованием 20:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH в качестве элюента. Получают белое твердое вещество (25 мг, 36%). ЖХМС:М<sup>+</sup>=444. Т.пл.=76-80°C.

ПРИМЕР 213:

50



15

Безводный ДМФ (40 мл) прибавляют в атмосфере  $N_2$  к соединению, полученному в примере получения 174, (2,50 г, 8,65 ммоль) и 60% NaN в минеральном масле (346 мг, 8,65 ммоль). Смесь перемешивают при  $25^\circ C$  в течение 1 ч, затем медленно прибавляют 2-хлор-5-хлорметилпиридин-N-оксид (1,54 г, 8,65 ммоль) в безводном ДМФ (20 мл). Смесь перемешивают при  $25^\circ C$  в течение 18 ч, растворитель

20

выпаривают и неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 30:1  $CH_2Cl_2$ :MeOH в качестве элюента. Полученное таким образом твердое вещество растирают с 50 мл 1:1 EtOAc:гексан. Получают бледно-желтое

25

твердое вещество (1,25 г, 34%). ЖХМС:MH<sup>+</sup>=432. Т.пл.=224-226°C.

ПРИМЕРЫ 214-217:

25

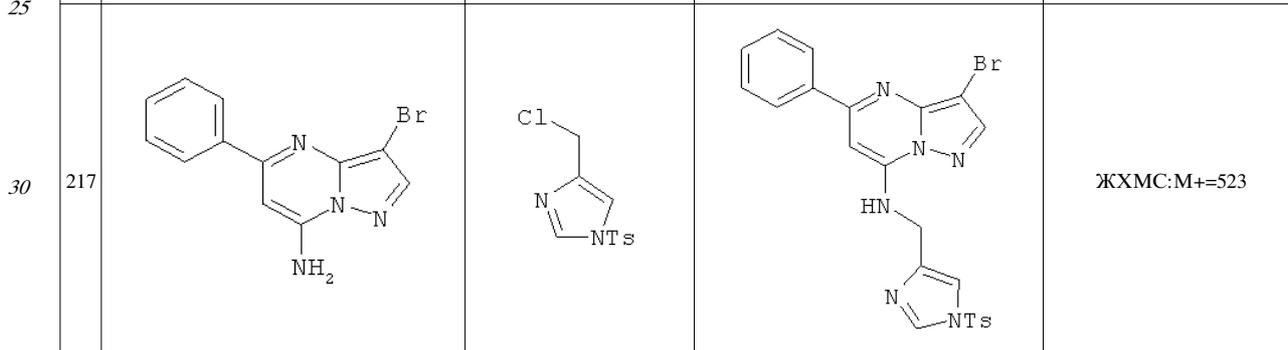
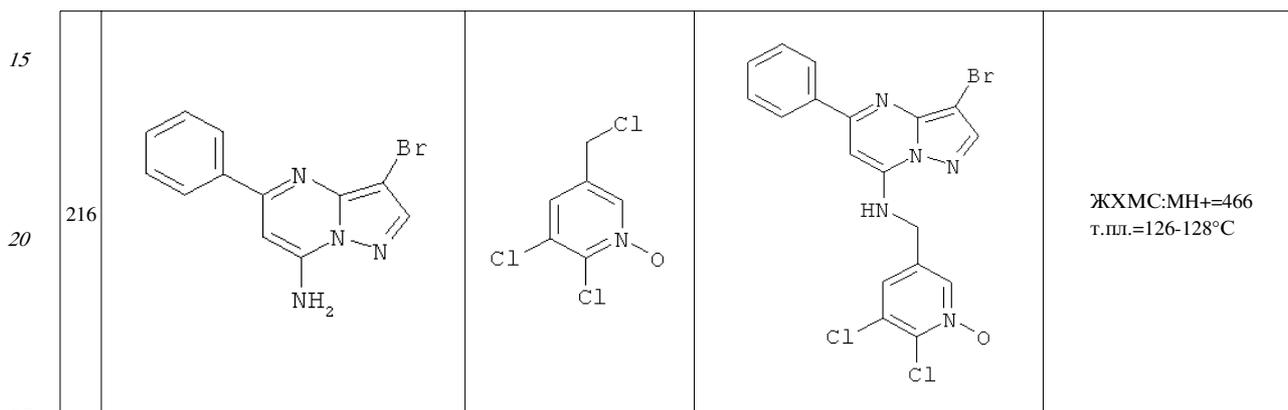
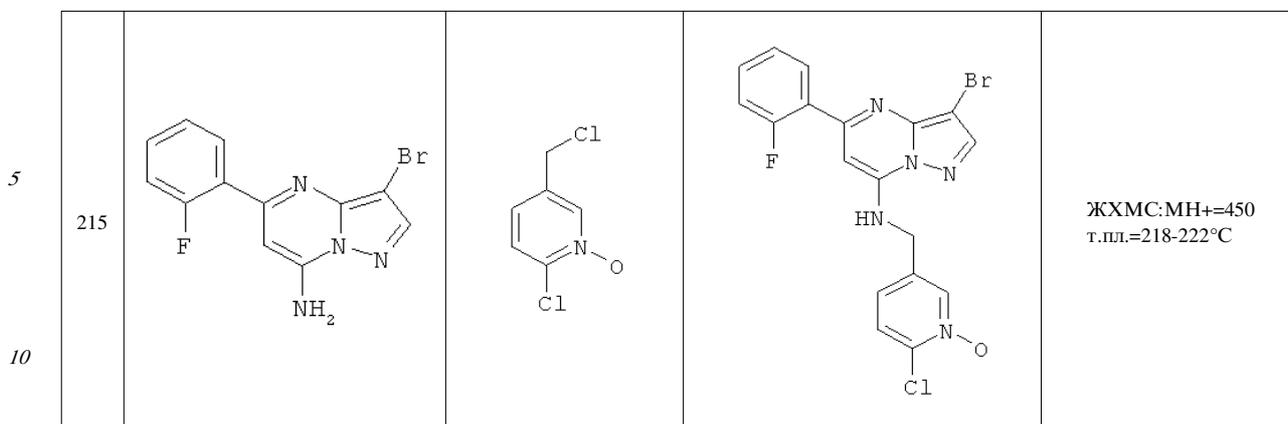
С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 213, комбинируя соединения, приведенные в столбце 2 таблицы 19, с соединениями, приведенными в столбце 3 таблицы 19, получают соединения, приведенные в столбце 3 таблицы 19.

30

ТАБЛИЦА 19

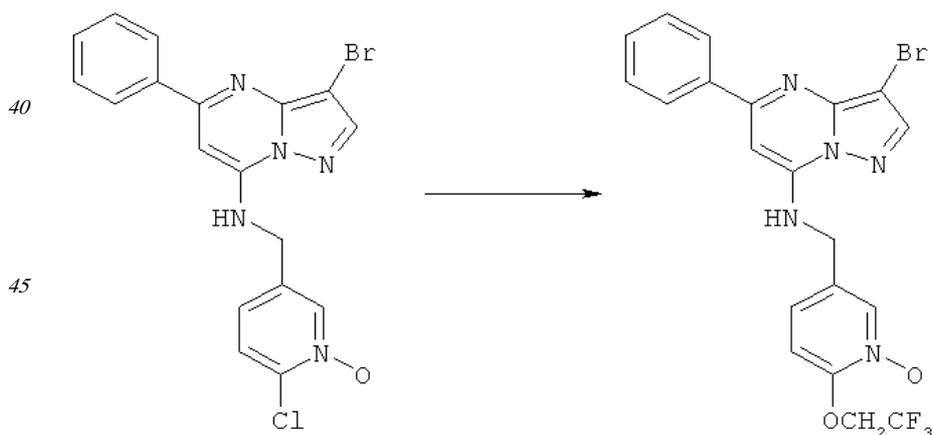
При- мер	Столбец 2	Столбец 3	Столбец 4	Соединение
35 40 45				<p>ЖХМС:MH<sup>+</sup>=380 т.пл. °C</p>

50



35

## ПРИМЕР 218:



50

$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (3,0 мл) прибавляют в атмосфере  $\text{N}_2$  к 60% NaH в минеральном масле (40 мг, 1,0 ммоль), смесь перемешивают в течение 20 мин, затем прибавляют продукт, полученный в примере 213, (50 мг, 0,12 ммоль). Смесь кипятят с обратным

холодильником в течение 20 ч, растворитель выпаривают и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 20:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH в качестве элюента и получают бледно-желтое твердое вещество (35 мг, 61%). ЖХМС:М2Н<sup>+</sup>=496. Т.пл.=208-210°C.

5

### ПРИМЕРЫ 219-225:

С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 218, комбинируя соединения, приведенные в столбце 1 таблицы 20, с соответствующим спиртом, получают соединения, приведенные в столбце 2 таблицы 20.

10

15

20

25

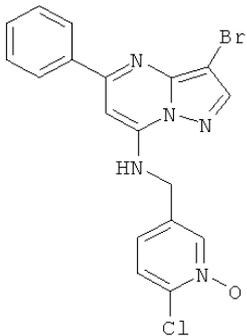
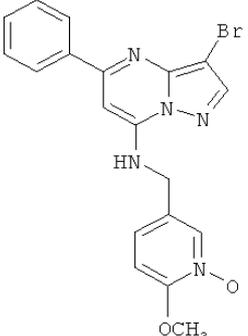
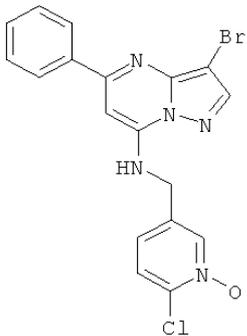
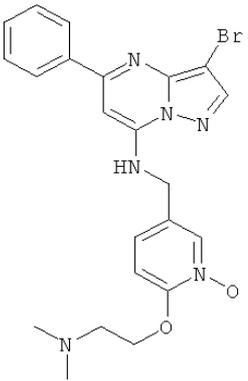
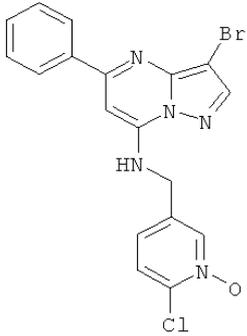
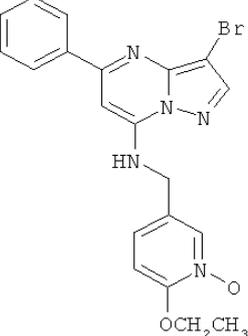
30

35

40

45

50

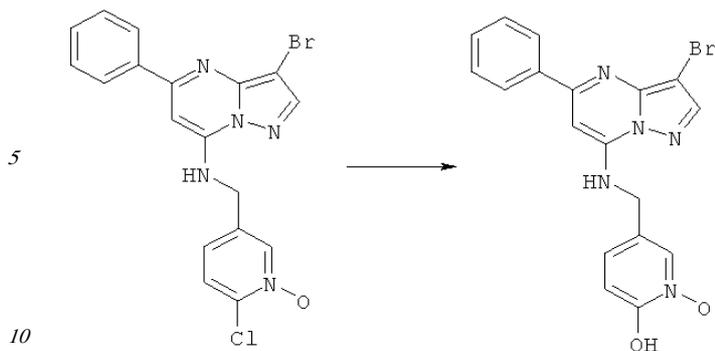
			ТАБЛИЦА 20
При- мер	Столбец 1	Столбец 2	Данные
219			ЖХМС:М+=426 т.пл.=126-128°C
220			ЖХМС:М+=483 т.пл.=89-91°C
221			ЖХМС:М2Н+=442 т.пл.=112-114°C

50

5	222			ЖХМС:МН+=462 т.пл.=121-123°C
10				
15	223			ЖХМС:МН+=444 т.пл.=112-114°C
20				
25	224			ЖХМС:М+=376 т.пл. °С
30				
35	225			ЖХМС:МН+= т.пл. °С
40				
45				

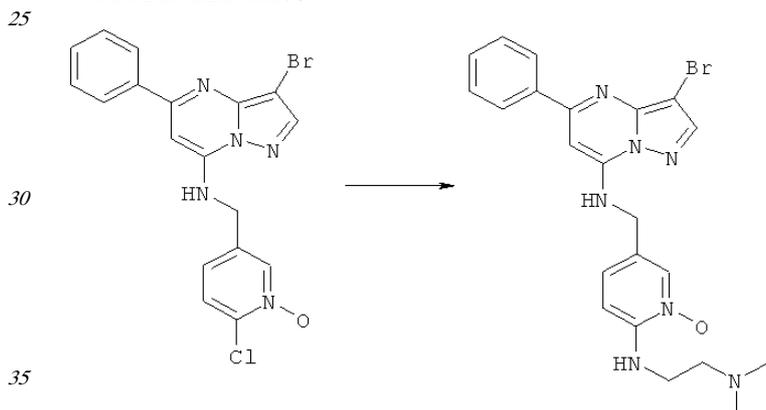
ПРИМЕР 226:

50



Смесь продукта, полученного в примере 213, (100 мг, 0,23 ммоль) и КОН (95 мг, 1,70 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (3 мл) и H<sub>2</sub>O (1,5 мл) кипятят с обратным холодильником в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 20 ч, реакцию останавливают уксусной кислотой (0,30 мл) и растворитель выпаривают. Остаток суспендируют в H<sub>2</sub>O (15 мл), фильтруют и твердое вещество промывают с помощью H<sub>2</sub>O (15 мл) и Et<sub>2</sub>O (10 мл). Затем его смешивают с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) и Et<sub>2</sub>O (2 мл) и фильтруют. К фильтрату прибавляют Et<sub>2</sub>O (5 мл) и смесь выдерживают в течение ночи. Твердое вещество удаляют фильтрованием, промывают с помощью Et<sub>2</sub>O и затем растворяют в MeOH (5 мл). Раствор фильтруют и растворитель из фильтрата выпаривают. Получают почти белое твердое вещество (5 мг, 5%). ЖХМС:М<sup>+</sup>=412. Т.пл.=206-208°C.

ПРИМЕР 227:



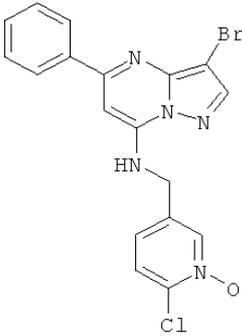
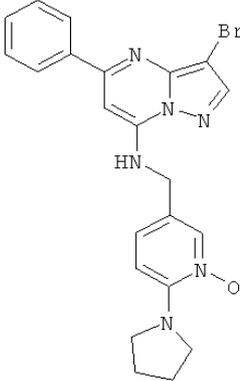
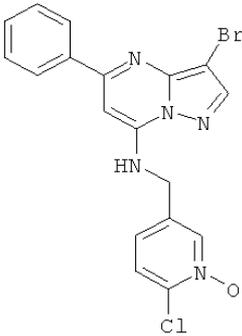
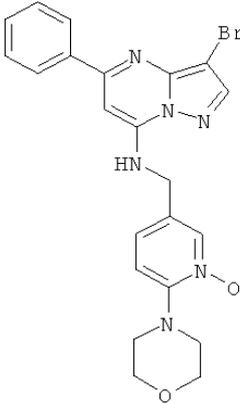
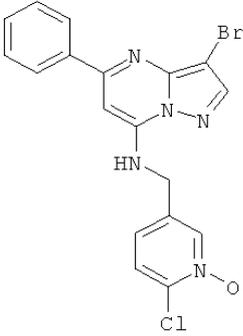
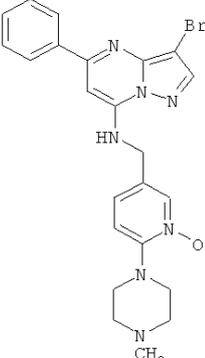
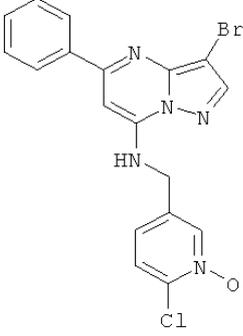
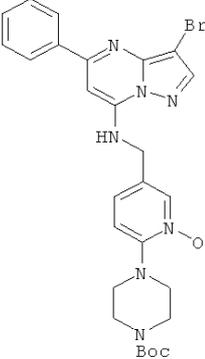
Смесь продукта, полученного в примере 213, (129 мг, 0,30 ммоль), N,N-диметилендиамина (0,165 мл, 1,50 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,10 мл) в безводном N-метилпирролидоне (1,0 мл) перемешивают при 100°C в течение 24 ч. Растворитель выпаривают и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 20:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:7 н. NH<sub>3</sub> в MeOH в качестве элюента и получают бледно-желтое твердое вещество (110 мг, 76%). ЖХМС:М<sup>+</sup>=482. Т.пл.=76-78°C.

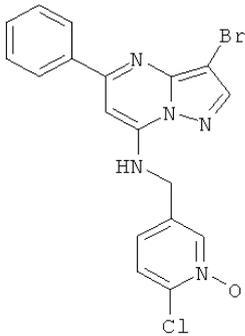
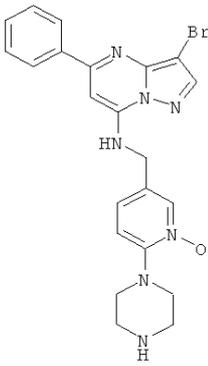
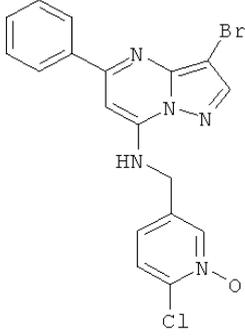
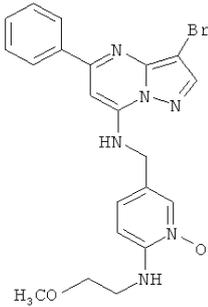
ПРИМЕРЫ 228-233:

С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 227, комбинируя соединения, приведенные в столбце 1 таблицы 21, с соответствующим амином, получают соединения, приведенные в столбце 2 таблицы 21.

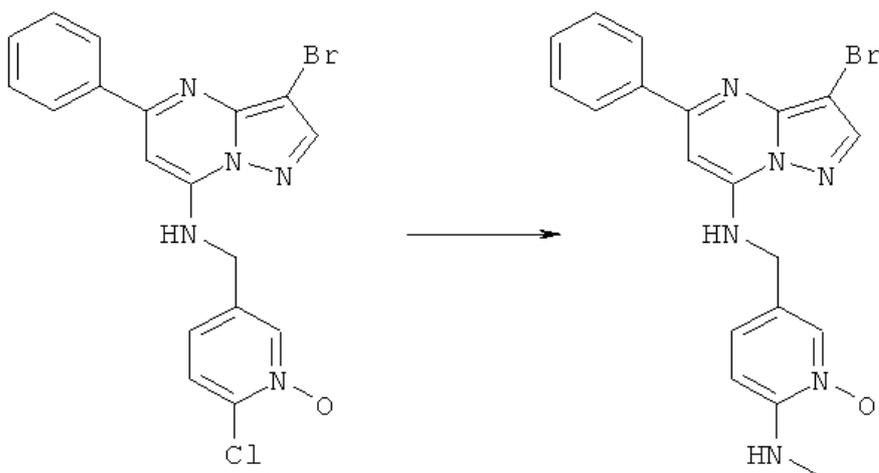
50

ТАБЛИЦА 21			
Пример	Столбец 1	Столбец 2	Данные

<p>5</p> <p>228</p> <p>10</p>			<p>ЖХМС: M<sub>2</sub>H<sup>+</sup>=467 т.пл. 126-128°C</p>
<p>15</p> <p>229</p> <p>20</p> <p>25</p>			<p>ЖХМС: M<sup>+</sup>=481 т.пл.=128-130°C</p>
<p>30</p> <p>230</p> <p>35</p>			<p>ЖХМС: M<sup>+</sup>=494 т.пл.=108-110°C</p>
<p>40</p> <p>231</p> <p>45</p> <p>50</p>			<p>ЖХМС: M<sub>2</sub>H<sup>+</sup>=482 т.пл.=129-133°C</p>

5 232 10			ЖХМС:М2Н+=482 т.пл.=124-126°С
15 233 20			ЖХМС:М2Н+=471 т.пл.=88-90°С

## ПРИМЕР 234:

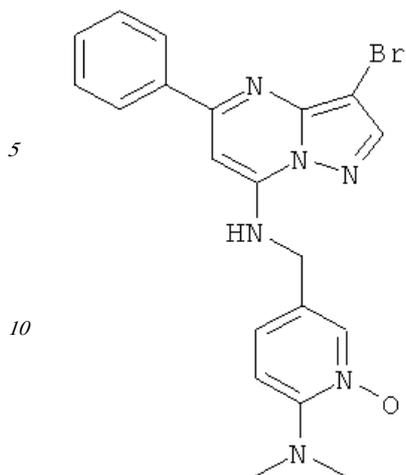


40 Смесь продукта, полученного в примере 213, (80 мг, 0,19 ммоль) и 2,0 М метиламина в ТГФ перемешивают в закрытом сосуде высокого давления при 50°С в течение 72 ч. Растворитель выпаривают и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 10:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH в качестве элюента и получают

45 бледно-желтое твердое вещество (40 мг, 51%). ЖХМС:М2Н<sup>+</sup>=427. Т.пл.=217-219°С.

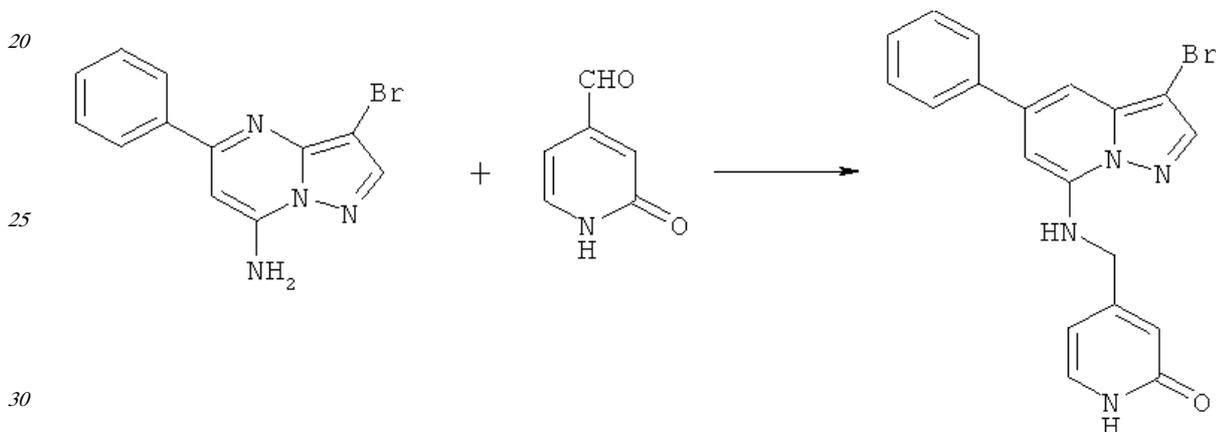
## ПРИМЕР 235:

50



С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 234, получают указанное выше соединение. ЖХМС:М2Н<sup>+</sup>=441. Т.пл.=98-101°С.

**ПРИМЕР 236:**



Соединение, полученное в примере получения 174, (140 мг, 0,48 ммоль) и альдегид (71 мг, 0,58 ммоль) перемешивают в безводном ТГФ (4 мл) при 50°С в атмосфере N<sub>2</sub>. Прибавляют Ti(OiPr)<sub>4</sub> (0,574 мл, 1,92 ммоль), смесь перемешивают при 50°С 3 ч и охлаждают до 25°С. Прибавляют NaBH<sub>3</sub>CN (181 мг, 2,88 ммоль), смесь перемешивают в течение еще 2 ч, затем выливают в 10% водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 мл) и экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×50 мл). Объединенные экстракты сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 15:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH в качестве элюента и получают бледно-желтое твердое вещество (40 мг, 21%). ЖХМС:МН<sup>+</sup>=398. Т.пл.>230°С.

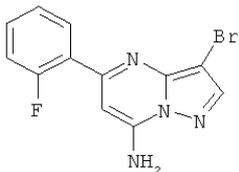
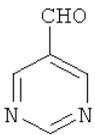
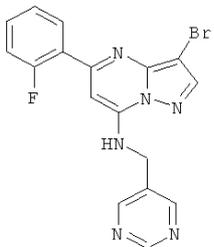
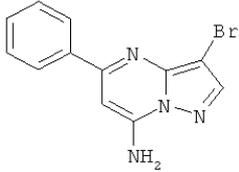
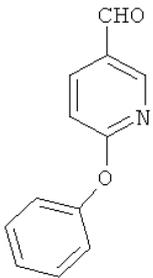
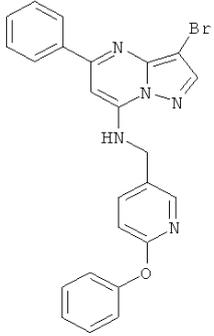
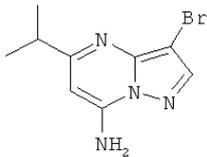
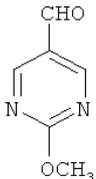
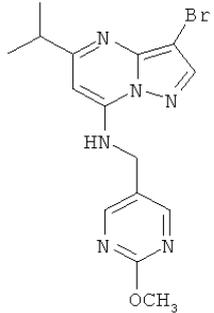
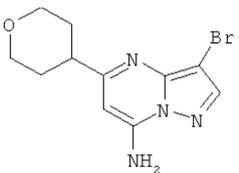
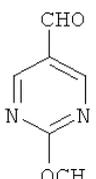
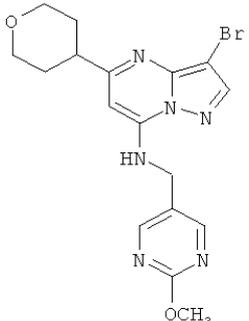
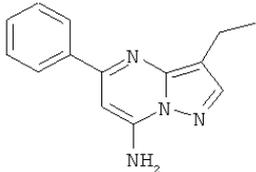
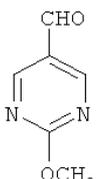
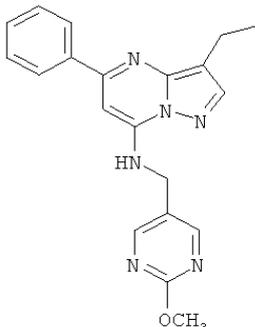
**ПРИМЕРЫ 237-256:**

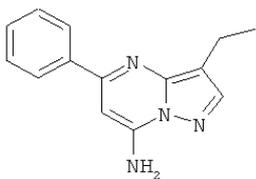
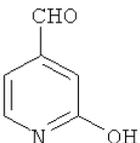
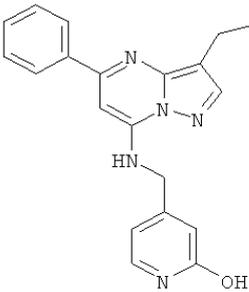
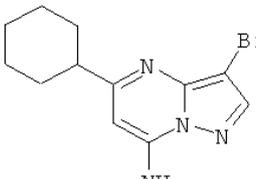
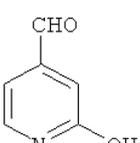
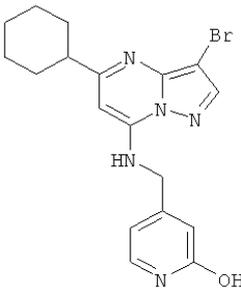
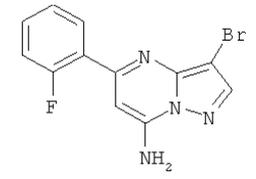
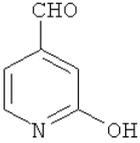
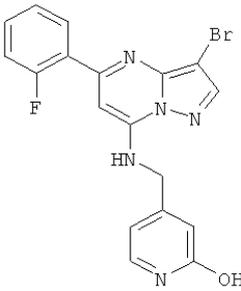
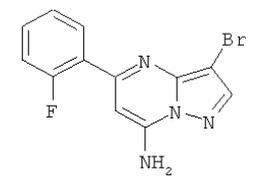
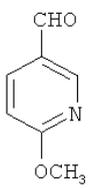
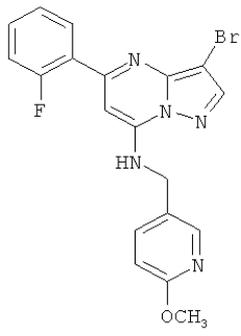
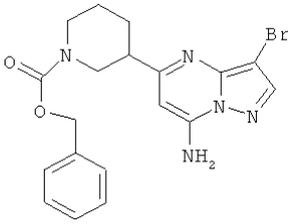
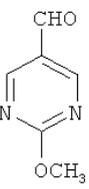
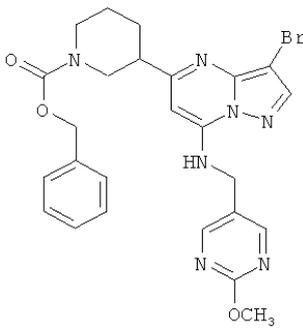
С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 236, комбинируя соединения, приведенные в столбцах 2 и 3 таблицы 22, получают соединения, приведенные в столбце 4 таблицы 22.

ТАБЛИЦА 22				
При-мер	Столбец 2	Столбец 3	Столбец 4	Данные
50				

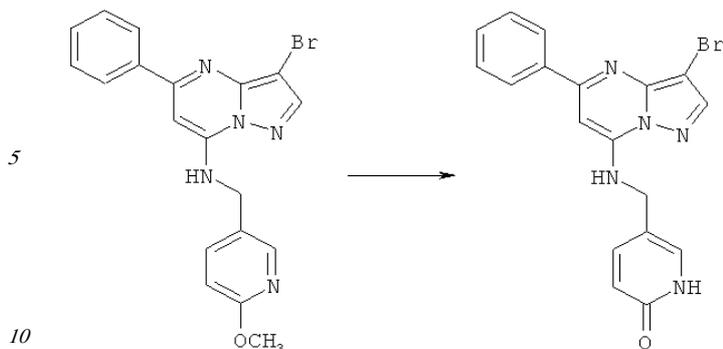
5	237				ЖХМС: M+=381 т.пл. >200°C
10					
15	238				ЖХМС: M+=387 т.пл. °C
20					
25	239				ЖХМС: MH+=413 т.пл. =157-159°C
30					
35	240				ЖХМС: M2H+=419 т.пл. =77-79°C
40					
45	241				ЖХМС: M2H+=385 т.пл. =214-216°C
50					

5 242 10				ЖХМС:МН+= т.пл. °С
15 243 20				ЖХМС:М+=416 т.пл.=80-82°С
25 244 30				
35 245 40				
45 246 50				ЖХМС:М+=452 т.пл.=54-56°С

5	247				ЖХМС:МН+=401 т.пл.>200°С
10	248				ЖХМС:М2Н+=474 т.пл.>200,0°С с разложением
25	249				ЖХМС:МН+=377 т.пл.=65-67°С
35	250				ЖХМС:М2Н+=421 т.пл.=87-93°С
45	251				ЖХМС:МН+=361 т.пл.>225°С
50					

5	252				ЖХМС:MH+=346 т.пл.=270-271°C
10	253				ЖХМС:MH+=402 т.пл.=250-255°C
20	254				ЖХМС:MH+=416 т.пл.=210-215°C
25	255				ЖХМС:MH+=428 т.пл.=145°C
30	256				ЖХМС:MH+= т.пл. °C

50 ПРИМЕР 257:



Смесь соединения, полученного в примере 242, (100 мг, 0,24 ммоль), концентрированного водного раствора HCl (1,0 мл) и уксусной кислоты (2,0 мл) перемешивают при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 2 ч, затем выливают в Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 г) и экстрагируют с помощью 1:1 ацетон:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×30 мл). Объединенные экстракты фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 10:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH в качестве элюента и получают бледно-желтое твердое вещество (36 мг, 37%). ЖХМС:М<sub>2</sub>H<sup>+</sup>=398.

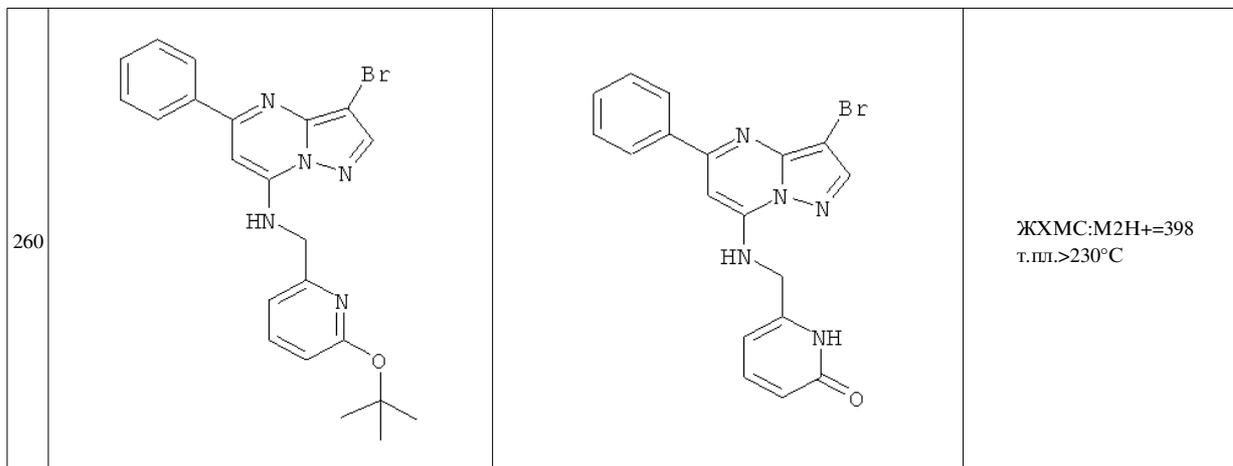
20 ПРИМЕРЫ 258-260:

С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 257, используя в качестве исходных соединения, приведенные в столбце 1 таблицы 23, получают соединения, приведенные в столбце 2 таблицы 23.

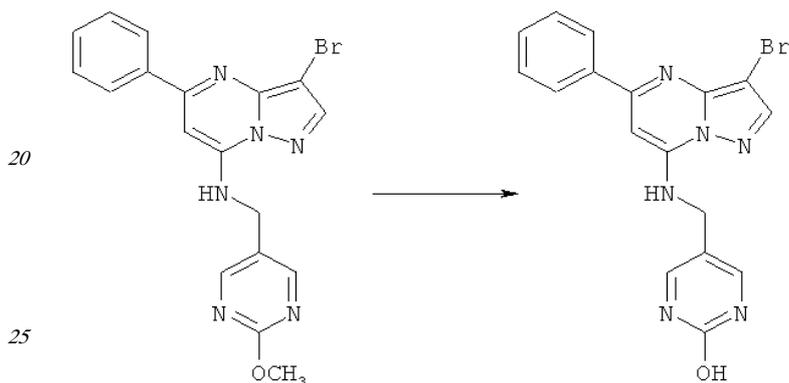
25

ТАБЛИЦА 23

При-мер	Столбец 1	Столбец 2	Данные
30 258			ЖХМС:М <sub>+</sub> =402 т.пл.=229-231°C
40 45 50 259			ЖХМС:М <sub>Н</sub> <sup>+</sup> =416 т.пл.=215-218°C

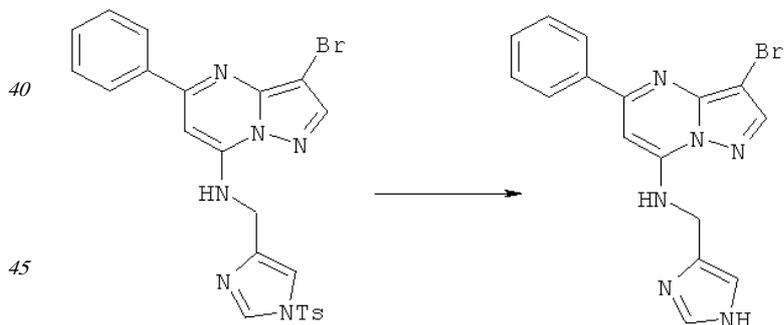


15 ПРИМЕР 261:



30 При перемешивании к раствору соединения, полученного в примере 239, (41 мг, 0,10 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  прибавляют 1,0 М  $\text{BBr}_3$  (0,30 мл, 0,30 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $-78^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивают при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 5 мин, затем при  $24^\circ\text{C}$  в течение 3 ч, затем прибавляют  $\text{MeOH}$  (2,0 мл) и смесь перемешивают в течение 10 мин. Растворитель выпаривают и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 5:1:0,1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{MeOH}$ :концентрированный  $\text{NH}_4\text{OH}$  в качестве элюента и получают белое твердое вещество (39 мг, 99%). ЖХМС:М<sup>+</sup>=397. Т.пл.>230°С.

35 ПРИМЕР 262:



50 Смесь продукта, полученного в примере 217, (40 мг, 0,077 ммоль) и 5,0 М водного раствора  $\text{NaOH}$  (0,8 мл) в  $\text{MeOH}$  (3,0 мл) кипятят с обратным холодильником в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 1 ч. Прибавляют  $\text{NaHCO}_3$  (700 мг), растворитель выпаривают и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 10:1:0,1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{MeOH}$ :концентрированный  $\text{NH}_4\text{OH}$  в качестве элюента и получают белое твердое вещество (10 мг, 35%). ЖХМС:М2Н<sup>+</sup>=371. Т.пл.=237-239°С.

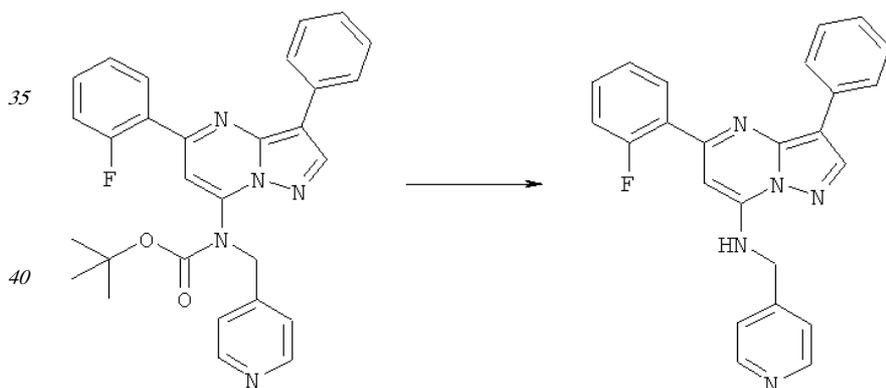
## ПРИМЕРЫ 263-264:

С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 262, используя в качестве исходных соединения, приведенные в столбце 1 таблицы 24, получают соединения, приведенные в столбце 2 таблицы 24.

5

ТАБЛИЦА 24			
При-мер	Столбец 1	Столбец 2	Данные
10 263			ЖХМС: M2H+=370 т.пл.=166-168°C
15		SCH 709702	
20 264			ЖХМС: M2H+=371 т.пл.=180-182°C
25		SCH 711852	
30			

## ПРИМЕР 265:

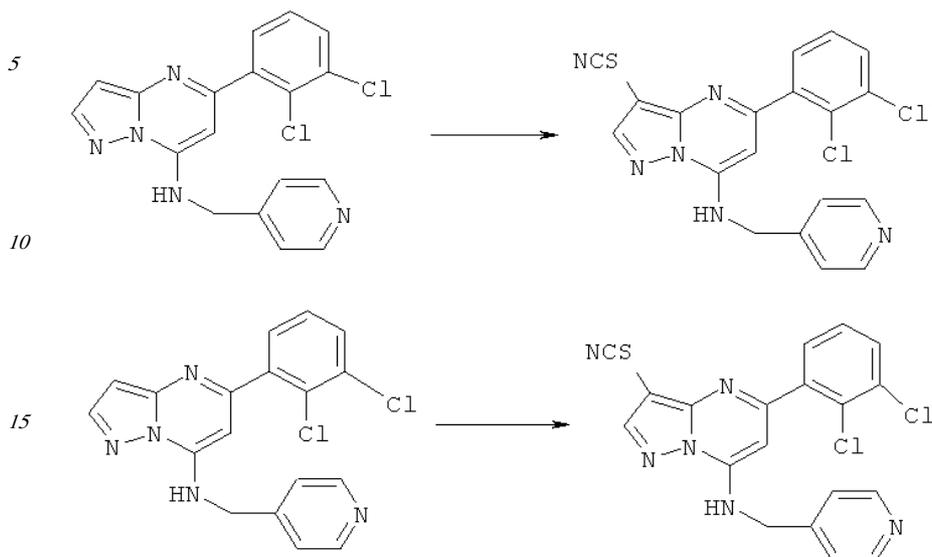


45 ТФА (0,5 мл) прибавляют к раствору соединения, полученного в примере получения 197, (0,08 г, 0,16 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 мл) при 0°C и полученный раствор перемешивают 2,5 ч и хранят при 4°C в течение ночи и в это время прибавляют

50 дополнительное количество ТФА (0,5 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 4 ч и концентрируют в вакууме. Остаток нейтрализуют с помощью 1 н. NaOH и экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические слои сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 2,5% (10% NH<sub>4</sub>OH в MeOH) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> раствора в качестве элюента (0,009 г, выход 15%).

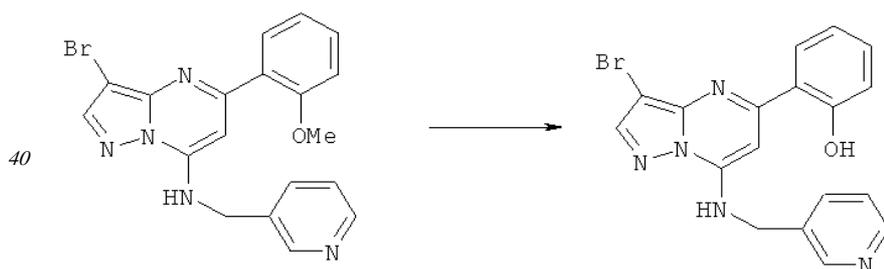
ЖХМС:МН<sup>+</sup>=396; т.пл.=53-54°С.

## ПРИМЕР 266:



20 Раствор соединения, полученного в примере получения 182, (26 мг, 0,070 ммоль) и  
 тиоцианат калия (13 мг, 0,14 ммоль) в MeOH (1 мл) охлаждают в бане с холодной  
 водой. К нему по каплям прибавляют раствор брома (22 мг, 0,14 ммоль) в  
 MeOH (0,7 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч при  
 25 комнатной температуре и летучие вещества удаляют при пониженном давлении.  
 Полученный остаток суспендируют в небольшом количестве CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Бромид калия  
 отфильтровывают и значение pH фильтрата доводят примерно до 7 путем  
 прибавления водного раствора аммиака. Его концентрируют при пониженном  
 давлении и оставшееся масло очищают с помощью препаративной тонкослойной  
 30 хроматографии с использованием 15% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве элюента (26 мг,  
 выход 87%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75 (d, J=4,2 Гц, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H),  
 7,46-7,39 (m, 3H), 7,22 (t, J=6,3 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,84 (d, J=6,3 Гц, 2H); ЖХМС:МН<sup>+</sup>  
 =427.

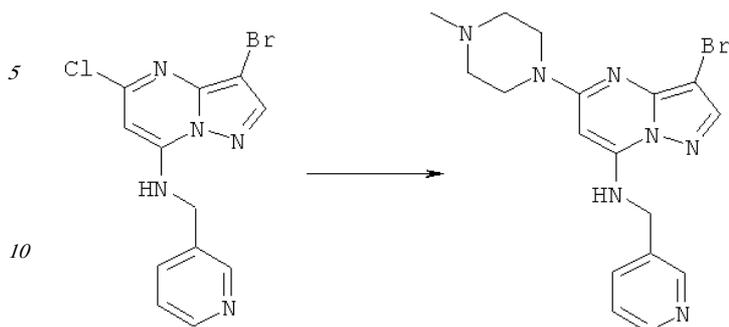
## 35 ПРИМЕР 267:



45 Трибромид бора (1 М в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0,60 мл, 0,60 ммоль) при перемешивании по  
 каплям прибавляют к охлаждаемому льдом раствору соединения, полученного в  
 примере 24, (50 мг, 0,12 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 мл) в атмосфере аргона. Полученную  
 реакционную смесь перемешивают при 0°С в течение 30 мин, дают нагреться до  
 комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Реакцию останавливают  
 50 путем прибавления небольшого количества воды и экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.  
 Органический слой сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме (45 мг,  
 выход 94%). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,88 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,24  
 (t, J=6,9 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,40 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,00-6,96 (m,

2H), 6,86 (s, 1H), 5,28 (s, 2H); ЖХМС:МН<sup>+</sup>=396.

ПРИМЕР 268:



15 Раствор соединения, полученного в примере получения 184, (0,05 г, 0,15 ммоль), N-метилпиперазин (20 мкл, 1,2 экв.) и *i*Pr<sub>2</sub>Et (52 мкл, 2,0 экв.) в диоксане (1 мл) нагревают при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют с помощью H<sub>2</sub>O и насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>.  
 Полученную смесь экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, объединенные органические  
 20 слои сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ТСХ с использованием 5% (10% NH<sub>4</sub>OH в MeOH) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> раствора в качестве  
 элюента (0,028 г, выход 47%). МС:МН<sup>+</sup>=402. Т.пл.=210°C (с разложением).

ПРИМЕРЫ 269-275:

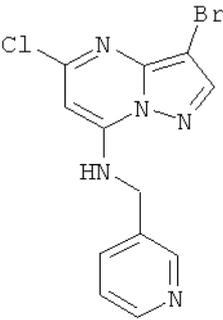
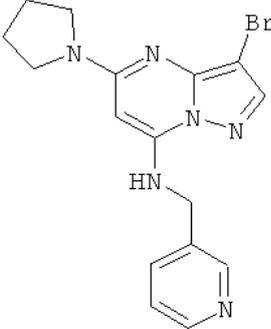
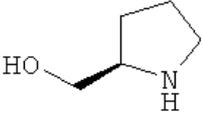
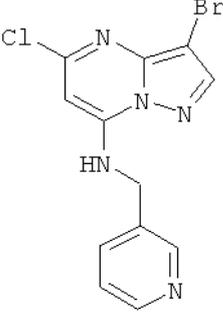
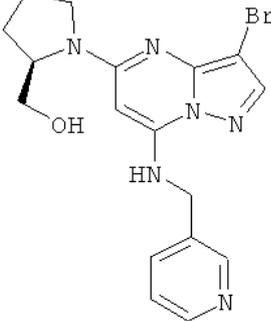
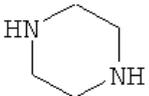
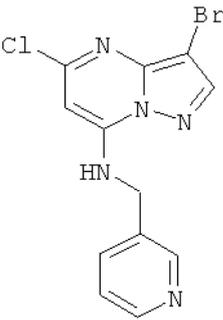
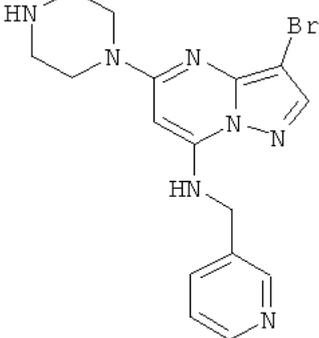
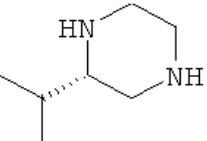
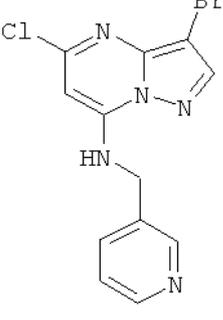
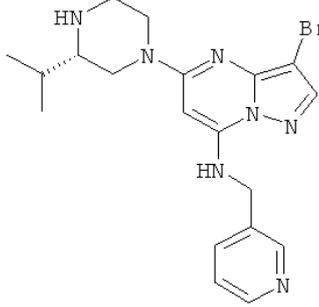
25 С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 268, только используя амин, приведенный в столбце 2 таблицы 25, и хлориды, приведенные в столбце 3 таблицы 25, получают соединения, приведенные в столбце 4 таблицы 25:

30

ТАБЛИЦА 25				
При- мер	Столбец 2	Столбец 3	Столбец 4	Соединение
35 269				МС:МН <sup>+</sup> =387 т.пл. 182-183°C
40				

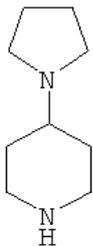
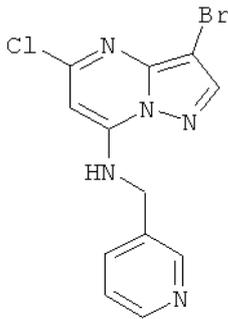
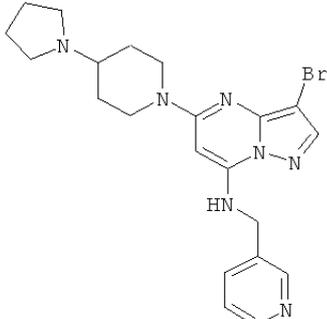
45

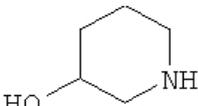
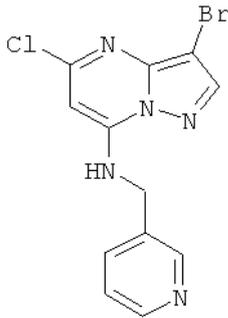
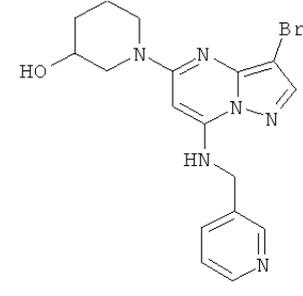
50

<p>5</p> <p>270</p>				<p>МС:MH+=373 т.пл. 190-191°C</p>
<p>10</p> <p>271</p>				<p>МС:MH+=403 т.пл. 227-230°C</p>
<p>15</p> <p>272</p>				<p>МС:MH+=388 т.пл. 198-201°C</p>
<p>20</p> <p>273</p>				<p>МС:MH+=430 т.пл. 100-103°C</p>

45

50

5				МС:МН+=456 т.пл. 175-178°C
10				

15				МС:МН+=403 т.пл. 218°C
20				

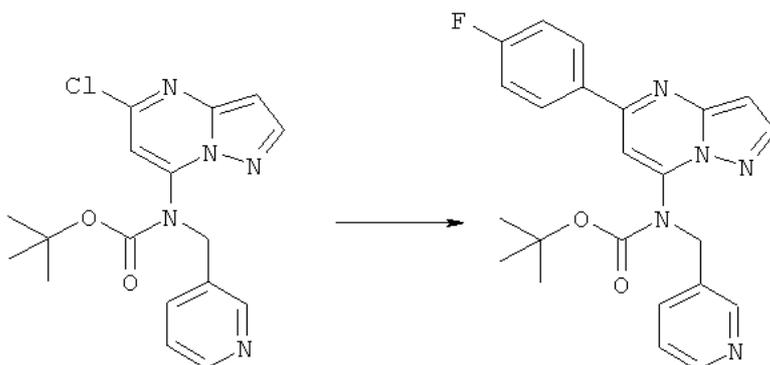
### ПРИМЕР 276:

#### Стадия А:

25

30

35



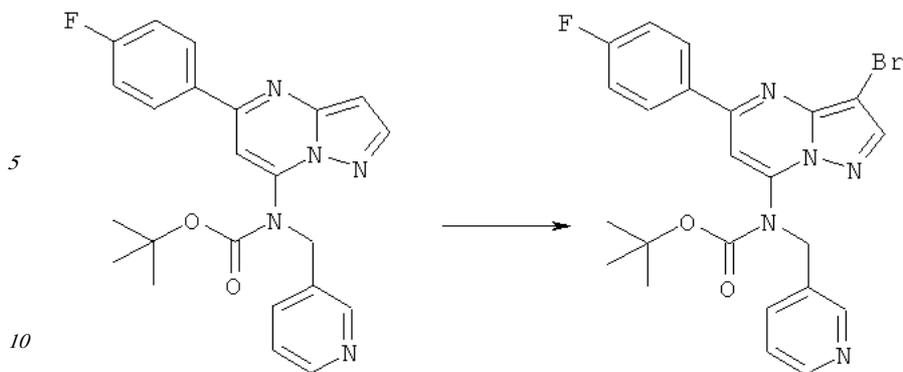
40

45

4-Фторфенилмагниийбромид (0,68 мл, 1,2 экв.) прибавляют к соединению, полученному в примере получения 193, (0,20 г, 0,55 ммоль) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$  (0,037 г, 10 мол.%) в ТГФ и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре 72 ч. Реакционную смесь разбавляют насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагируют с помощью  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием неразбавленного  $\text{EtOAc}$  в качестве элюента (0,15 г, выход 65%). МС:МН<sup>+</sup>=420.

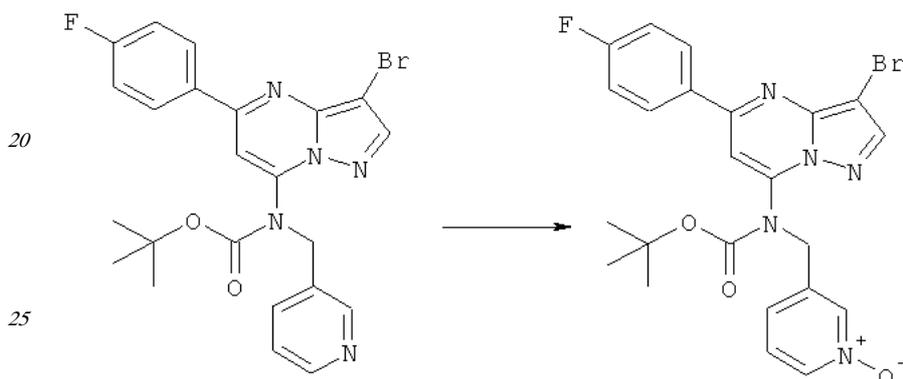
#### Стадия В:

50



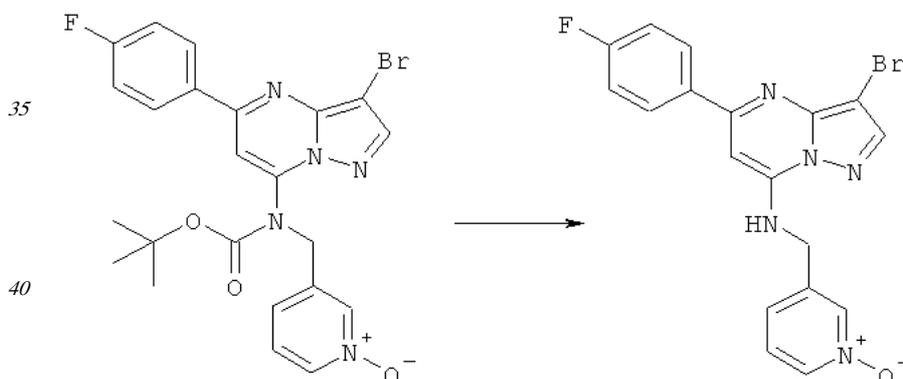
С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 127, только используя соединение, полученное в примере 276, стадия А, получают указанное выше соединение (0,17 г, выход 94%).

Стадия С:



С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 200, только используя соединение, полученное в примере 276, стадия В, получают указанное выше соединение (0,1 г, выход 100%).

Стадия D:

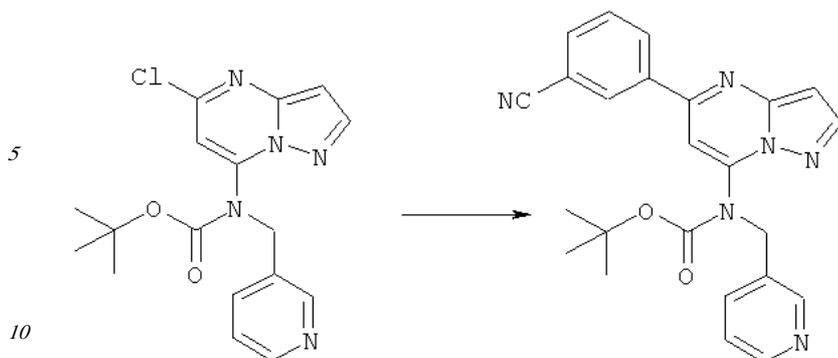


С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 265, только используя соединение, полученное в примере 276, стадия С, получают указанное выше соединение (0,049 г, выход 62%). МС:МН<sup>+</sup>=414; т.пл.=110-115°С.

ПРИМЕР 277:

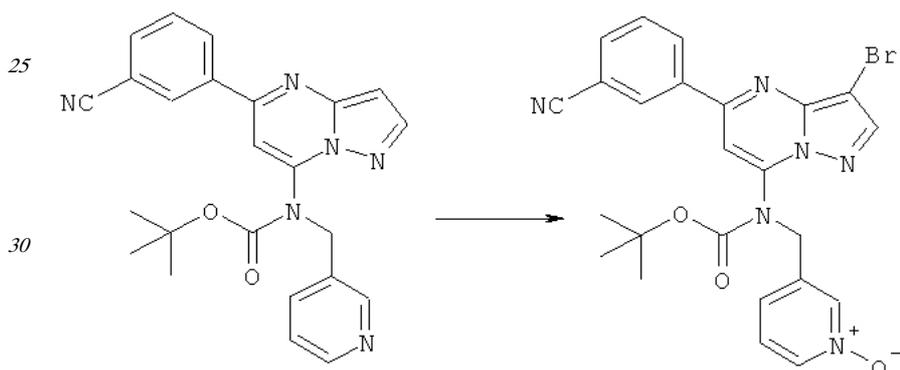
Стадия А:

50



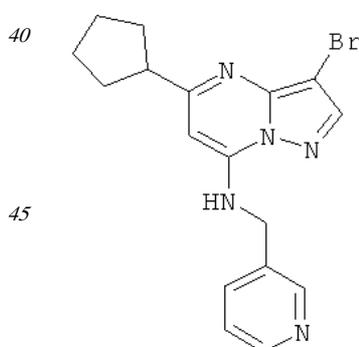
15 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,065 г, 10 мол.%) прибавляют к 3-цианфенилциноксиду (2,2 мл, 0,5 М раствор в ТГФ, 2 экв.) и соединению, полученному в примере получения 193, (0,2 г, 0,56 ммоль), в ДМФ (2,0 мл) и полученный раствор нагревают при 80°C в течение 144 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают с помощью H<sub>2</sub>O и рассола, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием неразбавленного EtOAc в качестве элюента (0,07 г, выход 29%). МС:МН<sup>+</sup>=427.

20 Стадии от В до D:



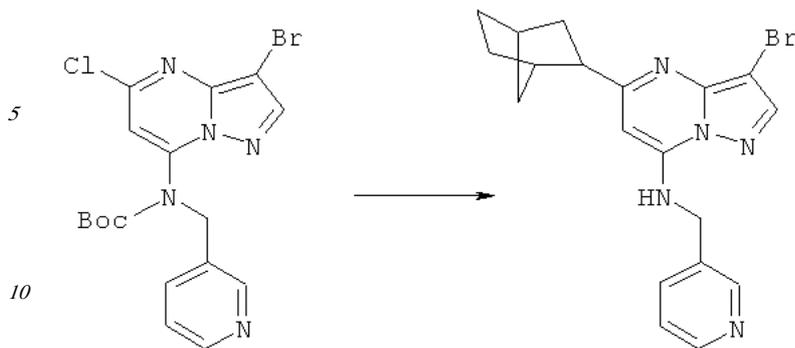
35 С помощью в основном таких же методик, что и приведенные в примере 276, стадии от В до D, получают указанное выше соединение (0,023 г, выход 53%). МС: МН<sup>+</sup>=421; т.пл.=230°C (с разложением).

ПРИМЕР 278:



50 С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 276, только используя соответствующий циклопропилмагнийбромид на стадии А, получают соединение. МС:МН<sup>+</sup>=372; т.пл.=96-98°C.

## ПРИМЕР 279:



Катализируемую палладием проводимую с использованием цинка реакцию кросс-сочетания проводят по методике, аналогичной описанной в публикации J. Org. Chem. (1999), 453. Раствор хлорпиразолопиримидина (200 мг, 0,458 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (53 мг, 0,046 ммоль) и экзо-2-норборнилцинкбромида (0,5 М в ТГФ, 0,95 мл, 0,47 ммоль) в ДМФ (2 мл) кипятят с обратным холодильником при 100°C (температура масляной бани) в течение ночи. Реакцию останавливают разбавленным вдвое насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 50% раствора EtOAc в гексанах в качестве элюента. Раствор полученного содержащего защитную группу N-Вос продукта (121 мг, выход 53%, ЖХМС:МН<sup>+</sup>=498) и ТФА (1 мл) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, нейтрализуют насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме (96 мг, выход 99%). ЖХМС:МН<sup>+</sup>=398; <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 8,71 (d, J=4,2 Гц, 1H), 8,04 (d, J=3,9 Гц, 1H), 7,80 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 5,98 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,74 (d, J=5,4 Гц, 2H), 3,40-1,00 (m, 11H).

## ПРИМЕРЫ 280-294:

С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 279, только используя хлориды, приведенные в столбце 2 таблицы 26, и цинкорганические реагенты, приведенные в столбце 3 таблицы 26, получают соединения, приведенные в столбце 4 таблицы 26:

40

45

50

ТАБЛИЦА 26				
При-мер	Столбец 2	Столбец 3	Столбец 4	Данные
280				ЖХМС:МН <sup>+</sup> =395

5	281				ЖХМС:MH+=400
10					
15	282				ЖХМС:MH+=412
20					
25	283				ЖХМС:MH+=452
30					
35	284				ЖХМС:MH+=422
40					
45	285				ЖХМС:MH+=408
50					

5	286				ЖХМС:MH+=404
10	287				ЖХМС:MH+=404
20	288				ЖХМС:MH+=408
30	289				ЖХМС:MH+=386
40	290				ЖХМС:MH+=464

50

5	291				ЖХМС:MH+=480
10					
15	292				ЖХМС:MH+=424
20					
25	293				ЖХМС:MH+=424
30					
35	294				ЖХМС:MH+=426
40					

Дополнительные данные для некоторых соединений приведены ниже.

45 ПРИМЕР 280:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,65 (s, 1H), 8,57 (d,  $J=4,2$  Гц, 1H), 8,50 (d,  $J=4,5$  Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,61 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,31-7,22 (m, 2H), 6,77 (m, 2H), 4,71 (d,  $J=5,4$  Гц, 2H), 2,68 (s, 3H).

50 ПРИМЕР 281:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,80 (s, 1H), 8,72 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85-7,40 (m, 3H), 7,02 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 6,90 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,79 (d,  $J=6,0$  Гц, 2H), 2,61 (s, 3H).

ПРИМЕР 282:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,67 (s, 1H), 8,61 (d,  $J=3,9$  Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72-7,31 (m, 3H), 7,22-7,00 (m, 2H), 6,81 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,68 (d,  $J=6,0$  Гц,

2H), 2,28 (s, 3H).

ПРИМЕР 283:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,68 (s, 1H), 8,63 (d,  $J=4,0$  Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,54-7,47 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 6,74 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,67 (d,  $J=6,0$  Гц, 2H), 4,21 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,13 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H).

ПРИМЕР 284:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97 (s, 1H), 7,65 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,33-7,15 (m, 5H), 6,73 (t,  $J=5,4$  Гц, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,61 (d,  $J=5,4$  Гц, 2H), 3,09 (sept,  $J=6,9$  Гц, 1H), 1,11 (d,  $J=6,9$  Гц, 6H).

ПРИМЕР 285:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56-8,55 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 6H), 6,59 (t,  $J=5,7$  Гц, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,47 (d,  $J=5,7$  Гц, 2H), 4,26 (q,  $J=7,2$  Гц, 1H), 1,68 (d,  $J=7,2$  Гц, 3H).

ПРИМЕР 286:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,67 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,63 (t,  $J=5,7$  Гц, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,62 (d,  $J=5,7$  Гц, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 1,22 (m, 3H).

ПРИМЕР 287:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,66 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,62 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,62 (d,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 1,22 (m, 3H).

ПРИМЕР 288:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,64 (s, 1H), 8,60 (d,  $J=3,6$  Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,80 (t,  $J=6,3$  Гц, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,64 (d,  $J=6,3$  Гц, 2H), 2,08 (s, 6H).

ПРИМЕР 289:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,72 (s, 1H), 8,62 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,99-7,97 (m, 2H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 2H), 6,67 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,71 (d,  $J=6,0$  Гц, 2H).

ПРИМЕР 290:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,73 (s, 1H), 8,62 (d,  $J=4,5$  Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,41 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7,34 (dd,  $J=8,1, 5,1$  Гц, 1H), 7,05 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,79 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,74 (d,  $J=6,0$  Гц, 2H).

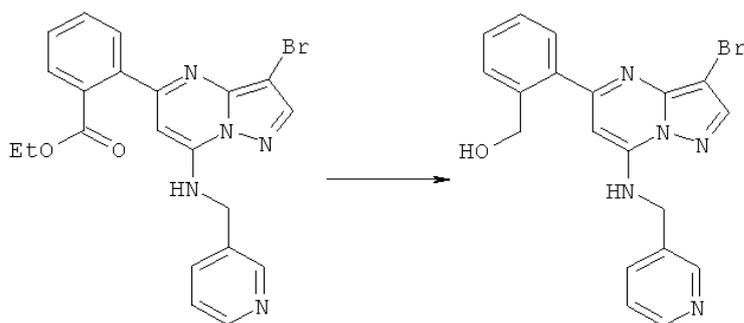
ПРИМЕР 291:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  9,12 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,82 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7,40-7,39 (m, 2H), 7,22 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,86 (s, 2H).

ПРИМЕР 292:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,23 (s, 1H), 8,16 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,31-7,05 (m, 5H), 6,86 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,62 (d,  $J=6,3$  Гц, 2H), 2,09 (s, 6H).

ПРИМЕР 293:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,14 (s, 1H), 8,12 (d,  $J=6,3$  Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,29-7,16 (m, 6H), 7,07 (m, 1H), 6,78 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,44 (d,  $J=6,0$  Гц, 2H), 4,24 (t,  $J=7,2$  Гц, 1H), 1,68 (d,  $J=7,2$  Гц, 3H).

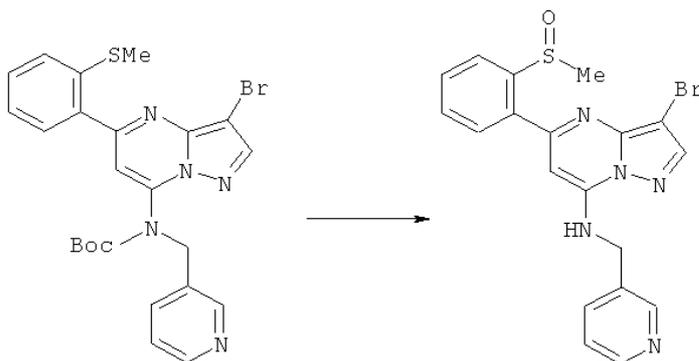
ПРИМЕР 294:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,67 (s, 1H), 8,59 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,52 (dd,  $J=7,8, 1,8$  Гц, 1H), 7,40-7,19 (m, 4H), 6,78 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,67 (d,  $J=6,0$  Гц, 2H), 2,38 (s, 3H).

ПРИМЕР 295:



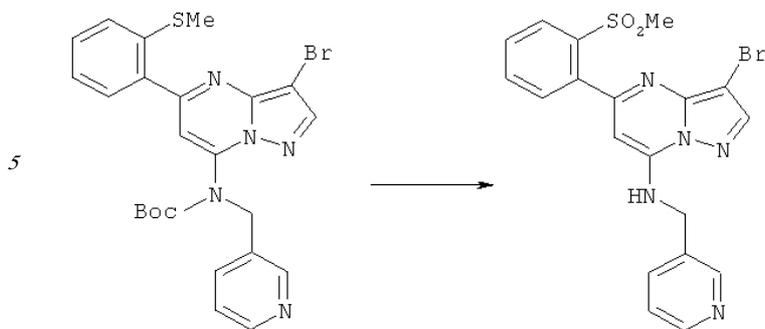
К суспензии алюмогидрида лития (10 мг, 0,26 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл) при 0°C по каплям прибавляют раствор соединения, полученного в примере 283, (20 мг, 0,044 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч и перемешивают при комнатной температуре в течение 5  
ночи, нейтрализуют разбавленной серной кислотой и экстрагируют с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии с использованием 5% раствора MeOH в EtOAc в  
10 качестве элюента (15 мг, выход 83%). ЖХМС: МН<sup>+</sup>=410; <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,69 (s, 1H), 8,61 (d, J=3,9 Гц, 1H), 8,05 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,74 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,52-7,31 (m, 5H), 6,97 (t, J=6,3 Гц, 1H), 6,55 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,71 (d, J=6,3 Гц, 2H), 4,52 (s, 2H).

ПРИМЕР 296:



К раствору содержащего защитную группу N-Boc соединения, полученного в примере 294, (45 мг, 0,085 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл) при -50°C прибавляют м-ХПБК (18 мг, 0,10 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при -50°C прибавляют  
30 дополнительное количество м-ХПБК (4 мг, 0,02 ммоль). Смесь перемешивают в течение еще 2 ч, разбавляют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) и промывают насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии с использованием 2,5% раствора MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в  
35 качестве элюента. Раствор полученного содержащего защитную группу n-boc продукта (37 мг, выход 80%, ЖХМС:МН<sup>+</sup>=542) и ТФА (1 мл) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, нейтрализуют насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органическую  
40 фазу сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии с использованием 5% MeOH в EtOAc раствора в качестве элюента (26 мг, выход 89%). ЖХМС:МН<sup>+</sup>=442; <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (s, 1H), 8,64 (d, J=3,9 Гц, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75-7,54 (m, 4H), 7,36 (dd, J=8,1, 5,1 Гц, 1H), 6,81 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,74 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,25 (s, 3H).

ПРИМЕР 297:



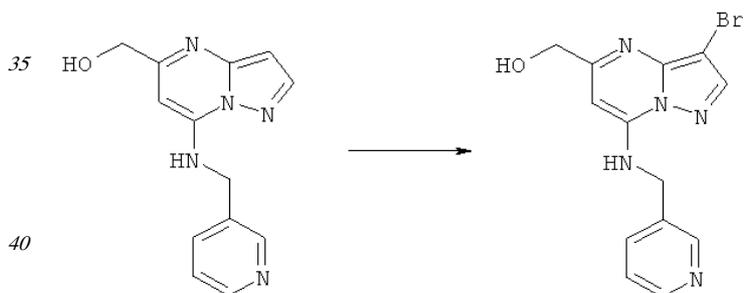
К раствору содержащего защитную группу М-Вос соединения, полученного в примере 294, (56 мг, 0,11 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) при  $0^\circ\text{C}$  прибавляют м-ХПБК (42 мг, 0,24 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре прибавляют дополнительное количество м-ХПБК (13 мг, 0,075 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, разбавляют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) и промывают насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Органическую фазу сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии с использованием 2,5% раствора  $\text{MeOH}$  в  $\text{EtOAc}$  в качестве элюента. Раствор полученного содержащего защитную группу М-Вос продукта (29 мг, выход 49%, ЖХМС: $\text{MN}^+=558$ ) и ТФА (1 мл) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , нейтрализуют насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагируют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органическую фазу сушат над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии с использованием 2,5% раствора  $\text{MeOH}$  в  $\text{EtOAc}$  в качестве элюента (21 мг, выход 90%). ЖХМС: $\text{MN}^+=458$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,64 (s, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,73-7,60 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,82 (t,  $J=5,9$  Гц, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,65 (d,  $J=5,7$  Гц, 2H), 3,60 (s, 3H).

20

25

30

#### ПРИМЕР 298:



С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 127, только используя соединение, полученное в примере получения 189, получают указанное выше соединение. МС: $\text{MN}^+=334$ ; т.пл.= $170-173^\circ\text{C}$ .

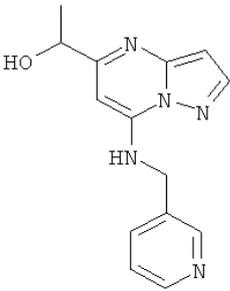
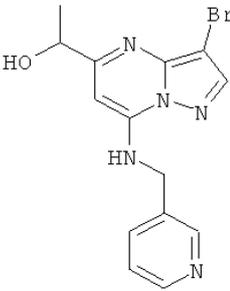
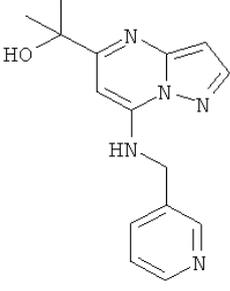
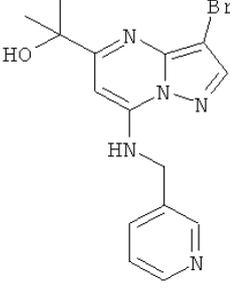
45

#### ПРИМЕРЫ 299-300:

С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 298, только используя соединение, указанное в таблице 27, столбец 2, получают соединения, указанные в таблице 27, столбец 3:

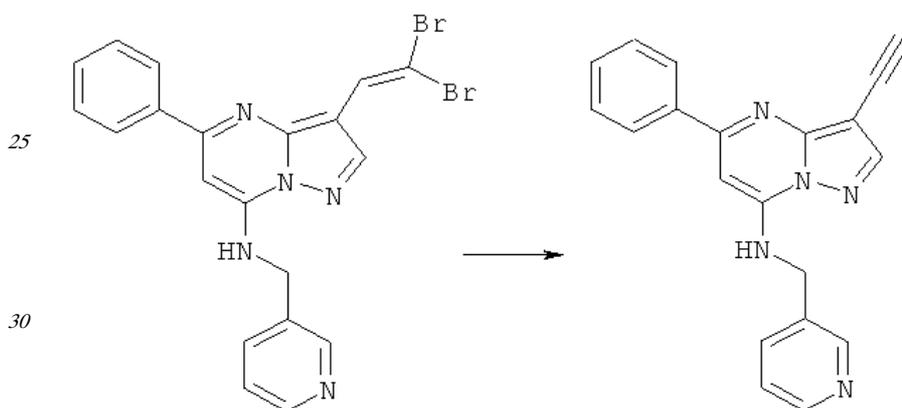
50

ТАБЛИЦА 27			
При- мер	Столбец 2	Столбец 3	Соединение

5 299			MS:MH+=348 т.пл.=73-83°C
10 15 300			MS:MH+=362 т.пл.=165-175°C

20

## ПРИМЕР 301:



35

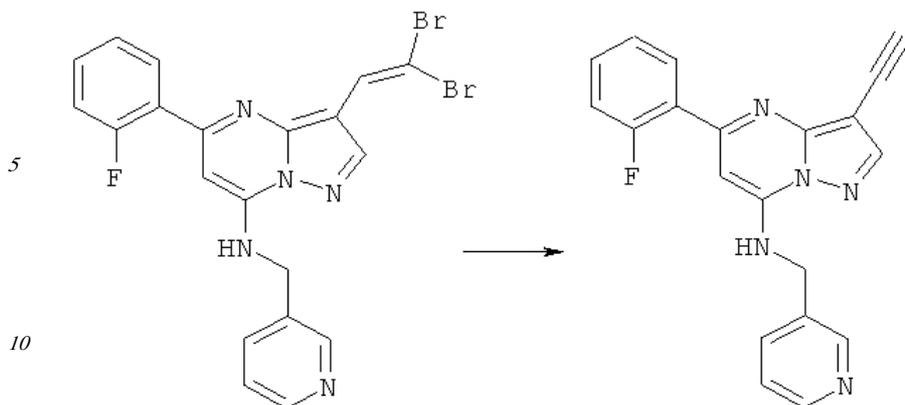
40

50

К раствору соединения, полученного в примере получения 186, (0,1 г, 0,21 ммоль) в ТГФ (4,0 мл), при -78°C прибавляют nBuLi (0,57 мл, 2,16 М в гексанах, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивают 2 ч при -78°C, реакцию останавливают с помощью H<sub>2</sub>O, нагревают до комнатной температуры и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ТСХ с использованием 2,5% (10% NH<sub>4</sub>OH в CH<sub>3</sub>OH) раствора в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве элюента (0,013 г, выход 20%). MS:MH<sup>+</sup>=326; т.пл.=71-72°C.

## ПРИМЕР 302:

45

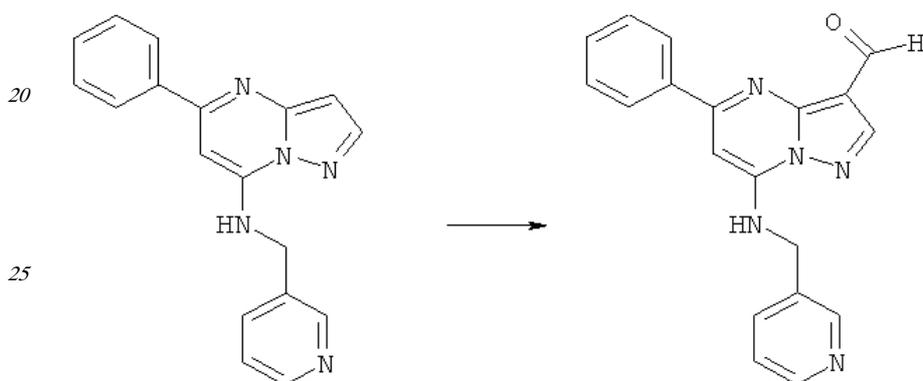


С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 301, только используя соединение, полученное в примере получения 187, получают

15

указанное выше соединение (0,049 г, выход 68%). МС:  $MH^+ = 344$ ; т.пл. = 69-71°C.

**ПРИМЕР 303:**



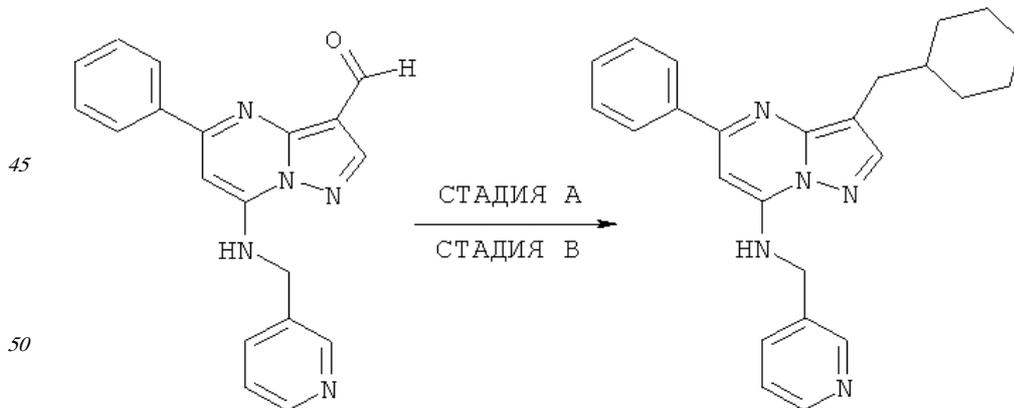
30

К раствору 3-Н аддукта, полученного в примере получения 187.1, (0,70 г, 2,32 ммоль), в ДМФ (4,2 мл) при 0°C по каплям прибавляют  $POCl_3$  (0,67 мл, 7,2 ммоль). Смесь перемешивают в течение 14 ч при комнатной температуре, охлаждают до 0°C и реакцию останавливают путем прибавления льда. Осторожно прибавляют 1 н. NaOH до установления значения pH, равного 8, и смесь экстрагируют с помощью

35

$CH_2Cl_2$  (3x25 мл). Органические слои объединяют, сушат ( $Na_2SO_4$ ), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт перекристаллизовывают из EtOAc и получают 0,43 г (56%) желтого твердого вещества. Т.пл. 181-183°C;  $M+H=330$ .

**ПРИМЕР 304:**



**СТАДИЯ А:**

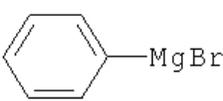
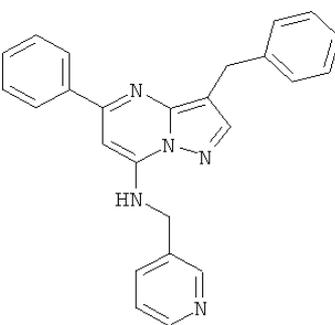
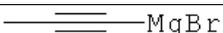
К раствору альдегида (100 мг, 0,30 ммоль), полученного в примере 303, в ТГФ (1 мл) при 0°C по каплям в течение 5 мин прибавляют циклогексилмагнийбромид (0,46 мл, 2,0 М в Et<sub>2</sub>O). Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч и при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь охлаждают до 0°C и обрабатывают насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (3 мл) и с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл). Слои разделяют и водный слой экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×5 мл). Органические слои объединяют, промывают рассолом (1×5 мл), сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении и получают 110 мг (89%) светло-желтого полужидкого вещества. М+Н=414. Это вещество используют в неочищенном виде на стадии В без дополнительной очистки.

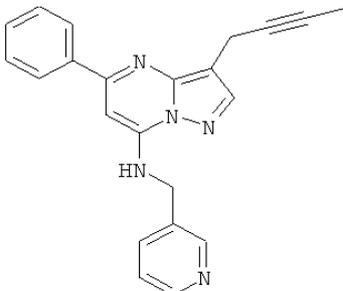
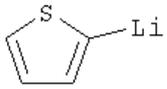
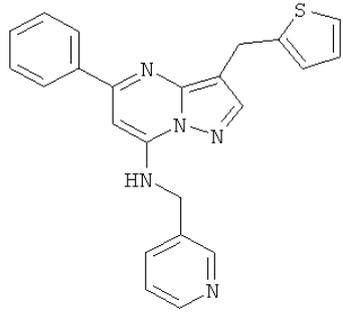
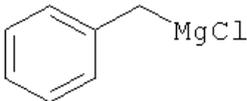
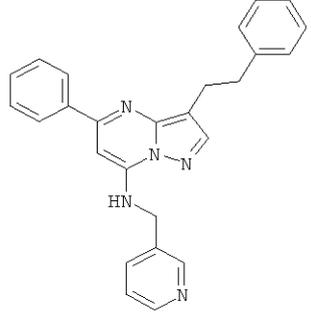
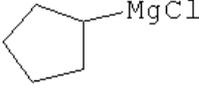
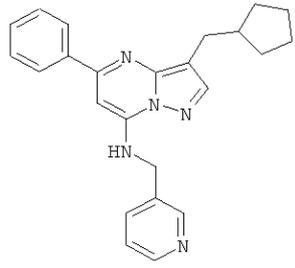
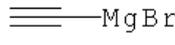
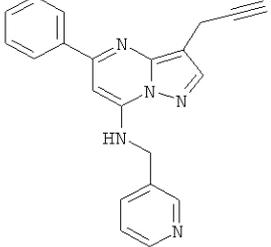
#### СТАДИЯ В:

К раствору спирта (53 мг, 0,13 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 мл) при 0°C прибавляют Et<sub>3</sub>SiH (24 мкл, 0,15 ммоль), а затем ТФА (24 мкл, 0,30 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 ч при 0°C и при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем прибавляют дополнительные порции Et<sub>3</sub>SiH (24 мкл, 0,15 ммоль) и ТФА (24 мкл, 0,30 ммоль) и смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре (до завершения реакции по данным ТСХ). Смесь концентрируют при пониженном давлении и неочищенный остаток подвергают распределению между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2,5 мл). Слои разделяют и водный слой экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×5 мл). Органические слои объединяют, промывают рассолом (1×5 мл), сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ТСХ (8×1000 мм), элюируя с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (22:1), и получают 29 мг (56%) белого полужидкого вещества. М+Н=398.

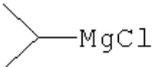
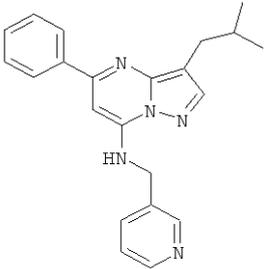
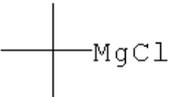
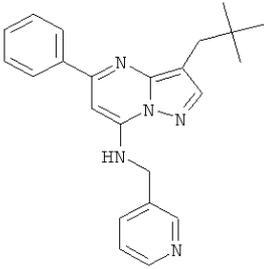
#### ПРИМЕРЫ 305-312:

С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 304, с использованием альдегида, полученного в примере 303, и используя реагенты Гриньяра или литийорганические реагенты, приведенные в столбце 2 таблицы 28, получают соединения, приведенные в столбце 3 таблицы 28:

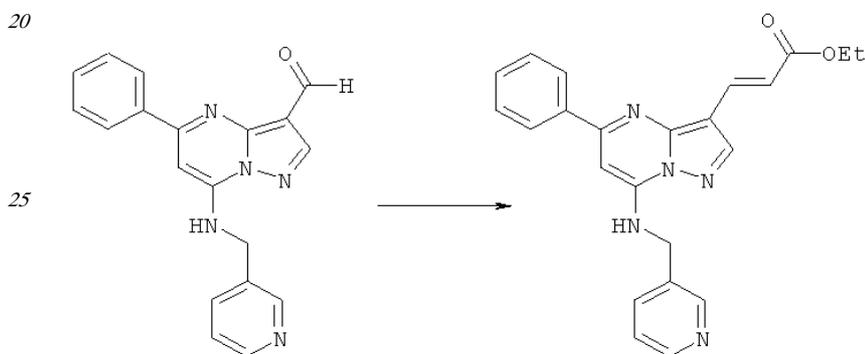
			ТАБЛИЦА 28
При- мер	Столбец 2 (металлоорганическое соединение)	Столбец 3 (конечная структура)	Соединение
			1. т.пл. (°C) 2. М+Н
305			1. желтое масло  2. М+Н=392
306			1. красное масло

5			2. M+H=353
10 15	307 		1. красное масло  2. M+H=398
20 25	308 		1. желтое масло  2. M+H=406
30 35	309 		1. желтое полужидкое вещество  2. M+H=384
40 45	310 		1. полужидкое вещество 2. M+H=340

50

5 311			<p>1. т.пл.=141-143</p> <p>2. M+H=358</p>
10 312 15			<p>1. т.пл.=148-150</p> <p>2. M+H=372</p>

ПРИМЕР 313:

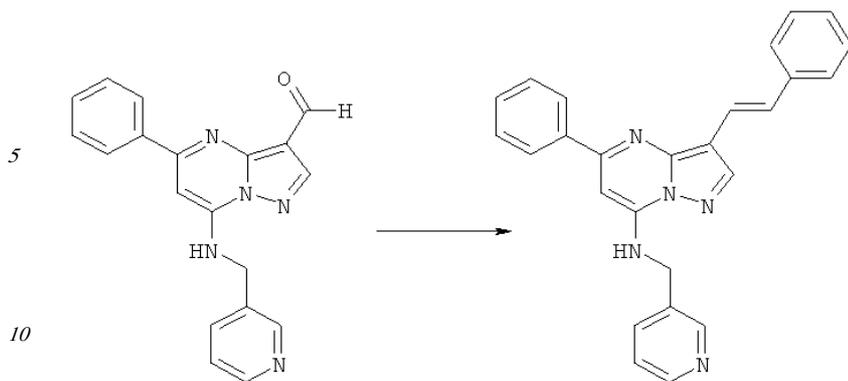


30 К раствору альдегида (81 мг, 0,25 ммоль), полученного в примере 303, в бензоле (2,5 мл) одной порцией прибавляют карбоэтоксиметилентрифенилфосфоран (0,12 г, 0,33 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч, охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Смесь разбавляют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл), прибавляют рассол (2 мл) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×4 мл). Органические слои объединяют, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ТСХ (8×1000 мкМ), элюируя с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (20:1), и получают 98 мг (100%) белого твердого вещества. Т.пл. 151-153°C; M+H=400.

ПРИМЕР 314:

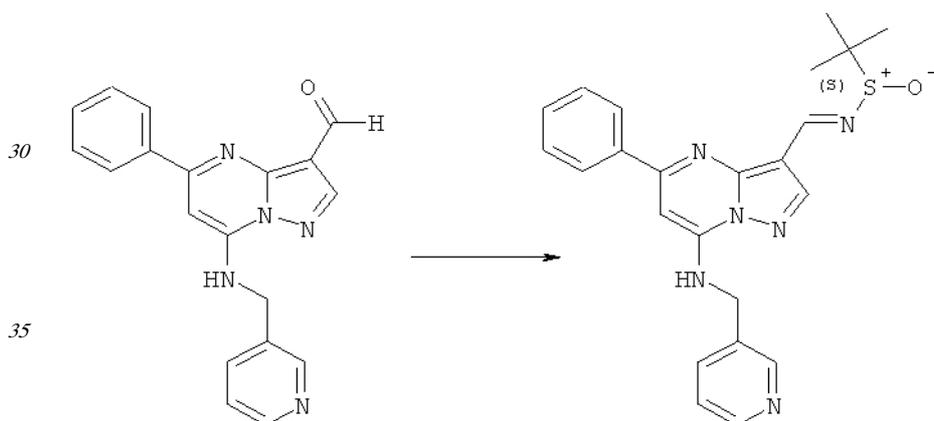
45

50



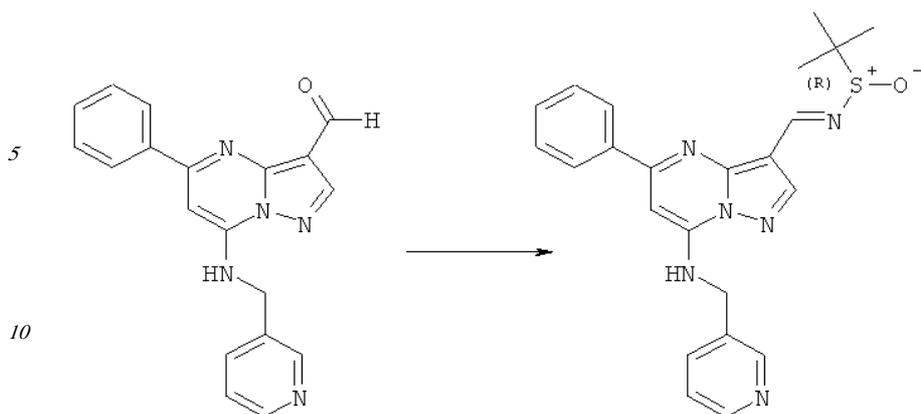
К смеси бензилтрифенилфосфонийбромида (0,59 г, 1,37 ммоль) с ТГФ (3 мл) прибавляют NaH (55 мг, 1,37 ммоль) и смесь перемешивают в течение 30 мин. Одной порцией прибавляют альдегид (0,15 г, 0,46 ммоль), полученный в примере 303, и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 36 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Смесь разбавляют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл), прибавляют рассол (2 мл) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×4 мл). Органические слои объединяют, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ТСХ (8×1000 мкМ), элюируя с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (20:1), и получают 58 мг (32%) желтого твердого вещества. Т.пл. 138-141°C; М+Н=404.

25 ПРИМЕР 315:



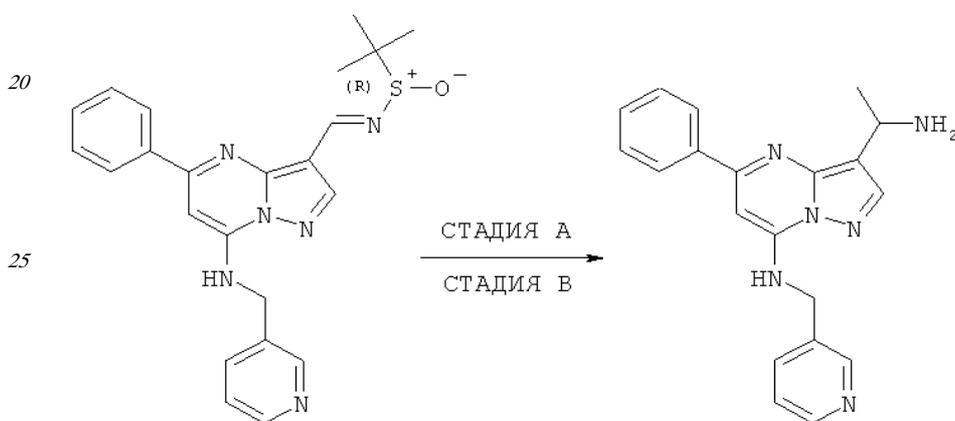
К раствору альдегида (0,20 г, 0,60 ммоль), полученного в примере 303, в ТГФ (3 мл) по каплям прибавляют  $\text{Ti}(\text{i-OPr})_4$  (0,36 мл, 1,21 ммоль), а затем прибавляют (S)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамид (74 мг, 0,61 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 18 ч при кипячении с обратным холодильником, охлаждают до комнатной температуры и реакцию останавливают рассолом (2 мл). Смесь фильтруют через слой целлита, который промывают с помощью EtOAc (2×2 мл). Слои разделяют и водный слой экстрагируют с помощью EtOAc (2×4 мл). Органические слои объединяют, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ТСХ (8×1000 мкМ), элюируя с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (20:1), и получают 0,21 г (80%) желтого твердого вещества. Т.пл. 108-110°C; М+Н=433.

50 ПРИМЕР 316:



15 Получают таким же образом, как в примере 315, но используют (R)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамид, и получают 0,25 г (94%) в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 107-109°C; М+Н=433.

ПРИМЕР 317:



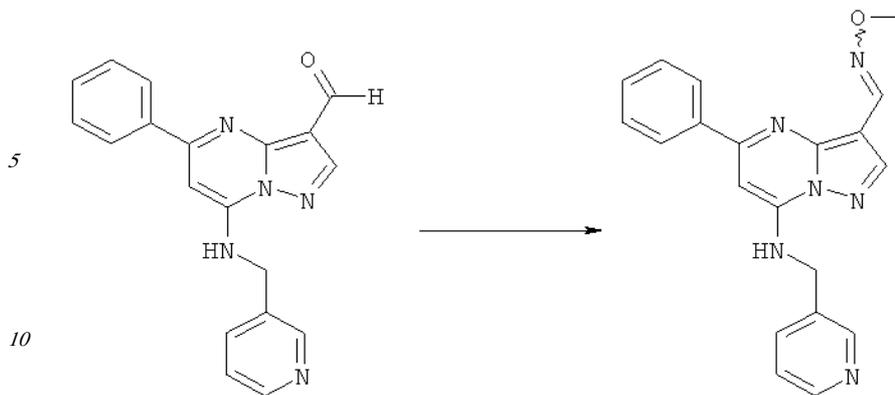
СТАДИЯ А:

К раствору сульфенимина (50 мг, 0,12 ммоль), полученного в примере 316, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,5 мл) при  $-40^\circ\text{C}$  по каплям прибавляют  $\text{MeMgBr}$  (96 мл, 0,29 ммоль). Смесь перемешивают в течение 5 ч при  $-40^\circ\text{C}$  и перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Прибавляют дополнительную порцию  $\text{MeMgBr}$  (96 мл, 0,29 ммоль) и смесь перемешивают в течение 12 ч. Прибавляют насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 мл) и смесь экстрагируют с помощью  $\text{EtOAc}$  (3×4 мл). Органические слои объединяют, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении и получают 30 мг (58%) неочищенного остатка. Это вещество используют на следующей стадии без очистки.

СТАДИЯ В:

К неочищенному веществу, полученному на стадии А, (30 мг, 0,067 ммоль), в  $\text{MeOH}$  (2 мл), прибавляют концентрированную  $\text{HCl}$  (2 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч и смесь концентрируют досуха. Неочищенное вещество подвергают распределению между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2 мл) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×3 мл) и органические слои объединяют. Органический слой сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении и получают 6 мг (24%) искомого соединения в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 100-102°C; М+Н=345.

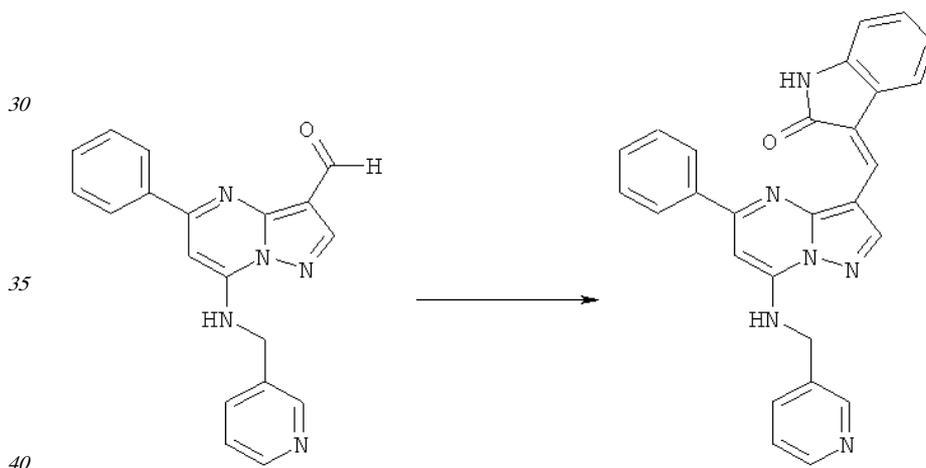
ПРИМЕР 318:



К раствору альдегида (75 мг, 0,23 ммоль), полученного в примере 300, в ТГФ/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл/1 мл) при комнатной температуре прибавляют MeONH<sub>2</sub>·HCl (38 мг, 0,46 ммоль), а затем по каплям прибавляют пиридин (46 мкл, 0,57 ммоль). Смесь перемешивают в течение 72 ч при комнатной температуре, а затем смесь концентрируют досуха. Неочищенное вещество подвергают распределению между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 мл) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (2×3 мл) и органические слои объединяют. Органический слой сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ТСХ (3×1000 мкм), элюируя с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (22:1), и получают 90 мг (100%) светло-желтого твердого вещества. Т.пл. 173-175°C; М+Н=359.

25

ПРИМЕР 319:

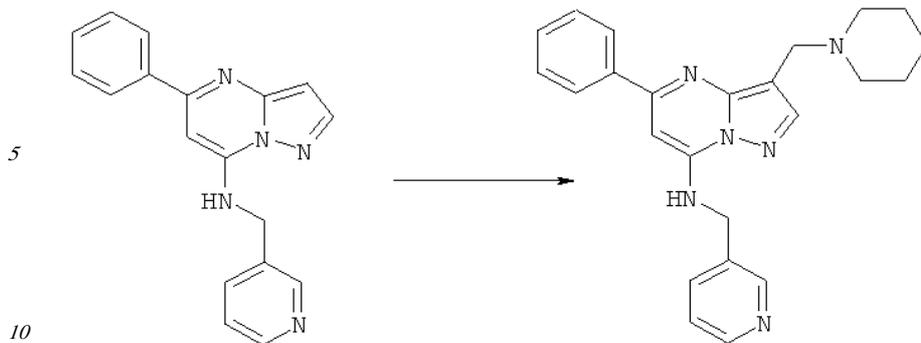


К раствору альдегида (60 мг, 0,18 ммоль), полученного в примере 303, в EtOH (2,5 мл) прибавляют оксиндол (48 мг, 0,37 ммоль), а затем пиперидин (3 капли). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 14 ч и смесь охлаждают до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровывают и промывают с помощью холодного EtOH (2×2 мл). Продукт сушат в высоком вакууме и получают 81 мг (100%) искомого соединения в виде оранжево-коричневого твердого вещества. Т.пл. 182-185°C; М+Н=445.

45

ПРИМЕР 320:

50



К раствору 3-Н аналога (106 мг, 0,35 ммоль), полученного в примере получения 187.10, в АсОН (2 мл) прибавляют 37% водный раствор формальдегида (1,5 мл; 1,40 ммоль), а затем пиперидин (100 мкл; 0,37 ммоль).

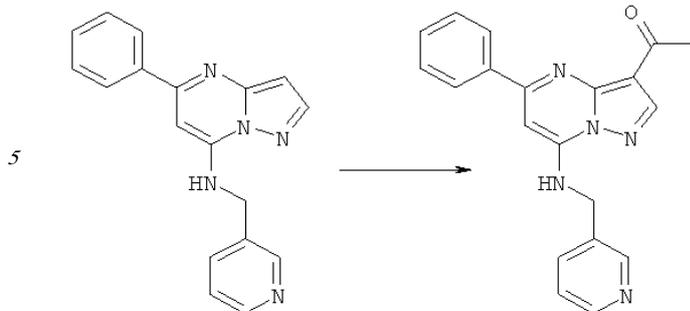
15 Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч и АсОН удаляют при пониженном давлении. Смесь разбавляют водой (2 мл) и нейтрализуют с помощью 2 М NaOH до pH 8. Водный слой экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×7 мл) и органические слои объединяют. Органический слой промывают рассолом (1×4 мл), сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении и получают 96 мг (69%) почти белого твердого вещества. Т.пл. 88-90°C; М+Н=399.

#### ПРИМЕРЫ 321-322:

25 С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 320, только используя амины, приведенные в столбце 2 таблицы 29, и используя 3-Н аддукт, полученный в примере получения 187.10, получают соединения, приведенные в столбце 3 таблицы 29:

ТАБЛИЦА 29			
При-мер	Столбец 2 (амин)	Столбец 3 (конечная структура)	Соединение 1. т.пл. (°C) 2. М+Н
30 35 40	321 		1. т.пл.=178-180  2. М+Н=401
45 50	322 		1. т.пл.=102-104  2. М+Н=414

#### ПРИМЕР 323:

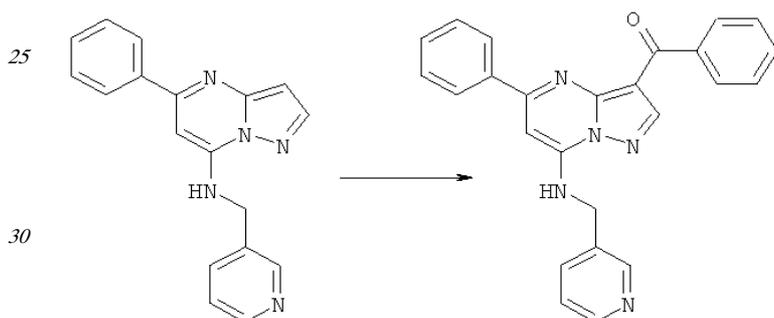


К раствору 3-Н аналога (113 мг, 0,38 ммоль), полученного в примере получения 187.10, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) при комнатной температуре прибавляют  $\text{AlCl}_3$  (215 мг, 1,61 ммоль), а затем  $\text{AcCl}$  (100 мл, 1,40 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч и охлаждают до комнатной температуры. Смесь последовательно обрабатывают с помощью 3М  $\text{HCl}$  (3 мл), а затем насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (до pH 8). Слои разделяют и водный слой экстрагируют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×5 мл). Органические слои объединяют, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ТСХ (8×1000 мм), элюируя с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (20:1), и получают 68 мг (52%) белого твердого вещества. Т.пл. 220-221°C; М+Н=344.

15

20

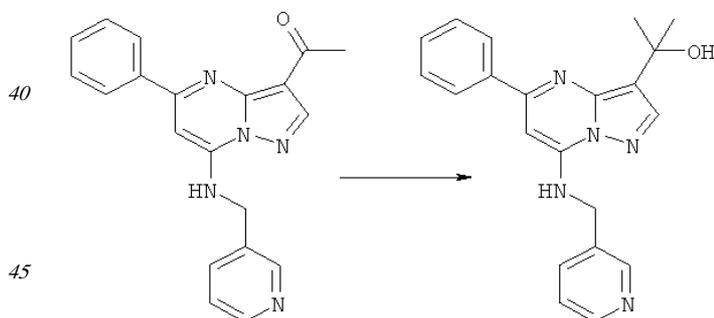
**ПРИМЕР 324:**



С использованием методики, описанной в примере 323, но с применением бензоилхлорида, искомое соединение получают с выходом 61% в виде белого твердого вещества. Т.пл. 172-175°C; М+Н=406.

35

**ПРИМЕР 325:**

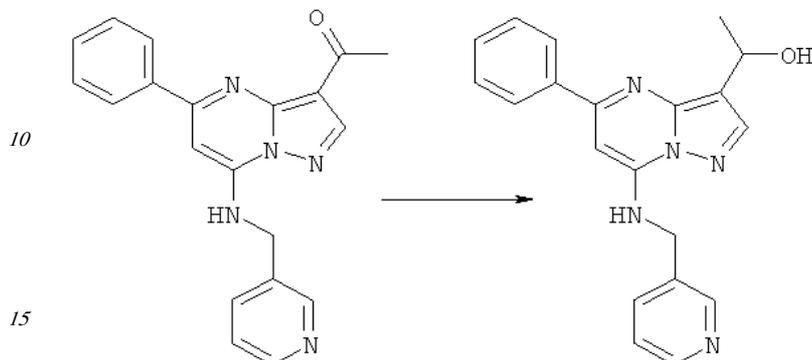


К раствору кетона (100 мг, 0,29 ммоль), полученного в примере 323, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,5 мл) при 0°C по каплям прибавляют  $\text{MeMgBr}$  (0,35 мл, 3,0 М в  $\text{Et}_2\text{O}$ ). Полученную смесь перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре и реакцию осторожно останавливают путем прибавления насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{O}$  (2 мл) и прибавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл). Слои разделяют и водный слой экстрагируют с помощью  $\text{CH}_3\text{Cl}_2$  (2×4 мл). Органические слои объединяют, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),

50

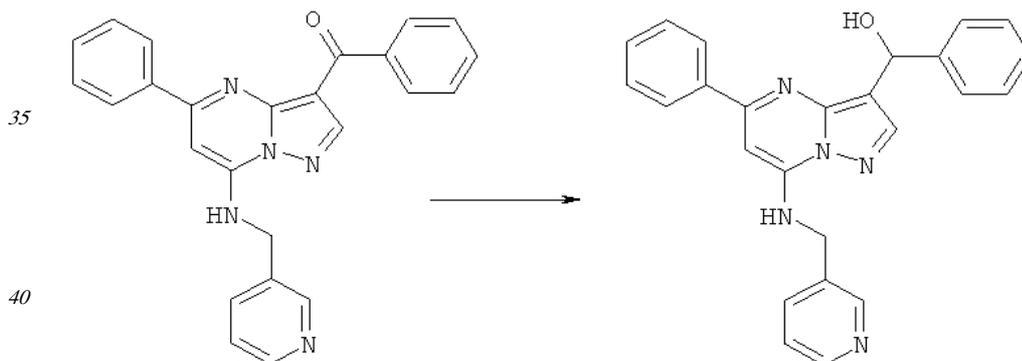
фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ТСХ (8×1000 мкМ), элюируя с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1), и получают 68 мг (52%) желтого твердого вещества. Т.пл. 160-162°C; М+Н=360.

5 ПРИМЕР 326:



К раствору кетона (84 мг, 0,24 ммоль), полученного в примере 323, в MeOH/ТГФ (1:1; всего 2 мл) при 0°C одной порцией прибавляют NaBH<sub>4</sub> (12 мг, 0,30 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре, а затем прибавляют дополнительную порцию NaBH<sub>4</sub> (12 мг, 0,30 ммоль). Смесь перемешивают в течение 12 ч, а затем реакцию останавливают путем прибавления льда и затем прибавляют 1 М NaOH до установления значения pH 9. Смесь разбавляют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл). Слои разделяют и водный слой экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×4 мл). Органические слои объединяют, сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ТСХ (8×1000 мкМ), элюируя с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1), и получают 25 мг (30%) желтого твердого вещества. Т.пл. 148-150°C; М+Н=346.

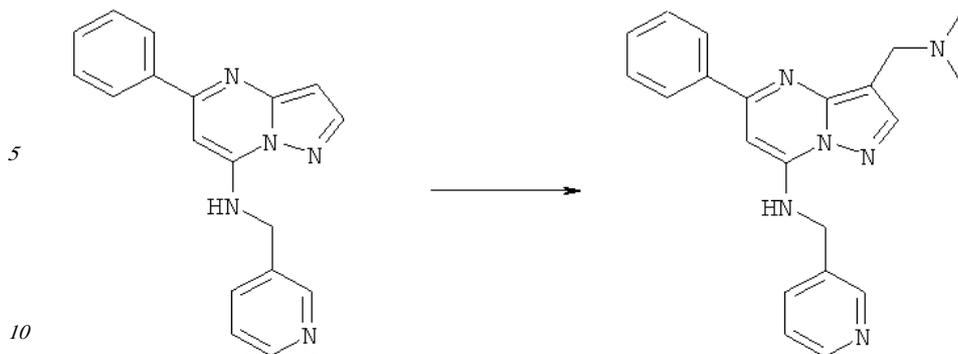
25 ПРИМЕР 327:



По той же методике, что и описанная в примере 326, кетон (84 мг, 0,21 ммоль) превращают в 53 мг (62%) продукта в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 78-80°C; М+Н=408.

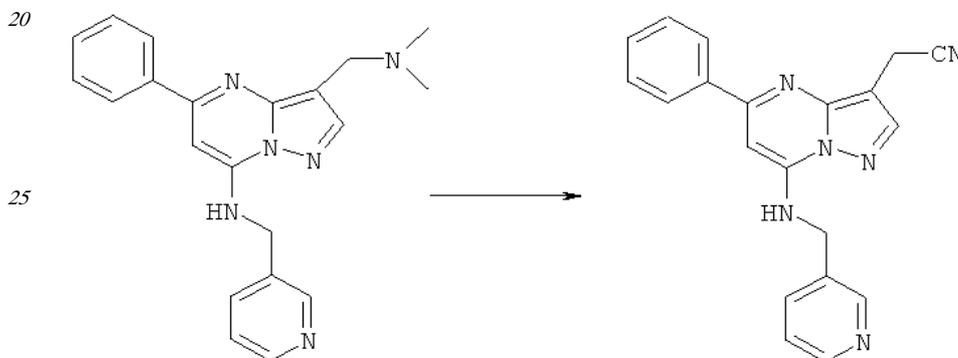
45 ПРИМЕР 328:

50



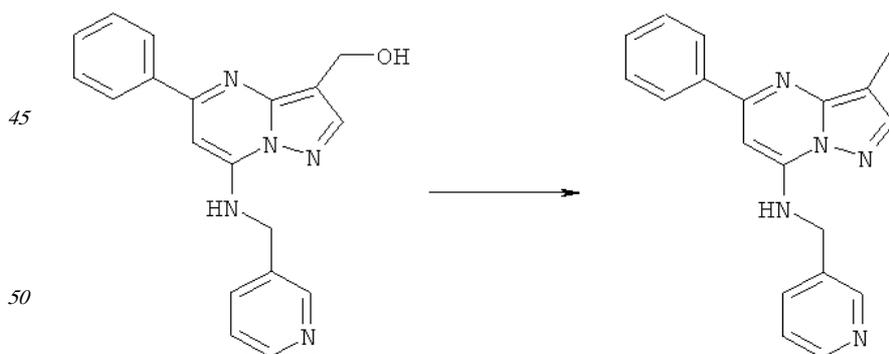
К раствору 3-Н аддукта (1,3 г, 4,31 ммоль), полученного в примере  
получения 187.10, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) прибавляют соль Эшенмозера (0,79 г, 4,31 ммоль),  
а затем по каплям прибавляют ТФА (0,56 мл, 7,33 ммоль). Смесь перемешивают при  
комнатной температуре в течение 48 ч и разбавляют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 мл).  
Органический слой промывают насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2×125 мл)  
и получают 1,41 г (92%) желтого твердого вещества. Т.пл. 231-233°C;  $\text{M}+\text{H}=359$ .

ПРИМЕР 329:



К раствору аддукта третичного амина (100 мг, 0,28 ммоль), полученного в  
примере 328, в 50% водном растворе ДМФ (5 мл) в пробирке высокого давления  
прибавляют KCN (0,15 г, 2,32 ммоль). Пробирку закрывают крышкой и нагревают  
при 100°C в течение 96 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и  
разбавляют с помощью EtOAc (25 мл). Органический слой промывают рассолом (1×5  
мл) и водой (1×5 мл). Органические слои сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и  
концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с  
помощью препаративной ТСХ (4×1000 мкм), элюируя с помощью EtOAc, и  
получают 21 мг (30%) коричневого твердого вещества. Т.пл. 152-155°C;  $\text{M}+\text{H}=341$ .

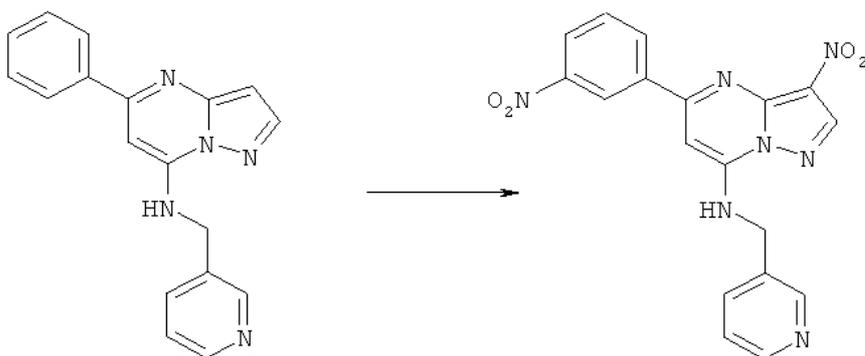
ПРИМЕР 330:



К раствору спирта (45 мг, 0,14 ммоль), полученного в примере 17.10, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,7

мл) при 0°C прибавляют Et<sub>3</sub>SiH (26 мкл, 0,16 ммоль), а затем ТФА (25 мкл, 0,33 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 ч при 0°C и при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем прибавляют дополнительные порции Et<sub>3</sub>SiH (26 мкл, 0,16 ммоль) и прибавляют ТФА (25 мкл, 0,33 ммоль), смесь перемешивают в течение 4 ч при 5 комнатной температуре (до завершения реакции по данным ТСХ). Смесь концентрируют при пониженном давлении и неочищенный остаток подвергают распределению между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1,5 мл). Слои разделяют и водный слой экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×4 мл).  
 10 Органические слои объединяют, промывают рассолом (1×5 мл), сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ТСХ (4×1000 мм), элюируя с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20:1), и получают 21 мг (48%) желтого твердого вещества. Т.пл. 146-148°C; М+Н=316.

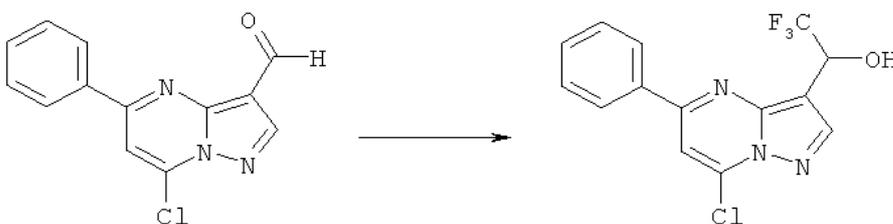
15 ПРИМЕР 331:



К раствору 3-Н аддукта (90 мг, 0,30 ммоль), полученного в примере получения 187.10, в концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 мл) при 0°C по каплям прибавляют 30 дымящуюся HNO<sub>3</sub> (30 мкл, 0,72 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C, а затем к смеси прибавляют лед (~1 г). Полученный осадок собирают и промывают водой (2×2 мл) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×2 мл). Неочищенный продукт сушат в высоком вакууме и получают 67 мг (60%) моносульфата в виде желто-оранжевого твердого вещества. Т.пл. 250°C; М+Н (свободное основание)=392.

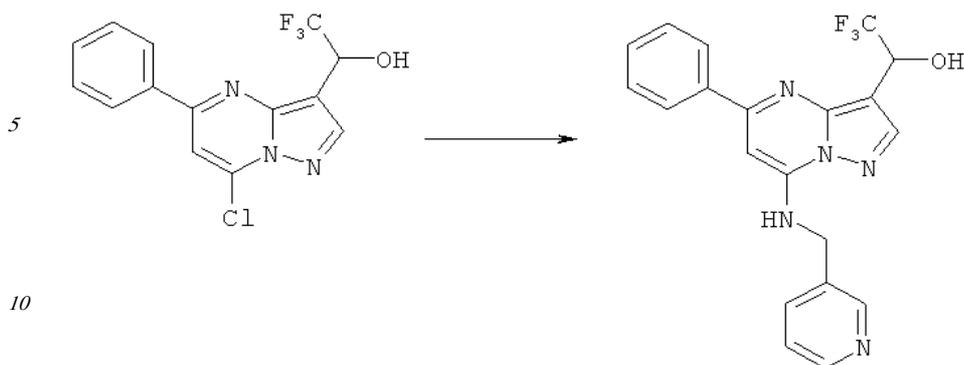
35 ПРИМЕР 332:

Стадия А:



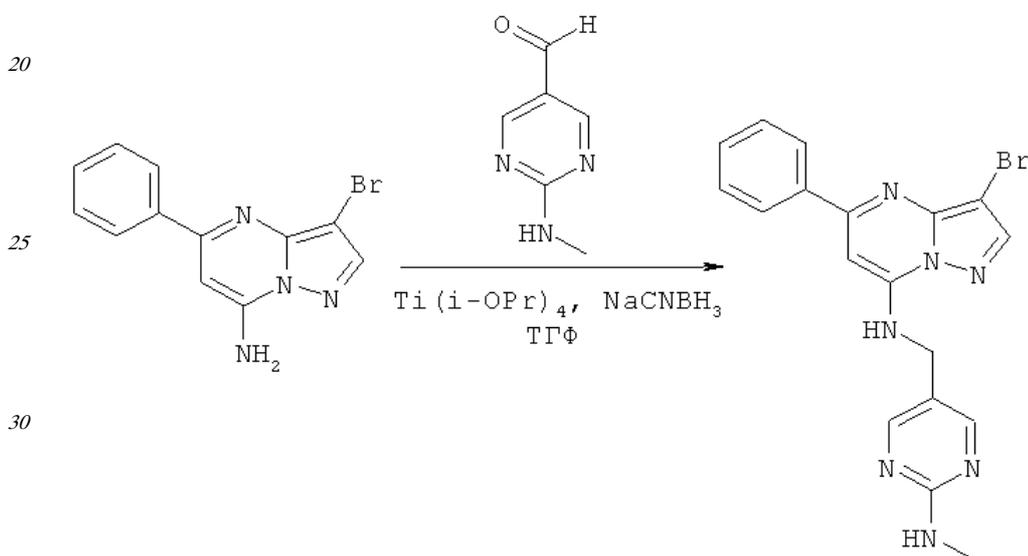
К раствору альдегида (0,10 г, 0,39 ммоль), полученного в примере получения 168, в ТГФ (2,5 мл) при 0°C прибавляют CF<sub>3</sub>TMS (64 мл, 0,43 ммоль), а затем CsF (10 мг). Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 0°C и 2 ч при комнатной температуре. Прибавляют 1 М HCl (5 мл) и смесь разбавляют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). Слои разделяют, водный слой экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×10 мл) и органические слои объединяют. Органический слой промывают рассолом (1×10 мл), сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении и получают 127 мг (99%) белого полужидкого вещества. М+Н=328. Неочищенный продукт используют без дополнительной очистки.

## Стадия В:



С использованием общей методики, описанной в примере 1, 7-Cl аддукт (127 мг, 0,39 ммоль), полученный в примере 332, стадия А, вводят в реакцию с 3-(аминометил)пиридином (73 мкл, 0,43 ммоль) и получают 80 мг (51%) искомого соединения в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 68-72°C; М+Н=400.

## ПРИМЕР 333:



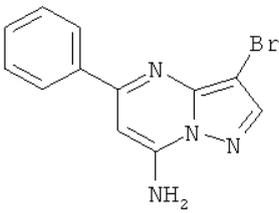
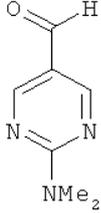
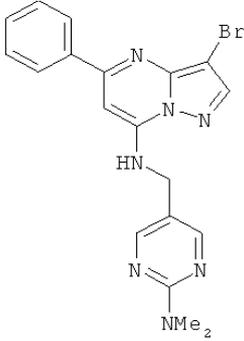
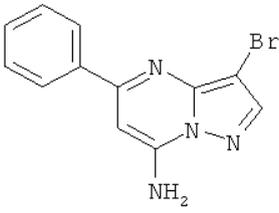
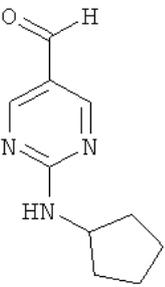
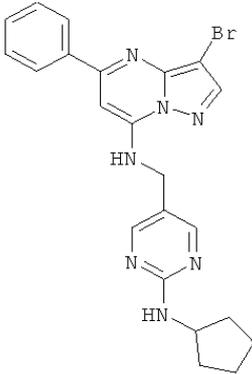
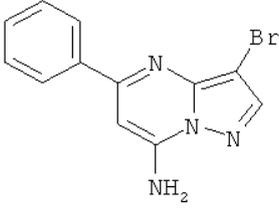
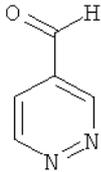
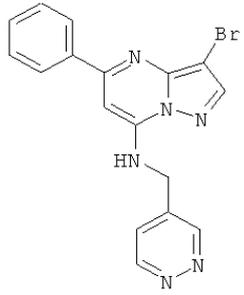
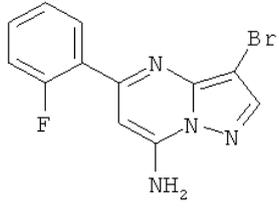
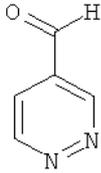
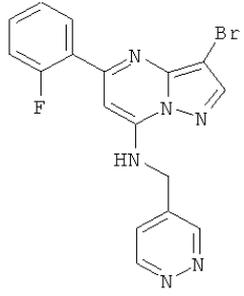
35 К раствору анилина (200 мг, 0,69 ммоль), полученного в примере получения 174, в ТГФ (6 мл) при комнатной температуре прибавляют альдегид (114 мг, 0,83 ммоль), полученный в примере получения 256, а затем по каплям прибавляют  $Ti(i-OPr)_4$  (0,82 мл, 2,77 ммоль). Смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч и охлаждают до комнатной температуры. Прибавляют  $NaCNBH_3$  (347 мг, 5,53 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь охлаждают до 0°C, обрабатывают с помощью 1 М NaOH (4 мл) и рассола (1 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Смесь экстрагируют с помощью  $CH_2Cl_2$  (3×10 мл) и органические слои объединяют. Органический слой промывают рассолом (1×7 мл), сушат ( $Na_2SO_4$ ), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении.

45 Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (пластинки 8×1000 мкм), элюируя с помощью  $CH_2Cl_2/MeOH$  (25:1), и получают 89 мг (31%) искомого соединения в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 210-213°C; М+Н=411.

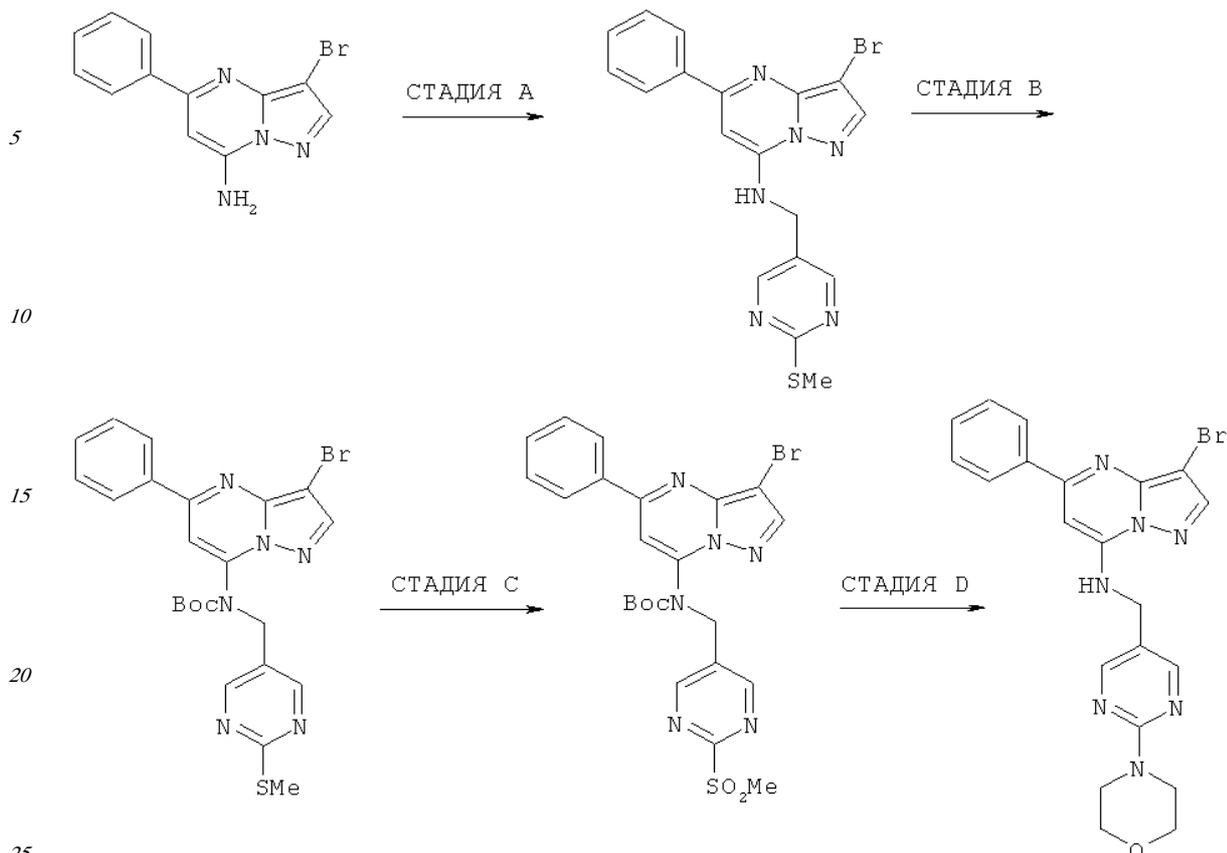
## ПРИМЕРЫ 334-337:

50 С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 333, только используя анилины, приведенные в столбце 2 таблицы 30, и альдегиды,

приведенные в столбце 3 таблицы 30, получают соединения, приведенные в столбце 4 таблицы 30:

ТАБЛИЦА 30				
Пример	Столбец 2 (анилин)	Столбец 3 (альдегид)	Столбец 4 (конечная структура)	Соединение 1. т.пл. (°C) 2. M+H
334				1. т.пл.=85-87 2. M+H=425
335				1. т.пл.=160-162 2. M+H=451
336				1. т.пл.=117-119 2. M+H=382
337				1. т.пл.=171-175 2. M+H=400

ПРИМЕР 338:

**СТАДИЯ А:**

Реакция анилина (0,20 г, 0,69 ммоль) с альдегидом (0,13 г, 0,83 ммоль) при условиях проведения реакции, описанных в примере 333, дает 70 мг (23%) тиометилпроизводного в виде желтого твердого вещества.  $M+N=428$ .

**СТАДИЯ В:**

К раствору тиометилпроизводного (60 мг, 0,14 ммоль), полученного в примере 338, стадия А, в диоксане (2 мл) прибавляют  $\text{Woc}_2\text{O}$  (61 мг, 0,28 ммоль), а затем ДМАП (21 мг, 0,17 ммоль). Смесь перемешивают в течение 14 ч при комнатной температуре и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (пластинки  $6 \times 1000$  мкм), элюируя с помощью гексаны/ $\text{EtOAc}$  (4:1), и получают 61 мг (83%) искомого соединения в виде желтого твердого вещества.  $M+N=528$ .

**СТАДИЯ С:**

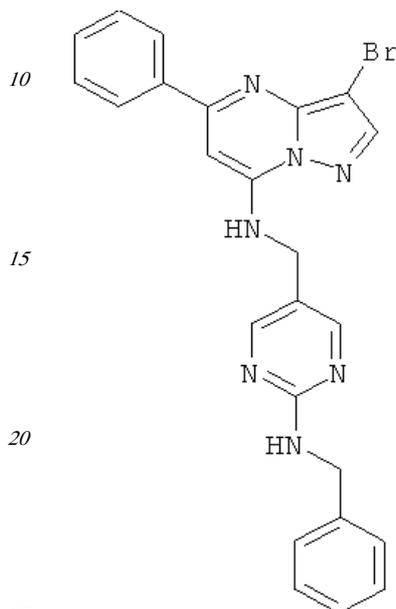
К раствору тиометилпроизводного, полученного в примере 338, стадия В, (41 мг, 0,078 ммоль), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) одной порцией прибавляют м-ХПБК (33 мг, 0,19 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре и смесь разбавляют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) и насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  (2,5 мл). Слои разделяют, водный слой экстрагируют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 5$  мл) и органические слои объединяют. Органический слой сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении и получают 40 мг (92%) сульфонового аддукта в виде желтого твердого вещества.  $M+N=560$ .

**СТАДИЯ D:**

В колбу, содержащую сульфон, полученный в примере 338, стадия С, (75 мг, 0,13 ммоль) и стержень для перемешивания, прибавляют морфолин (2 мл; 22 ммоль).

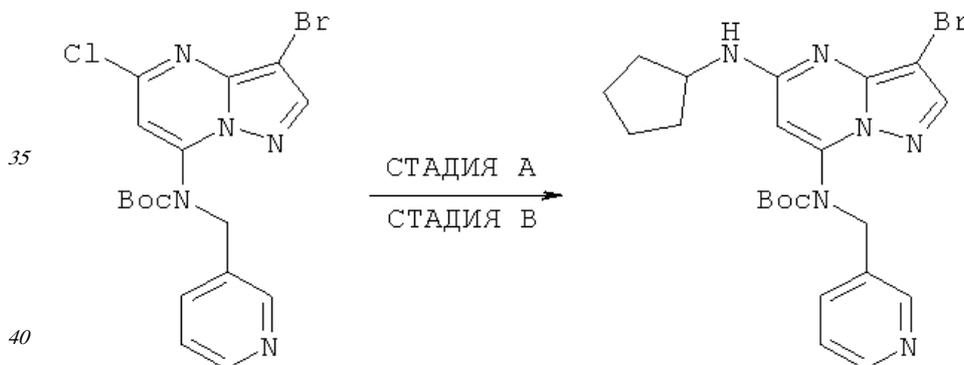
Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч, охлаждают до комнатной температуры и концентрируют досуха в высоком вакууме. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (пластинки 6×1000 мкМ), элюируя с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (40:1), и получают 41 мг (68%) искомого соединения в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 209-210°C; М+Н=466.

**ПРИМЕР 339:**



Искомое соединение получают в соответствии с методикой, описанной в примере 338, но с использованием бензиламина, и получают 12 мг (70%) белого твердого вещества. Т.пл. 194-196; М+Н=487.

**ПРИМЕР 340:**



**СТАДИЯ А:**

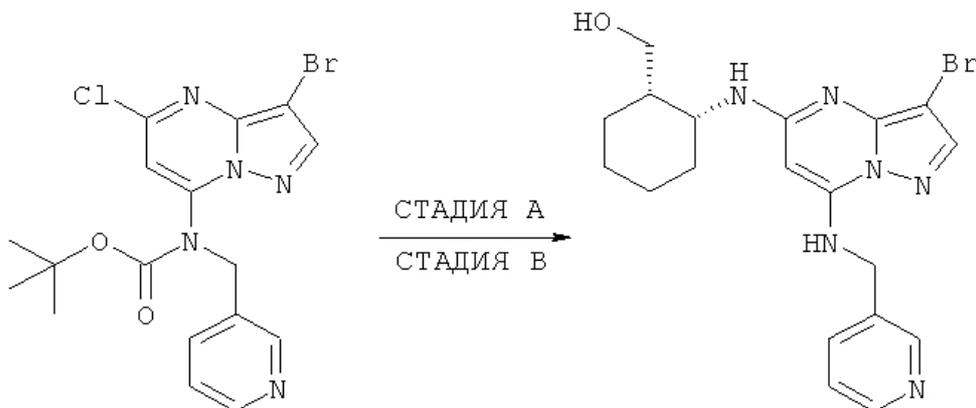
К раствору 5-хлор аддукта (0,15 г, 0,34 ммоль) в диоксане/ДИПЭА (диизопропилэтиламин) (2,5 мл/1,0 мл) при комнатной температуре по каплям прибавляют циклопентиламин (0,041 мкл, 0,41 ммоль). Полученный раствор перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч, охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении.

Неочищенное вещество очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (8×1000 мкМ), элюируя с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (25:1), и получают 148 мг (89%) желтого масла. М+Н=489.

**СТАДИЯ В:** Удаление трет-бутоксикарбонильной защитной группы с помощью ТФА

К раствору соединения, полученного в примере 340, стадия А, (135 мг, 0,28 ммоль), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) при комнатной температуре по каплям прибавляют ТФА (0,54 мл, 7,0 ммоль). Полученный раствор перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное вещество повторно растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) и органический слой последовательно промывают насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2×2 мл) и рассолом (1×2 мл). Органический слой сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (8×1000 мкМ), элюируя с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (20:1), и получают 105 мг (97%) белого твердого вещества. Т.пл. 120-122°C; М+Н=389.

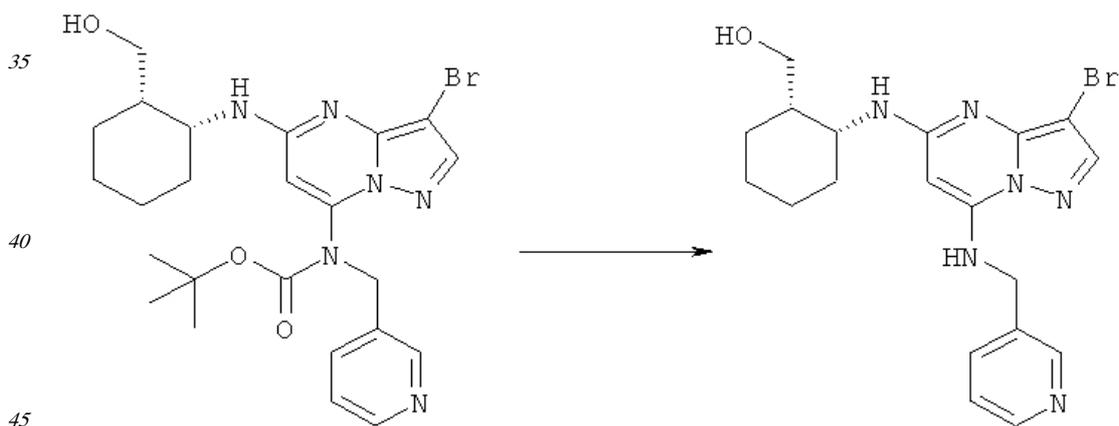
#### ПРИМЕР 341:



#### Стадия А:

С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 340, только используя соответствующий амин, получают указанное выше соединение. МС:МН<sup>+</sup>=431.

СТАДИЯ В: Удаление трет-бутоксикарбонильной защитной группы с помощью КОН.

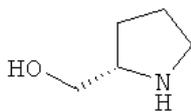
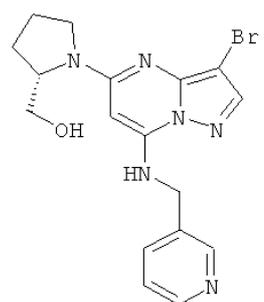
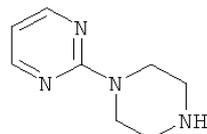
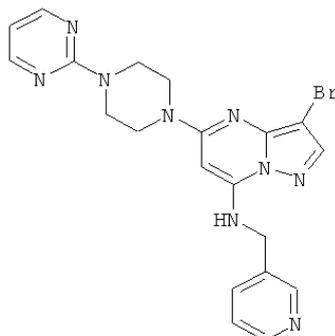
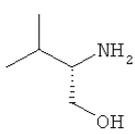
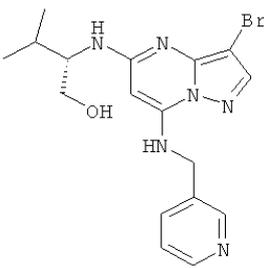
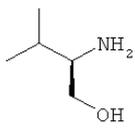
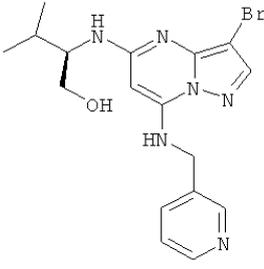


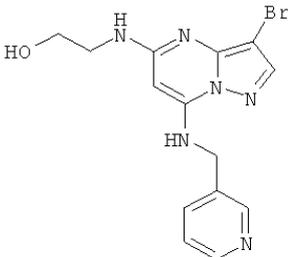
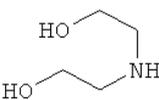
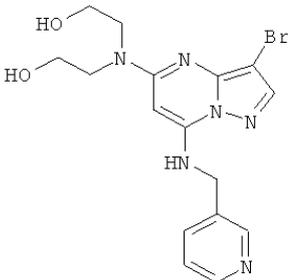
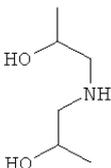
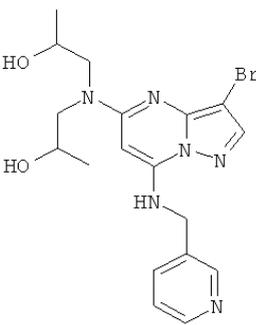
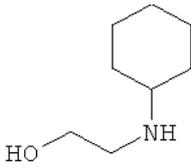
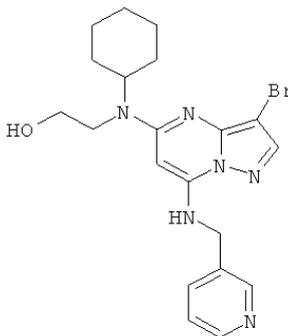
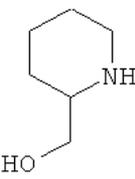
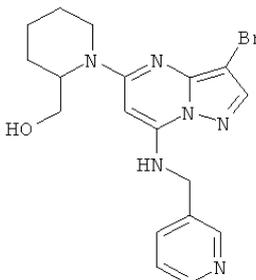
К смеси соединения, полученного в примере 341, стадия А, (0,14 г, 0,26 ммоль), с  $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$  (3 мл, 2:1) одной порцией прибавляют КОН (0,29 г, 20 экв.). Полученный раствор перемешивают при кипячении с обратным холодильником 14 ч, охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) и разбавляют насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2 мл). Слои разделяют и водный слой экстрагируют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×4 мл). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,

фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ТСХ (8×1000 мкМ), элюируя с помощью 5% раствора MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,066 г, выход 59%). МС:МН<sup>+</sup>=432; т.пл.=219-221°С.

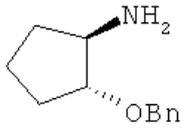
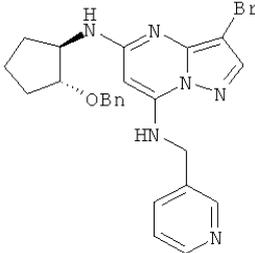
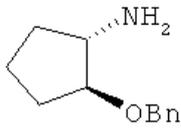
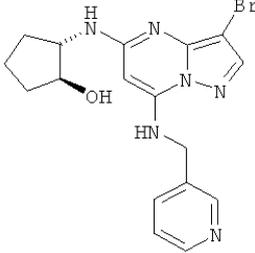
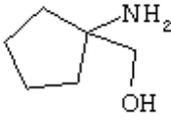
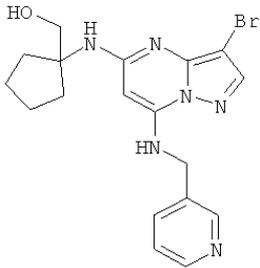
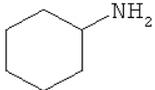
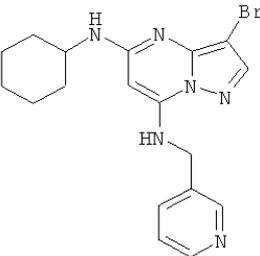
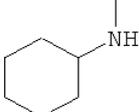
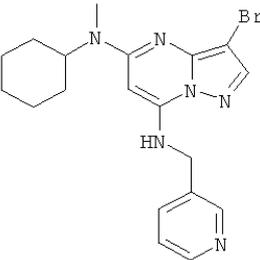
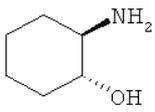
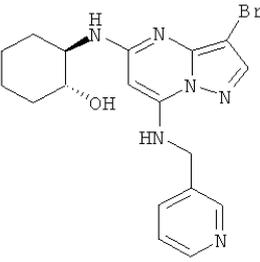
ПРИМЕРЫ 342-397:

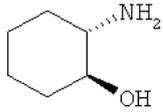
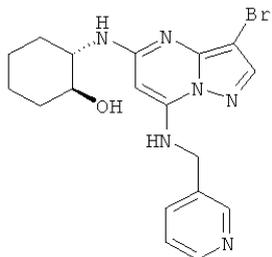
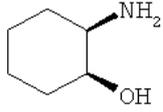
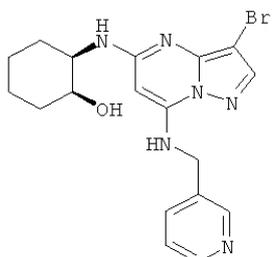
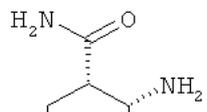
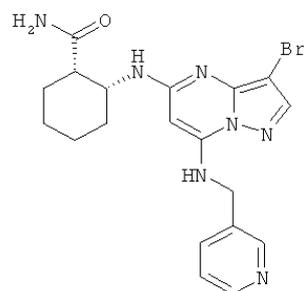
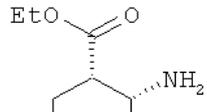
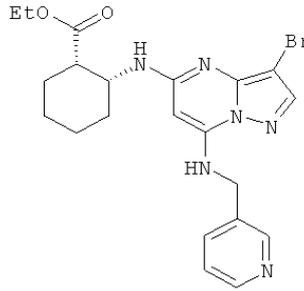
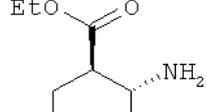
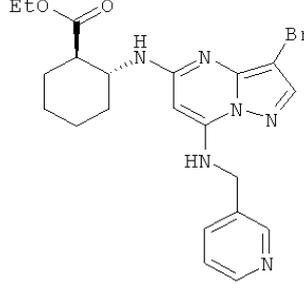
С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 340, только используя хлориды, приведенные в столбце 2 таблицы 31, и удаляя трет-бутоксикарбонильную защитную группу по методике, указанной в столбце 3 таблицы 31, получают соединения, приведенные в столбце 4 таблицы 31.

ТАБЛИЦА 31				
При- мер	Столбец 2	Столбец 3	Столбец 4	Соединение
342		HCl		МС:МН <sup>+</sup> =403 т.пл. 151-157°С
343		HCl		МС:МН <sup>+</sup> =466 т.пл. 212-217°С
344		HCl		МС:МН <sup>+</sup> =405 т.пл. 53-58°С
345		HCl		МС:МН <sup>+</sup> =405 т.пл. 63-69°С

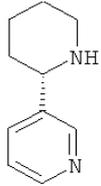
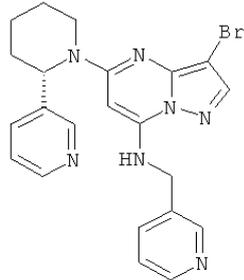
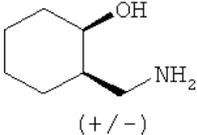
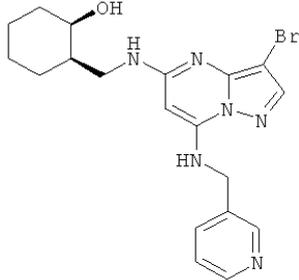
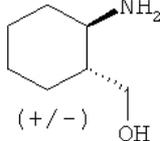
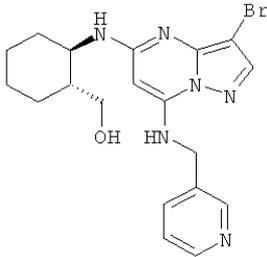
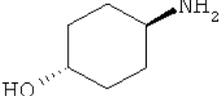
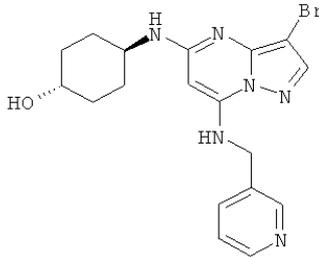
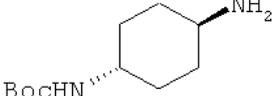
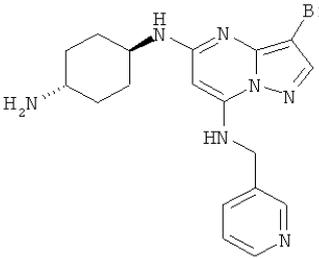
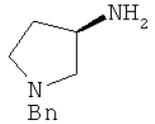
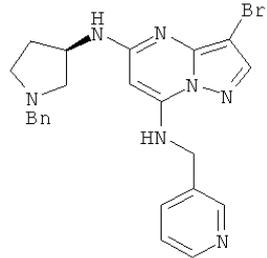
5	346		HCl		MC:MH+=363 Т.пл. 170-171°C
10	347		HCl		MC:MH+=407 Т.пл. 148-151°C
15	348		HCl		MC:MH+=435 Т.пл. 56-59°C
20	349		HCl		MC:MH+=445 Т.пл. 66-68°C
25	350		KOH		MC:MH+=417 Т.пл. 149-151°C
30					
35					
40					
45					
50					

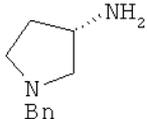
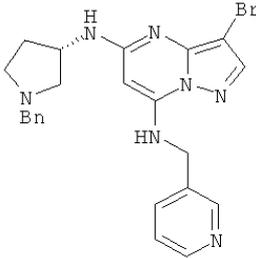
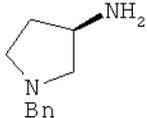
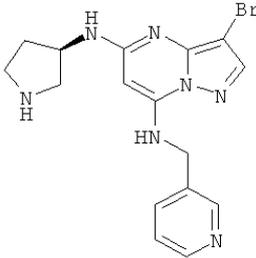
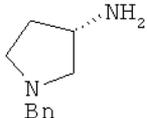
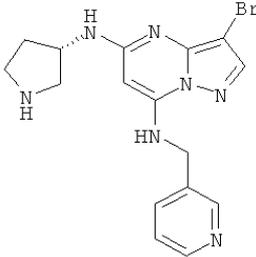
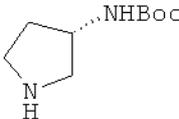
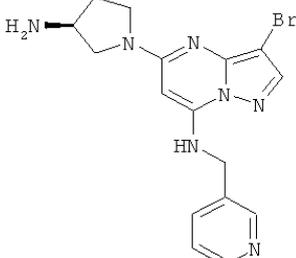
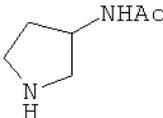
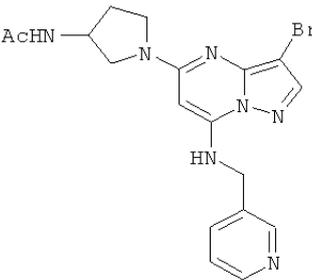
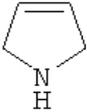
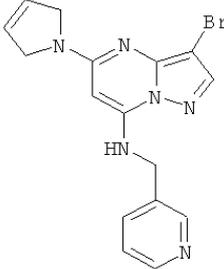


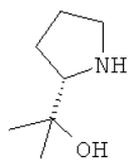
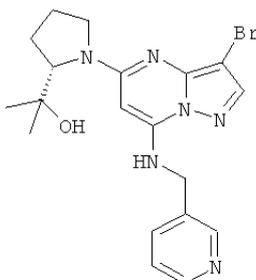
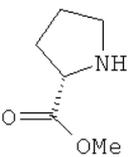
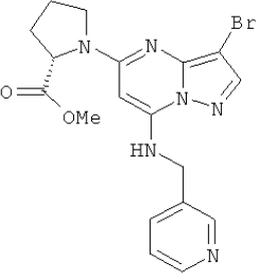
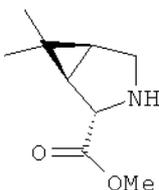
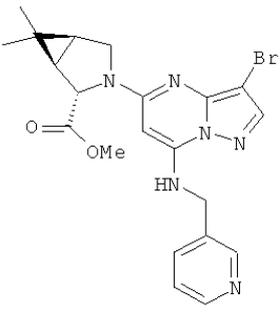
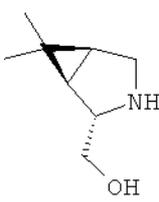
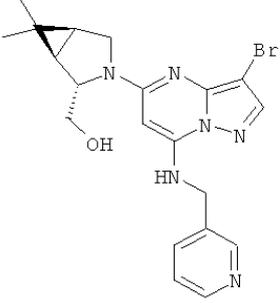
5	357		ТФК		1. т.пл.=69-71  2. M+H=494
10	358		КОН		1. т.пл.=182-184  2. M+H=404
20	359		КОН		1. т.пл.=202-204  2. M+H=418
25	360		ТФК		1. т.пл.=160-162  2. M+H=402
35	361		ТФК		1. т.пл.=151-153  2. M+H=416
40	362		КОН		1. т.пл.=140-143  2. M+H=418
45					
50					

5	363		KOH		1. т.п.п.=139-142  2. M+H=418
10	364	 (+/-)	KOH		1. т.п.п.=115-117  2. M+H=418
20	366	 (+/-)	ТФК		1. т.п.п.=102-104  2. M+H=445
30	367	 (+/-)	ТФК		1. т.п.п.=118-120  2. M+H=474
40	368	 (+/-)	ТФК		1. т.п.п.=106-108  2. M+H=474

50

5	369		ТФК		1. т.пл.=160-161  2. M+H=464
10					
15	370		ТФК		1. т.пл.=93-95  2. M+H=432
20					
25	371		КОН		1. т.пл.=108-110  2. M+H=432
30					
35	372		КОН		1. т.пл.=180-182  2. M+H=418
40					
45	373		КОН		1. т.пл.=169-170  2. M+H=417
50	374		ТФК		1. т.пл.=77-79  2. M+H=479

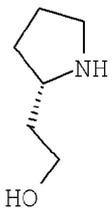
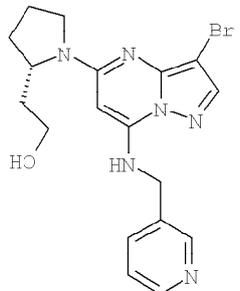
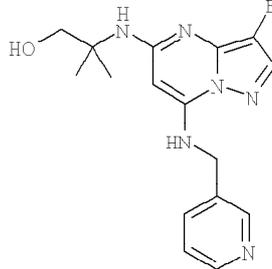
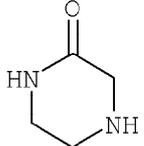
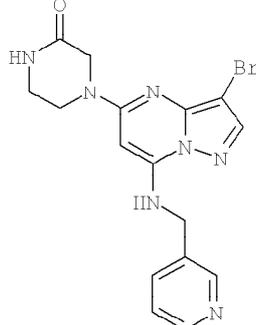
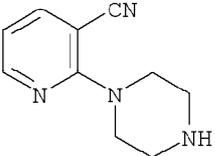
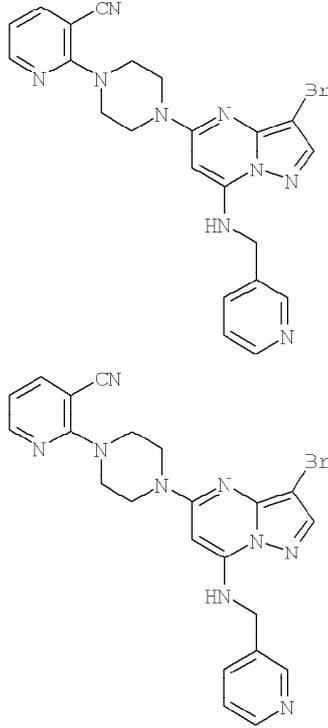
5	375		ТФК		1. т.пл.=76-79 2. M+H=479
10	376		ТФК		1. т.пл.=105-107 2. M+H=389
15	377		ТФК		1. т.пл.=105-107 2. M+H=389
20	378		ТФК		1. т.пл.=130-133 2. M+H=389
25	379		ТФК		1. т.пл.=132-135 2. M+H=431
30	380		ТФК		1. т.пл.=135-137 2. M+H=372
35					
40					
45					
50					

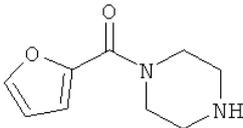
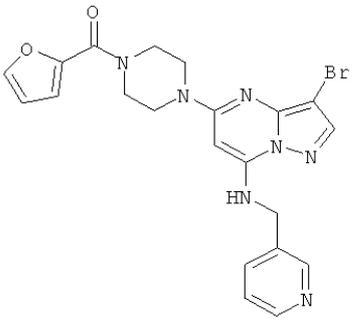
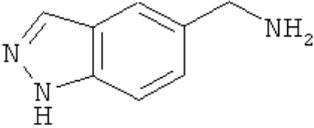
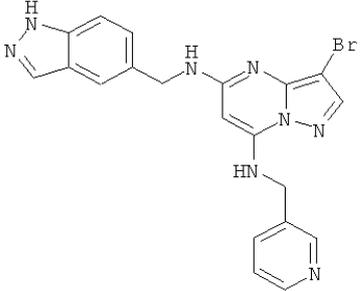
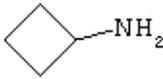
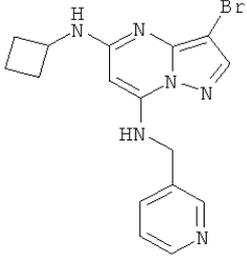
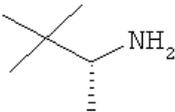
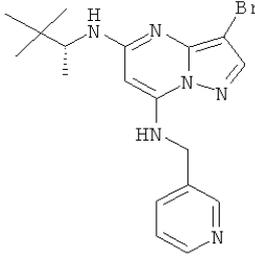
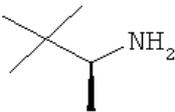
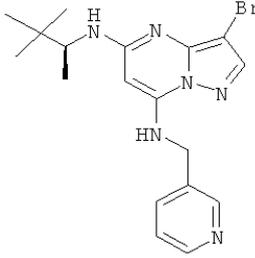
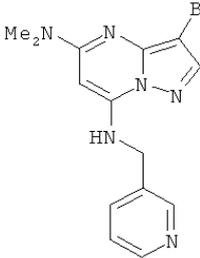
<p>5</p> <p>381</p>		<p>КОН</p>		<p>1. т.пл.=78-82</p> <p>2. M+H=432</p>
<p>10</p> <p>382</p> <p>15</p>		<p>ТФК</p>		<p>1. т.пл.=101-103</p> <p>2. M+H=432</p>
<p>20</p> <p>383</p> <p>25</p>		<p>ТФК</p>		<p>1. т.пл.=92-95</p> <p>2. M+H=472</p>
<p>30</p> <p>384</p> <p>35</p>		<p>ТФК</p>		<p>1. т.пл.=107-111</p> <p>2. M+H=444</p>

40

45

50

<p>5</p>	<p>384.10</p> 	<p>ТФК</p>		<p>1. т.пл.= 2. M+H=417</p>
<p>10</p>	<p>384.11</p> 	<p>ТФК</p>		<p>1. т.пл.=210-212 2. M+H=391</p>
<p>20</p>	<p>385</p> 	<p>ТФК</p>		<p>1. т.пл.=122-124 2. M+H=403</p>
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p>	<p>386</p> 	<p>ТФК</p>		<p>1. т.пл.=186-188 2. M+H=491</p>

5	387		ТФК		1. т.пл.=173-175 2. M+H=483
10	388		ТФК		1. т.пл.=167-169 2. M+H=450
20	389		ТФК		1. т.пл.=90-92 2. M+H=374
30	390		ТФК		1. т.пл.=113-115 2. M+H=404
35	391		ТФК		1. т.пл.=114-116 2. M+H=404
45	392	HNMe <sub>2</sub>	ТФК		ЖХМС:MH+=347

5	393	$H_2NMe$	ТФК		ЖХМС:МН+=333
10	394		ТФК		ЖХМС:МН+=359
15	395		ТФК		ЖХМС:МН+=405
20	396		ТФК		ЖХМС:МН+=405
25	397		ТФК		ЖХМС:МН+=391

Дополнительные данные для некоторых примеров приведены ниже.

45 Пример 392:  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,65 (s, 1H), 8,46 (d,  $J=3,3$  Гц, 1H), 8,21 (t,  $J=6,6$  Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,35 (dd,  $J=7,8, 4,8$  Гц, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,61 (d,  $J=6,9$  Гц, 2H), 3,01 (s, 6H).

50 Пример 393:  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8,65 (s, 1H), 8,60 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,32 (dd,  $J=8,1, 4,8$  Гц, 1H), 6,43 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,56 (d,  $J=6,0$  Гц, 2H), 2,96 (d,  $J=5,1$  Гц, 3H).

Пример 394:  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8,68 (s, 1H), 8,60 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,32 (dd,  $J=7,8, 5,4$  Гц, 1H), 6,55 (t,  $J=5,7$  Гц, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,62

(d, J=5,7 Гц, 2H), 2,49 (m, 1H), 0,75 (m, 2H), 0,51 (m, 2H).

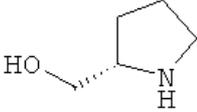
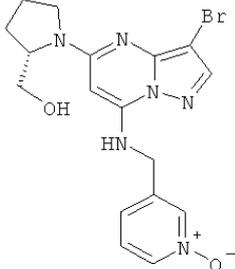
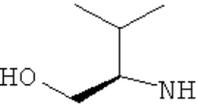
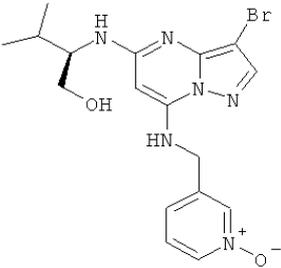
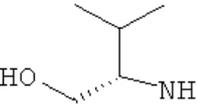
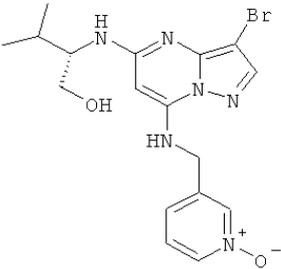
Пример 395:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,65 (s, 1H), 8,60 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,33 (dd, J=8,1, 5,1 Гц, 1H), 6,45 (t, J=6,0 Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,54 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,79 (dd, J=10,8, 2,4 Гц, 1H), 3,59 (dd, J=11,1, 7,2 Гц, 1H), 1,59-1,36 (m, 4H), 0,94 (t, J=6,9 Гц, 3H).

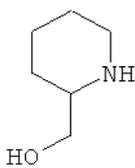
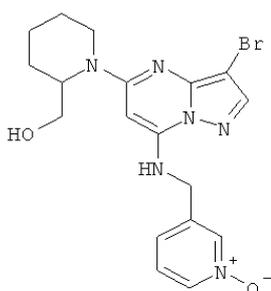
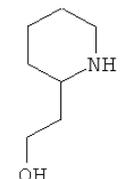
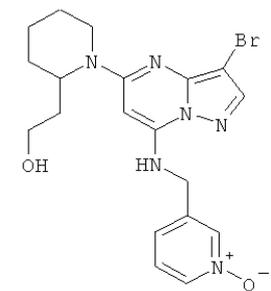
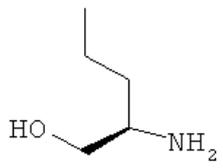
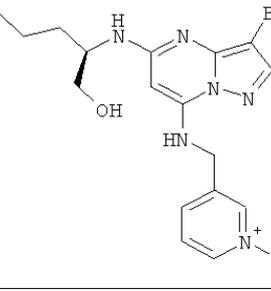
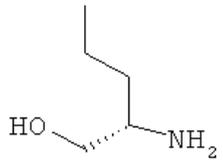
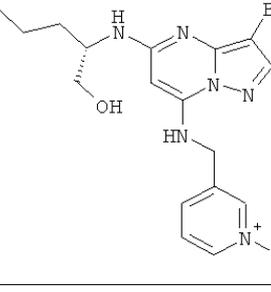
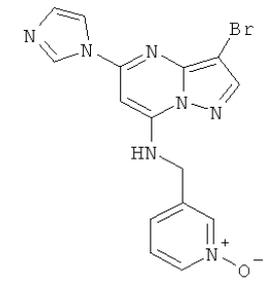
Пример 396:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,60 (s, 1H), 8,56 (d, J=4,2 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,31 (dd, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 6,51 (t, J=6,0 Гц, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,86 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,50 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,78 (dd, J=11,1, 2,4 Гц, 1H), 3,57 (dd, J=11,1, 7,2 Гц, 1H), 1,57-1,34 (m, 4H), 0,91 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 397:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,65 (s, 1H), 8,59 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,43 (t, J=6,0 Гц, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,55 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 1,79-1,61 (m, 4H).

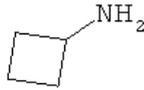
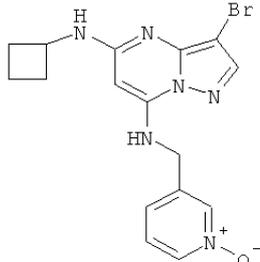
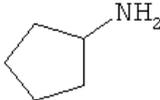
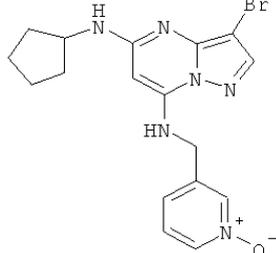
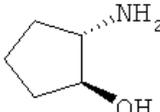
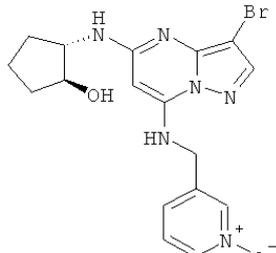
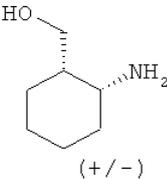
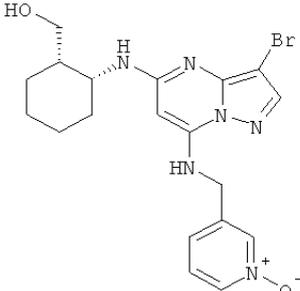
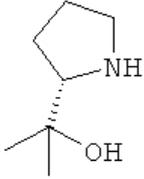
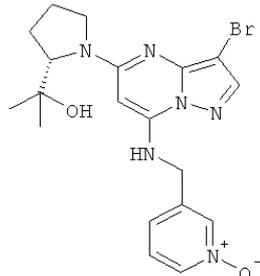
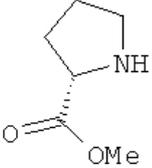
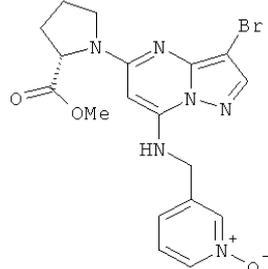
#### ПРИМЕРЫ 398-416:

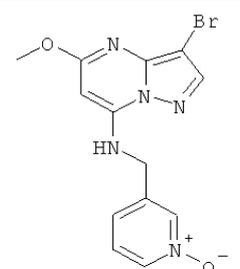
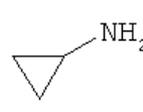
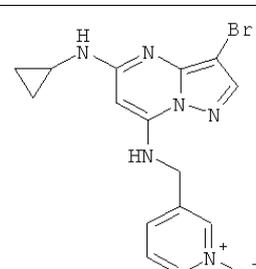
С использованием в основном таких же условий, что и описанные в примере 341, стадии А и В, только используя соединение, полученное в примере получения 193.10, получают соединения, приведенные в столбце 4 таблицы 32.

ТАБЛИЦА 32				
При-мер	Столбец 2	Столбец 3	Столбец 4	Соединение
398				МС:МН+=419 т.пл. 102-105°C
399				МС:МН+=421 т.пл. 79-81°C
400				МС:МН+=421 т.пл. 78-79°C

5	401			MC:MH+=433 т.пл. 228-231°C
10				
15	402			MC:MH+=447 т.пл. 97-102°C
20				
25	403			MC:MH+=421 т.пл. °C
30				
35	404			MC:MH+=421 т.пл. °C
40				
45	405			MC:MH+=386 т.пл. °C

50

5	407		КОН		1. т.пл.=98-100 2. M+H=390
10	408		ТФК		1. т.пл.=170-173 2. M+H=404
15	409		КОН		1. т.пл.=219-221 2. M+H=420
20	410		КОН		1. т.пл.=110-112 2. M+H=448
25	411		ТФК		1. т.пл.=81-83 2. M+H=448
30	412		ТФК		1. т.пл.=136-138 2. M+H=448
35					
40					
45					
50					

5	413	NaOMe	KOH		1. т.пл.=107-110  2. M+H=351
10	414				ЖХМС:МН+=375

Дополнительные данные для некоторых примеров приведены ниже.

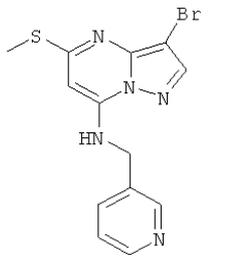
20 Пример 414: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,26 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,13(m, 1H), 7,90(s, 1H), 7,40-7,27 (m, 3H), 5,34 (s, 1 H), 4,49 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2,56 (m, 1 H), 0,67 (m, 2H), 0,35 (m, 2H).

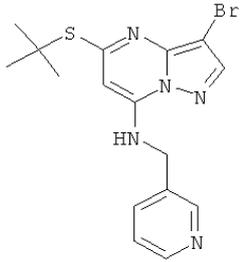
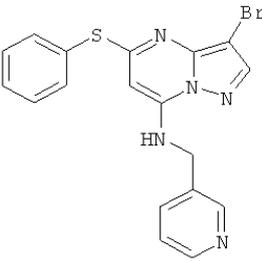
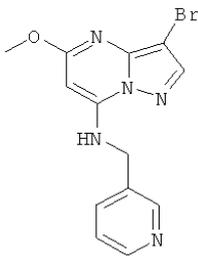
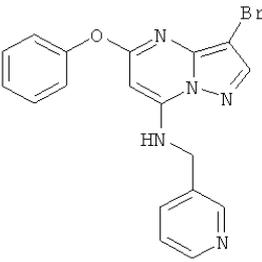
25 Пример 403: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>+CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (s, 1H), 7,90 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (t, J=6,3 Гц, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 5,65 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,29 (d, J=6,3 Гц, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 1,35-1,17 (m, 4H), 0,71 (t, J=7,2 Гц, 3H).

30 Пример 404: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (s, 1H), 8,12 (d, J=6,6 Гц, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,38 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,73 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,70 (t, J=5,1 Гц, 1H), 4,41 (d, J=6,6 Гц, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,39 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,36-1,25 (m, 3H), 0,86 (t, J=7,0 Гц, 3H).

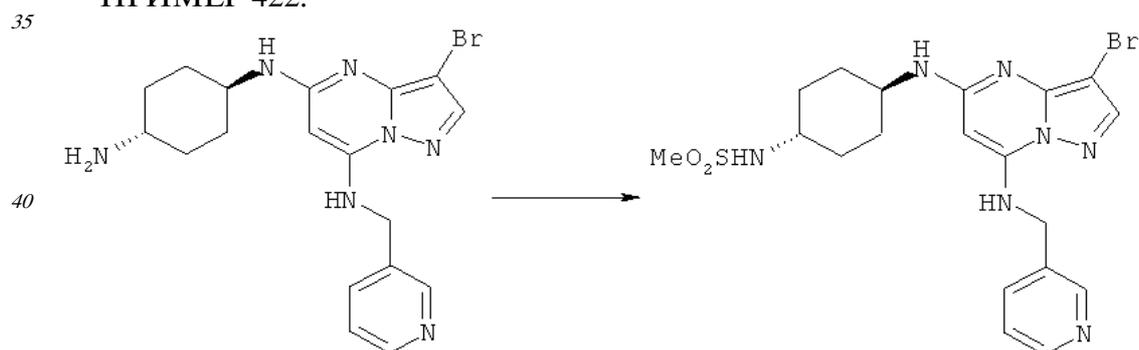
ПРИМЕРЫ 417-421:

35 По методике, приведенной в публикации Chem. Pharm. Bull. 1999, 47, 928-938, используя кислород- или серосодержащие нуклеофильные реагенты, приведенные в столбце 2 таблицы 33, и используя методику расщепления, указанную в столбце 3 таблицы 33, получают соединения, приведенные в столбце 4 таблицы 33:

ТАБЛИЦА 33					
При- мер	Столбец 2 (нуклеофил)	Столбец 3 (методика расщепления)	Столбец 4 (конечная структура)	Соединение 1. т.пл. 2.М+Н	
40					
45	417	NaSMe	TФК		1. т.пл.=172-175  2. M+H=351
50					

5	418	NaSt-Bu	ТФК		1. т.пл.=165-168  2. M+H=392
10	419	NaSPh	ТФК		1. т.пл.=154-156  2. M+H=412
20	420	NaOMe	ТФК		1. т.пл.=161-163  2. M+H=335
25	421	NaOPh	ТФК		1. т.пл.=64-66  2. M+H=397

## ПРИМЕР 422:



45 К раствору амина (18 мг, 0,043 ммоль), полученного в примере 373, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) при комнатной температуре прибавляют ДИПЭА (10 мкл, 0,056 ммоль), а затем  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$  (4 мл, 0,052 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч и разбавляют с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) и насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  (2 мл). Слои разделяют и органический слой экстрагируют рассолом (1×2 мл). Органический слой сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (4×1000 мкМ), элюируя с

50

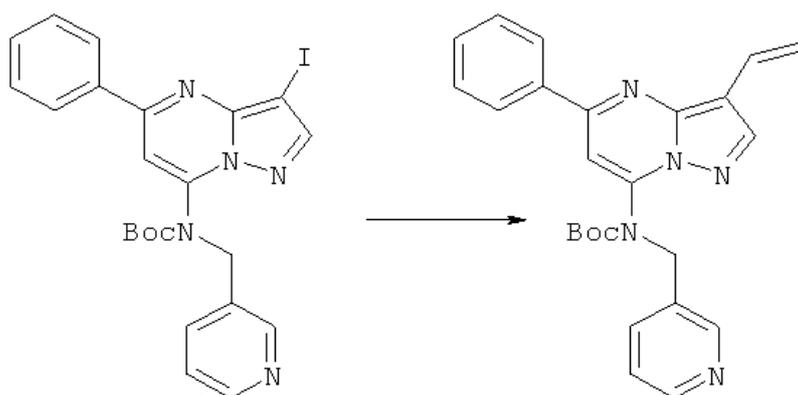
помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (20:1), и получают 16 мг (75%) белого твердого вещества.  
Т.пл. 152-154°C; М+Н=495.

**ПРИМЕРЫ 423-424:**

С использованием методики, описанной в примере 422, амины (столбец 2) превращают в соответствующие метилсульфонамиды (столбец 3), указанные в таблице 34.

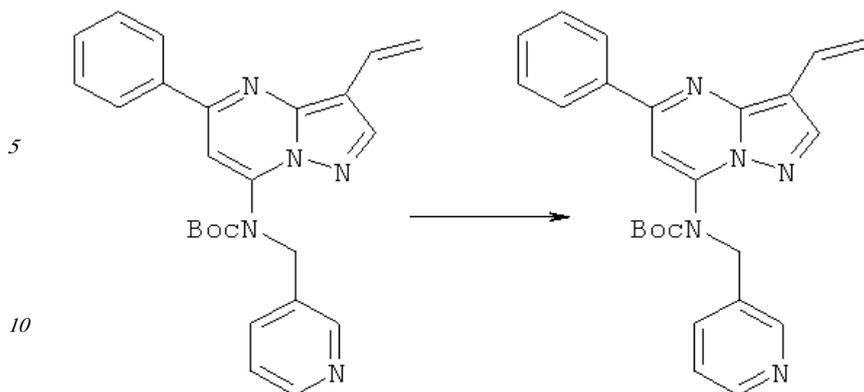
ТАБЛИЦА 34			
При- мер	Столбец 2 (амин)	Столбец 3 (конечная структура)	Соединение 1. т.пл. 2. М+Н
423			1. т.пл.=166-168 2. М+Н=467
424			1. т.пл.=165-168 2. М+Н=467

**ПРИМЕР 425:  
СТАДИЯ А:**



Смесь соединения, полученного в примере получения 194, (132 мг, 0,25 ммоль), три-бутилвинилолова (95 мг, 0,30 ммоль) и тетраис(трифенилфосфин)палладия (29 мг, 0,025 ммоль) в безводном диоксане (5 мл) кипятят с обратным холодильником в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 24 ч. Растворитель выпаривают и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 2:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$  в качестве элюента и получают желтое воскообразное твердое вещество (53 мг, 50%). ЖХМС:  $\text{MH}^+=428$ .

**СТАДИЯ В:**

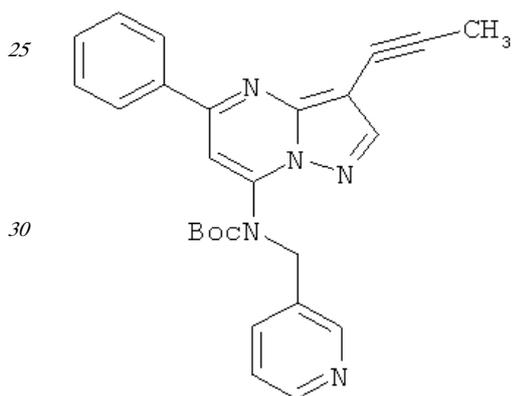


15 Смесь соединения, полученного в примере 425, стадия А, (50 мг, 0,12 ммоль) и КОН (100 мг, 1,80 ммоль) в этаноле (3 мл) и H<sub>2</sub>O (0,6 мл) перемешивают при 70°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 24 ч. Прибавляют NaHCO<sub>3</sub> (1,0 г), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2,0 г) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл), смесь встряхивают и затем фильтруют. Растворитель выпаривают и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 20:1:0,1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH: концентрированный NH<sub>4</sub>OH в качестве элюента и получают желтое воскообразное

20 твердое вещество (17 мг, 45%). ЖХМС:MH<sup>+</sup>=328. Т.пл.=48-51°C.

ПРИМЕР 426:

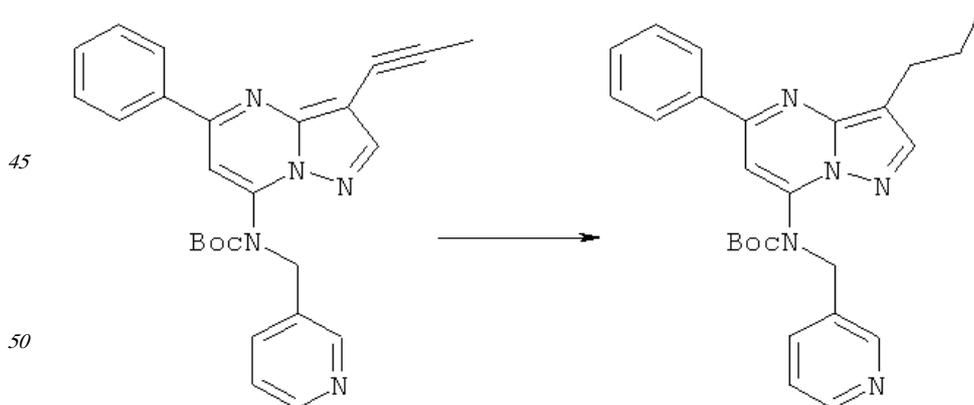
СТАДИЯ А:



С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 425, стадия А, но с использованием трибутилметилэтилолова получают указанное выше

40 соединение.

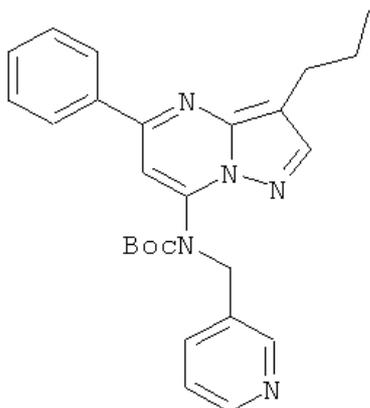
СТАДИЯ В:



Смесь соединения, полученного в примере 426, стадия А, (150 мг, 0,34 ммоль) с

PtO<sub>2</sub> (30 мг, 0,13 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (5 мл) перемешивают при давлении H<sub>2</sub>, равном 1 атм, в течение 20 ч. Смесь фильтруют, прибавляют свежий PtO<sub>2</sub> (30 мг, 0,13 ммоль) и смесь перемешивают при давлении H<sub>2</sub>, равном 1 атм, в течение 2,5 ч. Смесь выливают в Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 г) и H<sub>2</sub>O (200 мл) и экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×20 мл). Объединенные экстракты сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Растворитель выпаривают и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc в качестве элюента и получают желтое воскообразное твердое вещество (68 мг, 45%).

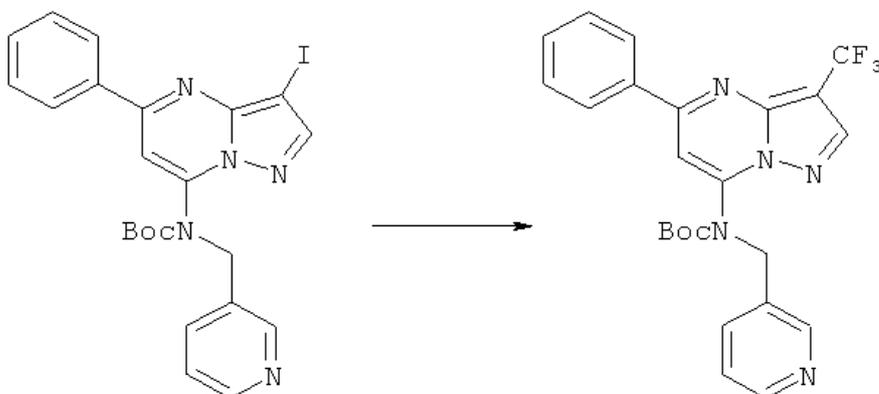
СТАДИЯ С:



С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 425, стадия В, только используя соединение, полученное в примере 426, стадия В, получают указанное выше соединение, МС:МН<sup>+</sup>=344. Т.пл.=110-112°С.

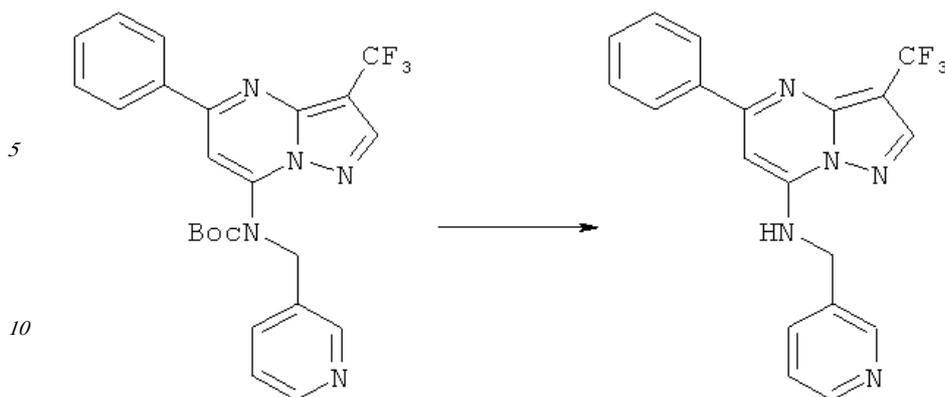
ПРИМЕР 427:

СТАДИЯ А:



Смесь соединения, полученного в примере получения 194, (527 мг, 1,00 ммоль), триэтил(трифторметил)силана (666 мг, 3,60 ммоль), фторида калия (210 мг, 3,60 ммоль) и CuI (850 мг, 4,46 ммоль) в безводном ДМФ (4 мл) перемешивают в закрытом сосуде высокого давления при 80°С в течение 72 ч. Прибавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 мл) и смесь фильтруют через целлит. Растворитель выпаривают и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 2:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc в качестве элюента и получают бледно-оранжевое воскообразное твердое вещество (70 мг, 15%). ЖХМС:М<sup>+</sup>=470.

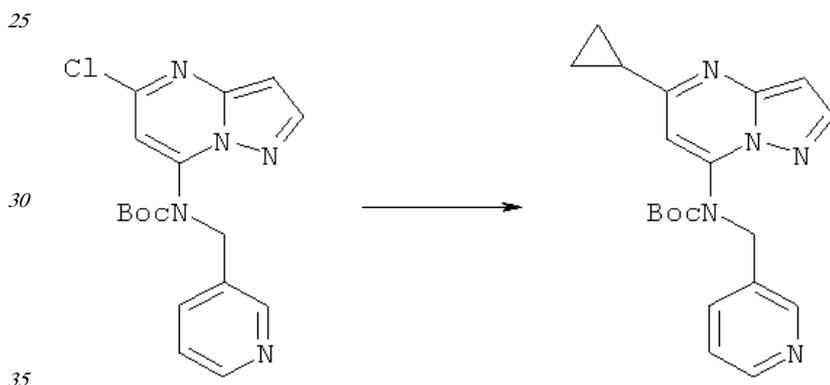
СТАДИЯ В:



ТФА (0,70 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> при перемешивании прибавляют к раствору соединения, полученного в примере 427, стадия А, (70 мг, 0,15 ммоль) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл). Смесь перемешивают при 0°C в течение 10 мин, затем при 25°C в течение 2 ч. Ее выливают в 10% водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 мл), экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×15 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Растворитель выпаривают и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием EtOAc в качестве элюента и получают почти белое твердое вещество (40 мг, 73%). ЖХМС: M<sup>+</sup>=370. Т.пл.=156-158°C.

ПРИМЕР 428:

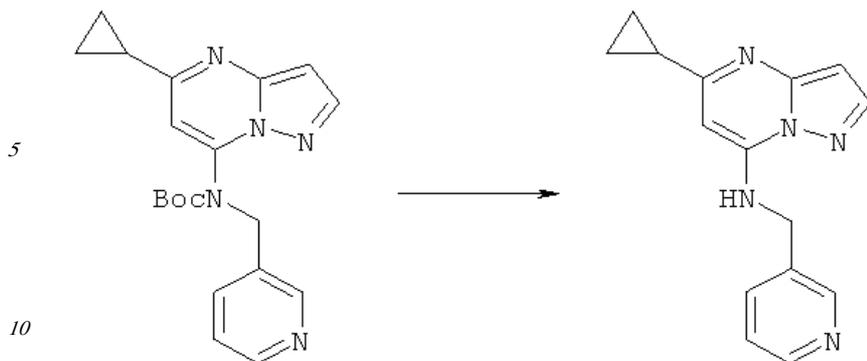
СТАДИЯ А:



Смесь соединения, полученного в примере получения 193, (100 мг, 0,28 ммоль), тетрациклопропиллола (91 мг, 0,32 ммоль), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (8,0 мг, 0,009 ммоль) и Pd(Pt-Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (9,0 мг, 0,017 ммоль) в безводном диоксане (3 мл) кипятят с обратным холодильником в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 27 ч. Растворитель выпаривают и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc в качестве элюента и получают бесцветное воскообразное твердое вещество (38 мг, 38%). ЖХМС: M<sup>+</sup>=366.

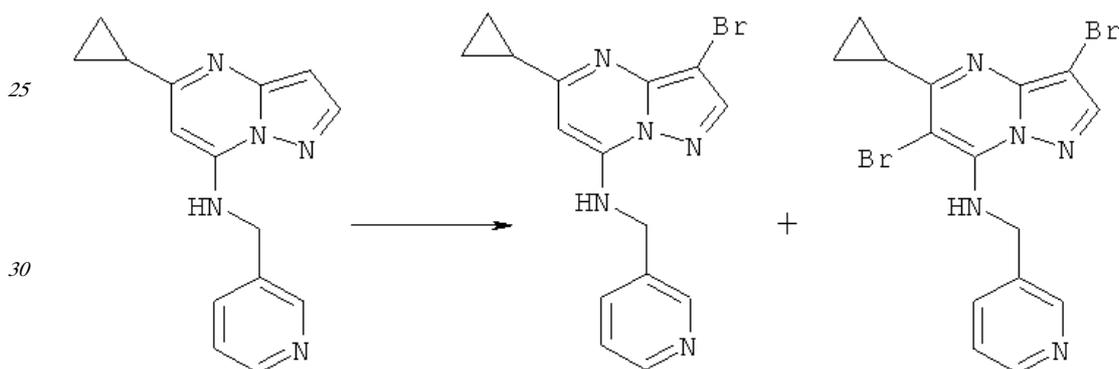
СТАДИЯ В:

50



Смесь соединения, полученного в примере 428, стадия А, (36 мг, 0,10 ммоль) с  
 КОН (300 мг, 5,40 ммоль) в этаноле (3 мл), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл) и H<sub>2</sub>O (0,8 мл)  
 15 кипятят с обратным холодильником в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 4 ч. Ее выливают в  
 насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 (5×10 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Растворитель выпаривают и остаток  
 очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 30:1 EtOAc:MeOH в  
 качестве элюента и получают бесцветное воскообразное вещество (18 мг, 69%).  
 20 ЖХМС:МН<sup>+</sup>=266.

СТАДИЯ С:

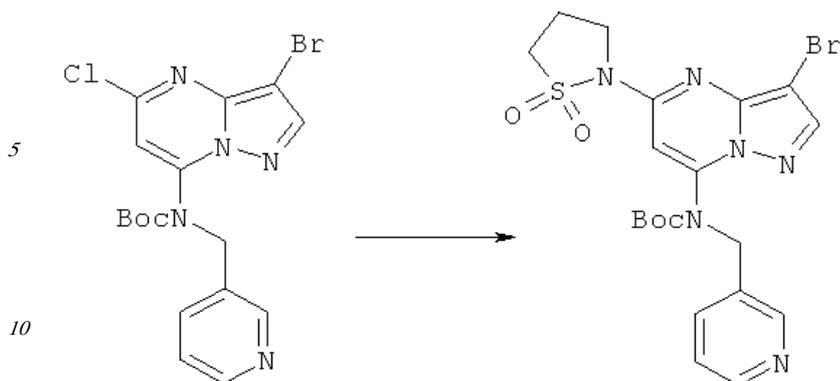


35 N-Бромсукцинимид (12 мг, 0,068 ммоль) в безводном CH<sub>3</sub>CN (2 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>  
 при перемешивании прибавляют к раствору соединения, полученного в примере 428,  
 стадия В, (18 мг, 0,068 ммоль) в безводном CH<sub>3</sub>CN (2 мл). Смесь перемешивают  
 при 25°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривают и остаток очищают с помощью  
 флэш-хроматографии с использованием EtOAc в качестве элюента и получают 5  
 40 мг (17%) дибромированного соединения (белое твердое вещество, ЖХМС:МН<sup>+</sup>=370,  
 т.пл.=150-152°C) и 8 мг (34%) монобромированного соединения (бесцветное твердое  
 вещество, ЖХМС: М<sup>+</sup>=344, т.пл.=196-198°C).

ПРИМЕР 429:

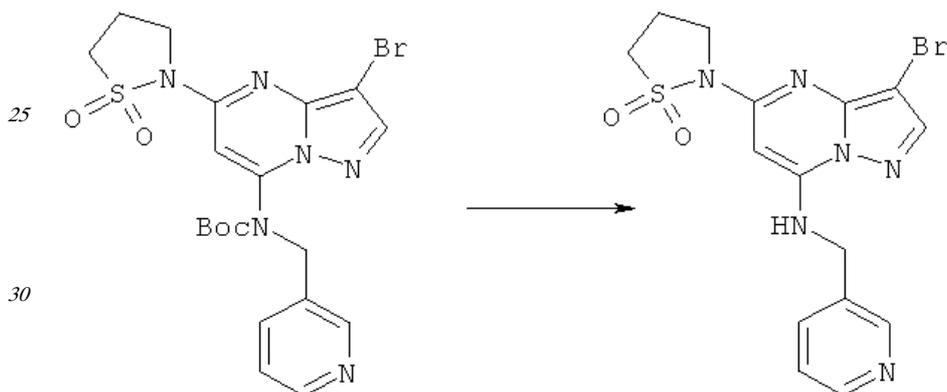
45 СТАДИЯ А:

50



1,3-Пропансультам (72 мг, 0,60 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) в атмосфере  $N_2$  прибавляют к 60% NaH в минеральном масле (36 мг, 0,90 ммоль). Смесь перемешивают в течение 20 мин, затем прибавляют соединение, полученное в примере получения 196, (200 мг, 0,46 ммоль). Смесь перемешивают при  $100^\circ C$  в течение 30 мин, растворитель выпаривают и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием EtOAc в качестве элюента и получают бесцветное твердое вещество (150 мг, 63%). ЖХМС:  $M^+=523$ .

#### СТАДИЯ В:

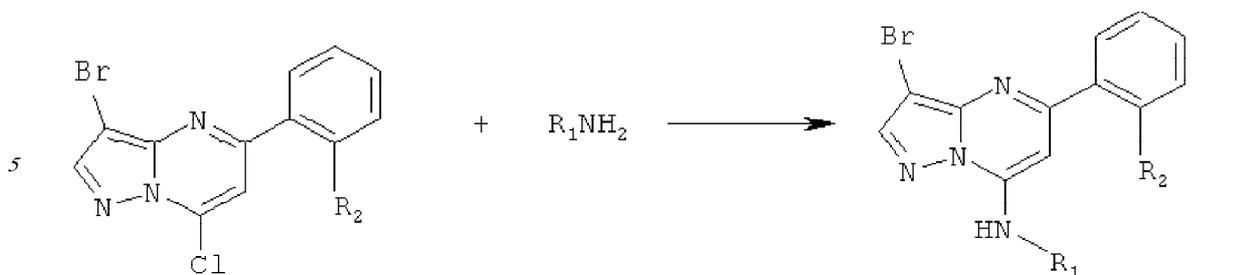


ТФА (1,5 мл) при  $0^\circ C$  в атмосфере  $N_2$  при перемешивании прибавляют к раствору соединения, полученного в примере получения 196, (140 мг, 0,27 ммоль) в безводном  $CH_2Cl_2$  (5 мл). Смесь перемешивают при  $0^\circ C$  в течение 10 мин, затем при  $25^\circ C$  в течение 2 ч. Ее выливают в  $Na_2CO_3$  (10 г), экстрагируют с помощью  $CH_2Cl_2$  (3x50 мл) и фильтруют. Растворитель выпаривают и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 40:1 EtOAc:MeOH в качестве элюента и получают белое твердое вещество (32 мг, 28%). ЖХМС:  $M^+=423$ . Т.пл.= $218-220^\circ C$ .

#### ПРИМЕР 430:

45

50



Где  $R_2 = H$ , или Cl

3-Бром-7-хлор-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (1 экв.) (полученный, как это описано в примере получения 129) или 3-бром-7-хлор-5-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (1 экв.) (полученный, как это описано в примере получения 127),  $R_1NH_2$  (1,2 экв.) и диизопропилэтиламин (2 экв.) растворяют в безводном 1,4-диоксане и смесь нагревают при  $75^\circ C$  в течение времени, указанного в таблице 97. Раствор выпаривают досуха и остаток хроматографируют на колонке с силикагелем в соответствии с описанием в таблице 97 и получают искомое соединение.

20 С использованием соответствующих реагентов и в основном такой же методики, что и описанная выше, получают продукты, указанные в примерах 431-438. Различия в условиях проведения реакции указаны в таблице 35.

25

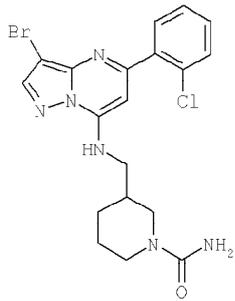
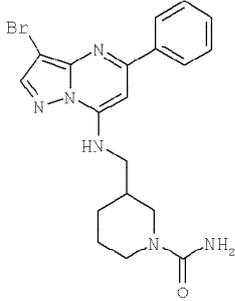
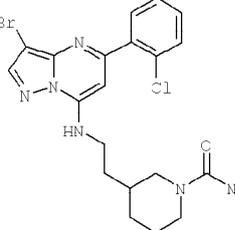
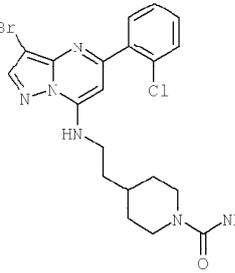
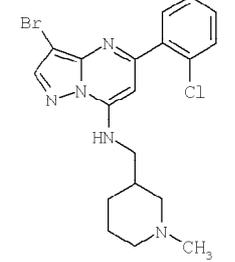
30

35

40

45

50

Пример	Структура	Молекулярная масса	МСББА МН+	Условия реакции	Выход	Данные хроматографии
5 10	431 	463,8	463,0	75°C/26 ч	52%	15×2,5 см, 0,5-2% (10% концентрированный гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан
15 20	432 	429,3	429,2	75°C/26 ч 25°C/39 ч	53%	15×5 см дихлорметан; 1,5% (10% концентрированный гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан
25	433 	477,8	477,1	75°C/26 ч	48%	15×5 см дихлорметан; 3,5-15% (10% концентрированный гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан
30 35	434 	477,8	477,0	75°C/26 ч	50%	15×5 см дихлорметан; 3,5-15% (10% концентрированный гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан
40 45	435 	434,8	434,1	75°C/24 ч 25°C/65 ч	53%	15×2,5 см, 3% (10% концентрированный гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан

45

50

5	436		434,8	434,2	75°C/27 ч	31%	15×2,5 см, 3% (10% концентрированный гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан
10	437		438,7	438,1	75°C/21 ч 25°C/46 ч	97%	15×2,5 см, 0,25% (10% концентрированный гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан
20	438		438,7	438,1	75°C/28 ч -20°C/72 ч	95%	60×2,5 см 20% этилацетат в гексане

Дополнительные физические характеристики для соединений приведены ниже.

30 ПРИМЕР 431: Реагенты: 3-бром-7-хлор-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (110 мг, 0,318 ммоль) (полученный, как это описано в примере получения 129); 3-(аминометил)пиперидин-1-карбоксамид (60 мг, 0,382 ммоль) (полученный, как это описано выше в примере получения 241); диизопропилэтиламин (0,111 мл, 0,636 ммоль); безводный 1,4-диоксан (2,5 мл).

35 Физические характеристики: МСББА-ВР: m/z 463,0628 (МН<sup>+</sup>). Рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>OBrCl: m/z 463,0649: δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,38 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,52 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,73 (1H, m, CH), 1,93 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 2,02 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 2,98 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 3,06 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 3,37 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3,58 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 3,82 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 4,87 (2H, bm, CONH<sub>2</sub>), 6,28 (1H, s, H<sub>6</sub>), 7,02 (1H, m, NH), 7,36 (2H, m, Ar-H), 7,45 (1H, m, Ar-H), 7,68 (1H, m, Ar-H) и 8,00

40 млн<sup>-1</sup> (1H, s, H<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>: 23,7, 28,1, 44,6, 45,5, 47,2; CH: 35,2, 87,4, 127,2, 130,1, 130,3, 131,6, 143,9; C: 83,1, 132,1, 138,6, 145,5, 146,5, 158,0, 158,4.

45 ПРИМЕР 432: Реагенты: 3-бром-7-хлор-5-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (500 мг, 1,62 ммоль) (полученный, как это описано в примере получения 127); 3-(аминометил)пиперидин-1-карбоксамид (306 мг, 1,944 ммоль) (полученный, как это описано выше в примере получения 241); диизопропилэтиламин (0,566 мл, 3,24 ммоль); безводный 1,4-диоксан (13 мл). Физические характеристики: МСББА-ВР: m/z

50 429,1031 (МН<sup>+</sup>). Рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>OBr: m/z 429,1038; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,44 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,59 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,79 (1H, m, CH), 2,01 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 2,08 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 3,03 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 3,13 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 3,39 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 3,47 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 3,63 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 3,90 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 4,88 (2H, bm, CONH<sub>2</sub>), 6,40 (1H, s, H<sub>6</sub>), 6,90 (1H, m, NH), 7,53 (2H, m, Ar-H),

8,02 (1H, s, H<sub>2</sub>) и 8,12 (1H, m, Ar-H);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>: 23,7, 28,2, 44,7, 45,5, 47,3; CH: 35,2, 82,9, 127,5, 127,5, 128,7, 128,7, 130,0, 143,9; C: 83,0, 138,5, 145,8, 147,1, 158,3, 158,5.

ПРИМЕР 433: Реагенты: 3-бром-7-хлор-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин (347 мг, 1,01 ммоль) (полученный, как это описано в примере получения 129); 3-(аминоэтил)пиперидин-1-карбоксамид (208 мг, 1,21 ммоль) (полученный, как это описано выше в примере получения 242); диизопропилэтиламин (0,393 мл, 2,02 ммоль); безводный 1,4-диоксан (9 мл).

Физические характеристики:  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,24 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,55 (1H, m, CH), 1,72 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 1,93 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 2,69 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 2,94 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 3,55 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3,73 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 3,98 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 4,83 (2H, bm, CONH<sub>2</sub>), 6,55 (1H, s, H<sub>6</sub>), 6,78 (1H, m, NH), 7,41 (2H, m, Ar-H), 7,50 (1H, m, Ar-H), 7,75 (1H, m, Ar-H) и 8,04 млн<sup>-1</sup> (1H, s, H<sub>2</sub>);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>: 24,6, 30,7, 32,6, 39,9, 45,3, 49,3; CH: 33,3, 87,5, 127,4, 130,1, 130,2, 131,6, 143,8; C: 83,2, 132,1, 138,8, 145,7, 146,2, 158,1, 158,1.

ПРИМЕР 434: Реагенты: 3-бром-7-хлор-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин (275 мг, 0,803 ммоль) (полученный, как это описано в примере получения 129); 4-(аминоэтил)пиперидин-1-карбоксамид (165 мг, 0,963 ммоль) (полученный, как это описано выше в примере получения 243);

диизопропилэтиламин (0,311 мл, 0,963 ммоль); безводный 1,4-диоксан (7,2 мл). Физические характеристики:  $\delta_H$  (d<sub>6</sub>-DMCO) 1,00 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,50 (1H, m, CH), 1,59 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,67 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2,60 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3,48 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3,70 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 5,84 (2H, bs, CONH<sub>2</sub>), 6,43 (1H, s, H<sub>6</sub>), 7,50 (2H, m, Ar-H), 7,62 (2H, m, Ar-H), 8,30 (1H, s, H<sub>2</sub>) и 8,36 млн<sup>-1</sup> (1H, m, NH);  $\delta_C$  (d<sub>6</sub>-DMCO) CH<sub>2</sub>: 31,5, 31,5, 34,8, 43,5, 43,5, 43,5; CH: 32,8, 86,8, 127,1, 129,7, 130,3, 131,0, 143,3; C: 81,3, 131,0, 138,7, 145,1, 146,4, 157,3, 157,8.

ПРИМЕР 435: Реагенты: 3-бром-7-хлор-5-фенилпиразоло[1,5-a]пиримидин (174 мг, 0,507 ммоль) (полученный, как это описано в примере получения 129) и 3-(аминометил)-1-метилпиперидин (65 мг, 0,507 ммоль) (полученный, как это описано выше в примере получения 244); диизопропилэтиламин (0,178 мл, 1,014 ммоль); безводный 1,4-диоксан (2,5 мл). Физические характеристики: МСББА-ВР: m/z 434,0742 (МН<sup>+</sup>). Рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>BrCl: m/z 434,0747;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,18 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,68 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,80 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,87 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,96 (1H, m, CH), 2,14 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2,32 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2,75 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 2,29 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 3,42 (2H, m, - NHCCH<sub>2</sub>CH), 6,36 (1H, s, H<sub>6</sub>), 6,64 (1H, bm, NH), 7,41 (2H, m, Ar-H), 7,51 (1H, m, Ar-H), 7,74 (1H, m, Ar-H) и 8,06 млн<sup>-1</sup> (1H, s, H<sub>2</sub>);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>3</sub>: 46,6; CH<sub>2</sub>: 24,4, 27,9, 46,1, 56,1, 59,6; CH: 36,0, 87,4, 127,1, 130,1, 130,2, 131,6, 143,8; C: 83,2, 132,1, 138,9, 145,6, 146,4, 158,2.

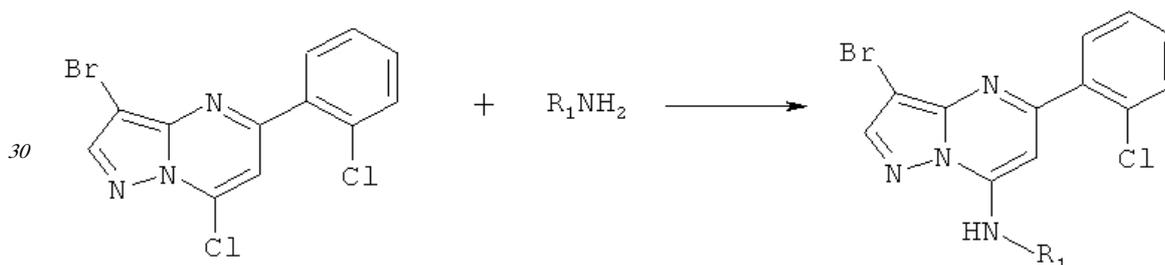
ПРИМЕР 436: Реагенты: 3-бром-7-хлор-5-фенилпиразоло[1,5-a]пиримидин (111,4 мг, 0,325 ммоль) (полученный, как это описано в примере получения 129); 4-(аминометил)-1-метилпиперидин (50 мг, 0,39 ммоль) (полученный, как это описано выше в примере получения 245); диизопропилэтиламин (0,1135 мл, 0,65 ммоль); безводный 1,4-диоксан (1,5 мл). Физические характеристики: МСББА-ВР: m/z 434,0735 (МН<sup>+</sup>). Рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>BrCl: m/z 434,0747;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,42 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,72 (1H, m, CH), 1,82 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,93 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2,20 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2,89 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3,34 (2H, m, - NHCCH<sub>2</sub>CH), 6,31 (1H, s, H<sub>6</sub>), 6,46 (1H, m, NH), 7,36 (2H, m, Ar-H), 7,46 (1H, m, Ar-H), 7,70 (1H, m, Ar-H) и 8,00 млн<sup>-1</sup> (1H, s, H<sub>2</sub>);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>3</sub>: 46,4; CH<sub>2</sub>: 30,2, 30,2, 48,0, 55,3, 55,3; CH: 35,4, 87,5, 127,2, 130,2, 130,2, 131,6, 143,8; C: 83,3,

132,2, 138,9, 145,7, 146,4, 158,1.

ПРИМЕР 437: Реагенты: 3-бром-7-хлор-5-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (191 мг, 0,557 ммоль) (полученный, как это описано в примере получения 129); 3-(аминометил)бензонитрил (88,3 мг, 0,668 ммоль) (полученный, как это описано выше  
5 в примере получения 246); диизопропилэтиламин (0,192 мл, 1,114 ммоль); безводный 1,4-диоксан (4,5 мл). Физические характеристики: МСББА-ВР: m/z 438,0125 (МН<sup>+</sup>). Рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>BrCl: m/z 438,0121; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 4,76 (2H, d, -CH<sub>2</sub>NH-), 6,32 (1H, s, H<sub>6</sub>), 7,00 (1H, m, -CH<sub>2</sub>NH-), 7,40 (2H, m, Ar-H), 7,46 (1H, m, Ar-H), 7,55 (1H, m, Ar-H), 7,67 (2H, m, Ar-H), 7,71 (1H, m, Ar-H), 7,75 (1H, mAr-H) и 8,10 млн<sup>-1</sup> (1H, s, H<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>: 45,5; CN: 88,2, 127,2, 130,0, 130,2, 130,4, 130,6, 131,4, 131,6, 131,9, 144,1; C: 83,8, 113,4, 118,3, 132,0, 137,8, 138,3, 145,6, 145,9, 158,0.

ПРИМЕР 438: Реагенты: 3-бром-7-хлор-5-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (233,5 мг, 0,681 ммоль) (полученный, как это описано в примере получения 129); 4-(аминометил)бензонитрил (108 мг, 0,817 ммоль) (полученный, как это описано выше  
15 в примере получения 247); диизопропилэтиламин (0,235 мл, 1,362 ммоль); безводный 1,4-диоксан (5,3 мл). Физические характеристики: МСББА-ВР: m/z 438,0117 (МН<sup>+</sup>). Рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>BrCl: m/z 438,0121; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 4,80 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 6,30 (1H, s, H<sub>6</sub>), 7,01 (1H, m, NH), 7,40 (2H, m, Ar-H), 7,47 (1H, m, Ar-H), 7,70 (2H, m, Ar-H), 7,72 (2H, m, Ar-H), 7,80 (1H, m, Ar-H) и 8,10 млн<sup>-1</sup> (1H, s, H<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>: 45,8; CN: 88,2, 127,2, 127,7, 127,7, 130,2, 130,4, 131,6, 132,9, 132,9, 144,1; C: 83,8, 112,2, 118,4, 132,0, 138,2, 141,5, 145,5, 146,0, 158,0.

ПРИМЕР 439:

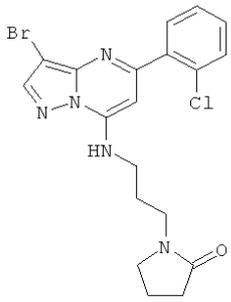
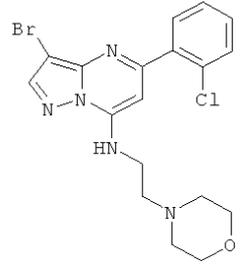
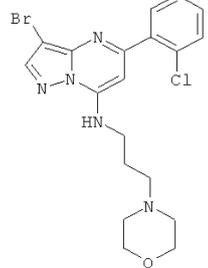
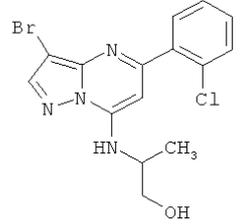


3-Бром-7-хлор-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (50 мг, 0,146 ммоль) (полученный, как это описано в примере получения 129) растворяют в безводном 1,4-диоксане (5 мл) в пробирках для проведения реакций в карусельном устройстве GeneVac Technologies. В каждую пробирку прибавляют полистирол-диизопропилэтиламиновою смолу (161 мг, 0,5828 ммоль). В каждую пробирку  
40 прибавляют свежеприготовленный 1 М раствор соответствующего амина R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub> в безводном 1,4-диоксане (0,2185 мл, 0,2185 ммоль) и пробирки закрывают и нагревают в блоке для проведения реакций при 70°C в течение 78 ч при перемешивании магнитной мешалкой. Содержимое каждой пробирки фильтруют и смолу промывают безводным 1,4-диоксаном и затем дихлорметаном. Объединенные  
45 отдельные фильтраты из каждой пробирки выпаривают досуха и все остатки повторно растворяют в безводном 1,4-диоксане (5 мл) и помещают в пробирки для проведения реакций в устройстве GeneVac. В каждую пробирку прибавляют полистирол-изоцианатную смолу (594 мг, 0,8742 ммоль) и полистирол-трисаминовую смолу (129 мг, 0,4371 ммоль) и содержимое пробирок перемешивают при 25°C в  
50 течение 20 ч в блоке для проведения реакций. Смолы отфильтровывают и промывают безводным 1,4-диоксаном и дихлорметаном. Фильтраты из каждой пробирки выпаривают досуха и все остатки хроматографируют на колонке с

силикагелем с использованием размера колонки и элюента, указанных в таблице 36, и получают искомые соединения.

ТАБЛИЦА 36

При мер	Структура	Молекулярная масса	МСББА МН+	Выход	Данные хроматографии
5 10 440		428,7	428,0	81%	15×2,5 см дихлорметан; 0,5% метанол в дихлорметане
15 441		428,7	428,0	48%	20×2 см дихлорметан; 1,5% метанол в дихлорметане
20 25 442		428,7	428,0	24%	15×2,5 см дихлорметан; 1,5% метанол в дихлорметане
30 35 443		463,8	463,0	44%	15×2,2 см дихлорметан; 5% метанол в дихлорметане
40 45 444		434,8	434,1	63%	15×2,5 см, 5% метанол в дихлорметане
50 445		448,8	448,2	65%	15×2,5 см, 5% метанол в дихлорметане

5	446		448,8	448,1	40%	15×2,5 см дихлорметан; 0,5% метанол в дихлорметане
10						
15	447		436,7	436,1	72%	15×2,5 см, 0,5% метанол в дихлорметане
20						
25	448		450,8	450,0	53%	20×2 см дихлорметан; 0,5% метанол в дихлорметане
30						
35	449		381,7	381,0	44%	20×2 см, 1,5% метанол в дихлорметане

Дополнительные физические характеристики для соединений приведены ниже.

ПРИМЕР 440: Физические характеристики: МСББА-ВР: m/z 428,0272 (MН<sup>+</sup>).

40 Рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>BrCl: m/z 428,0278; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 3,28 (2H, dd, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH - ), 3,94 (2H, ddd, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH - ), 6,40 (1H, s, H<sub>6</sub>), 7,22-7,29 (3H, m, Ar-H), 7,38-7,44 (2H, m, Ar-H), 7,51 (1H, m, Ar-H), 7,68 (1H, ddd, Ar-H), 7,73 (1H, Ar-H), 8,18 (1H, s, H<sub>2</sub>) и 8,68 млн<sup>-1</sup> (1H, NH); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>: 36,4, 41,5; CH: 87,3, 122,1, 123,6,  
45 127,1, 130,1, 130,1, 131,6, 137,0, 143,8, 149,5; C: 83,1, 132,1, 138,9, 145,7, 146,3, 158,0, 158,1.

ПРИМЕР 441: Физические характеристики: МСББА-ВР: m/z 428,0272 (MН<sup>+</sup>).

50 Рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>BrCl: m/z 428,0278; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 3,12 (2H, dd, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH - ), 3,77 (2H, ddd, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH - ), 6,40 (1H, s, H<sub>6</sub>), 6,59 (1H, m, Ar-H), 7,34 (1H, bm, Ar-H), 7,39-7,45 (2H, m, Ar-H), 7,52 (1H, m, Ar-H), 7,62 (1H, m, Ar-H), 7,75 (1H, m, Ar-H), 8,05 (1H, s, H<sub>2</sub>) и 8,63 млн<sup>-1</sup> (1H, m, NH); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>: 32,7, 43,1; CH: 87,5, 127,2, 130,2, 130,3, 131,6, 136,4, 142,9, 148,3, 149,8; C: 83,5, 132,0, 138,6, 145,6,

145,9, 158,1.

ПРИМЕР 442: Физические характеристики: МСББА-ВР: m/z 428,0275 (MH<sup>+</sup>).

Рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>BrCl: m/z 428,0278; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 3,13 (2H, dd, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH - ), 3,80 (2H, ddd, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH - ), 6,42 (1H, s, H<sub>6</sub>), 6,53 (1H, m, Ar-H), 7,23 (2H, m, Ar-H), 7,40-7,46 (2H, m, Ar-H), 7,62 (1H, m, Ar-H), 7,76 (1H, m, Ar-H), 8,07 (1H, s, H<sub>2</sub>) и 8,63 млн<sup>-1</sup> (1H, m, NH); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>: 34,7, 42,5; CH: 87,4, 124,5, 124,5, 127,2, 130,2, 130,3, 131,6, 144,0, 150,2, 150,2; C: 83,5, 132,0, 138,6, 145,6, 145,9, 146,6, 158,1.

ПРИМЕР 443: Физические характеристики: МСББА-ВР: m/z 463,1003 (MH<sup>+</sup>).

Рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>BrCl: m/z 463,1013; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,98 (2H, m, = NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH - ), 2,43 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2,67 (2H, m, = NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH - ), 2,70 (8H, piperazine CH<sub>2</sub>), 3,58 (2H, m, = NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH - ), 6,32 (1H, s, H<sub>6</sub>), 7,37-7,43 (2H, m, Ar-H), 7,50 (1H, m, Ar-H), 7,73 (1H, m, Ar-H), 8,06 (1H, s, H<sub>2</sub>) и 8,60 млн<sup>-1</sup> (1H, m, NH); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>3</sub>: 46,1; CH<sub>2</sub>: 24,1, 42,8, 53,3, 54,6, 54,6, 57,5, 57,5; CH: 87,1, 127,0, 130,0, 130,1, 131,5, 143,4; C: 82,7, 132,1, 139,2, 145,7, 146,7, 158,0.

ПРИМЕР 444: Физические характеристики: МСББА-ВР: m/z 434,0742 (MH<sup>+</sup>).

Рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>BrCl: m/z 434,0747; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,72 (1H, m, CH/CH<sub>2</sub>), 1,78-1,90 (2H, m, CH/CH<sub>2</sub>), 2,02 (3H, m, CH/CH<sub>2</sub>), 2,50 (1H, m, CH/CH<sub>2</sub>), 2,45 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2,51 (1H, m, CH/CH<sub>2</sub>), 3,23 (1H, m, CH/CH<sub>2</sub>), 3,54 (1H, m, CH/CH<sub>2</sub>), 3,60 (1H, m, CH/CH<sub>2</sub>), 6,32 (1H, s, H<sub>6</sub>), 7,38-7,44 (2H, m, Ar-H), 7,51 (1H, m, Ar-H), 7,75 (1H, m, Ar-H), 7,96 (1H, bm, NH) и 8,05 млн<sup>-1</sup> (1H, s, H<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>3</sub>: 40,7; CH<sub>2</sub>: 22,7, 29,3, 30,1, 39,4, 57,0; CH: 64,2, 87,1, 127,1, 130,0, 130,1, 131,6, 143,8; C: 82,8, 132,1, 139,1, 145,7, 146,4, 158,0.

ПРИМЕР 445: Физические характеристики: МСББА-ВР: m/z 448,0910 (MH<sup>+</sup>).

Рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>BrCl: m/z 448,0904; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,90 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 2,00 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 2,84 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2,95 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,51 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 6,32 (1H, s, H<sub>6</sub>), 7,05 (1H, bm, NH), 7,37-7,43 (2H, m, Ar-H), 7,50 (1H, m, Ar-H), 7,73 (1H, m, Ar-H) и 8,04 млн<sup>-1</sup> (1H, s, H<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>: 23,4, 23,4, 24,8, 26,4, 41,8, 53,9, 53,9, 55,2; CH: 87,3, 127,1, 130,1, 130,2, 131,6, 143,7; C: 83,0, 132,0, 138,9, 145,7, 146,3, 158,1.

ПРИМЕР 446: Физические характеристики: МСББА-ВР: m/z 448,0548 (MH<sup>+</sup>).

Рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>OBrCl: m/z 448,0540; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,94 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2,09 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2,49 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3,45 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3,51 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 6,32 (1H, s, H<sub>6</sub>), 7,37-7,44 (3H, m, Ar-H/NH), 7,51 (1H, m, Ar-H), 7,75 (1H, m, Ar-H) и 8,10 млн<sup>-1</sup> (1H, s, H<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>: 18,0, 26,3, 30,8, 39,2, 39,9, 47,5; CH: 87,0, 127,1, 130,1, 130,1, 131,6, 144,1; C: 82,9, 132,1, 138,9, 145,6, 146,2, 157,9, 176,2.

ПРИМЕР 447: Физические характеристики: МСББА-ВР: m/z 436,0532 (MH<sup>+</sup>).

Рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>OBrCl: m/z 436,0540; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 2,60 (4H, bm, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 2,83 (2H, m, = NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-), 3,57 (2H, m, = NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH - ), 3,83 (4H, m, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 6,37 (1H, s, H<sub>6</sub>), 6,99 (1H, bm, NH), 7,38-7,45 (2H, m, Ar-H), 7,51 (1H, m, Ar-H), 7,75 (1H, m, Ar-H) и 8,09 млн<sup>-1</sup> (1H, s, H<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>: 38,2, 53,3, 53,3, 56,2, 66,9, 66,9; CH: 87,6, 127,1, 130,1, 130,2, 131,6, 143,9; C: 83,1, 132,1, 138,9, 145,7, 146,2, 158,1.

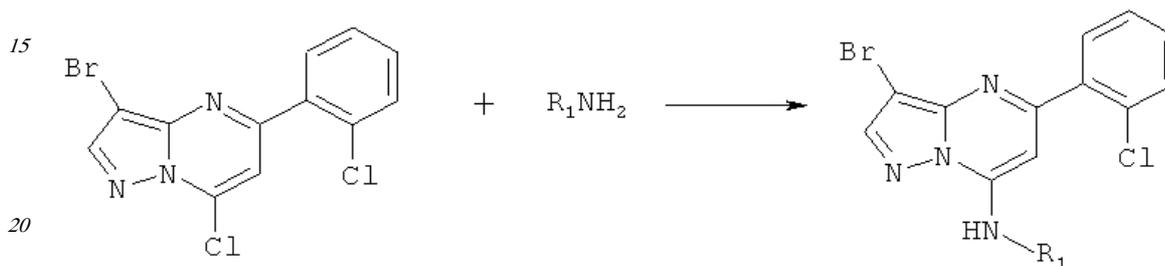
ПРИМЕР 448: Физические характеристики: МСББА-ВР: m/z 450,0688 (MH<sup>+</sup>).

Рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>OBrCl: m/z 450,0696; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,98 (2H, m, = NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH - ), 2,58 (4H, m, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 2,67 (2H, m, = NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH - ),

3,59 (2H, m, = NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH - ), 3,94 (4H, m, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 6,31 (1H, s, H<sub>6</sub>), 7,37-7,44 (2H, Ar-H), 7,51 (1H, m, Ar-H), 7,78 (1H, m, Ar-H), 8,08 (1H, s, H<sub>2</sub>) и 8,60 млн<sup>-1</sup> (1H, bm, NH); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>: 23,7, 42,7, 52,9, 52,9, 58,0, 66,6, 66,6; CH: 87,0, 127,1, 130,0, 130,1, 131,5, 143,6; C: 82,8, 132,1, 139,1, 145,7, 146,7, 158,0.

ПРИМЕР 449: Физические характеристики: МСББА-ВР: m/z 381,0114 (МН<sup>+</sup>).  
 Рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>OBrCl: m/z 381,0118; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,39 (3H, d, CHCH<sub>3</sub>), 2,76 (1H, bm, -OH), 3,71 (1H, m, = CHCH<sub>2</sub>OH), 3,81 (1H, m, = CHCH<sub>2</sub>OH), 3,88 (1H, m, = CHCH<sub>2</sub>OH), 6,38 (1H, s, H<sub>6</sub>), 7,38 (2H, m, Ar-H), 7,48 (1H, m, Ar-H), 7,68 (1H, m, Ar-H) и 8,02 млн<sup>-1</sup> (1H, s, H<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>3</sub>: 16,9; CH<sub>2</sub>: 65,0; CH: 50,0, 88,0, 127,1, 130,1, 130,3, 131,4, 143,8; C: 83,0, 132,0, 138,5, 145,6, 146,0, 158,2.

ПРИМЕР 450:

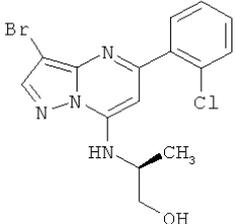
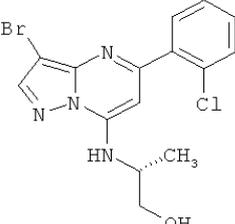
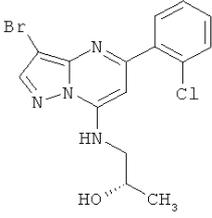
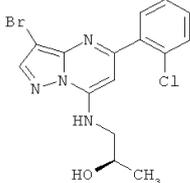
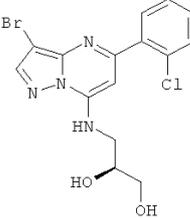
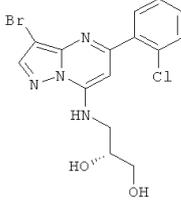
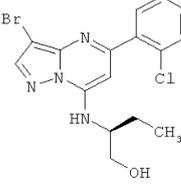


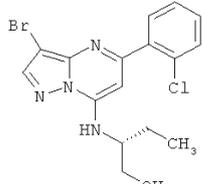
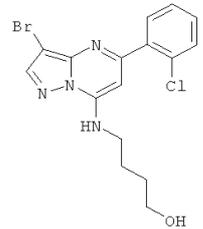
3-Бром-7-хлор-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (50 мг, 0,146 ммоль) (полученный, как это описано в примере получения 129) растворяют в безводном 1,4-диоксане (5 мл) в пробирках для проведения реакций в карусельном устройстве GeneVac Technologies. В каждую пробирку прибавляют полистирол-диизопропилэтиламиновою смолу (161 мг, 0,5828 ммоль). В каждую пробирку прибавляют свежеприготовленный раствор соответствующего амина R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub> (0,219 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (0,3 мл) за исключением примера 99-5, в котором амин растворяют в 10% MeOH в 1,4-диоксане (0,3 мл), и пробирки закрывают и нагревают при 70°C в течение 74 ч при перемешивании магнитной мешалкой в блоке для проведения реакций. Содержимое каждой пробирки фильтруют и смолу промывают безводным 1,4-диоксаном и затем дихлорметаном. Объединенные отдельные фильтраты из каждой пробирки выпаривают досуха и все остатки повторно растворяют в безводном 1,4-диоксане (5 мл) и помещают в пробирки для проведения реакций в устройстве GeneVac. В каждую пробирку прибавляют полистирол-изоцианатную смолу (594 мг, 0,8742 ммоль) и полистирол-трисаминовую смолу (129 мг, 0,4371 ммоль) и содержимое пробирок перемешивают при 25°C в течение 20 ч в блоке для проведения реакций. Смолы отфильтровывают и промывают безводным 1,4-диоксаном и дихлорметаном. Фильтраты из каждой пробирки выпаривают досуха и все остатки хроматографируют на колонке с силикагелем с использованием размера колонки и элюента, указанных в таблице 37, и получают искомые соединения.

ТАБЛИЦА 37

При- мер	Структура	Молекулярная масса	МСББА МН <sup>+</sup>	Выход	Данные хроматографии
-------------	-----------	-----------------------	--------------------------	-------	----------------------

50

5	451		381,7	380,9	66%	15×2,5 см; 0,5% метанол в дихлорметане
10	452		381,7	380,9	60%	20×2 см; 0,5% метанол в дихлорметане
15	453		381,7	380,9	69%	15×2,5 см; 0,35% метанол в дихлорметане
20	454		381,7	380,9	75%	15×2,5 см; 0,35% метанол в дихлорметане
25	455		397,7	397,2	84%	15×2,5 см; 1,5% метанол в дихлорметане
30	456		397,7			
35	457		395,7	395,0	60%	15×2,5 см; 0,35% метанол в дихлорметане
40						
45						
50						

5	458		395,7	396,3	50%	15×2,5 см; 0,35% метанол в дихлорметане
10	459		395,7	396,0	76%	15×2,5 см; 0,35% метанол в дихлорметане

15      Дополнительные физические характеристики для соединений приведены ниже.

    ПРИМЕР 451: Физические характеристики: МСББА-ВР: m/z 381,0115 (МН<sup>+</sup>).

    Рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>OBrCl: m/z 381,0118; [α]<sub>D</sub><sup>25°C</sup> +1,4° (c=0,25, MeOH); δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,44 (3H, d, -CHCH<sub>3</sub>), 3,77 3,89 (1H, dd, CHCH<sub>2</sub>OH), (1H, dd, CHCH<sub>2</sub>OH), 3,94 (1H, m, CHCH<sub>2</sub>OH), 6,41 (1H, s, H<sub>6</sub>), 6,58 (1H, d, NH), 7,41 (2H, m, Ar-H), 7,51 (1H, m, Ar-H), 7,74 (1H, m, Ar-H) и 8,04 млн<sup>-1</sup> (1H, s, H<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>3</sub>: 17,1; CH<sub>2</sub>: 65,5; CH: 49,9, 88,0, 127,1, 130,1, 130,2, 131,6, 143,8; C: 83,2, 132,1, 138,7, 145,6, 145,8, 158,1.

    ПРИМЕР 452: Физические характеристики: МСББА-ВР: m/z 381,0115 (МН<sup>+</sup>).

25      Рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>OBrCl: m/z 381,0118; [α]<sub>D</sub><sup>25°C</sup> +6,5° (c=0,32, MeOH); δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,44 (3H, d, -CHCH<sub>3</sub>), 3,78 (1H, dd, CHCH<sub>2</sub>OH), 3,89 (1H, dd, CHCH<sub>2</sub>OH), 3,96 (1H, m, CHCH<sub>2</sub>OH), 6,41 (1H, s, H<sub>6</sub>), 6,58 (1H, d, NH), 7,41 (2H, m, Ar-H), 7,51 (1H, m, Ar-H), 7,75 (1H, m, Ar-H) и 8,04 млн<sup>-1</sup> (1H, s, H<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>3</sub>: 17,1; CH<sub>2</sub>: 65,5; CH: 49,9, 88,0, 127,1, 130,1, 130,3, 131,6, 143,8; C: 83,2, 132,1, 138,6, 145,6, 145,8, 158,1.

    ПРИМЕР 453: Физические характеристики: МСББА-ВР: m/z 381,0115 (МН<sup>+</sup>).

35      Рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>OBrCl: m/z 381,0118; [α]<sub>D</sub><sup>25°C</sup> +9,4° (c=0,27, MeOH); δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,33 (3H, d, CH<sub>3</sub>), 2,25 (1H, bs, OH), 3,37 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 3,51 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 4,16 (1H, m, CHOH), 6,35 (1H, s, H<sub>6</sub>), 6,93 (1H, m, NH), 7,40 (2H, m, Ar-H), 7,50 (1H, m, Ar-H), 7,70 (1H, m, Ar-H) и 8,04 млн<sup>-1</sup> (1H, s, H<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>3</sub>: 20,8; CH<sub>2</sub>: 49,2; CH: 65,7, 87,8, 127,1, 130,1, 130,2, 131,2, 143,9; C: 83,1, 132,1, 138,5, 145,6, 146,6, 158,3.

    ПРИМЕР 454: Физические характеристики: МСББА-ВР: m/z 381,0112 (МН<sup>+</sup>).

40      Рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>OBrCl: m/z 381,0118; [α]<sub>D</sub><sup>25°C</sup> -3,2° (c=0,29, MeOH); δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,32 (3H, d, CH<sub>3</sub>), 2,48 (1H, bs, OH), 3,35 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 3,49 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 4,15 (1H, m, CHOH), 6,34 (1H, s, H<sub>6</sub>), 6,93 (1H, m, NH), 7,39 (2H, m, Ar-H), 7,49 (1H, m, Ar-H), 7,68 (1H, m, Ar-H) и 8,03 млн<sup>-1</sup> (1H, s, H<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>3</sub>: 20,8; CH<sub>2</sub>: 49,2; CH: 65,7, 87,7, 127,1, 130,1, 130,3, 131,4, 143,9; C: 83,0, 132,0, 138,6, 145,6, 146,6, 158,3.

    ПРИМЕР 455: Физические характеристики: МСББА-ВР: m/z 397,0054 (МН<sup>+</sup>).

50      Рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>BrCl: m/z 397,0067; [α]<sub>D</sub><sup>25°C</sup> -9,5° (c=0,28, MeOH); δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 3,18 (2H, bs, OH), 3,47 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 3,58 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 3,63 (1H, dd, CH<sub>2</sub>OH), 3,70 (1H, dd, CH<sub>2</sub>OH), 3,98 (1H, m, CH), 6,35 (1H, s, H<sub>6</sub>), 7,10 (1H, m, NH), 7,37 (2H, m, Ar-H), 7,46 (1H, m, Ar-H), 7,64 (1H, m, Ar-H) и 8,01 млн<sup>-1</sup> (1H, s, H<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>: 44,7, 64,0; CH: 69,7, 87,7, 127,0, 130,1, 130,3, 131,3, 143,9; C: 82,9, 132,0, 138,4, 145,4, 146,7, 158,3.

ПРИМЕР 456: Этот энантиомер можно получить в основном по той же методике, что и описанная выше.

ПРИМЕР 457: Физические характеристики: МСББА-ВР:  $m/z$  395,0260 ( $MH^+$ ).

5 Рассчитано для  $C_{16}H_{17}N_4OBrCl$ :  $m/z$  395,0274;  $[\alpha]_D^{25^\circ C}$   $-34,3^\circ$  ( $c=0,28$ , MeOH);  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 1,08 (3H, dd,  $CH_3$ ), 1,78 (1H, m,  $CH_2$ ), 1,86 (1H, m,  $CH_2$ ), 2,35 (1H, bs,  $CH_2OH$ ), 3,71 (1H, m,  $CHNH$ ), 3,81 (1H, dd,  $CH_2OH$ ), 3,90 (1H, dd,  $CH_2OH$ ), 6,42 (1H, s,  $H_6$ ), 6,53 (1H, m, NH), 7,41 (2H, m, Ar-H), 7,51 (1H, Ar-H), 7,75 (1H, m, Ar-H) и  $8,04 \text{ млн}^{-1}$  (1H, s,  $H_2$ );  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ )  $CH_3$ : 10,5;  $CH_2$ : 24,5, 63,7; CH: 55,9, 88,0, 127,1, 130,1, 130,2, 131,6, 143,8; C: 83,2, 132,1, 138,6, 145,6, 146,3, 158,1.

ПРИМЕР 458: Физические характеристики: МСББА-ВР:  $m/z$  395,0274 ( $MH^+$ ).

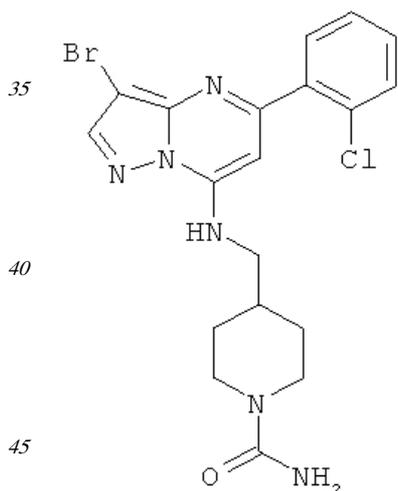
15 Рассчитано для  $C_{16}H_{17}N_4OBrCl$ :  $m/z$  395,0274;  $[\alpha]_D^{25^\circ C}$   $+27,5^\circ$  ( $c=0,25$ , MeOH);  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 1,05 (3H, dd,  $CH_3$ ), 1,76 (1H, m,  $CH_2$ ), 1,85 (1H, m,  $CH_2$ ), 2,28 (1H, bs,  $CH_2OH$ ), 3,67 (1H, m,  $CHNH$ ), 3,77 (1H, dd,  $CH_2OH$ ), 3,84 (1H, dd,  $CH_2OH$ ), 6,49 (1H, s,  $H_6$ ), 6,66 (1H, m, NH), 7,39 (2H, m, Ar-H), 7,49 (1H, Ar-H), 7,71 (1H, m, Ar-H) и  $8,04 \text{ млн}^{-1}$  (1H, s,  $H_2$ );  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ )  $CH_3$ : 10,5;  $CH_2$ : 24,3, 63,3; CH: 56,1, 88,0, 127,1, 130,1, 130,3, 131,5, 143,8; C: 83,0, 132,1, 138,6, 145,6, 146,3, 158,2.

20 ПРИМЕР 459: Физические характеристики: МСББА-ВР:  $m/z$  395,0264 ( $MH^+$ ).

Рассчитано для  $C_{16}H_{17}N_4OBrCl$ :  $m/z$  395,0274;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 1,77 (2H, m,  $-NHCH_2CH_2CH_2CH_2OH$ ), 1,90 (1H, bm,  $-NHCH_2CH_2CH_2CH_2OH$ ), 1,93 (2H, m,  $-NHCH_2CH_2CH_2CH_2OH$ ), 3,54 (2H, m,  $-NHCH_2CH_2CH_2CH_2OH$ ), 3,77 (2H, m,  $-NHCH_2CH_2CH_2CH_2OH$ ), 6,37 (1H, s,  $H_6$ ), 6,72 (1H, m,  $-NHCH_2CH_2CH_2CH_2OH$ ), 7,41 (2H, m, Ar-H), 7,51 (1H, m, Ar-H), 7,75 (1H, m, Ar-H) и  $8,06 \text{ млн}^{-1}$  (1H, s,  $H_2$ );  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ )  $CH_2$ : 25,7, 29,7, 42,2, 62,2; CH: 87,4, 127,1, 130,1, 130,2, 131,6, 143,8; C: 83,1, 132,1, 138,8, 145,6, 146,3, 158,1.

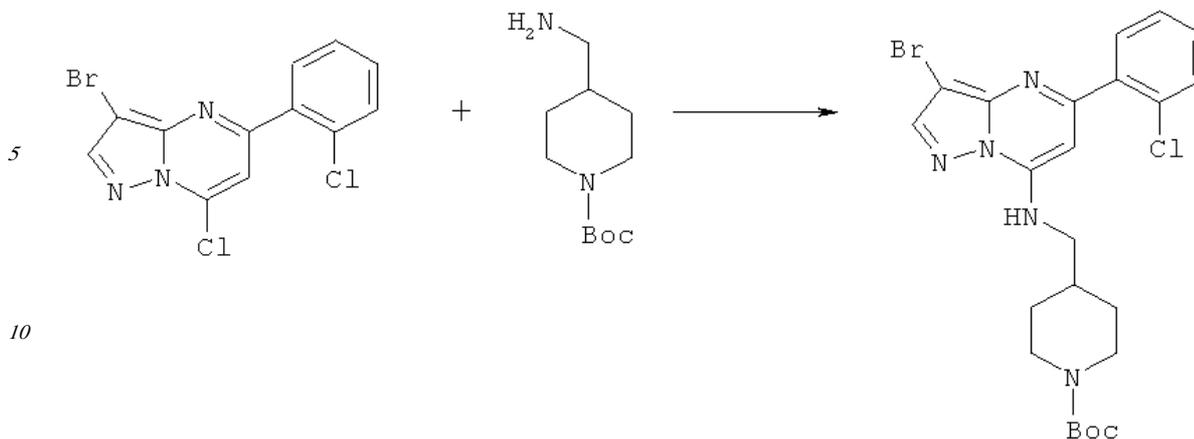
ПРИМЕР 460:

30 Амид 4-{{3-бром-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино}метил}пиперидин-1-карбоновой кислоты:



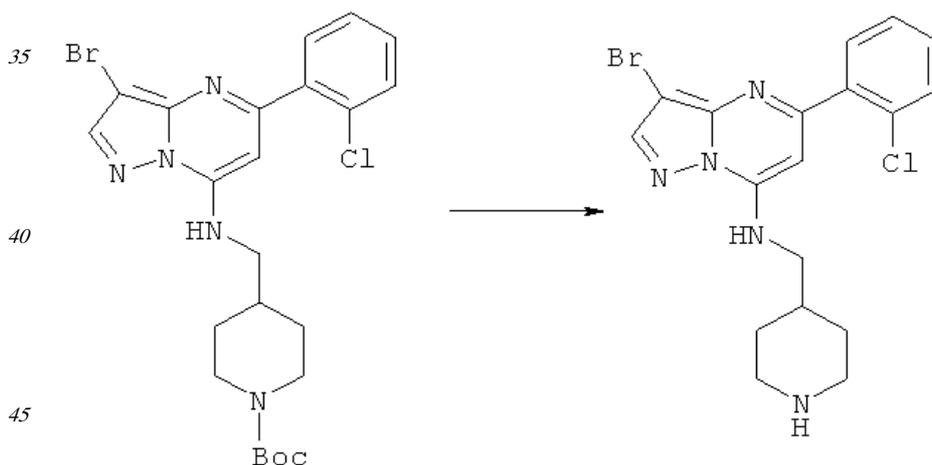
А. трет-Бутиловый эфир 4-{{3-бром-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино}метил}пиперидин-1-карбоновой кислоты:

50



15 3-Бром-7-хлор-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (300 мг, 0,875 ммоль) (полученный, как это описано в примере получения 129) растворяют в безводном 1,4-диоксане (6,8 мл). Прибавляют трет-бутиловый эфир 4-(аминометил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (225 мг, 1,05 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,3055 мл, 1,75 ммоль) и смесь нагревают при 75°C в течение 24 ч. Раствор выпаривают досуха и остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (15×5 см) с использованием дихлорметана в качестве элюента и получают трет-бутиловый эфир 4-[[3-бром-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино]метил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (461,2 мг, 100%): МСББА: m/z 520,1 (MН<sup>+</sup>); МСББА-ВР: m/z 520,1111 (MН<sup>+</sup>).  
 25 Рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>BrCl: m/z 520,1115; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,30 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,51 (9H, s, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,85 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 1,95 (1H, m, CH), 2,76 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3,40 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 6,37 (1H, s, H<sub>6</sub>), 6,55 (1H, m, NH), 7,42 (2H, m, Ar-H), 7,52 (1H, m, Ar-H), 7,76 (1H, m, Ar-H) и 8,07 млн<sup>-1</sup> (1H, s, H<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>3</sub>: 28,5, 28,5, 28,5; CH<sub>2</sub>: 29,1, 29,1, 43,5, 43,5, 47,9; CH: 36,3, 87,5, 127,2, 130,2, 130,3, 131,6, 143,9; C: 79,7, 83,3, 132,1, 138,6, 145,4, 146,3, 154,7, 158,1.

30 В. [3-Бром-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]пиперидин-4-илметиламин:

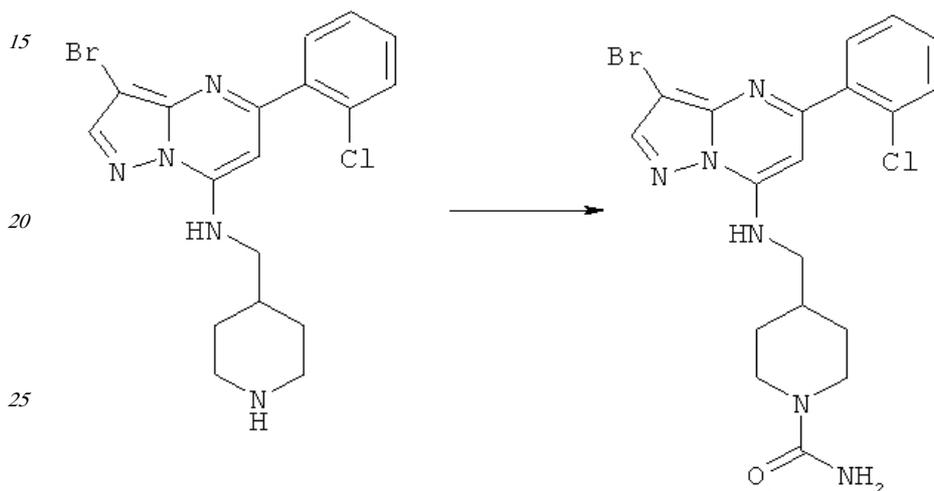


50 трет-Бутиловый эфир 4-[[3-бром-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино]метил]пиперидин-1-карбоновой кислоты (441 мг, 0,847 ммоль) (полученный, как это описано выше в примере 460, стадия А) растворяют в метаноле (4,5 мл) и прибавляют 10% (об./об.) серную кислоту в 1,4-диоксане (11,46 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч. Продукт обрабатывают, как это описано в примере получения 241, стадия В, и хроматографируют на колонке с

силикагелем (15×5 см) с использованием 8% (10% гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан в качестве элюента и получают [3-бром-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]пиперидин-4-илметиламин (314,4 мг, 88%): МСББА: m/z 420,0 (MН<sup>+</sup>);

5 МСББА-ВР: m/z 420,0585 (MН<sup>+</sup>). Рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>BrCl: m/z 420,0591; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,34 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,86 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,91 (1H, m, CH), 2,10 (1H, bm, пиперидин-NH), 2,67 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3,18 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3,38 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 6,37 (1H, s, H<sub>6</sub>), 6,53 (1H, m, NH), 7,42 (2H, m, Ar-H), 7,52 (1H, m, Ar-H), 7,76 (1H, m, Ar-H) и 8,06 млн<sup>-1</sup> (1H, sAr-H); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>: 31,2, 31,2, 46,2, 46,2, 48,4; CH: 36,4, 89,5, 127,1, 130,1, 130,5, 131,6, 143,8; C: 83,2, 132,1, 138,9, 145,6, 146,4, 158,1.

10 С. Амид 4-{[3-бром-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино]метил}пиперидин-1-карбоновой кислоты:

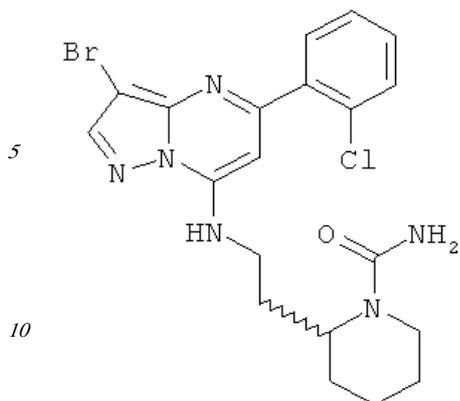


30 [3-Бром-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]пиперидин-4-илметиламин (57 мг, 0,136 ммоль) (полученный, как это описано выше в примере 460, стадия В) растворяют в безводном дихлорметане (1,2 мл) и прибавляют триметилсилилизоцианат (0,091 мл, 0,679 ммоль). Смесь перемешивают при 25°С в течение 2,5 ч. Смесь разбавляют дихлорметаном и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и выпаривают досуха. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (30×2,5 см) с использованием 3% (10% гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан в качестве элюента и получают амид 4-{[3-бром-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино]метил}пиперидин-1-карбоновой кислоты (53,7 мг, 86%):

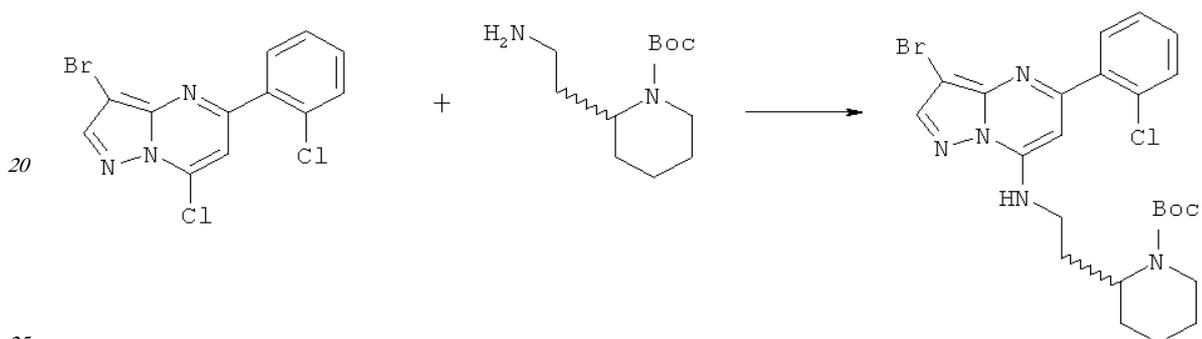
40 МСББА: m/z 463,1 (MН<sup>+</sup>); МСББА-ВР: m/z 463,0647 (MН<sup>+</sup>). Рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>OBrCl: m/z 463,0649; δ<sub>H</sub> (d<sub>6</sub>-DMCO) 1,09 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,63 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,87 (1H, m, CH), 2,60 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3,53 (2H, bm, CONH<sub>2</sub>), 3,91 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 6,52 (1H, s, H<sub>6</sub>), 7,50 (2H, m, Ar-H), 7,62 (2H, m, Ar-H), 8,33 (1H, s, H<sub>2</sub>) и 8,52 млн<sup>-1</sup> (1H, m, NH); δ<sub>C</sub> (d<sub>6</sub>-DMCO) CH<sub>2</sub>: 30,1, 30,1, 44,2, 44,2, 47,7; CH: 36,4, 88,2, 128,1, 130,7, 131,4, 132,1, 147,9; C: 82,1, 132,1, 139,4, 145,7, 147,9, 158,1, 158,8.

ПРИМЕР 461:

50 Амид 2-{2-[3-бром-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино]этил}пиперидин-1-карбоновой кислоты:



15 А. трет-Бутиловый эфир 2-{[3-бром-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино] этил}пиперидин-1-карбоновой кислоты:

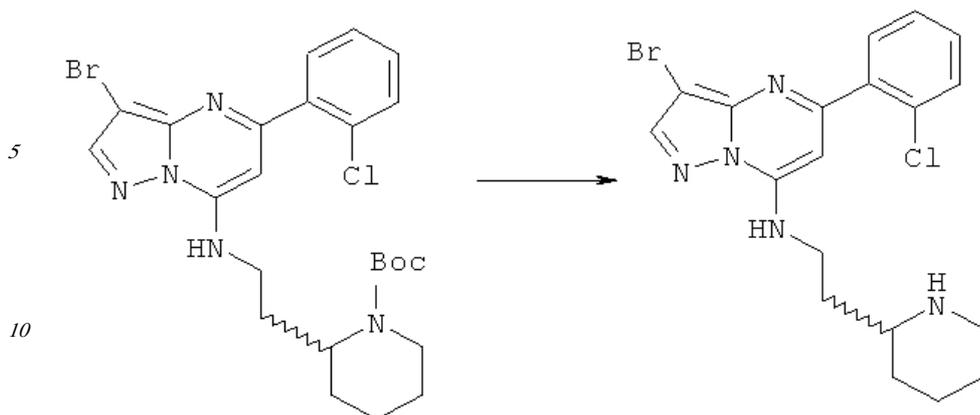


3-Бром-7-хлор-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (400 мг, 1,166 ммоль) (полученный, как это описано в примере получения 129) растворяют в безводном 1,4-диоксане (5,7 мл). Прибавляют трет-бутиловый эфир 2-аминоэтилпиперидине-1-карбоновой кислоты (266 мг, 1,166 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,409 мл, 2,33 ммоль) и смесь нагревают при 75°C в течение 48 ч. дополнительное количество диизопропилэтиламин (0,204 мл, 1,166 ммоль) прибавляют и нагревание продолжают в течение всего 58 ч. Раствор выпаривают досуха и остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (15×5 см) с использованием дихлорметана а затем 0,3% (10% гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан в качестве элюента и получают трет-бутиловый эфир 2-{[3-бром-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино] этил}пиперидин-1-карбоновой кислоты (491,1 мг, 79%): МСББА: m/z 534,1 (MН<sup>+</sup>); HRESIMS: m/z 534,12797 (MН<sup>+</sup>). Рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>BrCl: m/z 534,12714; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,50 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,51 (9H, s, COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,57 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,68 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,76 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2,24 (1H, bm, CH<sub>2</sub>), 2,82/3, 40/3, 54/4, 08/4, 51 (5H, m, CH/CH<sub>2</sub>), 6,34 (1H, s, H<sub>6</sub>), 7,41 (2H, m, Ar-H), 7,51 (1H, m, Ar-H), 7,76 (1H, m, Ar-H) и 8,08 млн<sup>-1</sup> (1H, s, H<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>3</sub>: 28,5, 28,5, 28,5; CH<sub>2</sub>: 19,2, 25,5, 29,2, 29,2, 39,2, 67,1; CH: ~47,4, 87,1, 127,1, 130,1, 130,1, 131,6, 143,9; C: 80,0, 83,0, 132,1, 138,9, 145,7, 146,2, 158,0.

45

В. [3-Бром-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-(2-пиперидин-2-илэтил)амин:

50



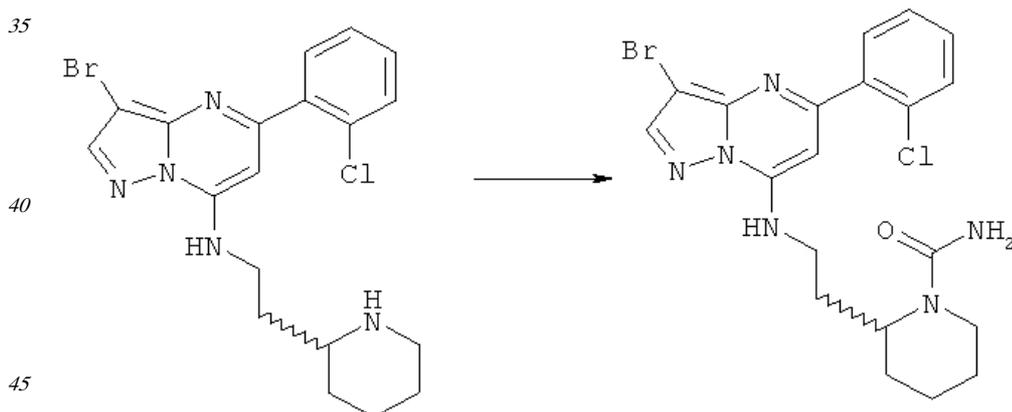
15 трет-Бутиловый эфир 2-{[3-бром-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино]этил}пиперидин-1-карбоновой кислоты (465 мг, 0,869 ммоль) (полученный, как это описано выше в примере 461, стадия А) растворяют в метаноле (4,5 мл) и прибавляют 10% (об./об.) серную кислоту в 1,4-диоксане (11,76 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1,5 ч. Продукт обрабатывают, как это описано в

20 (15×5 см) с использованием 3,5% (10% гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан в качестве элюента и получают [3-бром-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]пиперидин-2-илэтил)амин (365,6 мг, 97%): МСББА: m/z 434,1 (МН<sup>+</sup>); МСББА-ВР: m/z 434,0726 (МН<sup>+</sup>). Рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>BrCl: m/z 434,0747; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,24 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,41 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,49 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,66 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,73 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,81 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1,88 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2,68 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 2,78 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 3,20 (1H, m, CH), 3,55 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 3,60 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 6,32 (1H, s, H<sub>6</sub>), 7,41 (2H, m, Ar-H), 7,51 (1H, m, Ar-H), 7,74 (1H, m, Ar-H), 7,78 (1H, m, NH) и 8,05 млн<sup>-1</sup> (1H, s, H<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>: 24,7, 26,8, 33,1, 35,2, 40,3, 47,0; CH: 55,7, 87,2, 127,1, 130,0, 130,1, 131,5, 143,8; C: 82,9, 132,1, 139,0, 145,7, 146,5, 158,1.

25

30

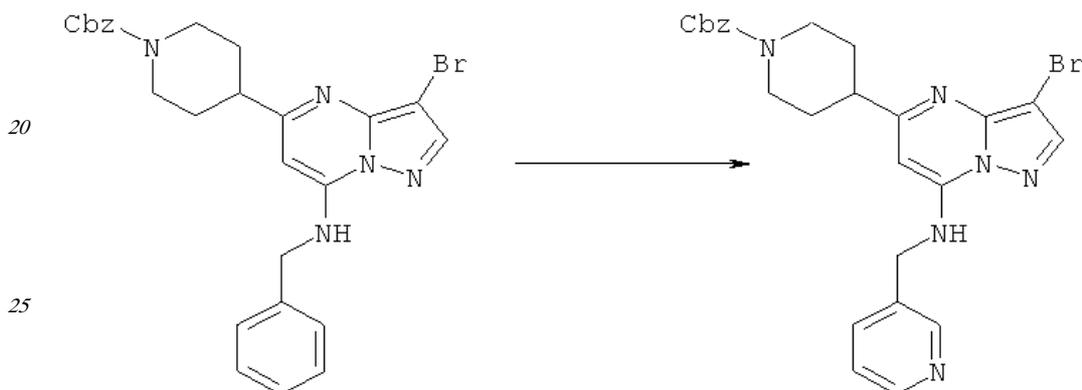
С. Амид 2-{2-[3-бром-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино]этил}пиперидин-1-карбоновой кислоты:



50 [3-Бром-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]пиперидин-2-илэтил)амин (200 мг, 0,46 ммоль) (полученный, как это описано выше в примере 461, стадия В) растворяют в безводном дихлорметане (2 мл) и прибавляют триметилсилилизоцианат (0,31 мл, 2,3 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1,25 ч. Прибавляют дополнительное количество триметилсилилизоцианата (0,155 мл, 1,15 ммоль) и перемешивание продолжают в

течение всего 3 ч. Смесь разбавляют дихлорметаном и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушат ( $MgSO_4$ ), фильтруют и выпаривают досуха. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (30×2,5 см) с использованием 2% (10% гидроксид аммония в метаноле)-дихлорметан в качестве элюента и получают амид 2-{2-[3-бром-5-(2-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-иламино]этил}пиперидин-1-карбоновой кислоты (106,3 мг, 48%): МСББА:  $m/z$  477,0 ( $MH^+$ ); МСББА-ВР:  $m/z$  477,0804 ( $MH^+$ ). Рассчитано для  $C_{20}H_{23}N_6OBrCl$ :  $m/z$  477,0805;  $\delta_H$  ( $d_6$ -ДМСО) 1,29 (1H, m,  $CH_2$ ), 1,52 (5H, m,  $CH_2$ ), 1,72 (1H, m,  $CH_2$ ), 2,05 (1H, m,  $CH_2$ ), 2,51 (2H, s, CONH<sub>2</sub>), 2,79 (1H, dd, CH), 3,31 (1H, m,  $CH_2$ ), 3,34 (1H, m,  $CH_2$ ), 3,76 (1H, m,  $CH_2$ ), 4,30 (1H, bm,  $CH_2$ ), 6,42 (1H, s, H<sub>6</sub>), 7,50 (2H, m, Ar-H), 7,60 (1H, m, Ar-H), 7,63 (1H, m, Ar-H), 8,29 (1H, s, H<sub>2</sub>) и 8,38 млн<sup>-1</sup> (1H, dd, NH);  $\delta_C$  ( $d_6$ -ДМСО)  $CH_2$ : 18,6, 25,2, 28,2, 38,4, 38,6, 54,8; CH: 46,7, 86,6, 127,1, 129,7, 130,3, 131,0, 143,4; C: 81,2, 131,0, 138,7, 145,1, 146,4, 158,2.

**ПРИМЕР 462:**



К раствору соединения, полученного в примере 204, (1,11 г, 2,12 ммоль), в безводном ацетонитриле (20 мл) по каплям при температуре окружающей среды прибавляют TMSI (1,70 г, 8,52 ммоль). Через 10 мин ацетонитрил удаляют в вакууме. Полученное желтое вспененное вещество обрабатывают с помощью 2 н. раствора HCl (7 мл) и затем немедленно промывают с помощью Et<sub>2</sub>O (5X). Значение рН водного раствора доводят до 10 с помощью 50% NaOH (водный раствор) и продукт выделяют путем насыщения раствора с помощью NaCl (твердого) с последующей экстракцией с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5X) и получают кристаллический продукт (733 мг, выход 89%).  $MH^+=387$ ; т.пл.=207,5°C.

**ПРИМЕРЫ 463-472:**

С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 462, только используя соединения, приведенные в столбце 2 таблицы 38, получают соединения, приведенные в столбце 3 таблицы 38.

ТАБЛИЦА 38			
При- мер	Столбец 2	Столбец 3	Соединение

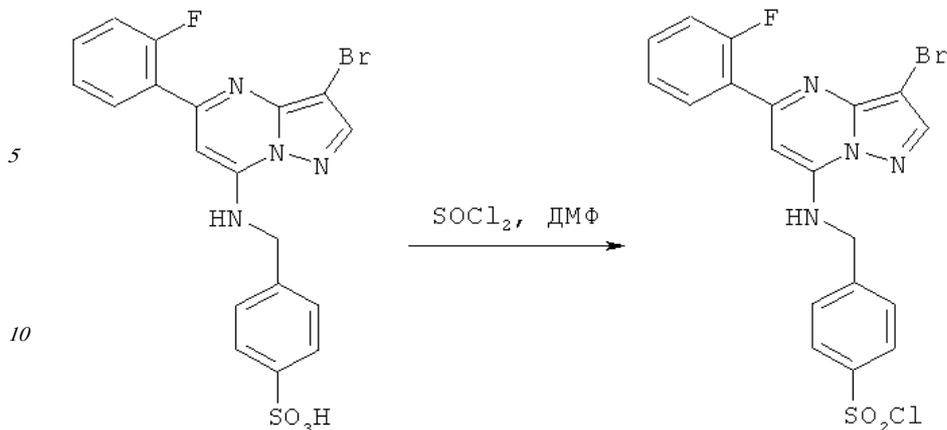
5	463			MH+=403  <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,52 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,26-3,21 (d, 2H), 2,96-2,70 (m, 3H), 2,05-1,78 (m, 4H)
10	464			MH+=454 т.пл.=175,4°C
20	465			Выход = 87 MH+=470 т.пл.=220°C  т.пл. (гидрохлорид)=164,3°C
25	466			MH+=464 т.пл.=206°C
30	467			MH+=411 т.пл.=169,5°C
35				
40				
45				
50				

5	468			MH+=334 т.пл.=176,2°C
10	469			MH+=465 т.пл.=250,4°C
15	470			MH+=387 т.пл.=68,5°C
20	471			MH+=387 т.пл.=59,4°C
25	472			1. т.пл.=230-232 2. M+H=396
30	472.10			1. т.пл.=157-160 2. M+H=427
35				
40				
45				

ПРИМЕР 473:

Стадия А:

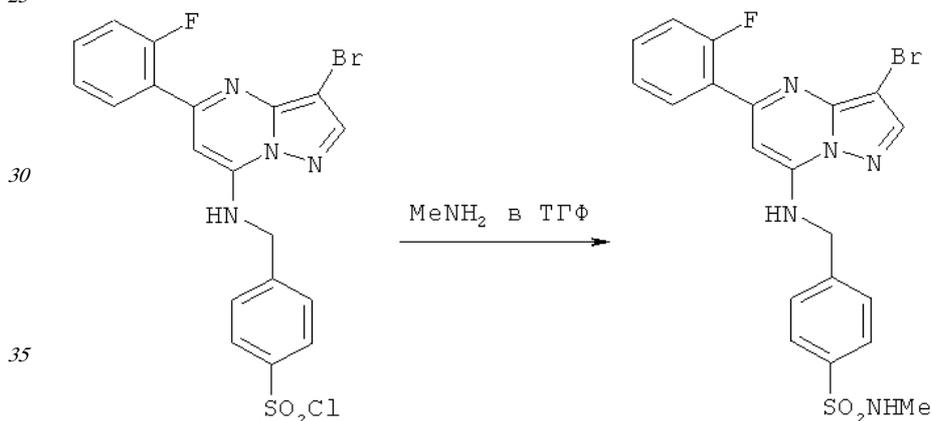
50



15 Раствор сульфоновой кислоты (560 мг, 1,17 ммоль) в 5 мл сухого ДМФ охлаждают до 0°C и прибавляют SOCl<sub>2</sub> (278 мг, 2,34 ммоль). Температуру реакционной смеси доводят до комнатной и перемешивают в течение ночи. На следующий день содержимое выливают на лед и значение pH осторожно доводят до 8. Продукт экстрагируют с помощью EtOAc и удаляют растворитель, затем сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и получают 240 мг (41%) неочищенного сульфонилхлорида, который используют на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20-8,10 (m, 1H), 8,10-7,95 (m, 3H), 7,65 (d, 2H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,35-7,20 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 4,85 (d, 2H).

20

25 Стадия В:



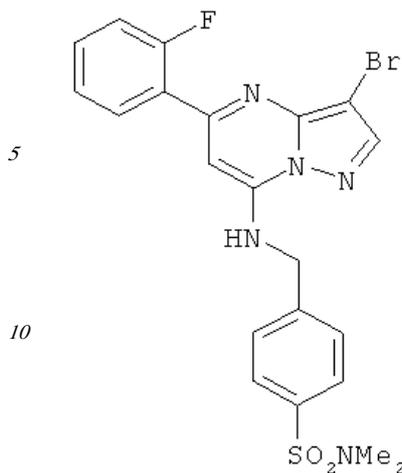
40 Раствор соединения, полученного в примере 473, стадия А, (120 мг, 0,24 ммоль) в 10 мл ТГФ обрабатывают с помощью 2 мл 1 М MeNH<sub>2</sub> (2,00 ммоль) в ТГФ при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют и остаток очищают с помощью хроматографии (диоксид кремния, гексан:EtOAc (4:1→1:1)) и получают 56 мг (48%) сульфонамида. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,05 (t, J=9 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,90 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,75 (d, J=9 Гц, 2H), 7,62 (d, J=9 Гц, 2H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,38-7,25 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,80 (d, 2H), 3,30 (s, 3H).

45

ЖХМС: МН<sup>+</sup>=492,1.

ПРИМЕР 474:

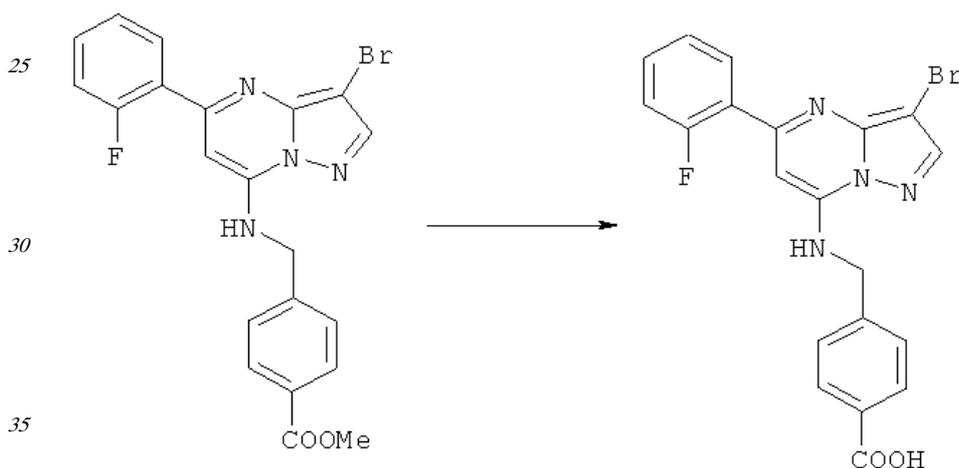
50



С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 473, только используя диметиламин, получают указанное выше соединение. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (t, J=9 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (d, J=9 Гц, 2H), 7,54 (d, J=9 Гц, 2H), 7,34-7,44 (m, 1H), 7,26 (t, J=9 Гц, 1H), 7,14-7,04 (m, 1H), 6,93 (t, J=6 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,75 (d, 2H), 2,70 (s, 6H).

ЖХМС:МН<sup>+</sup>=504,2.

ПРИМЕР 475:

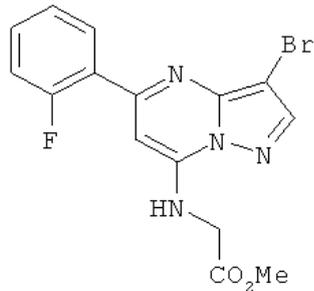
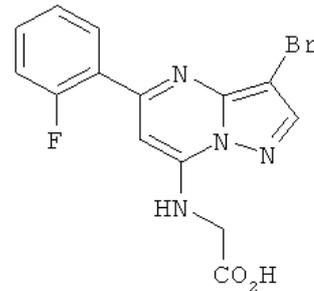
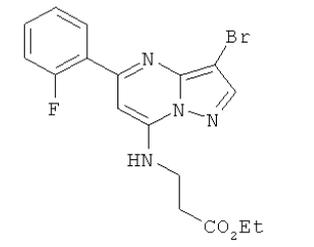
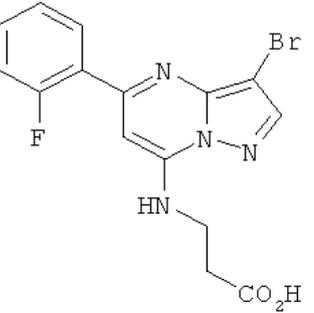
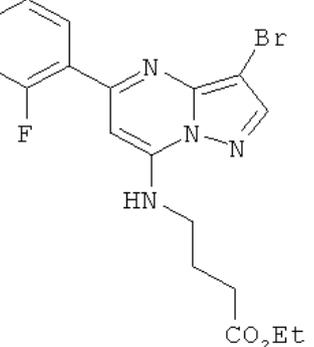
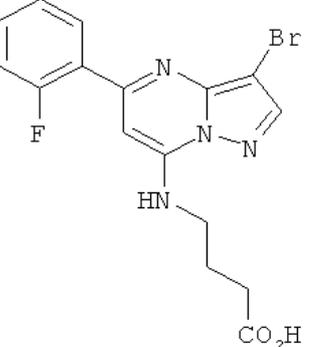
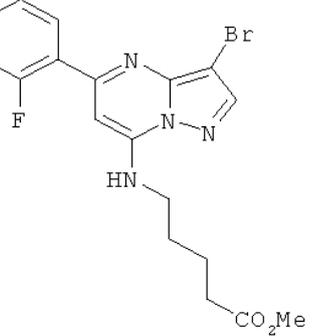
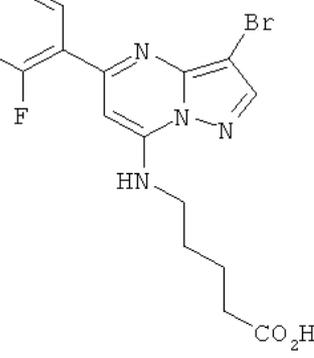


Смесь соединения, полученного в примере 129, (300 мг, 0,66 ммоль), NaOH (5 г), CH<sub>3</sub>OH-H<sub>2</sub>O (100 мл, 90:10) перемешивают при 25°C в течение примерно 15 ч. За протеканием гидролиза следят с помощью ТСХ. Реакционную смесь концентрируют для удаления метанола. Концентрат разбавляют с помощью 50 мл воды и экстрагируют эфиром для удаления всего непрореагировавшего сложного эфира. Полученный таким образом водный раствор нейтрализуют с помощью 3 н. HCl до рН 4 и получают свободную кислоту, фильтруют и несколько раз промывают водой. Кислоту сушат в вакууме (270 мг, 93%) и используют без Дополнительной Очистки.

ПРИМЕРЫ 476-479:

С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 475, только используя соединения, приведенные в столбце 2 таблицы 39, получают соединения, приведенные в столбце 3 таблицы 39.

ТАБЛИЦА 39			
При- мер	Столбец 2	Столбец 3	Соединение

5	476			Выход = 82% ЖХМС:МН+=365
10	477			Выход = 82% ЖХМС:МН+=379
20	478			Выход = 72% ЖХМС:МН+=393
30	479			Выход = 70% ЖХМС:МН+=407

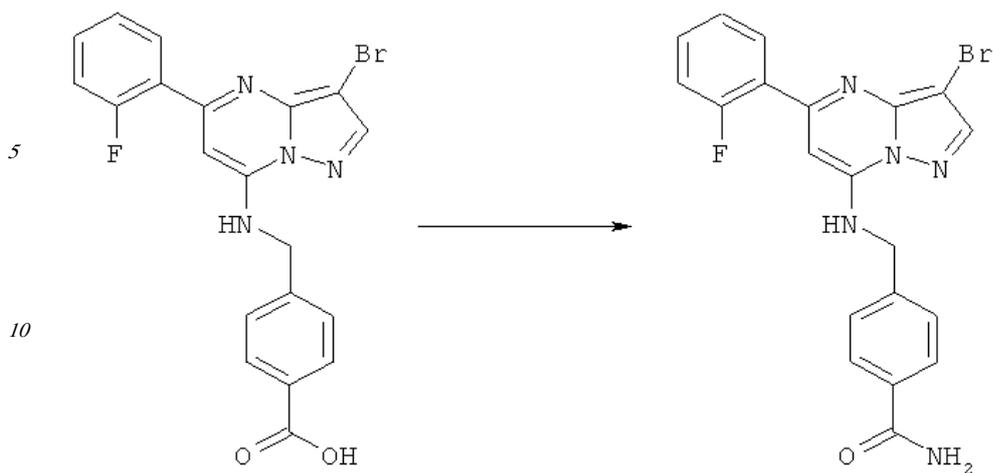
Дополнительные данные для некоторых примеров приведены ниже.

Пример 476:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 6,6 (s, 1H), 4,2 (d, 2H).

Пример 477:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,0 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 3,8 (dt, 2H), 2,6 (t, 2H).

Пример 479:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,8 (t, 1H), 3,5 (dt, 2H), 2,4 (t, 2H), 1,8 (m, 4H).

ПРИМЕР 480:



Смесь кислоты, полученной в примере 475, (85 мг, 0,193 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (20 мг, 0,193 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивают при  $25^\circ\text{C}$  в течение 15 мин. К реакционной смеси прибавляют изобутирилхлорформиат (28 мг, 0,205 ммоль) и перемешивают в течение 10 мин, а затем прибавляют раствор  $\text{NH}_4\text{OH}$  (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч и концентрируют досуха. Высушенную массу очищают с помощью хроматографии на колонке.

**ПРИМЕРЫ 481-509:**

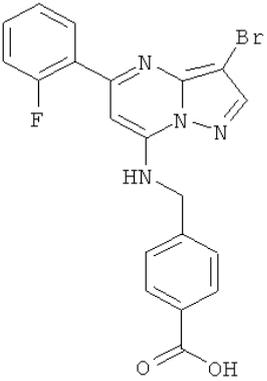
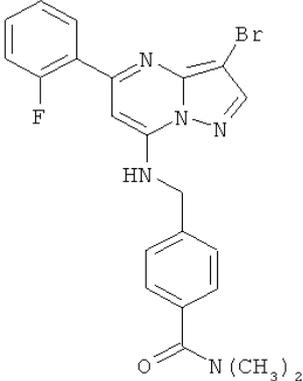
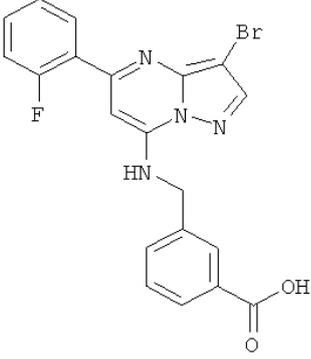
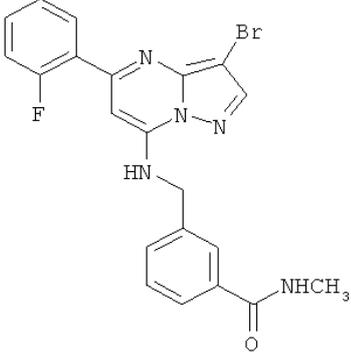
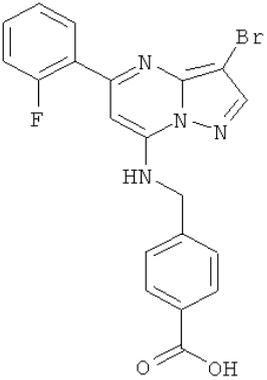
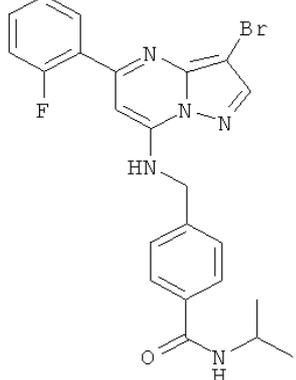
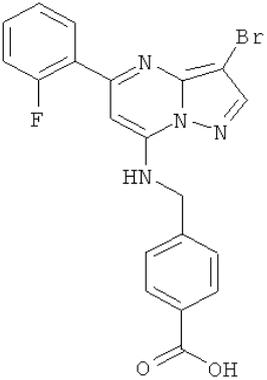
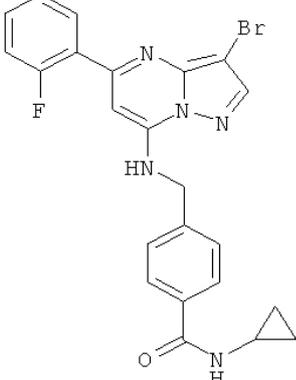
С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 480, только используя карбоновую кислоту, приведенную в столбце 2 таблицы 40, и амин, приведенный в столбце 3 таблицы 40, получают соединения, приведенные в столбце 4 таблицы 40.

ТАБЛИЦА 40

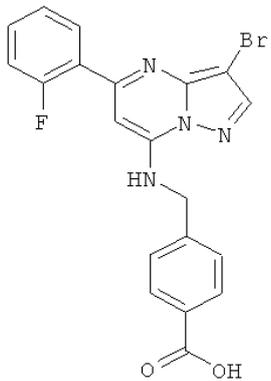
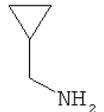
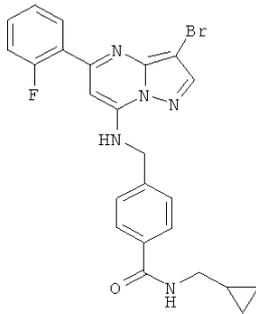
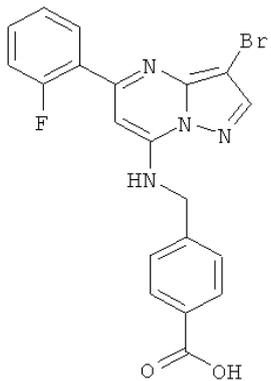
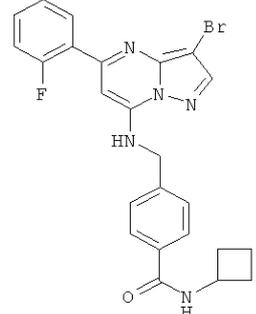
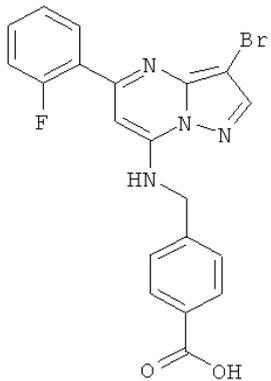
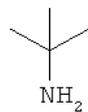
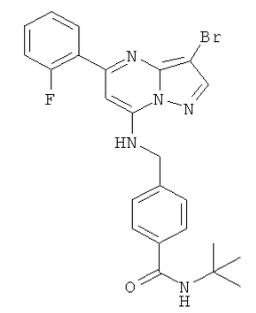
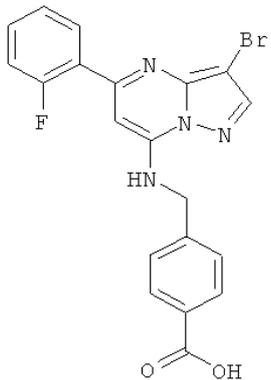
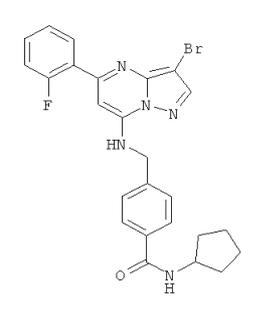
При-мер	Столбец 2	Столбец 3	Столбец 4	Соединение
481		$\text{CH}_3\text{NH}_2$		Выход = 88% ЖХМС:МН+=454

45

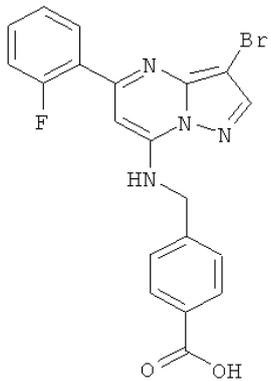
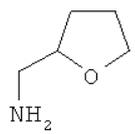
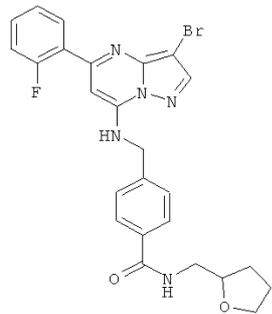
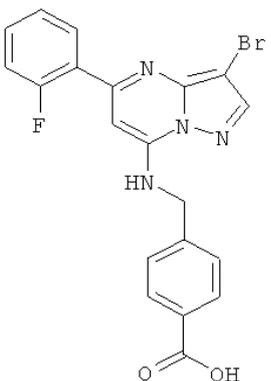
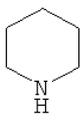
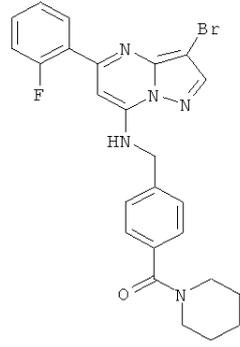
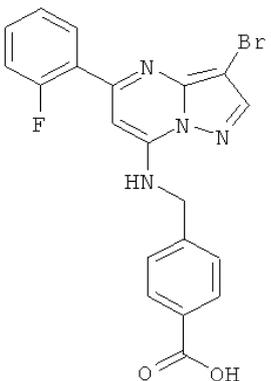
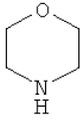
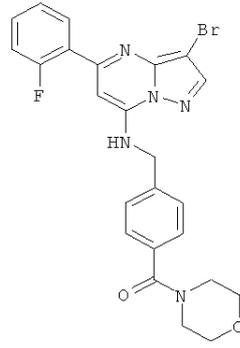
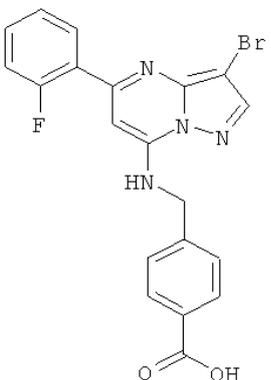
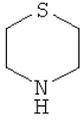
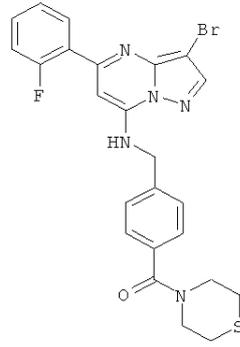
50

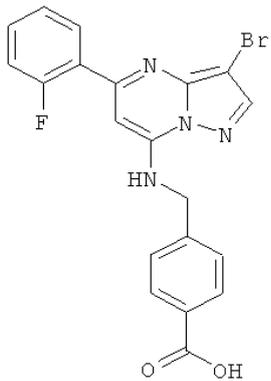
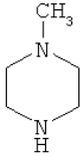
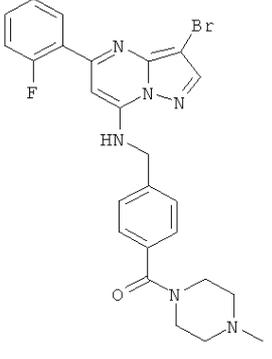
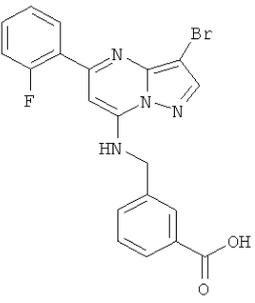
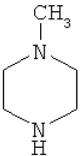
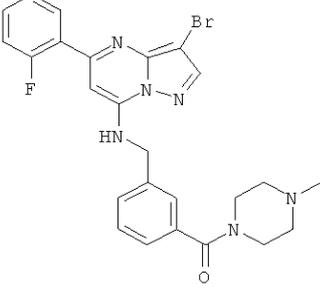
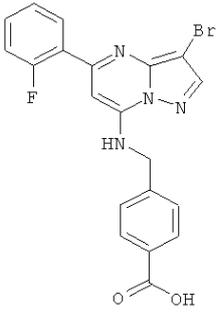
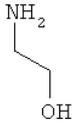
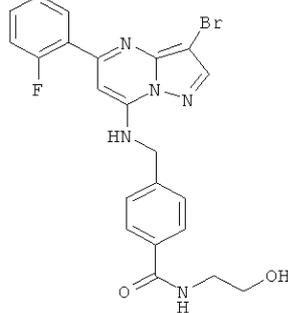
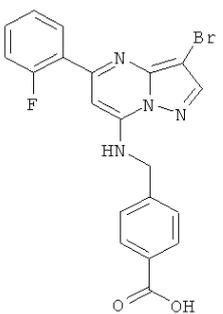
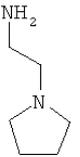
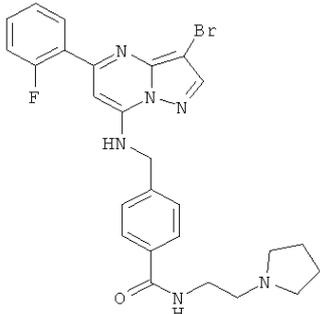
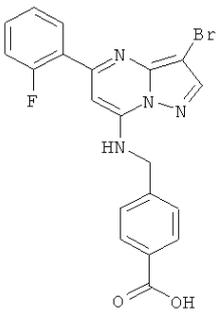
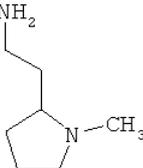
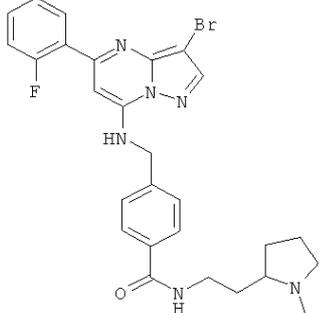
5	482		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$		Выход = 80% ЖХМС МН+=468
10					
15	483		$\text{CH}_3\text{NH}_2$		Выход = 70% ЖХМС МН+=454
20					
25	484				Выход = 75% ЖХМС МН+=482,1
30					
35	485				Выход = 71% ЖХМС МН+=480,1
40					
45					

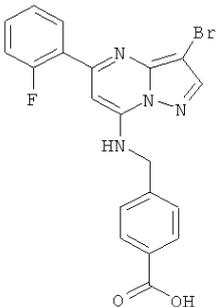
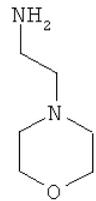
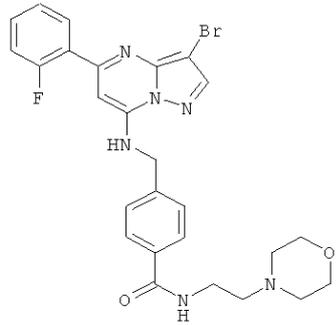
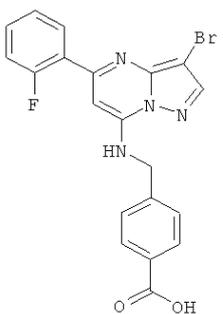
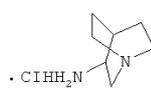
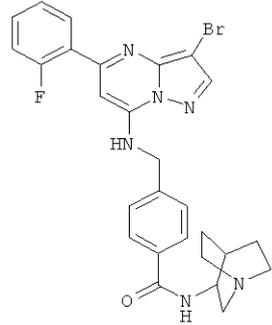
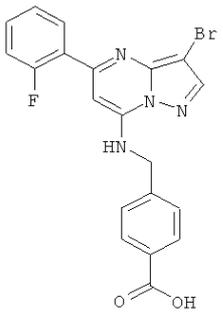
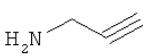
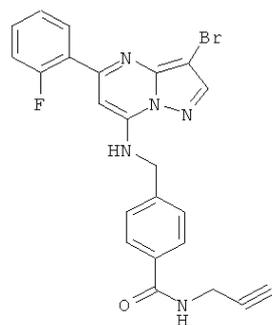
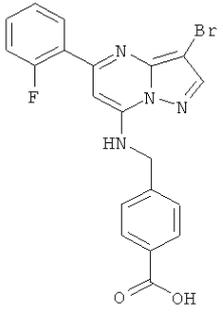
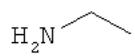
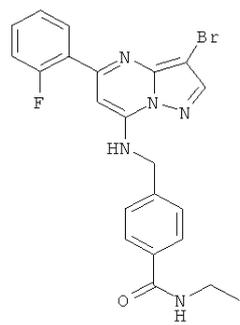
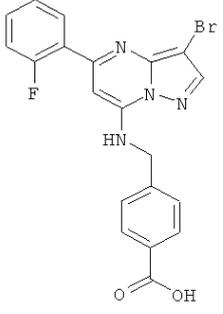
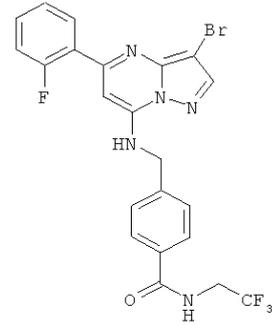
50

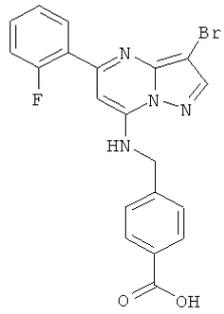
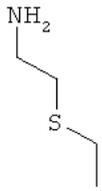
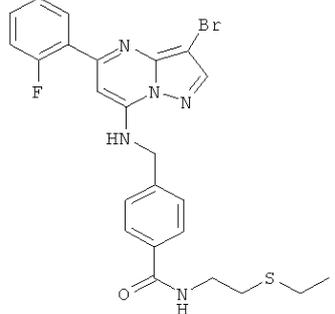
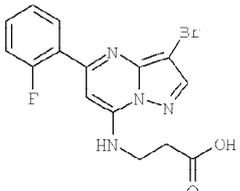
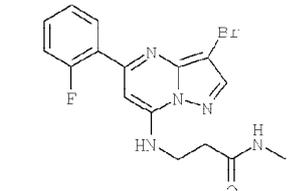
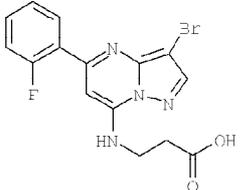
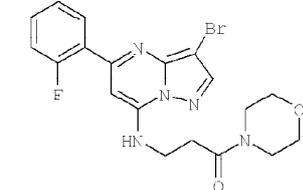
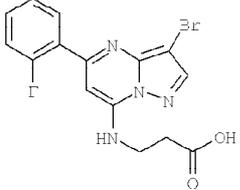
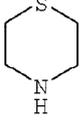
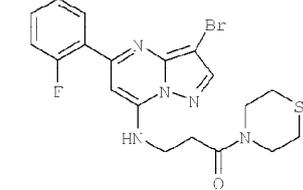
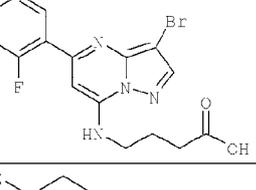
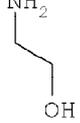
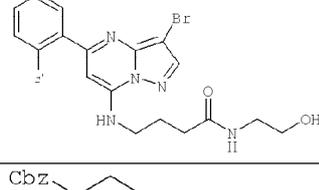
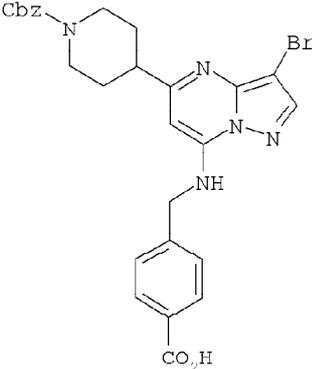
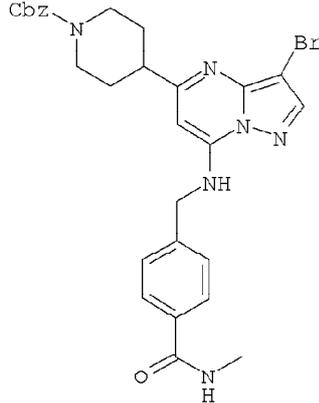
5	486				Выход = 75% ЖХМС МН+=494,1
10					
15	487				Выход = 75% МН+=494,1
20					
25	488				Выход = 75% МН+=496,1
30					
35	489				Выход = 75% ЖХМС МН+=508,1
40					
45					

50

5	490				<p>Выход = 78% ЖХМС МН+=524,1</p>
10					
15	491				<p>Выход = 73% ЖХМС МН+=508,1</p>
20					
25	492				<p>Выход = 73% ЖХМС МН+=510,1</p>
30					
35	493				<p>Выход = 76% ЖХМС МН+=526,1</p>
40					
45	50				
50					

5 494				Выход = 76% МН+=523,1
10				
15 495				Выход = 76% МН+=523,1
20				
25 496				Выход = 51% ЖХМС МН+=484,1
30				
35 497				Выход = 66% МН+=537,1
40				
45 498				Выход = 76% ЖХМС МН+=551,2
50				

5	499				<p>Выход = 79% ЖХМС МН+=552,1</p>
10					
15	500				<p>Выход = 80% МН+=549,1</p>
20					
25	501				<p>Выход = 80% ЖХМС МН+=478,1</p>
30					
35	502				<p>Выход = 80% LCМН+=468,1</p>
40					
45	503				<p>Выход = 80% МН+=522,1</p>
50					

5	504				Выход = 82% ЖХМС МН+=528,1
10					
15	505		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		Выход = 60% МН+=392
20	506				Выход = 60% ЖХ МН+=448,1
25	507				Выход = 70% МН+=464,1
30	508				Выход = 50% ЖХМС МН+=436,1
35	508.10		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		Выход = 92 МН+=577
40					
45					

Ниже приведены дополнительные данные для некоторых примеров.

Пример 481: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,25 (bs, 1H), 4,7 (d, 2H), 3,0 (d, 3H).

Пример 482: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (dd, 1H), 6,7 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 3,1 (s, 3H), 3,0 (s, 3H).

Пример 483:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,8 (bs, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,5-7,3 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,2 (bs, 1H), 4,7 (d, 2H), 3,0 (d, 3H).

5 Пример 484:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,0 bs, 1H), 4,7 (d, 2H), 4,25 (m, 1H), 1,2(d, 6H).

10 Пример 485:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,9 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,3 (t, 1H), 4,7 (d, 2H), 2,9 (m, 1H), 0,8 (bt, 2H), 0,6 (bt, 2H).

Пример 486:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,9 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,2 (t, 1H), 4,7 (d, 2H), 3,3 (dd, 2H), 1,05 (m, 1H), 0,5 (m, 2H), 0,25 (m, 2H).

15 Пример 487:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,2 (bs, 1H), 4,7 (d, 2H), 4,6 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 2H).

20 Пример 488:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,5 (t, 1H), 8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 5,9 (bs, 1H), 4,7 (d, 2H), 1,4 (s, 9H).

25 Пример 489:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,0 (bs, 1H), 4,7 (d, 2H), 4,4 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,7 (m, 4H), 1,4 (m, 2H).

Пример 490:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,5 (bs, 2H), 4,7 (d, 2H), 4,1 (m, 1H), 3,9-3,7 (m, 3H), 3,3 (m, 1H), 2,0-1,9 (m, 4H).

30 Пример 491:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 5H), 7,25 (dd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 3,7 (bs, 2H), 3,3 (bs, 2H), 1,7 (bs, 4H), 1,5 (bs, 2H).

Пример 492:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 5H), 7,25 (dd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 3,8-3,4 (bm, 8H).

35 Пример 493:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 5H), 7,25 (dd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 2,8-2,45 (m, 4H).

40 Пример 494:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,15 (s, 1H), 8,0 (dt, 1H), 7,45-7,35 (m, 5H), 7,25 (dd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 3,7 (bs, 2H), 3,4 (bs, 2H), 2,5-2,4 (m, 4H), 2,2 (s, 3H).

Пример 495:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 5H), 7,25 (dd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 3,75 (bs, 2H), 3,35 (bs, 2H), 2,4 (bs, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,2 (bs, 2H).

45 Пример 496:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (s, 1H), 7,9 (dt, 1H), 7,8 (t, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,05 (dd, 1H), 6,9 (dd, 1H), 6,2 (s, 1H), 4,5 (d, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,3 (dt, 2H).

50 Пример 497:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,1 (s, 1H), 7,9 (dt, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,2 (dd, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 3,5 (t, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,6 (bs, 4H), 1,8 (bs, 4H).

Пример 498:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,5 (t, 1H), 8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 3,7-

2,5 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,9-1,6 (m, 6H).

Пример 499:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 3,7 (m, 4H), 3,5 (dt, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,5 (m, 4H).

Пример 500:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,15 (s, 1H), 7,9 (dt, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,75 (d, 2H), 4,2 (m, 1H), 3,4-2,8 (m, 7H), 1,9-1,6 (m, 4H).

Пример 501:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,9 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,4 (t, 1H), 4,7 (d, 2H), 4,2 (d, 2H), 2,3 (bs, 1H).

Пример 502:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,3 (dd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,1 (bs, 1H), 4,7 (d, 2H), 3,5 (dq, 2H), 1,2 (t, 3H).

Пример 503:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,9 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,4 (t, 1H), 4,75 (d, 2H), 4,1 (m, 2H).

Пример 504:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,6 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 4,7 (d, 1H), 3,6 (m, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,6 (q, 2H), 1,3 (t, 3H).

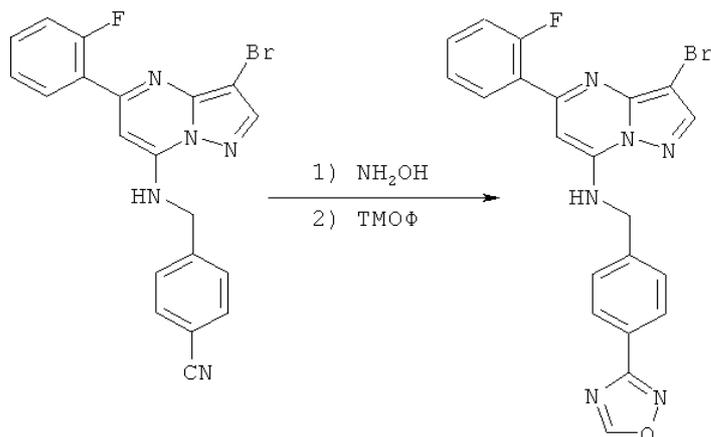
Пример 505:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,0 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 3,8 (m, 2H), 2,7 (t, 2H), 3,0 (d, 3H).

Пример 506:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,0 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,6 (m, 6H), 3,4 (m, 2H), 2,7 (t, 2H).

Пример 507:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (dt, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,0 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 3,9 (t, 2H), 3,8 (dt, 2H), 3,7 (t, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,6 (m, 4H).

Пример 508:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,1 (s, 1H), 7,95 (dt, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,35-7,2 (m, 2H), 6,5 (s, 1H), 3,6 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 2,4 (t, 2H), 2,05 (dt, 2H).

ПРИМЕР 509:



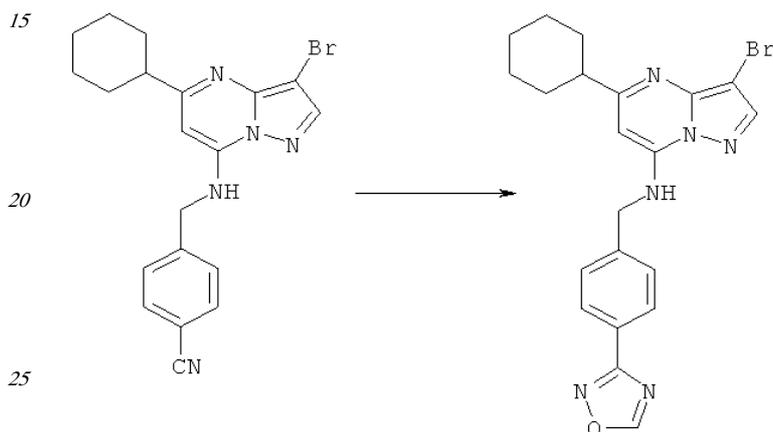
Раствор  $\text{NaOH}$  (59 мг, 1,47 ммоль) в 1 мл воды прибавляют к суспензии  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (102 мг, 1,47 ммоль) в 10 мл метанола при  $0^\circ\text{C}$ . Через 5 мин прибавляют соединение, полученное в примере 210.10, (208 мг, 0,49 ммоль) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и остаток подвергают распределению между водой и  $\text{EtOAc}$ . Слой, содержащий  $\text{EtOAc}$ ,

сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и растворитель выпаривают. Полученный неочищенный амидоксим суспендируют в триметилортоформате (ТМОФ), содержащем каталитическое количество кислоты ПТС (п-толуолсульфоновая кислота), и кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляют и остаток растворяют в EtOAc.

5 Слой, содержащий EtOAc, промывают водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , а затем водой и рассолом. Растворитель выпаривают и остаток очищают с помощью хроматографии (диоксид кремния, гексан:EtOAc (1:1)) и получают 80 мг (35%) оксадиазола.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,75 (s, 1H), 8,20-8,10 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 7,53 (d, J=9 Гц, 2H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 1H), 6,80 (t, J=5 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H).

ЖХМС:  $\text{MH}^+=465,2$ .

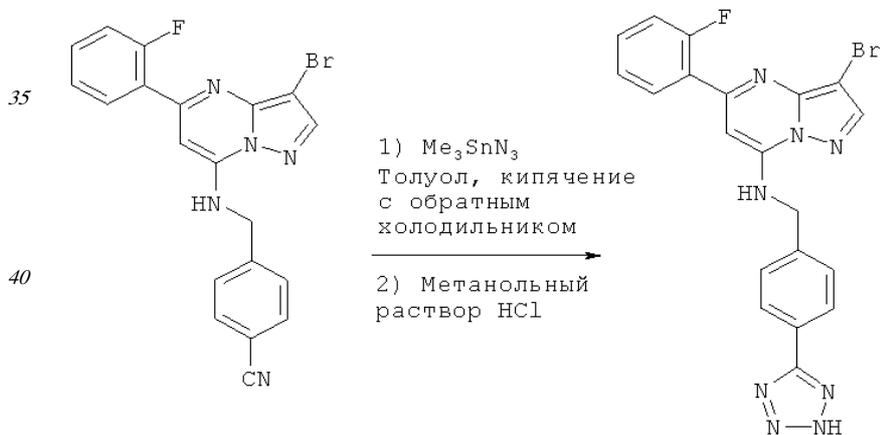
ПРИМЕР 510:



С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 509, только используя соединение, полученное в примере получения 192, получают указанное выше соединение. Выход = 75;  $\text{MH}^+=453$ ; т.пл.=79,3°C.

30

ПРИМЕР 511:

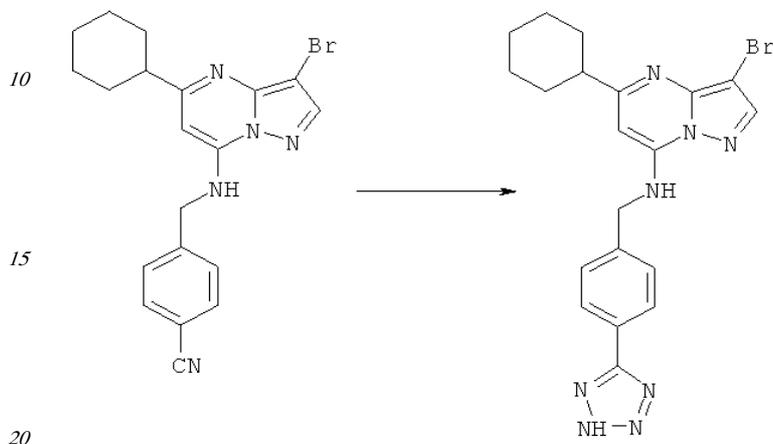


Смесь нитрила (235 мг, 0,56 ммоль) и  $\text{Me}_3\text{SnN}_3$  (343 мг, 1,67 ммоль) в 20 мл сухого толуола в течение 2 дней кипятят с обратным холодильником в атмосфере  $\text{Ar}$ . Растворитель удаляют в вакууме и остаток растворяют в сухом метаноле. Через раствор в течение 15 мин пропускают газообразный  $\text{HCl}$  и реакционную смесь выдерживают в течение ночи при комнатной температуре. На следующий день растворитель удаляют, остаток растворяют в воде и значение pH доводят до 5. Осажденный продукт экстрагируют с помощью EtOAc. Выпаривание слоя,

50

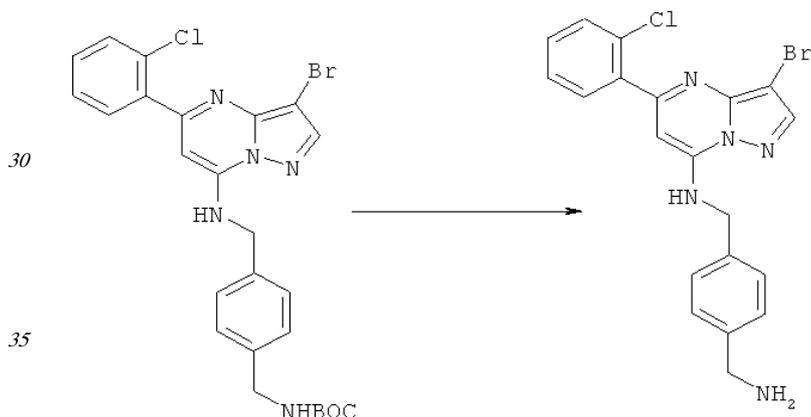
содержащего EtOAc, и последующая сушка ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) дает остаток, который очищают с помощью хроматографии (диоксид кремния, ДХМ:MeOH (98:2→95:5)) и получают 50 мг (19%) чистого тетразола.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,10 (s, 1H), 8,00 (d, J=9 Гц, 2H), 7,90 (t, J=7 Гц, 1H), 7,65 (d, J=9 Гц, 2H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,30-7,10 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,80 (s, 2H); ЖХМС:  $\text{Mn}^+=465,0$ .

**ПРИМЕР 512:**



С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 511, только используя соединение, полученное в примере 192, получают указанное выше соединение. Выход = 64;  $\text{Mn}^+=453$ ; т.пл.=238,9°C.

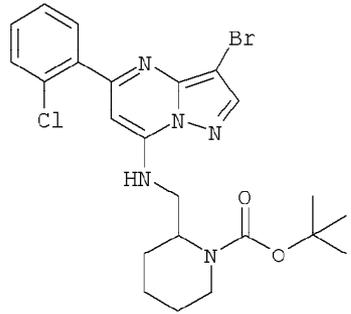
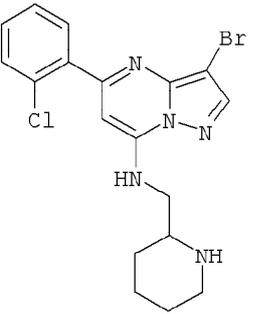
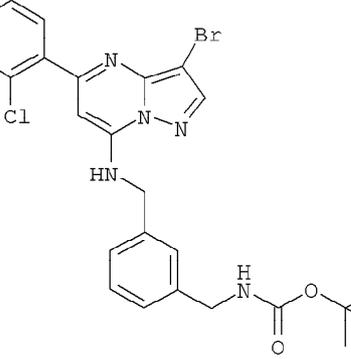
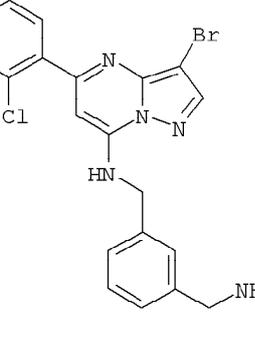
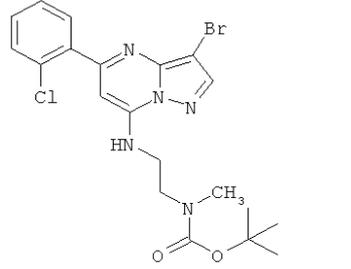
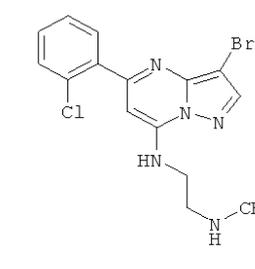
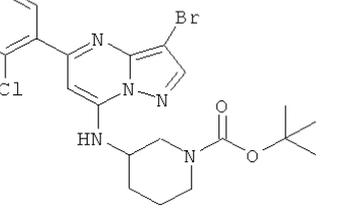
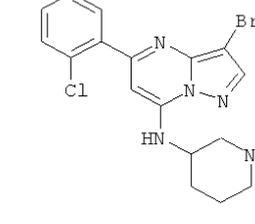
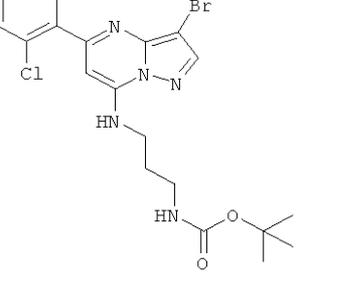
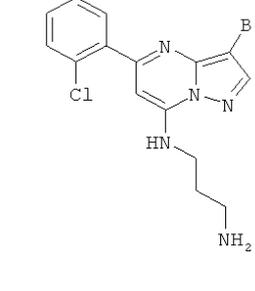
**ПРИМЕР 513:**

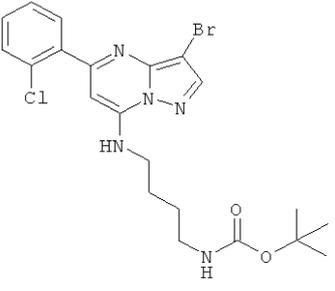
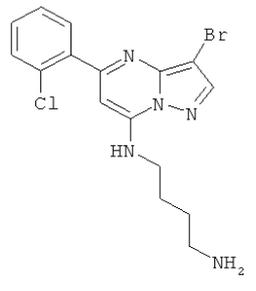
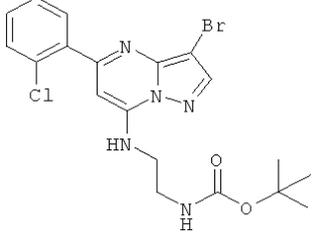
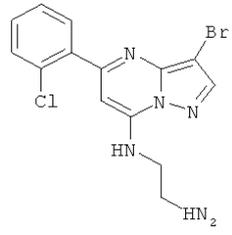
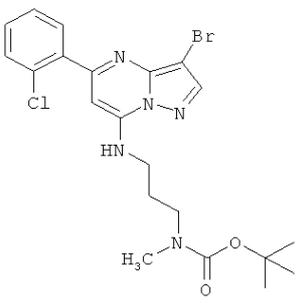
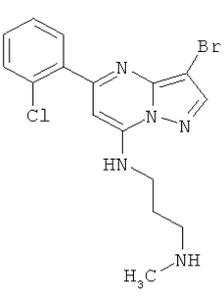
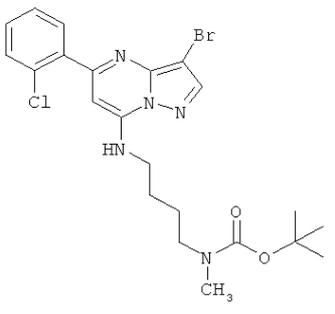
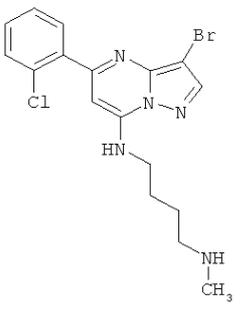
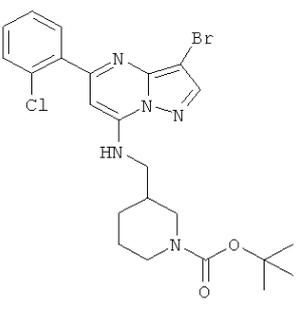
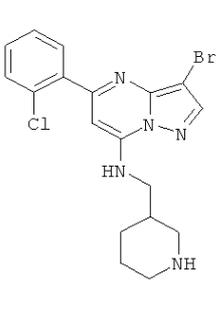


Соединение, полученное в примере 157, растворяют в диоксане (30 мл) и прибавляют раствор HCl-диоксан (4 М, 30 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь выпаривают при пониженном давлении и прибавляют этилацетат (200 мл). Органический раствор промывают 1 н. гидроксидом натрия, а затем насыщенным рассолом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и выпаривают при пониженном давлении.  $\text{Mn}^+=442,1$ .

**ПРИМЕРЫ 514-526:**

С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 513, только используя соединения, приведенные в столбце 2 таблицы 41, получают соединения, приведенные в столбце 3 таблицы 41.

Пример	Столбец 2	Столбец 3	Соединение
514			МН+=420,1
515			МН+=442,1
516			МН+=380,1
517			МН+=406,1
518			МН+=380,1

5	519			MH+=394,1
10	520			MH+=366
15	521			MH+=394
20	522			MH+=408,1
25	523			MH+=420,1
30				
35				
40				
45				

50

5	524			
10				
15	525			MH+=420,1
20				
25	526			MH+=428,1
30				
35	526.10			
40				

#### ПРИМЕРЫ 528-564:

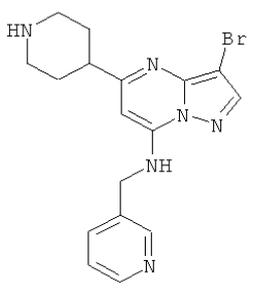
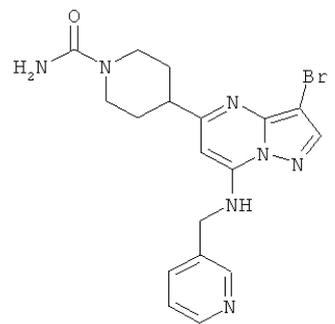
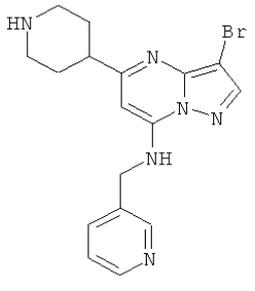
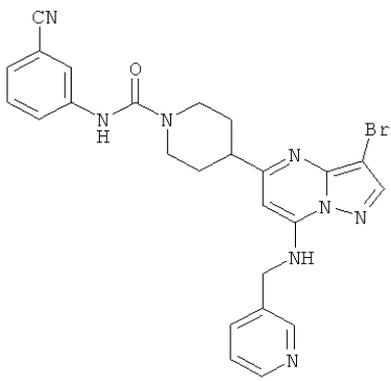
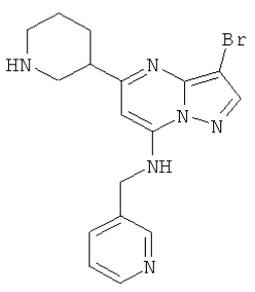
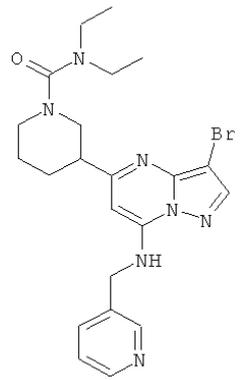
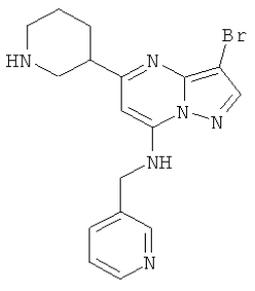
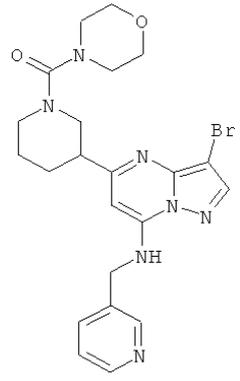
45

Общая методика параллельного получения группы 5-пиперидинов

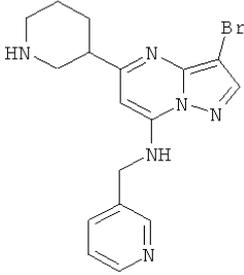
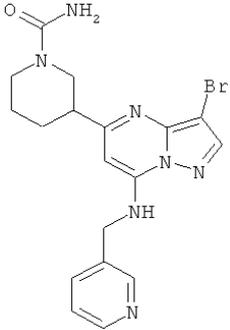
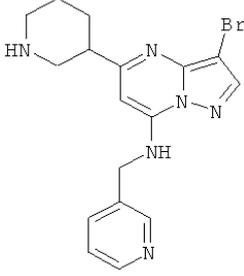
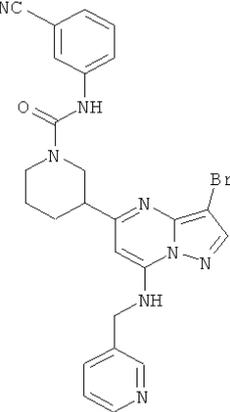
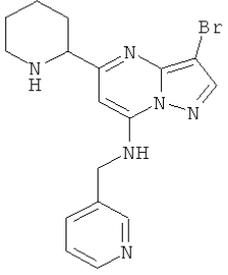
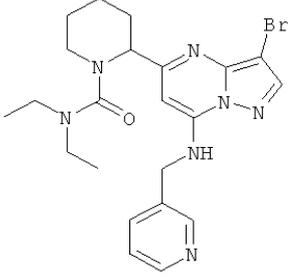
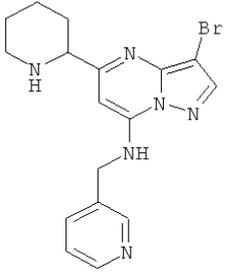
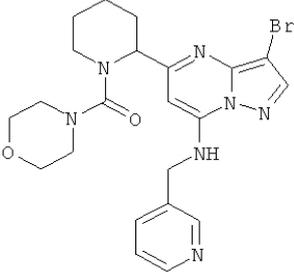
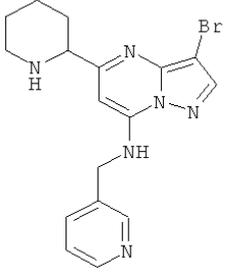
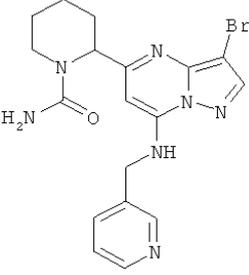
50

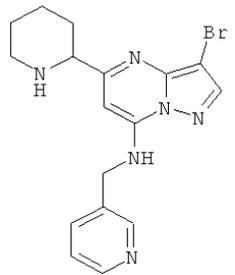
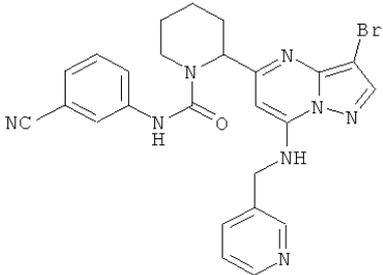
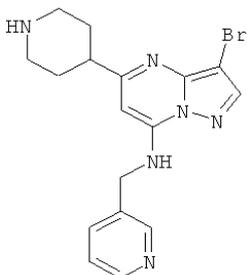
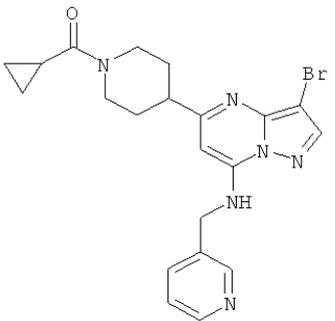
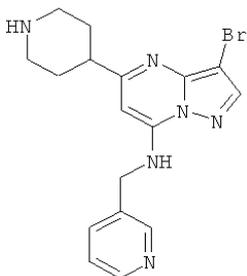
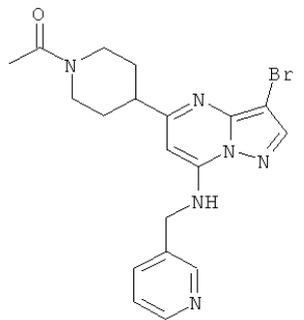
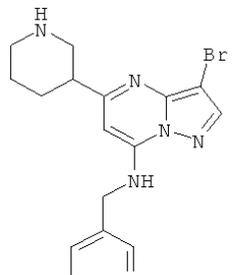
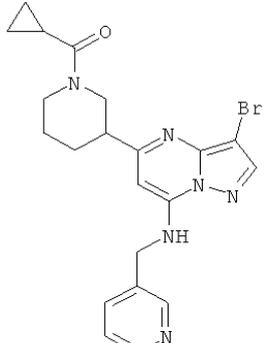
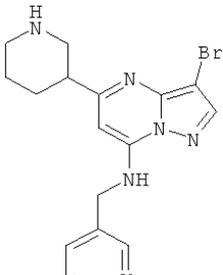
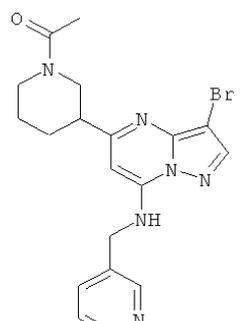
К смеси исходного вещества (80 мг, 0,21 ммоль), приведенной в столбце 2 таблицы 42, в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,5 мл) прибавляют ДИПЭА (75 мкл, 0,42 ммоль) и соответствующий кэппинг-реагент (1,1 экв., 0,23 ммоль). Через 1-2 ч реакционную смесь помещают на пластинку 1000 мкм для препаративной ТСХ и затем элюируют с помощью 8-10%  $\text{EtOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и получают соединения, приведенные в столбце 3 таблицы 42.

Пример	Столбец 2	Столбец 3	Соединение
5 10 528			МН+=608 т.пл.=230,1°С
15 20 25 529			Выход = 82 МН+=614 т.пл.=235,4°С
30 35 530			МН+=486 т.пл.=60,5°С
40 45 531			МН+=500 т.пл.=113,6°С

<p>5 532</p>			<p>MH+=430 T.плл.=158,3-159,2°C</p>
<p>10 15 533</p>			<p>MH+=531 T.плл.=105,9°C</p>
<p>25 30 534</p>			<p>MH+=486</p>
<p>35 40 45 535</p>			<p>MH+=500</p>

50

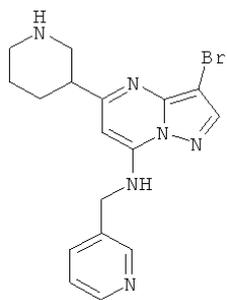
<p>5 536</p>			<p>MH+=430</p>
<p>10 15 537</p>			<p>MH+=531</p>
<p>25 30 538</p>			<p>MH+=486 t.пл.=69,6°C</p>
<p>35 40 539</p>			<p>MH+=500 t.пл.=82,3°C</p>
<p>45 50 540</p>			<p>MH+=430 t.пл.=223,6°C</p>

5	541			MH+=531 t.пл.=118,1°C
10	542			MH+=455 t.пл.=109-110°C
20	543			MH+=429 t.пл.=111,5°C
30	544			MH+=455
45	545			MH+=429
50				

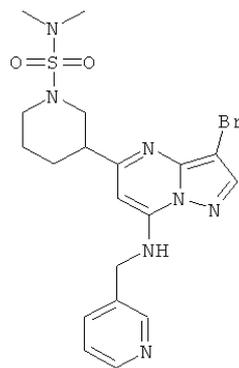
5	546			MH+=455 T.пл.=80,1°C
10	547			MH+=429 T.пл.=64,7°C
20	548			MH+=494 T.пл.=76,5°C
30	549			MH+=493 T.пл.=83,6°C
45	550			MH+=465 T.пл.=207,5°C

5

551



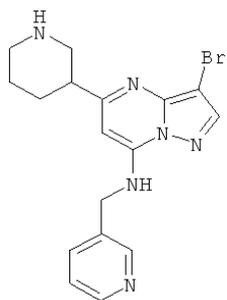
10



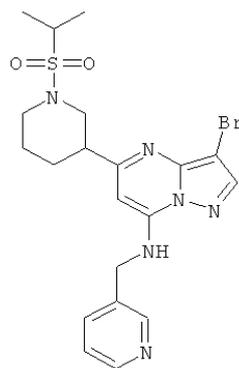
MH+=494

15

552



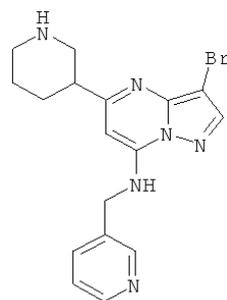
20



MH+=493

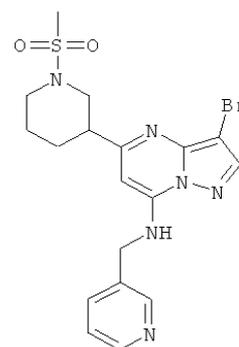
25

553



30

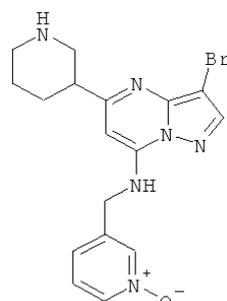
35



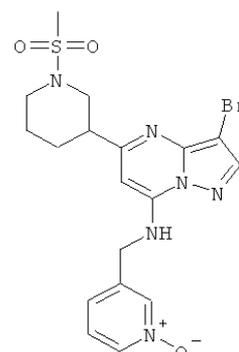
MH+=465

40

554



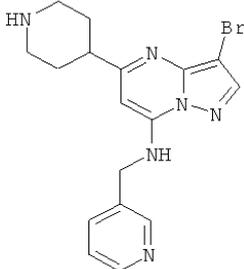
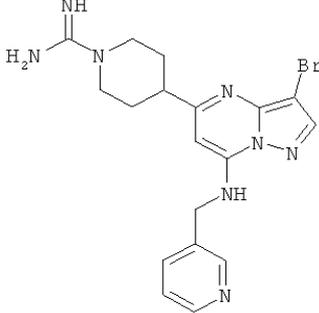
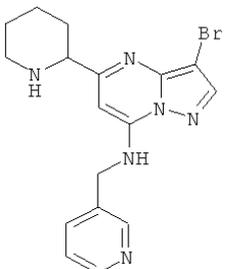
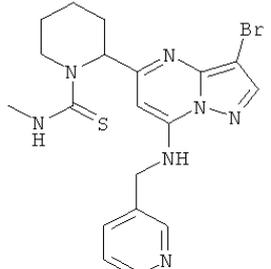
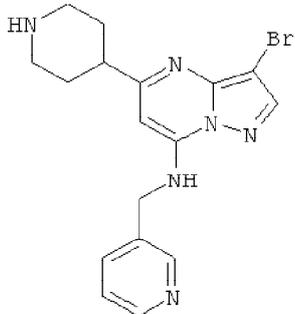
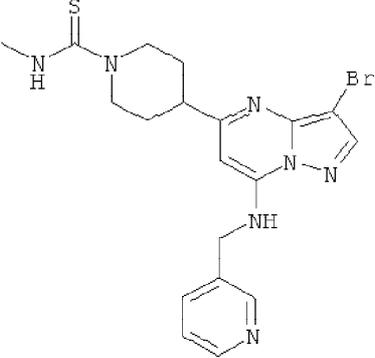
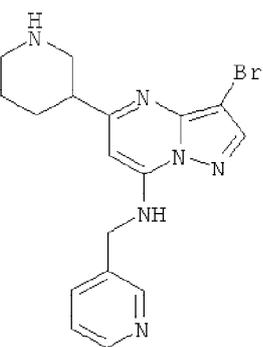
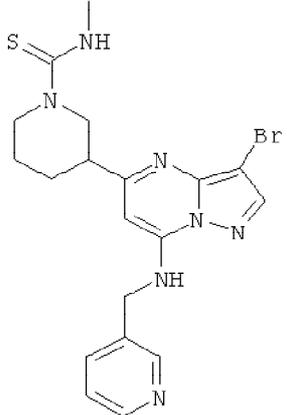
45

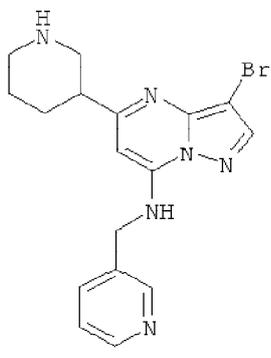
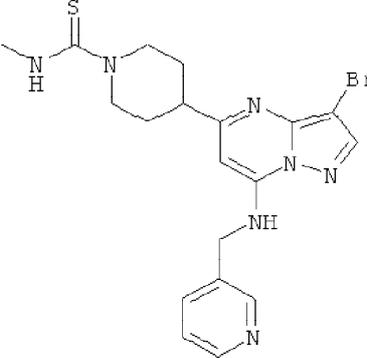


MH+=481  
T.пл.=102,7°C

50

5	555			MH+=494 T.пл.=85,3°C
10	556			MH+=493 T.пл.=89,1°C
20	557			MH+=465 T.пл.=83,8°C
30	558			Выход = количественный MH+=443 T.пл.=98,3°C (соль с HCl)
40	559			MH+=454
45				
50				

5	560			<p>Выход = количественный                  МН+=429                  т.пл.=111,5-112,6°C</p>
10	561			<p>МН+=460                  т.пл.=122,7°C</p>
20	562			<p>МН+=460                  т.пл.=95,4°C</p>
25	563			<p>МН+=460</p>
30	35	40	45	

5  10			<p>MH+=460 t.пл.=95,4°C</p>
-------------	---	--	---------------------------------

Ниже приведены дополнительные данные для некоторых примеров.

15 Пример 534:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,66-8,62 (s, 1H), 8,62-8,58 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72-7,68 (d, 1H), 7,36-7,31 (dd, 1H), 6,66-6,62 (t, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,65-4,62 (d, 2H), 3,86-3,82 (d, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,26-3,12 (dd, 4H), 3,02-2,80 (m, 3H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 3H).

20 Пример 535:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,66-8,62 (s, 1H), 8,62-8,58 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72-7,67 (d, 1H), 7,36-7,30 (dd, 1H), 6,70-6,64 (t, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,63-4,61 (d, 2H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 4H), 3,27-3,23 (m, 4H), 3,10-3,01 (dd, 1H), 2,93-2,84 (m, 2H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,90-1,57 (m, 4H).

25 Пример 536:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,67 (s, 1H), 8,62-8,58 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72-7,68 (d, 1H), 7,36-7,30 (dd, 1H), 6,79-6,72 (t, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,86 (br s, 2H), 4,66-4,63 (d, 2H), 3,89-3,73 (m, 2H), 3,55-3,32 (m, 2H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 2H).

30 Пример 537:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,66 (s, 1H), 8,62-8,58 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77-7,76 (t, 1H), 7,72-7,69 (d, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,36-7,29 (dd, 1H), 6,83-6,79 (t, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,67-4,64 (d, 2H), 3,98-3,93 (dd, 1H), 3,79-3,68 (m, 2H), 3,37-3,28 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,76-1,56 (m, 3H).

35 Пример 544:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,66-8,62 (d, 1H), 8,61-8,58 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72-7,67 (d, 1H), 7,36-7,30 (dd, 1H), 6,80-6,62 (br s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,08-2,95 (m, 2H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 4H), 1,52-1,44 (m, 1H), 0,87-0,82 (m, 2H), 0,72-0,66 (m, 2H).

40 Пример 545:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,66 (s, 1H), 8,62-8,58 (br t, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,73-7,68 (d, 1H), 7,36-7,30 (br t, 1H), 6,79-6,72 (br t, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,64 (br s, 2H), 4,59-4,46 (brd, 1H), 3,95-3,74 (brm, 1H), 3,57-3,49 (dd, 1H), 3,10-3,01 (dd, 1H), 2,86-2,70 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,65-1,48 (m, 2H).

45 Пример 551:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,67 (s, 1H), 8,63-8,59 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74-7,69 (d, 1H), 7,36-7,30 (dd, 1H), 6,69-6,64 (t, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,67-4,63 (d, 2H), 3,85-3,65 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,25-3,18 (dd, 1H), 3,03-2,90 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,89-1,68 (m, 3H).

50 Пример 552:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,67 (s, 1H), 8,62-8,59 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74-7,69 (d, 1H), 7,36-7,31 (dd, 1H), 6,67-6,60 (t, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,67-4,63 (d, 2H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,40-3,30 (dd, 1H), 3,27-3,16 (m, 1H), 3,10-2,86 (m, 2H), 2,10-1,78 (m, 3H), 1,40-1,30 (d, 6H).

Пример 553:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,67 (s, 1H), 8,62 (br s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74-7,69 (d, 1H), 7,36-7,31 (dd, 1H), 6,70-6,66 (t, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,67-4,63 (d, 2H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,20-3,11 (dd, 1H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 4H),

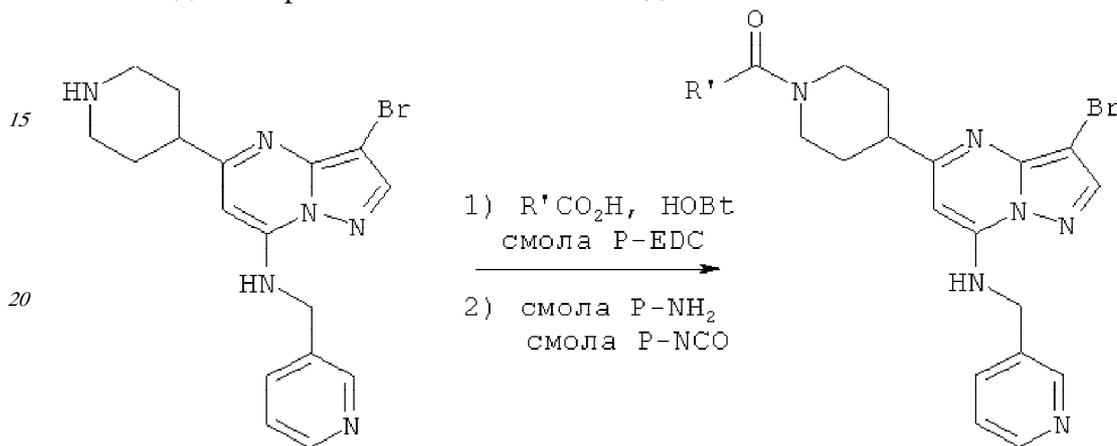
2,01-1,80 (m, 3H).

Пример 559:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,66 -8,60 (d, 1H), 8,50-8,44 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,48-7,40 (dd, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,80-7,74 (s, 2H), 4,32-4,19 (br d, 2H), 3,10-2,86 (m, 2H), 1,95-1,68 (m, 4H).

Пример 563:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,66 (s, 1H), 8,62-8,58 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73-7,68 (d, 1H), 7,36-7,30 (dd, 1H), 6,96-6,86 (br s, 1H), 6,79-6,74 (t, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,67-4,64 (d, 2H), 4,37-4,30 (dd, 1H), 4,22-4,13 (m, 1H), 3,97-3,86 (dd, 1H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,17-3,14 (d, 3H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,20-1,97 (m, 2H), 1,68-1,48 (m, 2H).

## ОБЩАЯ МЕТОДИКА 1

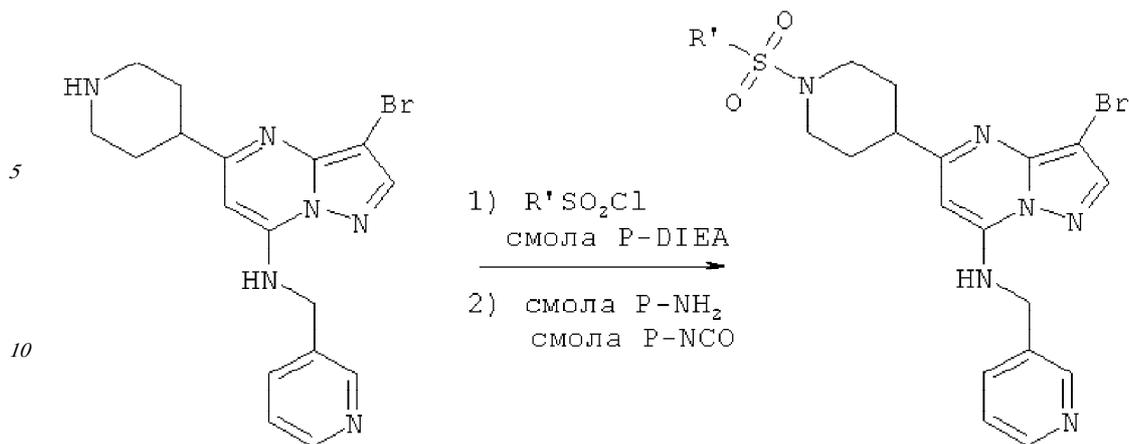
Методика параллельного синтеза амидов



Параллельный синтез проводят в полипропиленовых содержащих по 96 ячеек блоках для проведения реакций, снабженных съемной верхней крышкой и закрепленной нижней крышкой. Каждая ячейка для проведения реакций включает нижний пористый фильтр с размером отверстий, равным 20 мкм, и максимальный объем равен 3 мл. Блок для сбора не содержит нижних пористых фильтров. В каждую ячейку для проведения реакций прибавляют раствор амина (0,021 ммоль) в смеси ДМФ-ТГФ-МеCN (4:3:3 об./об., 0,95 мл), смолу EDC (P-EDC, Polymer Laboratories Ltd., 43 мг, 0,063 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (ГОБТ, 5,67 мг, 0,042 ммоль) и раствор карбоновой кислоты в диметилформамиде (1 М, 0,0315 мл, 0,0315 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Раствор неочищенного продукта фильтруют в ячейку для проведения реакций, в которую помещена трисаминовая смола (P-NH<sub>2</sub>, Argonaut Tech. Inc., 30 мг, 0,126 ммоль) и изоцианатная смола (P-NCO, Argonaut Tech. Inc., 35 мг, 0,063 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и фильтруют в блок для сбора. Раствор продукта выпаривают при пониженном давлении и получают искомый амид.

## ОБЩАЯ МЕТОДИКА 2

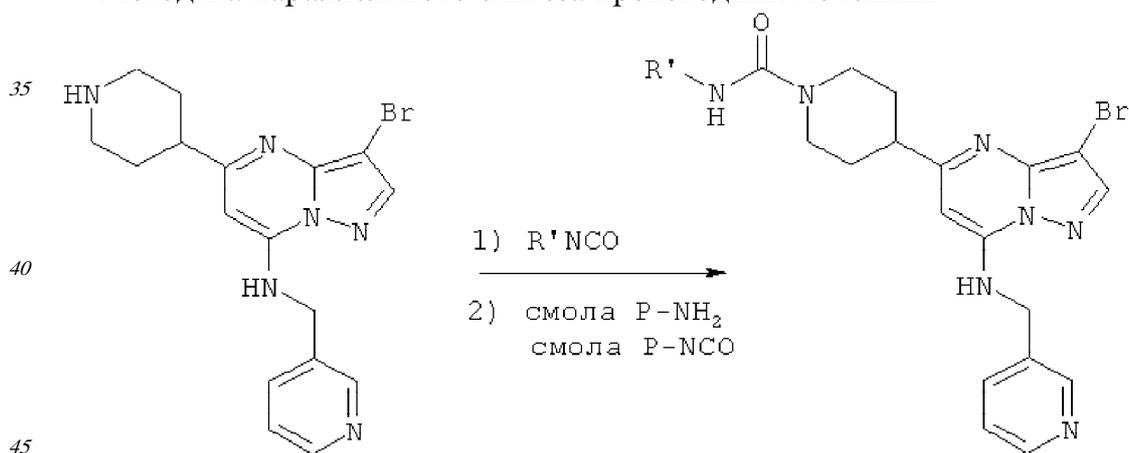
Методика параллельного синтеза сульфонамидов



15 Параллельный синтез проводят в полипропиленовых содержащих по 96 ячеек  
блоках для проведения реакций, снабженных съемной верхней крышкой и  
закрепленной нижней крышкой. Каждая ячейка для проведения реакций включает  
нижний пористый фильтр с размером отверстий, равным 20 мкм, и максимальный  
объем равен 3 мл. Блок для сбора не содержит нижних пористых фильтров. В  
20 каждую ячейку для проведения реакций прибавляют раствор амина (0,021 ммоль) в  
смеси ДМФ-ТГФ-МеСН (3:2:2 об./об., 0,95 мл), смолу DIEA (P-DIEA, Argonaut Tech.  
Inc., 18 мг, 0,063 ммоль) и раствор сульфонилхлорида в диметилформамиде (1 М,  
0,0315 мл, 0,0315 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной  
25 температуре в течение 16 ч. Раствор неочищенного продукта фильтруют в ячейку  
для проведения реакций, в которую помещена трисаминовая смола (P-NH<sub>2</sub>, Argonaut  
Tech. Inc., 30 мг, 0,126 ммоль) и изоцианатная смола (P-NCO, Argonaut Tech. Inc., 35  
мг, 0,063 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в  
течение 16 ч и фильтруют в блок для сбора. Раствор продукта выпаривают при  
30 пониженном давлении и получают искомым сульфонамид.

### ОБЩАЯ МЕТОДИКА 3

Методика параллельного синтеза производных мочевины

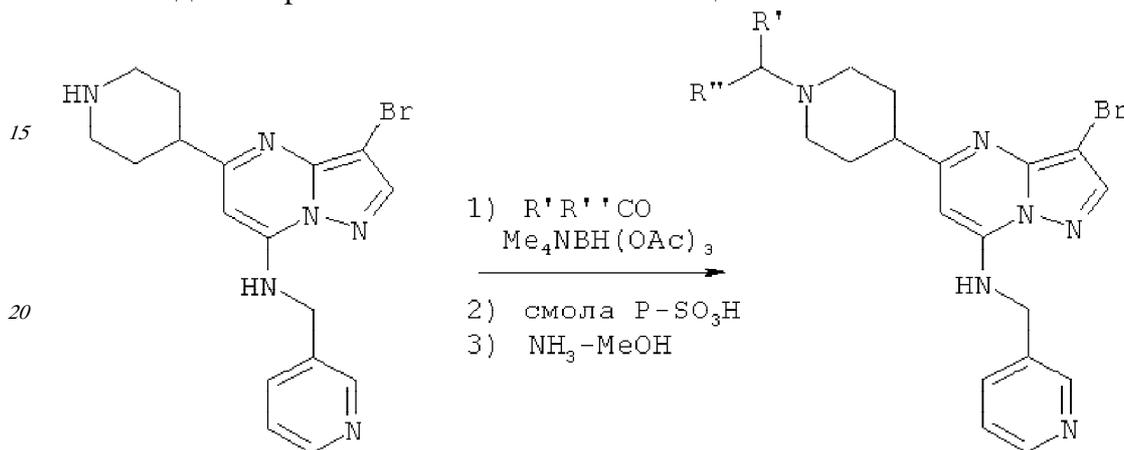


50 Параллельный синтез проводят в полипропиленовых содержащих по 96 ячеек  
блоках для проведения реакций, снабженных съемной верхней крышкой и  
закрепленной нижней крышкой. Каждая ячейка для проведения реакций включает  
нижний пористый фильтр с размером отверстий, равным 20 мкм, и максимальный  
объем равен 3 мл. Блок для сбора не содержит нижних пористых фильтров. В  
каждую ячейку для проведения реакций прибавляют раствор амина (0,021 ммоль) в

смеси ДМФ-МеСN (1:1 об./об., 0,95 мл) и раствор изоцианата в дихлорметане (0,33 М, 0,126 мл, 0,042 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Раствор неочищенного продукта фильтруют в ячейку для проведения реакций, в которую помещена трисаминовая смола (P-NH<sub>2</sub>, Argonaut Tech. Inc., 30 мг, 0,126 ммоль) и изоцианатная смола (P-NCO, Argonaut Tech. Inc., 35 мг, 0,063 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и фильтруют в блок для сбора. Раствор продукта выпаривают при пониженном давлении и получают искомую мочевины.

#### ОБЩАЯ МЕТОДИКА 4

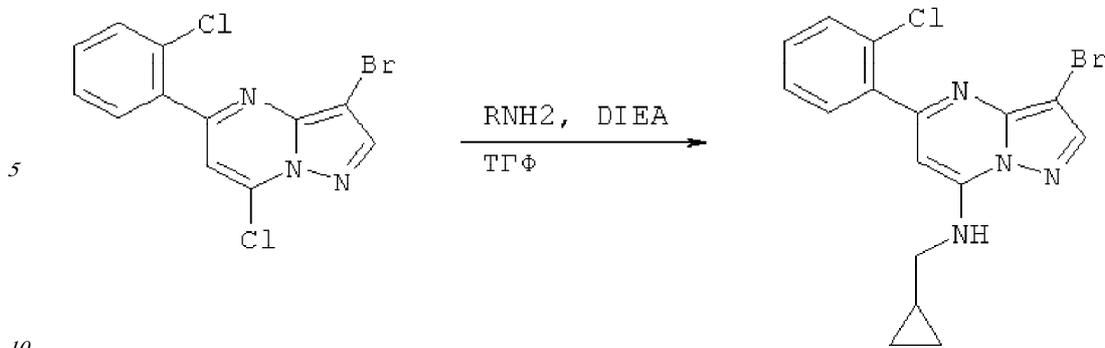
Методика параллельного синтеза с помощью восстановительного алкилирования



Параллельный синтез проводят в полипропиленовых содержащих по 96 ячеек блоках для проведения реакций, снабженных съемной верхней крышкой и закрепленной нижней крышкой. Каждая ячейка для проведения реакций включает нижний пористый фильтр с размером отверстий, равным 20 мкм, и максимальный объем равен 3 мл. Блок для сбора не содержит нижних пористых фильтров. В каждую ячейку для проведения реакций прибавляют раствор амина (0,021 ммоль) в смеси AcOH-DCE (1:99 об./об., 0,5 мл), раствор альдегида или кетона в дихлорэтаноле (1 М, 0,147 мл, 0,147 ммоль) и раствор тетраметиламмонийтриацетоксиборогидрида (11 мг, 0,042 ммоль) в смеси AcOH-DCE (1:99 об./об., 0,5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней. Раствор неочищенного продукта фильтруют в ячейку для проведения реакций, в которую помещена смола сульфоновой кислоты Lanterns (P-SO<sub>3</sub>H, Mimotopes Pty Ltd., 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и декантируют. Продукт со смолой Lanterns трижды промывают метанолом (1 мл). Прибавляют раствор аммиака в метаноле (2 М, 1,2 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и фильтруют в блок для сбора. Раствор продукта выпаривают при пониженном давлении и получают искомый третичный амин.

#### ОБЩАЯ МЕТОДИКА 5

Методика параллельного синтеза 7,М-замещенных пиразоло[1,5а]пиримидинов

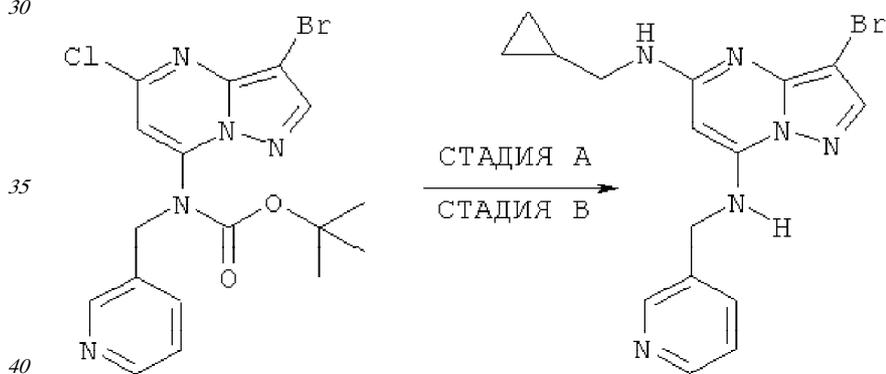


К 3-бром-7-хлор-5-(2-хлорфенил)-пиразоло[1,5-а]пиримидину (9,0 мг, 0,03 ммоль) в тетрагидрофуране прибавляют диизопропилэтиламин (12 мкл, 0,07), а затем циклопропилметиламин (70 мкл, 0,7 ммоль; 1 М раствор в ДМФ). Реакционную смесь нагревают при 70°C в течение 36 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Смесь обрабатывают с помощью P-NCO, Argonaut Tech. Inc., 70 мг, 0,12 ммоль) и P-CO<sub>3</sub><sup>-</sup> (Argonaut Tech. Inc., 70 мг, 0,24 ммоль) и встряхивают при комнатной температуре в течение 12-18 ч. Раствор фильтруют и выпаривают досуха и получают продукт. Наблюдающееся m/z 375,21.

20 **ОБЩАЯ МЕТОДИКА 6**

Методика параллельного синтеза 5,М-замещенных пиразоло[1,5а]пиримидинов  
Общие схемы

Параллельный синтез проводят в полипропиленовых содержащих по 96 ячеек блоках для проведения реакций, описанных ранее. В случае если необходимо нагревание, реакции проводят в стеклянных пробирках объемом 2,5 мл, по отдельности герметизированных с помощью полипропиленовых крышек, и нагревание проводят с помощью содержащих по 96 ячеек блоков, в которых используется теплообмен.



**СТАДИЯ А:**

К 3-бром-5-хлор-7-N-Вос-алкиламинопиразоло[1,5-а]пиримидину (17 мг, 0,04 ммоль) в п-диоксане прибавляют DIEA (9 мкл, 0,05), а затем циклопропилметиламин (80 мкл, 0,8 ммоль; 1 М раствор в изопропанол). Реакционную смесь нагревают при 90°C в течение 36 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Смесь обрабатывают с помощью P-NCO (Argonaut Tech. Inc., 70 мг, 0,12 ммоль) и P-CO<sub>3</sub><sup>-</sup> (Argonaut Tech. Inc., 70 мг, 0,24 ммоль) и встряхивают при комнатной температуре в течение 12-18 ч. Раствор фильтруют и выпаривают досуха и получают продукт.

**СТАДИЯ В (кислотная):**

Продукт, полученный на стадии А, растворяют в 35% ТФА/ДХМ и перемешивают

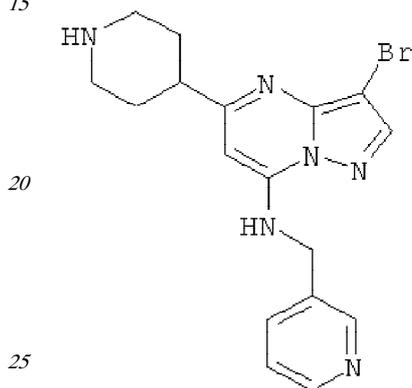
в течение 4 ч, а затем концентрируют в высоком вакууме. Остаток обрабатывают с помощью 10% HCl (водного раствора) в MeOH, перемешивают в течение 2 ч и затем концентрируют и получают искомый продукт. Наблюдающееся  $m/z$  375,21.

СТАДИЯ В (щелочная):

5     Продукт, полученный на стадии А, растворяют в EtOH и обрабатывают ионообменной смолой Ambersep<sup>®</sup> 900-OH (Acros, 100 мг), нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 48 ч при осторожном перемешивании. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и  
10    концентрируют и получают искомый продукт.

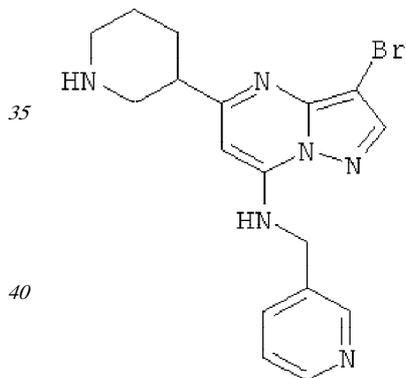
ПРИМЕР 565:

15    Путем использования методики, приведенной в общей методике 1, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 462, получают соединения с наблюдающимися значениями  $m/z$ , приведенными в таблице 43.



ПРИМЕР 566:

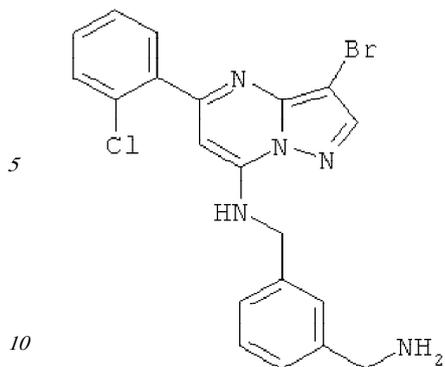
30    Путем использования методики, приведенной в общей методике 1, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 471, получают соединения, указанные в таблице 44, с наблюдающимися значениями  $m/z$ .



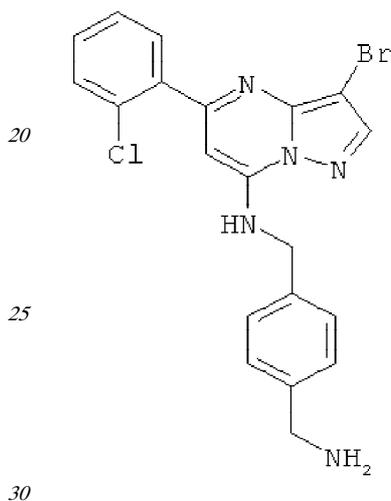
ПРИМЕР 567:

45    Путем использования методики, приведенной в общей методике 1, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 515, получают соединения, указанные в таблице 45, с наблюдающимися значениями  $m/z$ .

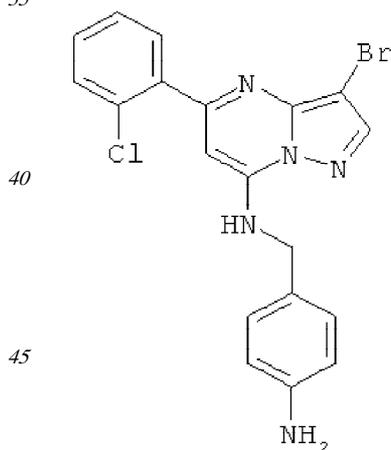
50

**ПРИМЕР 568:**

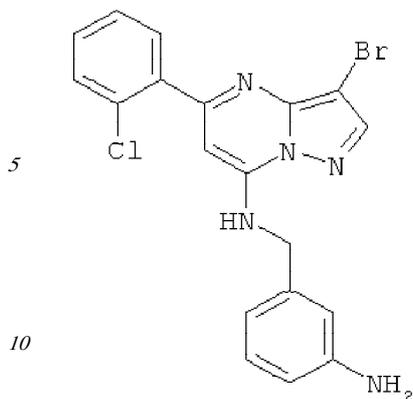
15 Путем использования методики, приведенной в общей методике 1, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 513, получают соединения, указанные в таблице 46, с наблюдающимися значениями m/z.

**ПРИМЕР 569:**

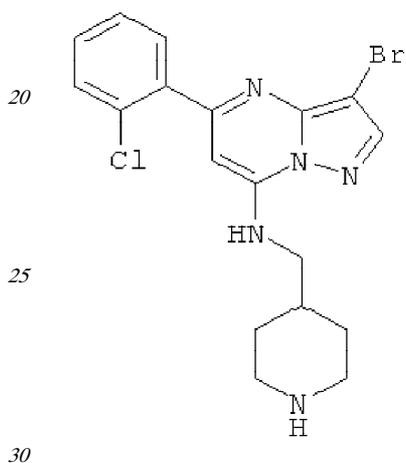
35 Путем использования методики, приведенной в общей методике 1, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 526, получают соединения, указанные в таблице 47, с наблюдающимися значениями m/z.

**ПРИМЕР 570:**

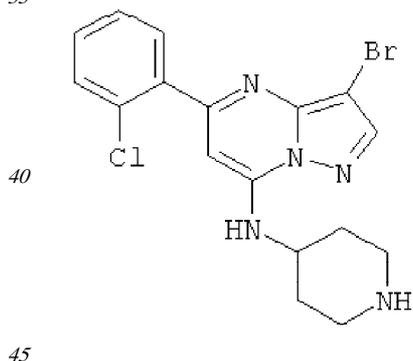
50 Путем использования методики, приведенной в общей методике 1, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 524, получают соединения, указанные в таблице 48, с наблюдающимися значениями m/z.

**ПРИМЕР 571:**

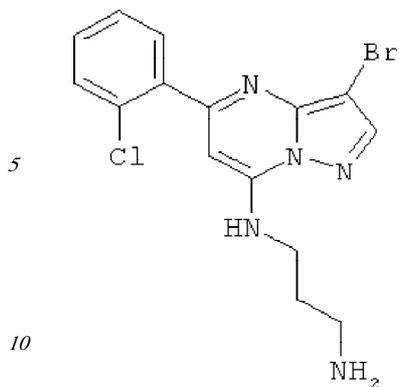
15 Путем использования методики, приведенной в общей методике 1, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 525, получают соединения, указанные в таблице 49, с наблюдающимися значениями m/z.

**ПРИМЕР 572:**

35 Путем использования методики, приведенной в общей методике 1, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 526.10, получают соединения, указанные в таблице 50, с наблюдающимися значениями m/z.

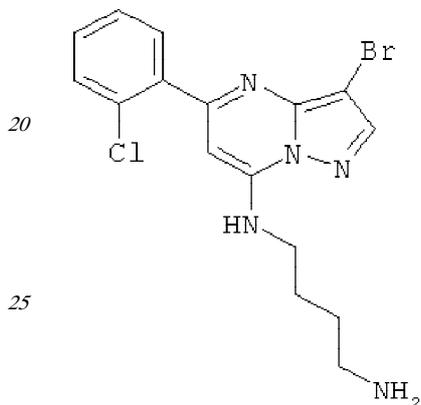
**ПРИМЕР 573:**

50 Путем использования методики, приведенной в общей методике 1, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 518, получают соединения, указанные в таблице 51, с наблюдающимися значениями m/z.



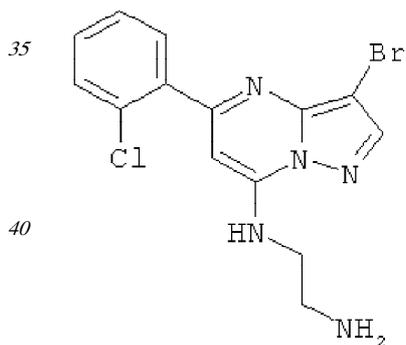
**ПРИМЕР 574:**

15 Путем использования методики, приведенной в общей методике 1, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 519, получают соединения, указанные в таблице 52, с наблюдающимися значениями  $m/z$ .



30 **ПРИМЕР 575:**

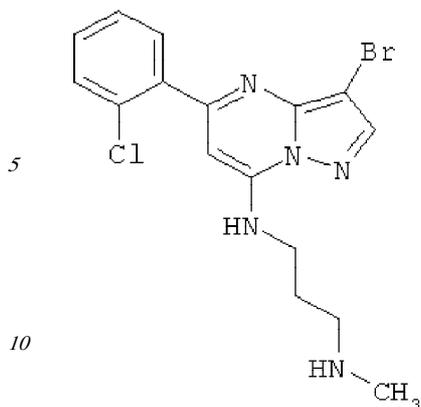
Путем использования методики, приведенной в общей методике 1, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 520, получают соединения, указанные в таблице 53, с наблюдающимися значениями  $m/z$ .



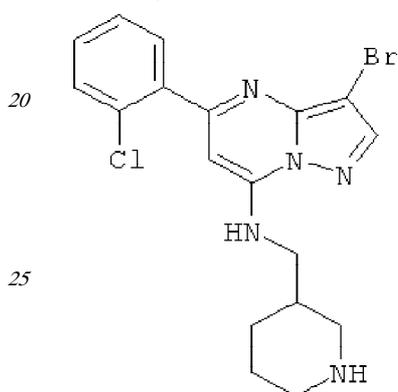
45 **ПРИМЕР 576:**

Путем использования методики, приведенной в общей методике 1, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 522, получают соединения, указанные в таблице 54, с наблюдающимися значениями  $m/z$ .

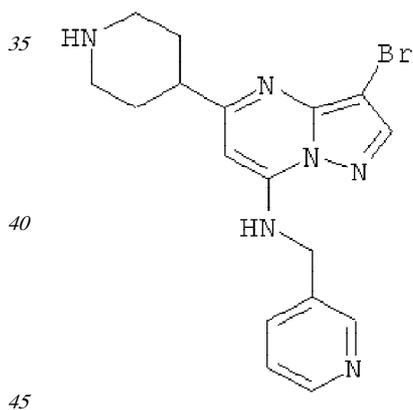
50

**ПРИМЕР 577:**

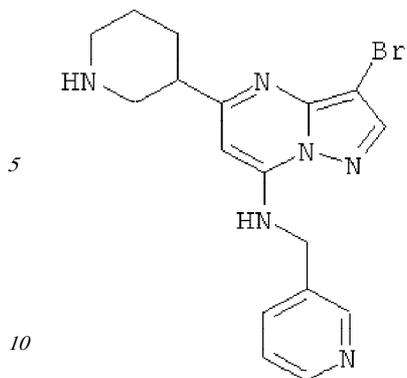
15 Путем использования методики, приведенной в общей методике 1, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 523, получают соединения, указанные в таблице 55, с наблюдающимися значениями m/z.

**ПРИМЕР 578:**

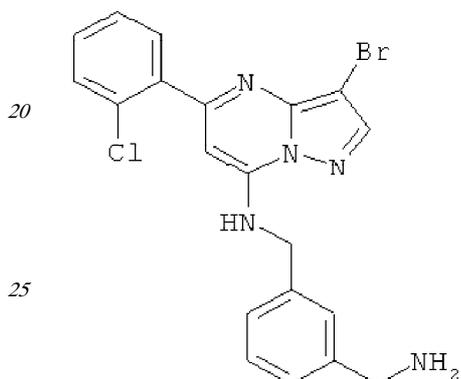
30 Путем использования методики, приведенной в общей методике 2, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 462, получают соединения, указанные в таблице 56, с наблюдающимися значениями m/z.

**ПРИМЕР 579:**

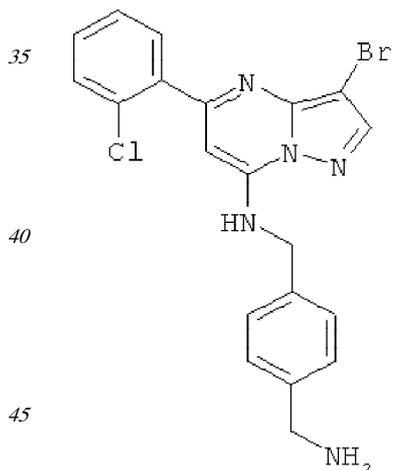
50 Путем использования методики, приведенной в общей методике 2, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 471, получают соединения, указанные в таблице 57, с наблюдающимися значениями m/z.

**ПРИМЕР 580:**

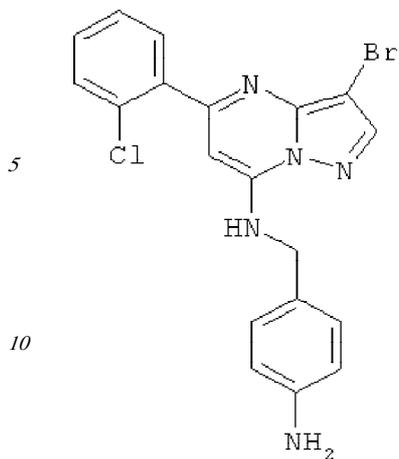
15 Путем использования методики, приведенной в общей методике 2, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 515, получают соединения, указанные в таблице 58, с наблюдающимися значениями m/z.

**ПРИМЕР 581:**

30 Путем использования методики, приведенной в общей методике 2, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 513, получают соединения, указанные в таблице 59, с наблюдающимися значениями m/z.

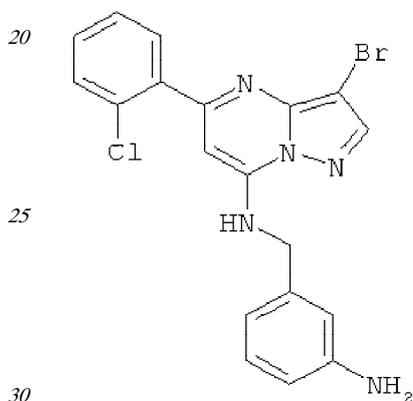
**ПРИМЕР 582:**

50 Путем использования методики, приведенной в общей методике 2, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 513, получают соединения, указанные в таблице 60, с наблюдающимися значениями m/z.



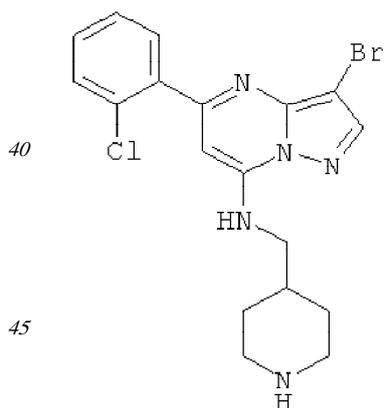
15 **ПРИМЕР 583:**

Путем использования методики, приведенной в общей методике 2, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 524, получают соединения, указанные в таблице 61, с наблюдающимися значениями m/z.



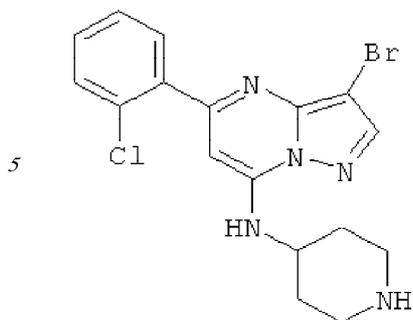
**ПРИМЕР 584:**

Путем использования методики, приведенной в общей методике 2, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 525, получают соединения, указанные в



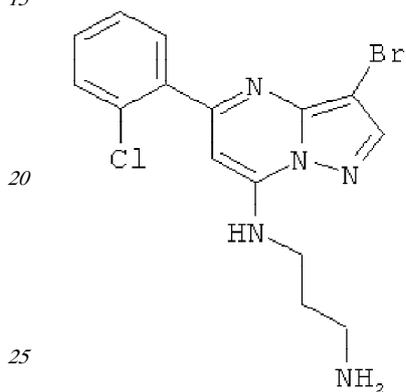
**ПРИМЕР 585:**

Путем использования методики, приведенной в общей методике 2, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 526.10, получают соединения, указанные в таблице 63, с наблюдающимися значениями m/z.

**ПРИМЕР 586:**

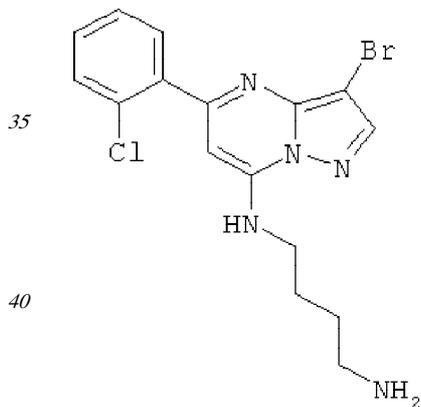
Путем использования методики, приведенной в общей методике 2, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 518, получают соединения, указанные в

15

**ПРИМЕР 587:**

Путем использования методики, приведенной в общей методике 2, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 519, получают соединения, указанные в

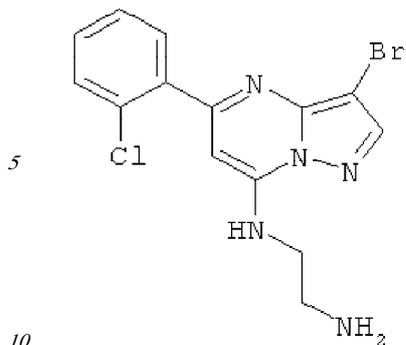
30

**ПРИМЕР 588:**

Путем использования методики, приведенной в общей методике 2, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 520, получают соединения, указанные в

45

50

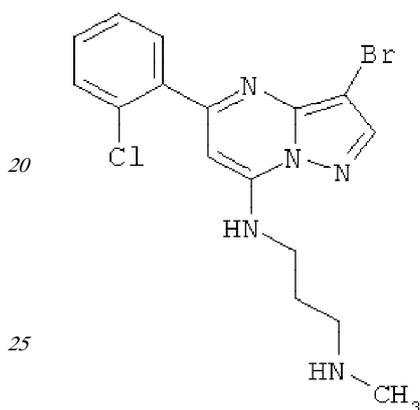


**ПРИМЕР 589:**

Путем использования методики, приведенной в общей методике 2, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 521, получают соединения, указанные в

15

таблице 68, с наблюдающимися значениями m/z.

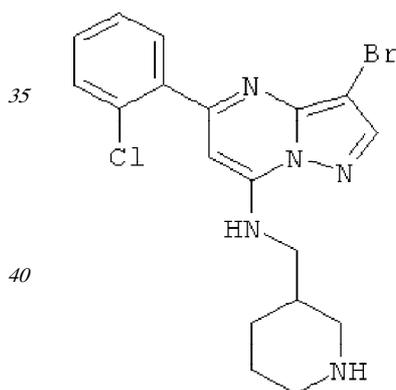


**ПРИМЕР 590:**

Путем использования методики, приведенной в общей методике 2, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 523, получают соединения, указанные в

30

таблице 69, с наблюдающимися значениями m/z.



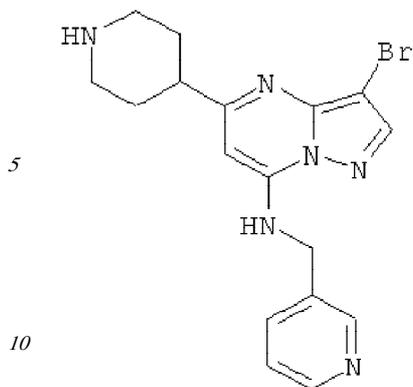
**ПРИМЕР 591:**

Путем использования методики, приведенной в общей методике 3, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 462, получают соединения, указанные в

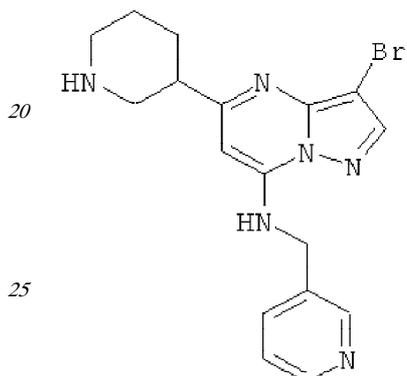
45

таблице 70, с наблюдающимися значениями m/z.

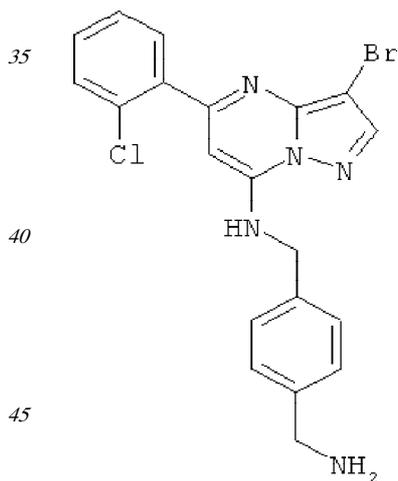
50

**ПРИМЕР 592:**

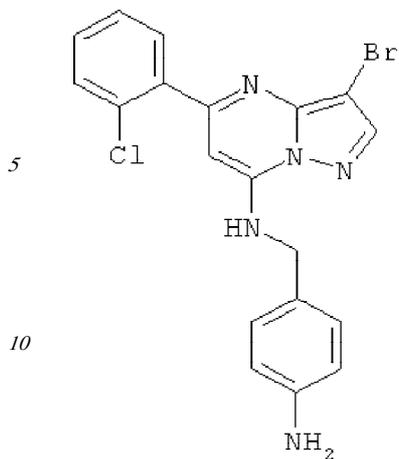
15 Путем использования методики, приведенной в общей методике 3, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 471, получают соединения, указанные в таблице 71, с наблюдающимися значениями m/z.

**ПРИМЕР 593:**

30 Путем использования методики, приведенной в общей методике 3, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 513, получают соединения, указанные в таблице 72, с наблюдающимися значениями m/z.

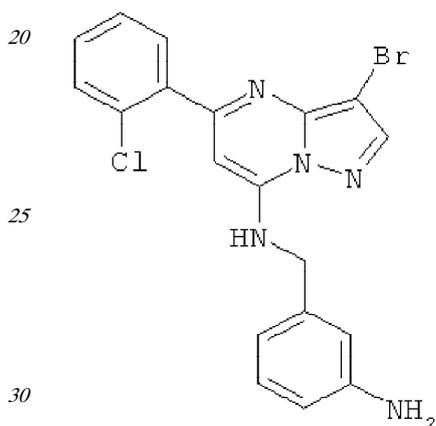
**ПРИМЕР 594:**

50 Путем использования методики, приведенной в общей методике 3, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 524, получают соединения, указанные в таблице 73, с наблюдающимися значениями m/z.



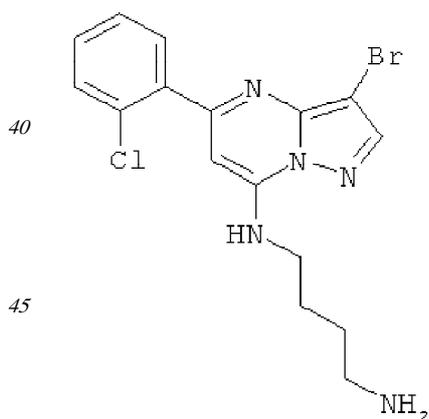
15 **ПРИМЕР 595:**

Путем использования методики, приведенной в общей методике 3, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 524, получают соединения, указанные в таблице 74, с наблюдающимися значениями  $m/z$ .



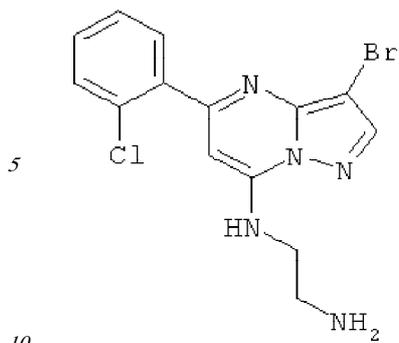
**ПРИМЕР 596:**

35 Путем использования методики, приведенной в общей методике 3, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 519, получают соединения, указанные в таблице 75, с наблюдающимися значениями  $m/z$ .



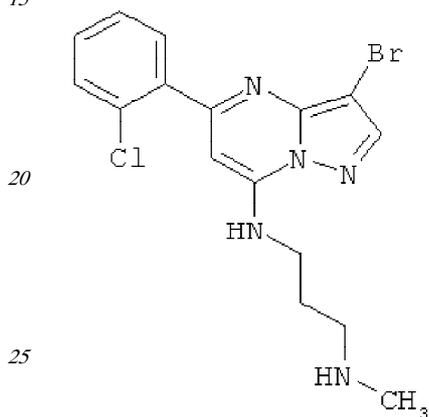
50 **ПРИМЕР 597:**

Путем использования методики, приведенной в общей методике 3, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 520, получают соединения, указанные в таблице 76, с наблюдающимися значениями  $m/z$ .

**ПРИМЕР 598:**

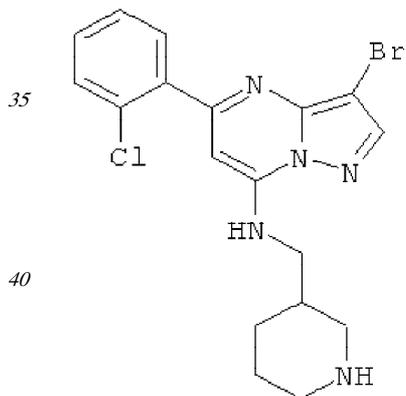
Путем использования методики, приведенной в общей методике 3, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 521, получают соединения, указанные в

15

**ПРИМЕР 599:**

Путем использования методики, приведенной в общей методике 3, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 523, получают соединения, указанные в

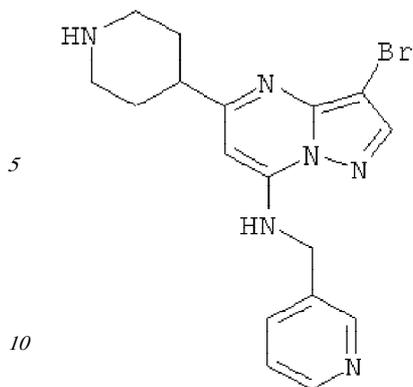
30

**ПРИМЕР 600:**

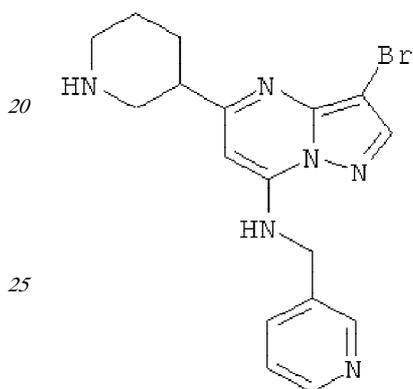
Путем использования методики, приведенной в общей методике 4, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 462, получают соединения, указанные в

45

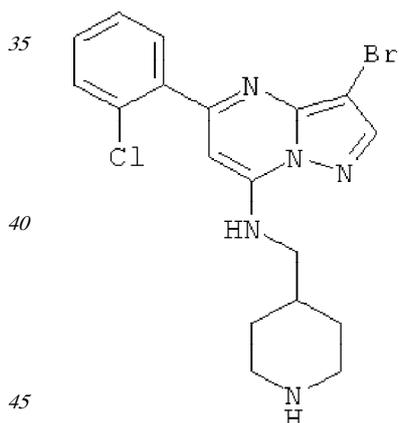
50

**ПРИМЕР 601:**

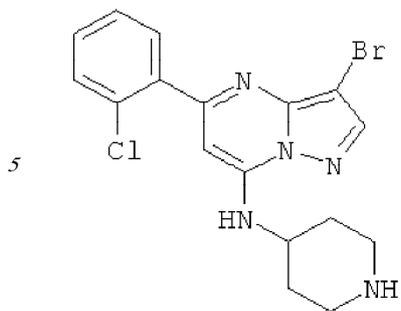
15 Путем использования методики, приведенной в общей методике 4, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 471, получают соединения, указанные в таблице 80, с наблюдающимися значениями m/z.

**ПРИМЕР 602:**

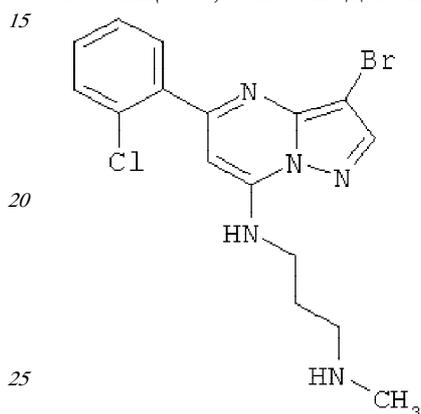
30 Путем использования методики, приведенной в общей методике 4, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 525, получают соединения, указанные в таблице 81, с наблюдающимися значениями m/z.

**ПРИМЕР 603:**

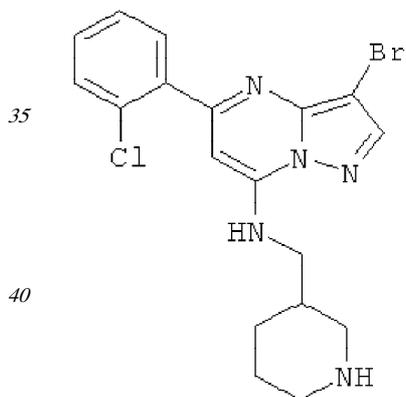
50 Путем использования методики, приведенной в общей методике 4, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 526.10, получают соединения, указанные в таблице 82, с наблюдающимися значениями m/z.

**ПРИМЕР 604:**

Путем использования методики, приведенной в общей методике 4, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 521, получают соединения, указанные в таблице 83, с наблюдающимися значениями  $m/z$ .

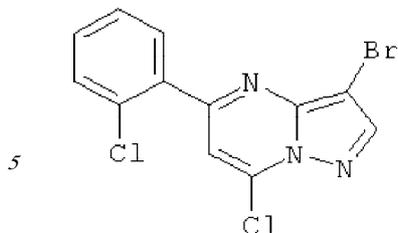
**ПРИМЕР 605:**

30 Путем использования методики, приведенной в общей методике 4, и соединения, полученного в приведенном ниже примере 523, получают соединения, указанные в таблице 84, с наблюдающимися значениями  $m/z$ .

**ПРИМЕР 606:**

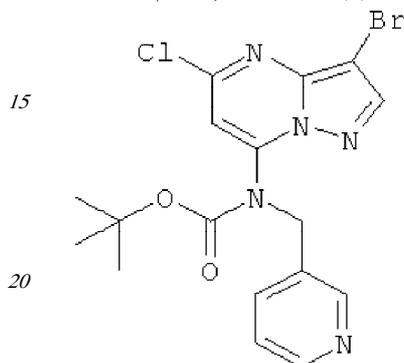
45 Путем использования методики, приведенной в общей методике 5, и соединения, полученного в примере получения 81, получают соединения, указанные в таблице 85, с наблюдающимися значениями  $m/z$ .

50

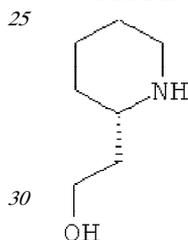


**ПРИМЕР 607:**

10 Путем использования методики, приведенной в общей методике 6, и соединения, полученного в примере получения 196, получают соединения, указанные в таблице 86, с наблюдающимися значениями m/z.



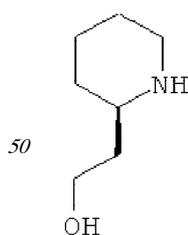
**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 500:**



35 Пиперидин-2-этанол (127 г, 980 ммоль) в 95% EtOH (260 мл) прибавляют к (S)-(+)-камфорсульфоновой кислоте (228,7 г, 1,0 экв.) в 95% EtOH (150 мл) и полученный раствор нагревают до кипения. К теплomu раствору прибавляют Et<sub>2</sub>O (600 мл) и раствор охлаждают до комнатной температуры и выдерживают 3 дня. Полученные кристаллы фильтруют и сушат в вакууме (25 г): т.пл. 173-173°C (литературное значение: 168°C). Затем соль растворяют в NaOH (3M, 100 мл) и перемешивают 2 ч и полученный раствор экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5×100 мл). Объединенные органические слои сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении и получают (S)-пиперидин-2-этанол (7,8 г), порцию которого перекристаллизовывают из Et<sub>2</sub>O: т.пл.=69-70°C (литературное значение: 68-69°C); [α]<sub>D</sub>=14,09° (CHCl<sub>3</sub>, c=0,2).

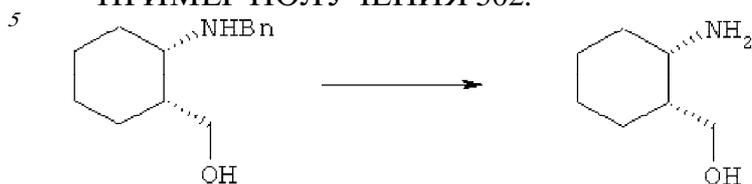
45

**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 501:**



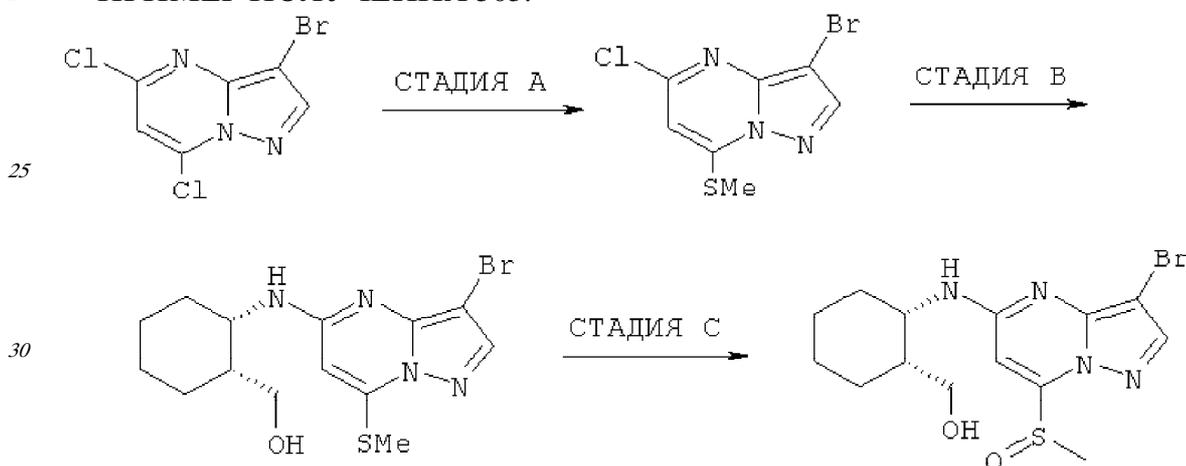
С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 500, только используя (R)-(-)-камфорсульфоновою кислоту, получают (R)-пиперидин-2-этанол. (1,27 г):  $[\alpha]_D^{20} = 11,3^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0,2).

**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 502:**



В сосуд высокого давления, содержащий раствор цис-(1R,2S)-(+)-2-(бензиламино)циклогексанметанола (1 г, 4,57 ммоль), в MeOH (35 мл) одной порцией прибавляют 20 мас.% Pd(OH)<sub>2</sub> (0,3 г, влажность >50%). Смесь встряхивают в течение 12 ч в приборе Парра для гидрирования при давлении H<sub>2</sub>, равном 50 фунт-сила/дюйм<sup>2</sup>. Смесь продувают с помощью N<sub>2</sub> и фильтруют через слой целлита. Слой промывают большим количеством MeOH (2×25 мл) и полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении и получают 0,57 г (97%) белого твердого вещества. М+Н=130.

**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 503:**



**Стадия А:**

К раствору 3-Br аддукта (1,1 г, 4,1 ммоль), полученного в примере получения 142, в ТГФ (40 мл) при 0°C одной порцией прибавляют CH<sub>3</sub>SNa (0,32 г, 4,53 ммоль). Гетерогенную смесь перемешивают в течение 72 ч при комнатной температуре и смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергают распределению между водой (10 мл) и EtOAc (30 мл) и слои разделяют. Органический слой промывают рассолом (1×10 мл) и сушат (Na<sub>2</sub>S<sub>4</sub>). Органический слой фильтруют и концентрируют при пониженном давлении и получают 1,0 г (88%) желтого твердого вещества. Т.пл. 150-152°C; М+Н=280. Это вещество используют на стадии В без дополнительной очистки.

**Стадия В:**

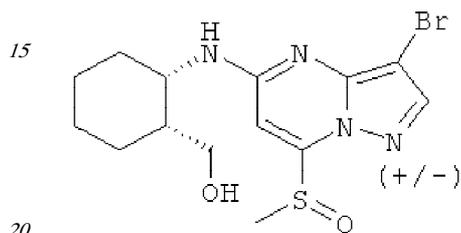
К раствору тиометилпроизводного (1,5 г, 5,37 ммоль), полученного на стадии А, в диоксане/ДИПЭА (15 мл/4 мл) при комнатной температуре прибавляют аминокспирт (1,3 г, 8,06 ммоль), полученный в примере получения 10. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 48 ч, охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (30:1) в качестве

элюента и получают 1,8 г продукта (90%) в виде желтого кристаллического твердого вещества. Т.пл. 167-169°C; М+Н=373.

Стадия С:

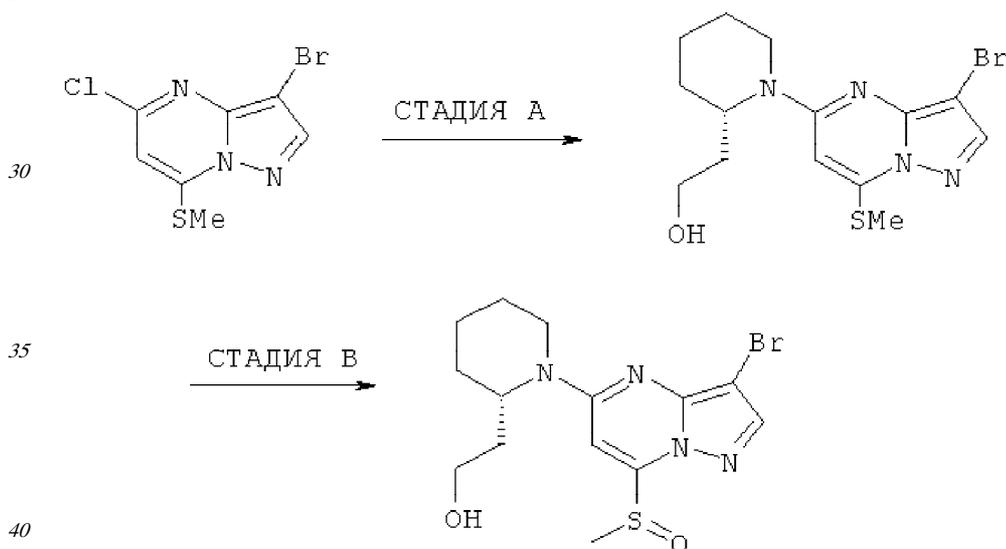
5 К раствору тиометилпроизводного (2,2 г, 5,92 ммоль), полученного на стадии В, в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) при 0°C одной порцией прибавляют м-ХПБК (1,53 г, 8,9 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 0°C, а затем смесь разбавляют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) и насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (15 мл). Слои разделяют и органический слой промывают насыщенным водным раствором  
10 NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) и рассолом (1×15 мл). Органический слой сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении и получают 2,0 г коричневого твердого вещества (87%). Т.пл. 181-183°C; М+Н=388.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 504:



Искомое соединение (рацемическое) получают в соответствии с методикой, приведенной в примере получения 503, но с использованием имеющегося в продаже цис-гидроксиэтил-1-циклогексиламингидрохлорида на стадии В.

25 ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 505:



Стадия А:

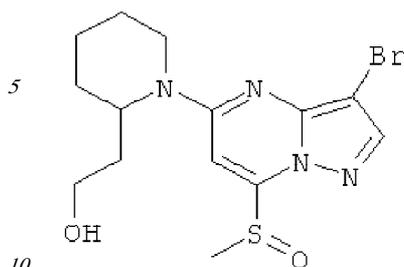
45 Путем обработки тиометилпроизводного (2,0 г, 7,2 ммоль), полученного на стадии А примера получения 503, с помощью (S)-пиперидин-2-этанола (1,2 г, 9,3 ммоль), полученного в примере получения 500, при таких же условиях, что и описанные для стадии В примера получения 503, получают 0,90 г (34%) искомого соединения в виде полужидкого вещества. Т.пл. 173-175°C; М+Н=372.

Стадия В:

50 По методике, приведенной для стадии С в примере получения 503, тиометилпроизводное (0,30 г, 0,81 ммоль) обрабатывают с помощью м-ХПБК (0,21 г, 1,2 ммоль) и получают 0,31 г (99%) искомого соединения в виде желтого вязкого

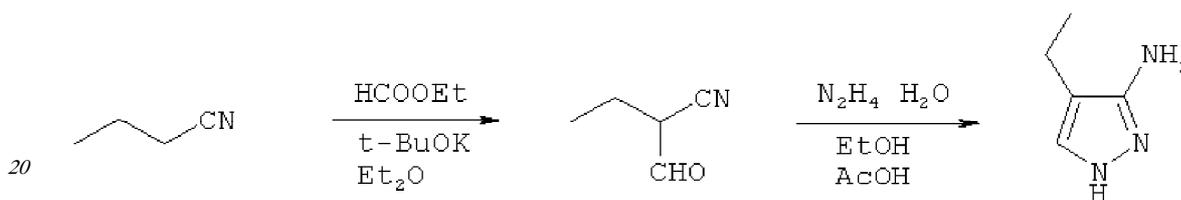
масла. М+Н=388.

**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 506:**



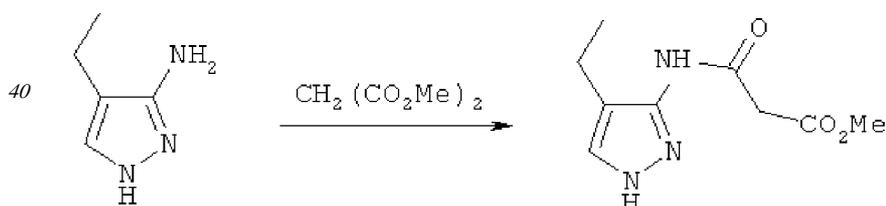
Искомое соединение (рацемическое) получают в соответствии с методикой, приведенной в примере получения 505, но с использованием имеющегося в продаже пиперидин-2-этанола. М+Н=388.

**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 507:**



t-BuOK (112,0 г, 1,00 моль) перемешивают в атмосфере N<sub>2</sub> в сухом Et<sub>2</sub>O (3,0 L) в колбе объемом 5 л, снабженной капельной воронкой. В течение 3 ч по каплям прибавляют смесь бутиронитрила (69,0 г, 1,00 моль) и этилформиата (77,7 г, 1,05 моль), затем реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь охлаждают до 0°С, прибавляют AcOH (57 мл), смесь фильтруют и твердое вещество промывают с помощью Et<sub>2</sub>O (500 мл). Объединенные фильтраты выпаривают при комнатной температуре в роторном испарителе и получают бледно-желтое масло (95,1 г). Масло растворяют в сухом EtOH (100 мл), прибавляют 99% гидразин-моногидрат (48 мл), затем прибавляют AcOH (14 мл) и смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере N<sub>2</sub> в течение ночи. Растворители выпаривают и полученное масло хроматографируют на силикагеле с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:7 н. NH<sub>3</sub> в MeOH. Получают 22,4 г (20%) 3-амино-4-этилпиразола в виде прозрачного масла, которое при выдерживании затвердевает.

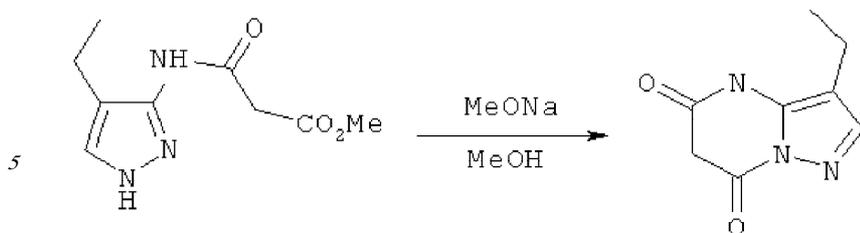
**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 508:**



**Стадия А:**

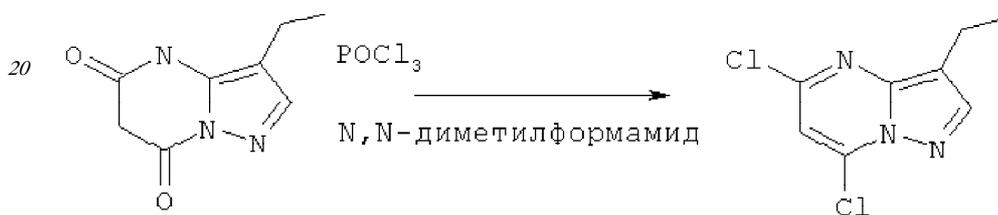
Пиразол, полученный в примере получения 507, (9,80 г) и диметилмалонат (45 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 3 ч. Избыток диметилмалоната выпаривают в вакууме и остаток хроматографируют с использованием 15:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH и получают бледно-желтое твердое вещество (10,6 г, 57%). ЖХМС: М<sup>+</sup>=212.

**Стадия В:**



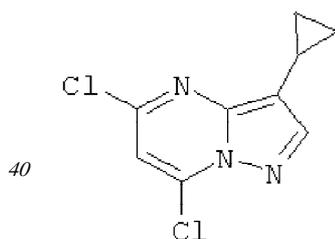
Сухой MeOH (200 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> прибавляют к смеси амида, полученного на  
 10 стадии А, (11,9 г, 56,4 ммоль) и метоксида натрия (4,57 г, 84,6 ммоль). Смесь  
 перемешивают и кипятят с обратным холодильником в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 5 ч,  
 охлаждают до комнатной температуры и прибавляют концентрированную HCl (20  
 15 мл). Растворители выпаривают и остаток суспендируют в H<sub>2</sub>O (300 мл). Твердое  
 вещество отфильтровывают, промывают на фильтре с помощью 2×300 мл H<sub>2</sub>O и  
 сушат в вакууме при 100°C. Получают 7,40 г (73%) кремового твердого вещества.  
 ЖХМС:МН<sup>+</sup>=180.

Стадия С:



POCl<sub>3</sub> (100 мл) и N, N-диметиланилин (20 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> прибавляют к  
 дикетону, полученному на стадии В, (7,70 г) и смесь перемешивают и кипятят с  
 обратным холодильником в течение 20 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем ее охлаждают до  
 30 комнатной температуры, осторожно выливают в 1 л измельченного льда и  
 экстрагируют с помощью EtOAc (2×500 мл). Экстракты промывают с помощью H<sub>2</sub>O  
 (500 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток  
 хроматографируют с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и получают бледно-желтое твердое  
 35 вещество (8,20 г, 90%). ЖХМС: МН<sup>+</sup>=216.

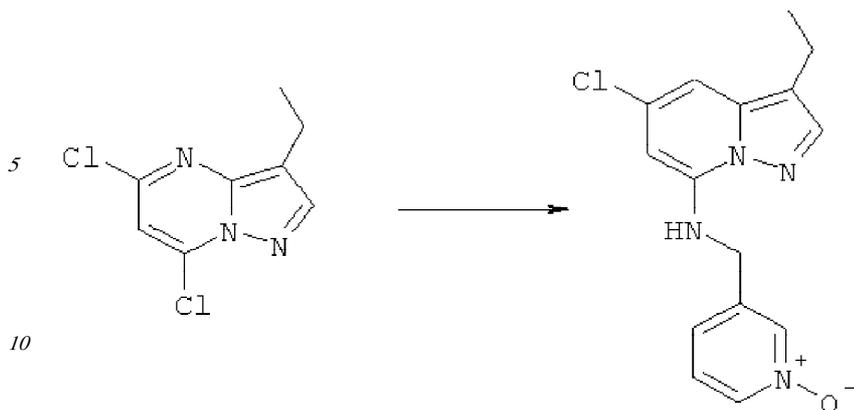
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 508.10:



С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере  
 45 получения 508, только используя соединение, полученное в примере получения 1,  
 получают указанное выше соединение. ЖХМС: МН<sup>+</sup>=228.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 509:

50



15 Смесь дихлорида, полученного в примере получения 508, (3,13 г, 14,5 ммоль), соли амин.НCl, полученной в примере получения, (3,00 г, 18,9 ммоль), ДИПЭА (7,5 мл) и сухого НМП (N-метилпирролидон) (40 мл) с прибавлением сухого диоксана (40 мл) перемешивают при 60°C в течение 4 дней в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем растворители отгоняют в вакууме и остаток хроматографируют с использованием 6:1 EtOAc: MeOH и затем повторно хроматографируют с использованием 12:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH.

20 Полученное таким образом твердое вещество суспендируют в N<sub>2</sub>O (100 мл), фильтруют, промывают на фильтре с помощью H<sub>2</sub>O (2×100 мл) и сушат в вакууме. Получают бледно-розовое твердое вещество (2,37 г, 54%). М+Н=304.

#### ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 510-516:

25 С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 509, только используя амины, приведенные в столбце 2 таблицы 500, и хлориды, приведенные в столбце 3 таблицы 500, получают соединения, приведенные в столбце 4 таблицы 500.

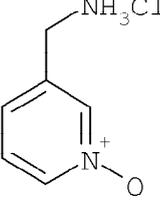
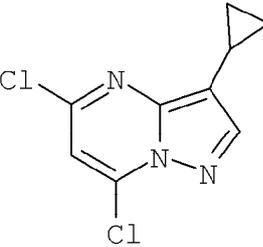
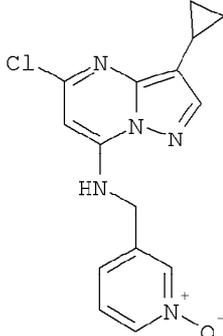
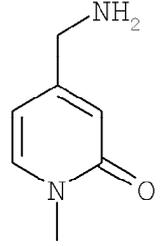
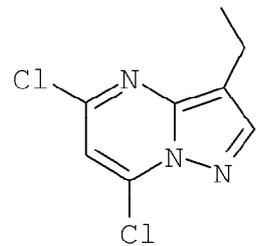
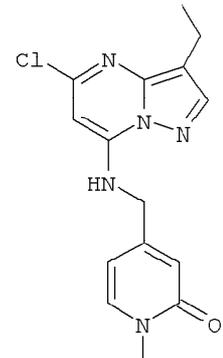
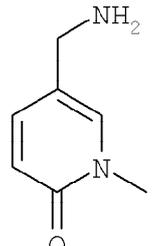
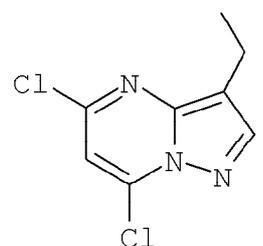
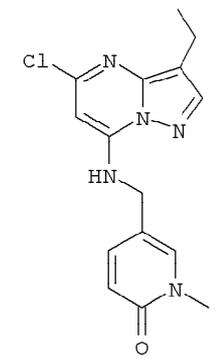
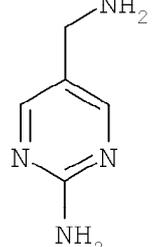
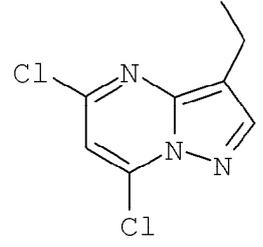
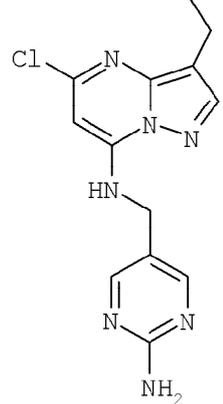
30

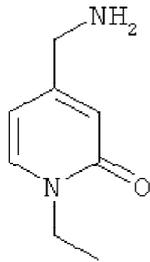
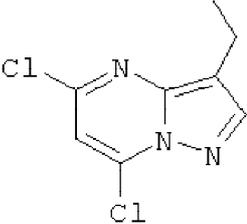
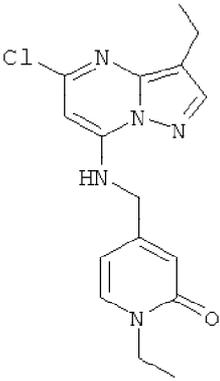
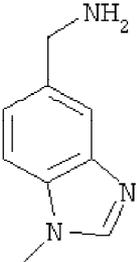
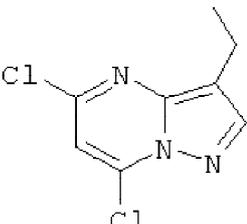
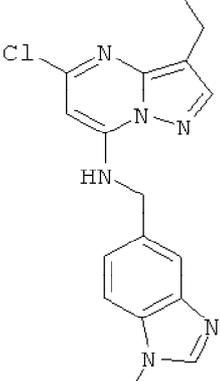
35

40

45

50

Пример получения	Столбец 2	Столбец 3	Столбец 4	Соединение
510				M+H=316
512				M+H=318
513				M+H=318
514				

5 10 515				M+H=332
15 20 25 516				

**ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 517:**

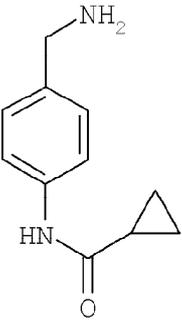
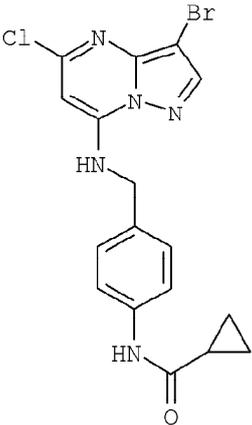
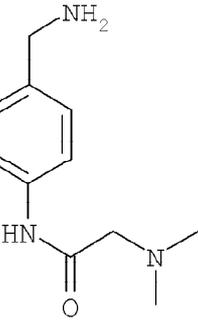
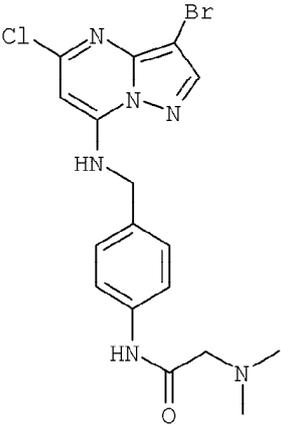
С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере  
получения 184, только используя амины, приведенные в столбце 2 таблицы 501,  
получают соединения, приведенные в столбце 3 таблицы 501.

35

40

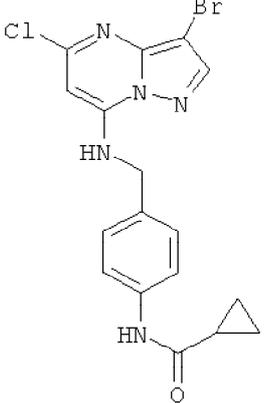
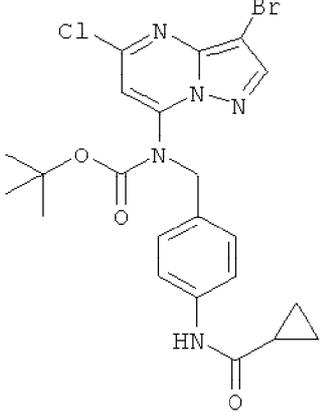
45

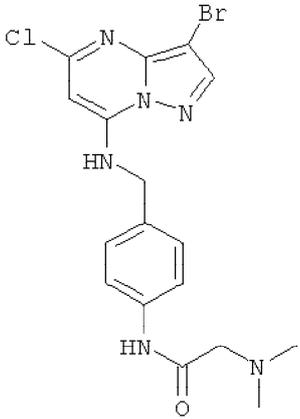
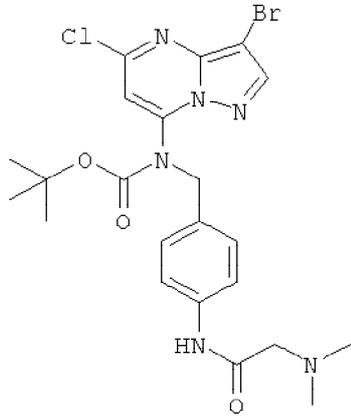
50

Пример получения	Столбец 2	Столбец 3	Соединение
518			M+H=422,1
519			

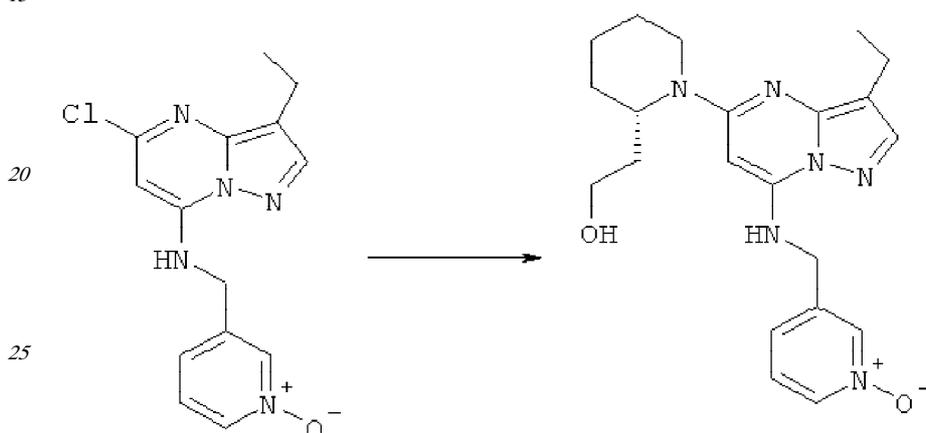
### ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 520-521:

С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере получения 192, только используя соединения, приведенные в столбце 2 таблицы 502, получают соединения, приведенные в столбце 3 таблицы 502.

Пример получения	Столбец 2	Столбец 3	Соединение
520			M+H=522,1

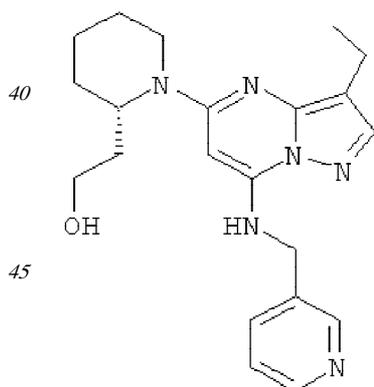
5 10 15			M+H=539,1
---------------	---	--	-----------

15 ПРИМЕР 1000:



30 Смесь соединения, полученного в примере получения 509, (1,50 г, 4,94 ммоль) с  
 35 аминоксиртом, полученным в примере получения 500, (1,91 г, 14,8 ммоль), в сухом  
 НМП (3 мл) перемешивают в атмосфере N<sub>2</sub> при 160°C в течение 48 ч. НМП  
 отгоняют в вакууме и остаток хроматографируют сначала с использованием 5:1  
 EtOAc:MeOH, затем неочищенный продукт повторно хроматографируют с  
 использованием 10:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH. Получают белое твердое вещество (460 мг, 24%).  
 ЖХМС:МН<sup>+</sup>=397; т.пл.=113-115°C.

40 ПРИМЕР 1001:

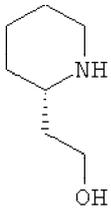
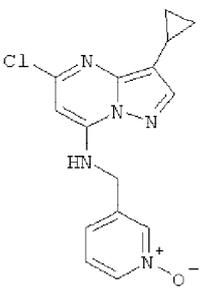
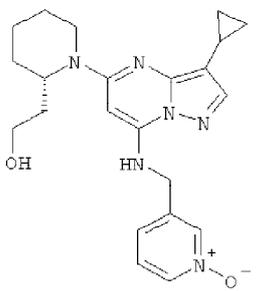
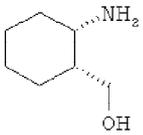
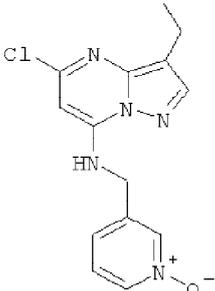
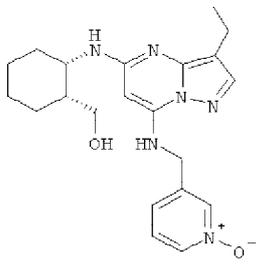
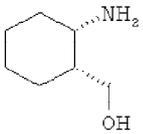
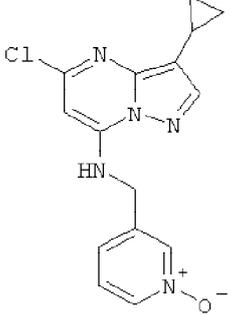
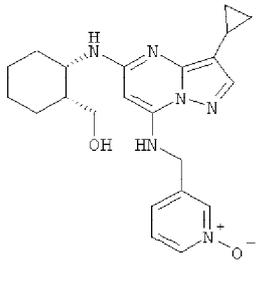
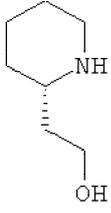
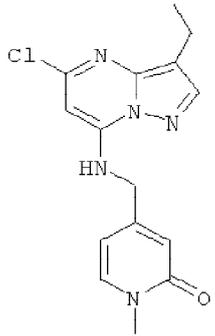
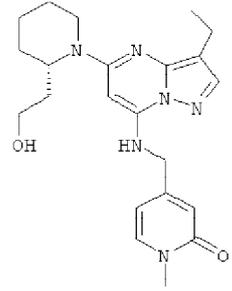


50 Основным выделенным побочным продуктом (540 мг, 29%) является  
 деоксигенированный продукт (ЖХМС:МН<sup>+</sup>=381; т.пл.=49-52°C).

ПРИМЕРЫ 1002-1014:

С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 1000,

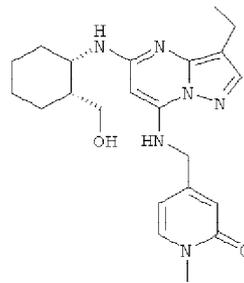
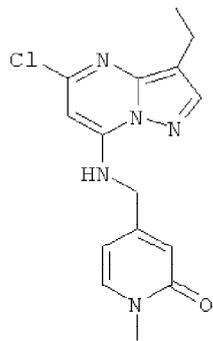
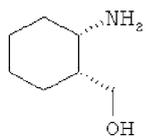
только используя амины, приведенные в столбце 2 таблицы 1000, и хлориды, приведенные в столбце 3 таблицы 1000, получают соединения, приведенные в столбце 4 таблицы 1000.

				ТАБЛИЦА 1000
При- мер	Столбец 2	Столбец 3	Столбец 4	Соединение
1002				MH+=409 Т.пл.=165-171°C
1003				MH+=397 Т.пл.=219-221°C
1004				MH+=409 Т.пл.=138-142°C
1005				MH+=411 Т.пл.=194-196°C

50

5

1006



MH+=411  
t.m.p.=118-120°C

10

15

20

25

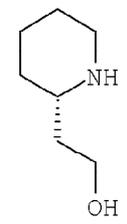
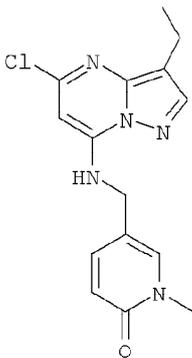
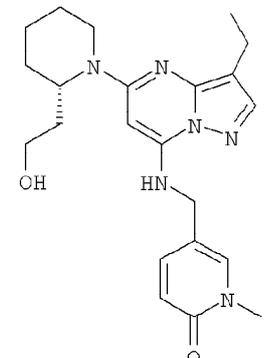
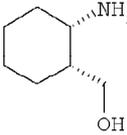
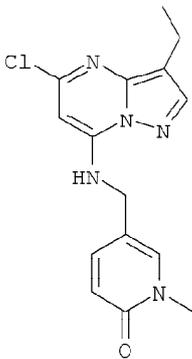
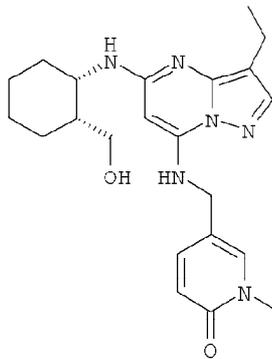
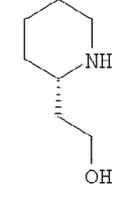
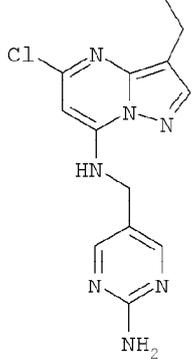
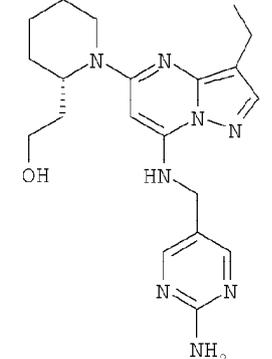
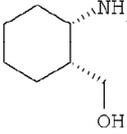
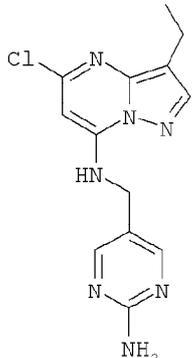
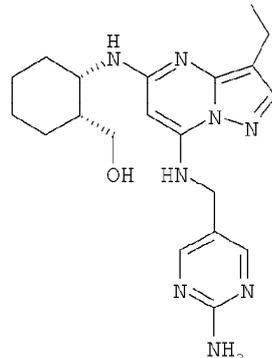
30

35

40

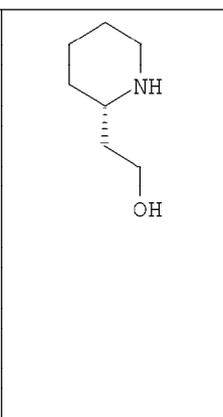
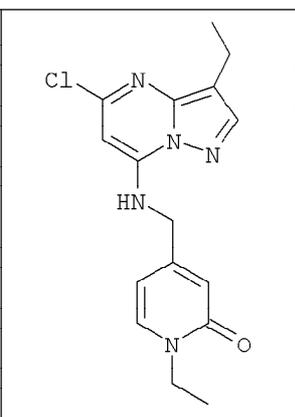
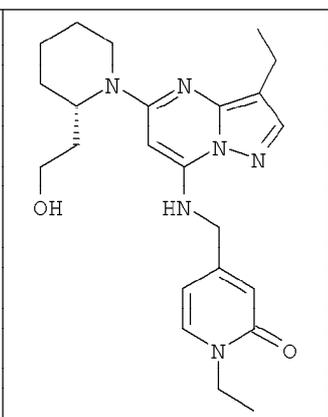
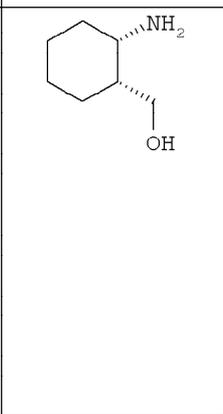
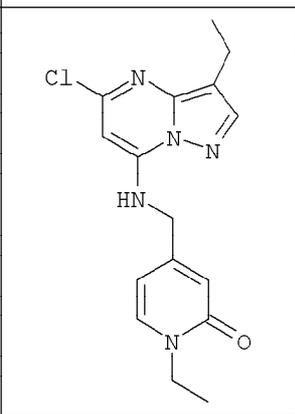
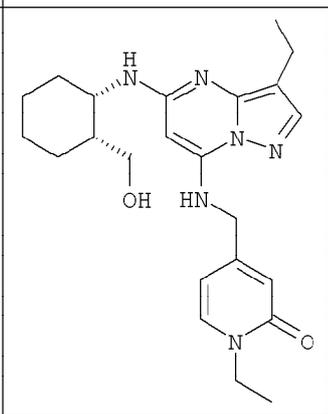
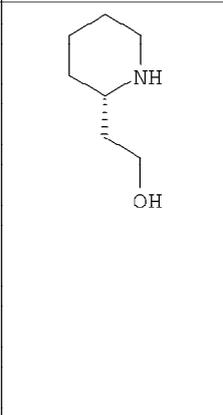
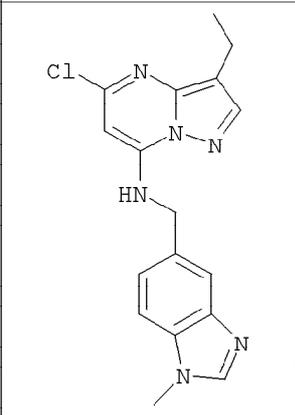
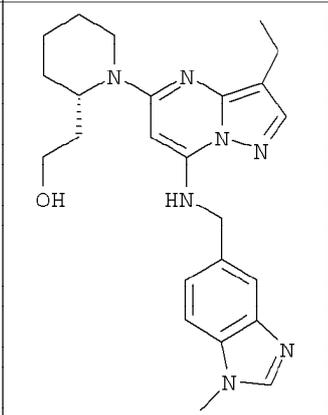
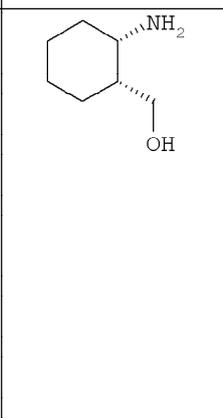
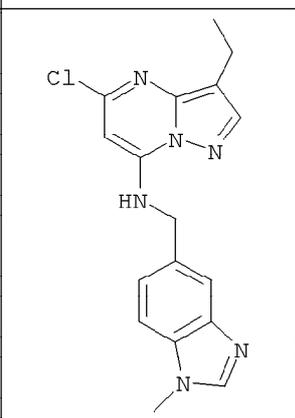
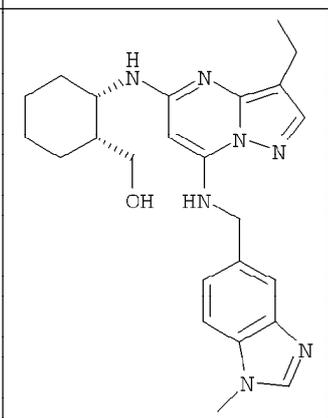
45

50

5 10	1007				<p>MH+=411 t.пл.=85-87°C</p>
15 20	1008				<p>MH+=411 t.пл.=105-108°C</p>
25 30	1009				<p>MH+=397 t.пл.=173-177°C</p>
35 40	1010				<p>MH+=397 t.пл.=169-173°C</p>

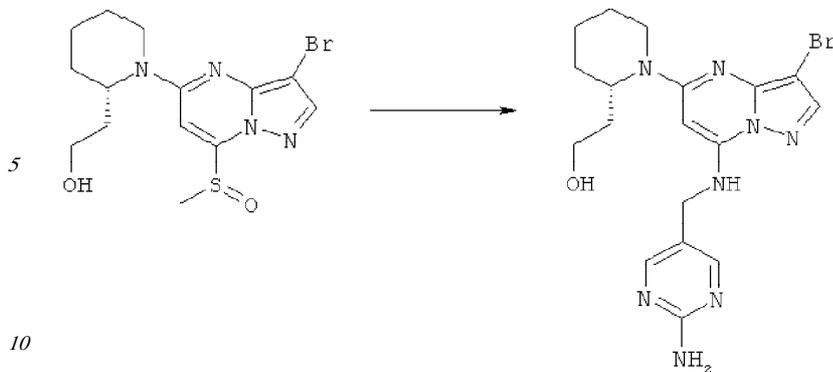
45

50

<p>5</p> <p>10</p>	<p>1011</p> 			<p>MH+=425</p>
<p>15</p> <p>20</p>	<p>1012</p> 			<p>MH+=425 t.пл.=232-234°C</p>
<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p>	<p>1013</p> 			
<p>40</p> <p>45</p>	<p>1014</p> 			

ПРИМЕР 1015:

50

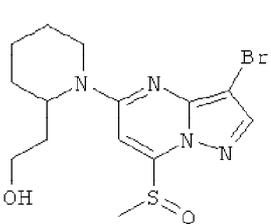
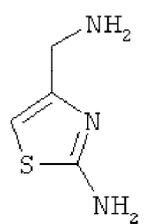
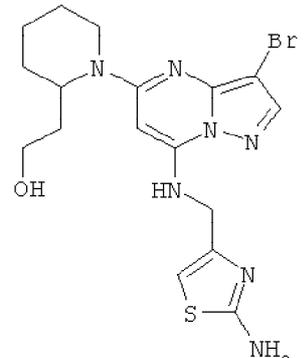
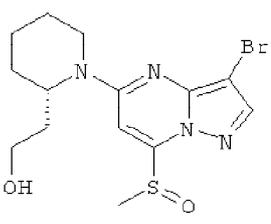
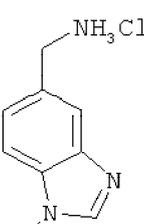
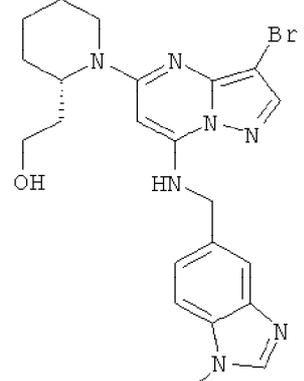
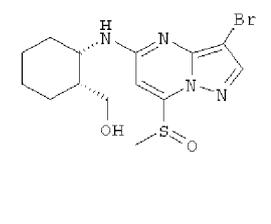
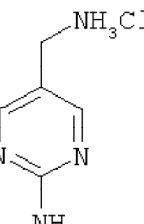
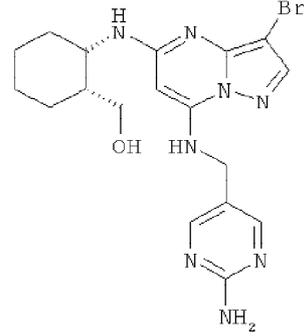
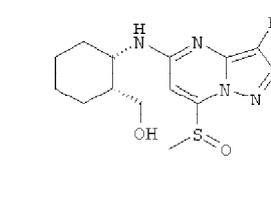
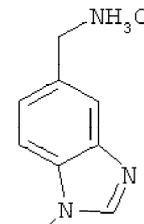
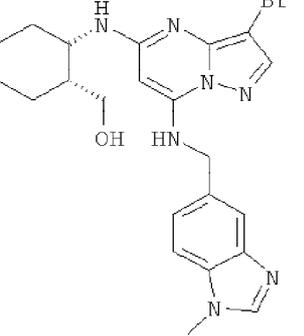


К раствору сульфоксида, полученного в примере получения 505, (0,10 г, 0,28 ммоль), в n-BuOH в закрытой пробирке прибавляют Et<sub>3</sub>N (0,13 мл, 1,0 ммоль), а затем аминдигидрохлорид (0,13 г, 0,65 ммоль), полученный в примере получения 216. Пробирку закрывают и нагревают при 100°C, охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают с помощью препаративной ТСХ (6×1000 мкМ), элюируя с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20:1), и получают 50 мг (40%) бледно-белого твердого вещества. Т.пл. 182-185°C; М+Н=446.

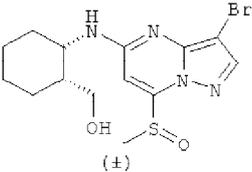
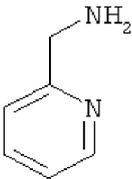
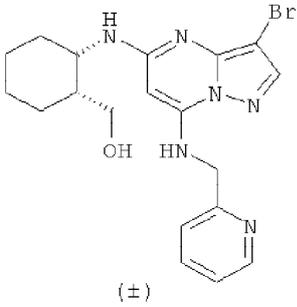
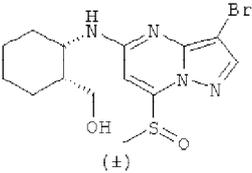
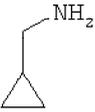
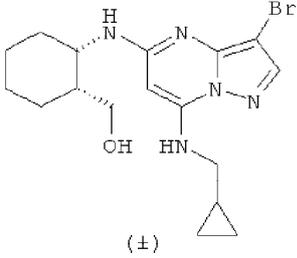
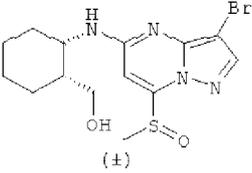
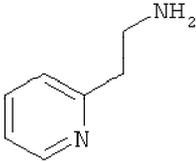
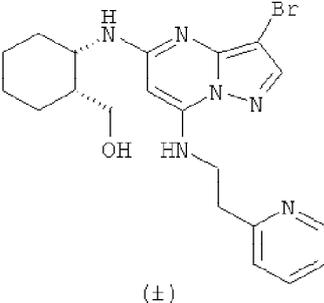
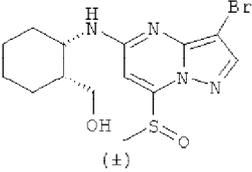
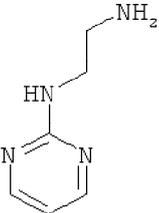
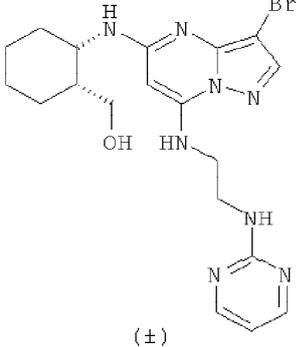
**ПРИМЕРЫ 1016-1026:**

С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 1015, только используя сульфоксид, приведенный в столбце 2 таблицы 1001, и амин, приведенный в столбце 3 таблицы 1001, получают соединения, приведенные в столбце 4 таблицы 1001.

ТАБЛИЦА 1001				
При-мер	Столбец 2	Столбец 3	Столбец 4	Соединение
30 35 40				<p>т.пл.=182-185°C М+Н=448</p>
45 50				<p>т.пл.=187-189°C М+Н=445</p>

<p>5</p> <p>1018</p> <p>10</p>				<p>т.пл.=139-143°C M+H=453</p>
<p>15</p> <p>1020</p> <p>20</p> <p>25</p>				<p>т.пл.=186-189°C M+H=485</p>
<p>30</p> <p>1021</p> <p>35</p>				<p>т.пл.=154-157°C M+H=448</p>
<p>40</p> <p>1022</p> <p>45</p>				<p>т.пл.=103-105°C M+H=485</p>

50

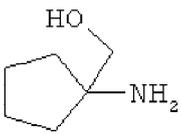
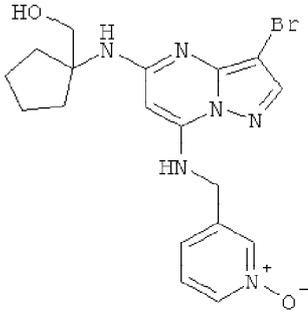
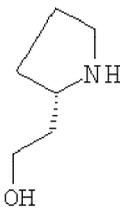
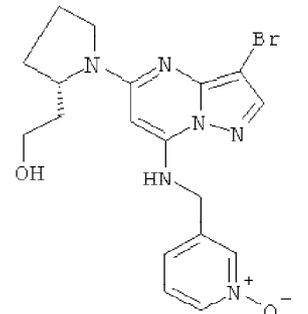
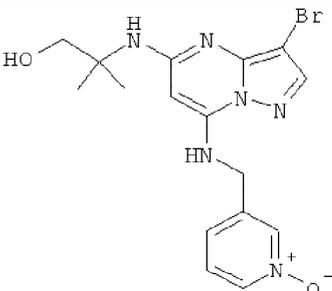
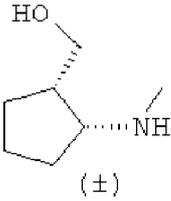
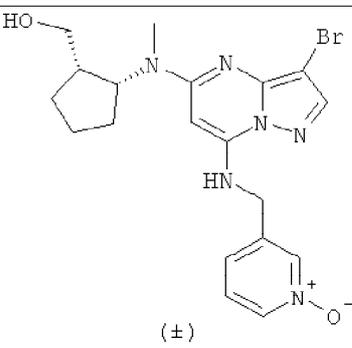
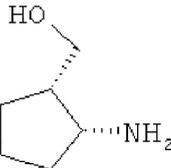
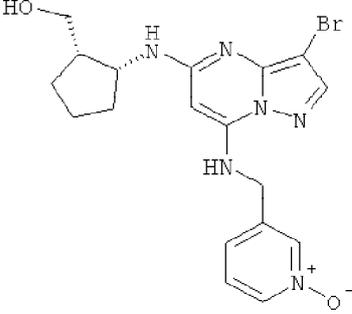
5	1023				т.пл.=203-205°C M+H=432
10	1024				т.пл.=210-212°C M+H=395
20	1025				т.пл.=82-84°C M+H=446
25	1026				т.пл.=86-90°C M+H=462

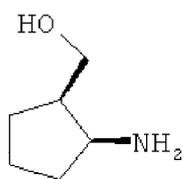
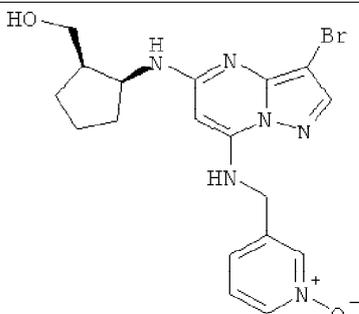
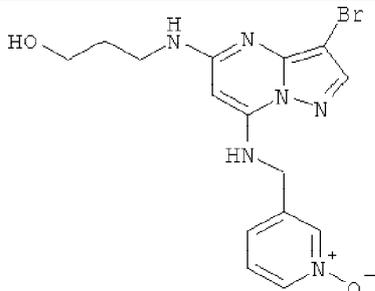
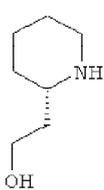
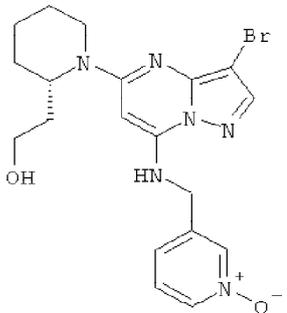
40 ПРИМЕРЫ 1027-1038:

С использованием в основном таких же условий, что и описанные в примере 341, стадии А и В, только используя амины, приведенные в столбце 2 таблицы 1002, и соединение, полученное в примере получения 193.10, получают соединения, приведенные в столбце 4 таблицы 1002.

ТАБЛИЦА 1002			
Пример	Столбец 2	Столбец 4	Соединение

50

5	1027			т.пл.=160-163°C M+H=434
10	1028			т.пл.=122-124°C M+H=434
15	1029			т.пл.=153-156°C M+H=408
20	1030			т.пл.=170-174°C M+H=448
25	1031			т.пл.=166-169°C M+H=434
30				
35				
40				
45				
50				

<p>5</p> <p>1032</p>			<p>т.пл.=167-168°C M+H=434</p>
<p>10</p> <p>15</p> <p>1033</p>			<p>MH+=393</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>1034</p>			<p>т.пл.=157-160°C M+H=447</p>

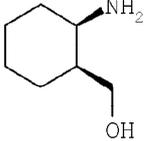
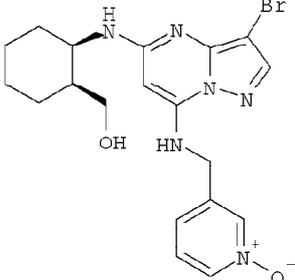
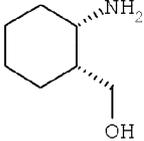
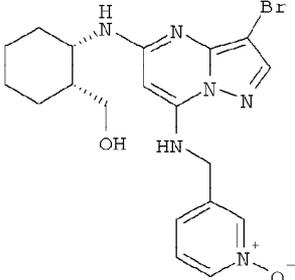
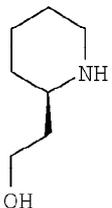
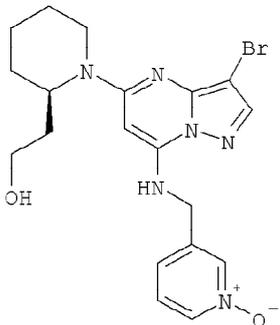
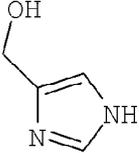
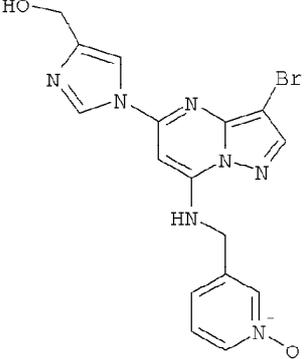
30

35

40

45

50

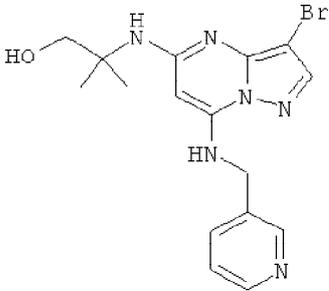
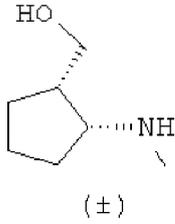
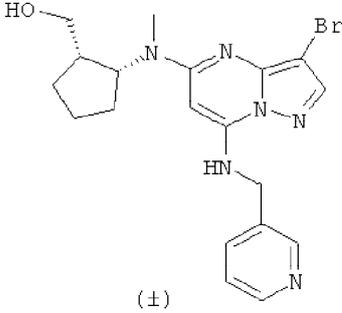
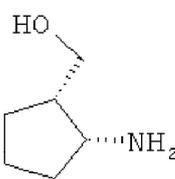
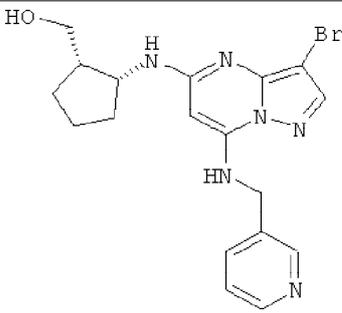
5	1035			т.пл.=164-168°C M+H=448
10	1036			т.пл.=165-168°C M+H=448
15	1037			т.пл.=131-135°C M+H=447
20	1038			
25				
30				
35				

ПРИМЕРЫ 1039-1041:

С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 340, только используя амины, приведенные в столбце 2 таблицы 1003, получают соединения, приведенные в столбце 4 таблицы 1003.

ТАБЛИЦА 1003				
45	При- мер	Столбец 2	Столбец 4	Соединение

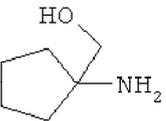
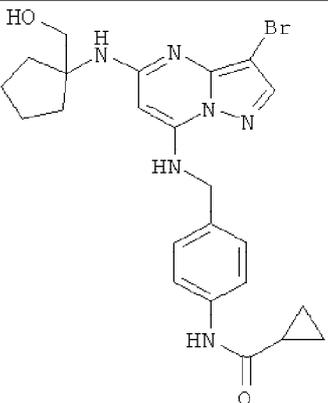
50

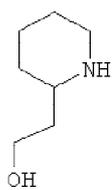
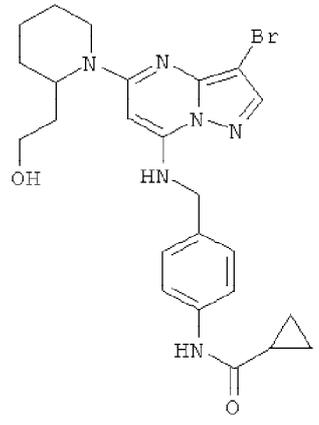
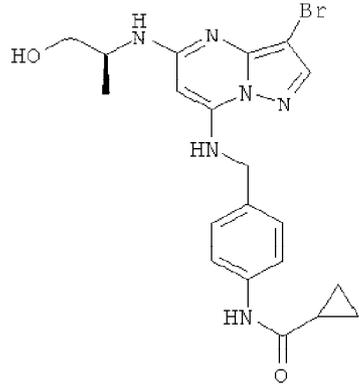
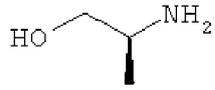
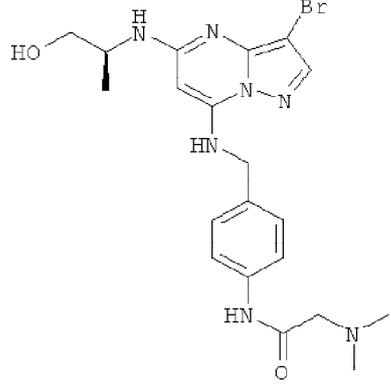
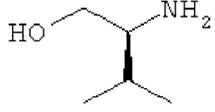
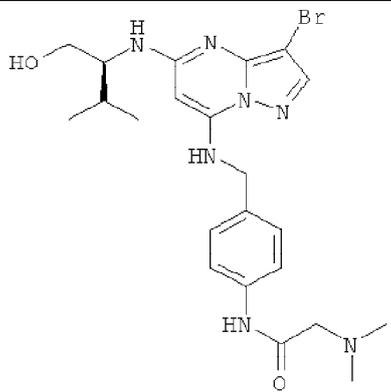
5	1039			т.пл.=210-212°C M+H=392
10	1040	 (±)	 (±)	т.пл.=128-130°C M+H=432
20	1041			т.пл.=148-151°C M+H=18

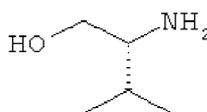
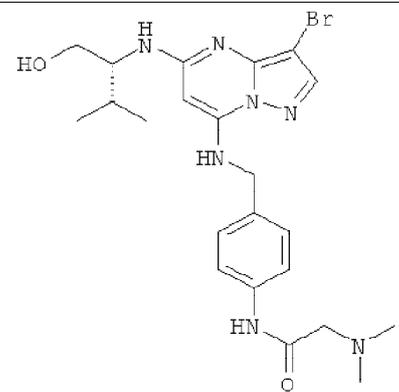
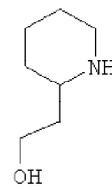
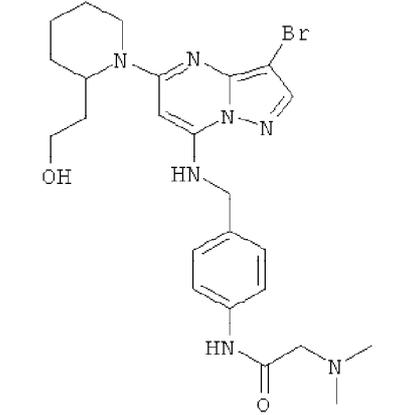
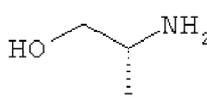
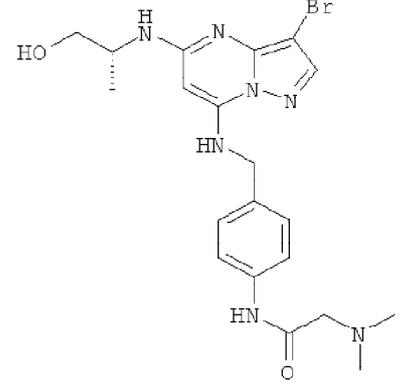
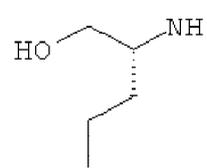
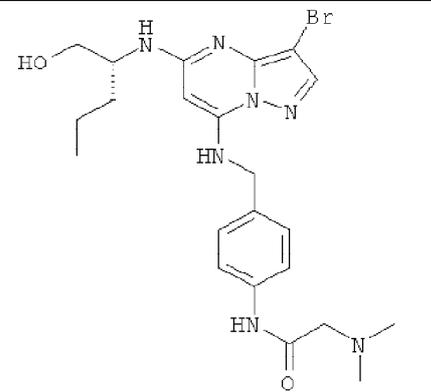
## 30 ПРИМЕРЫ 1042-1057:

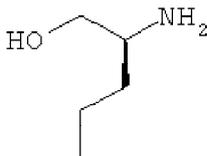
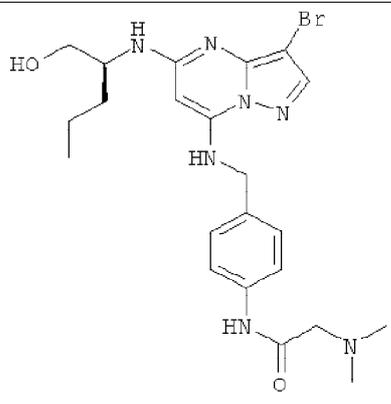
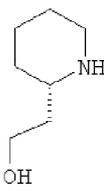
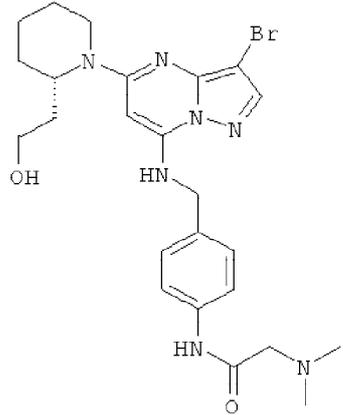
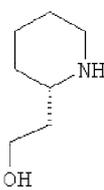
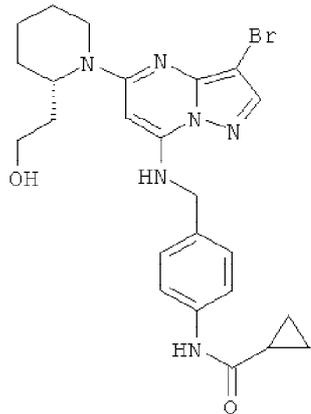
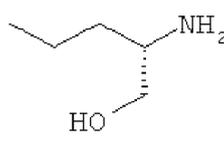
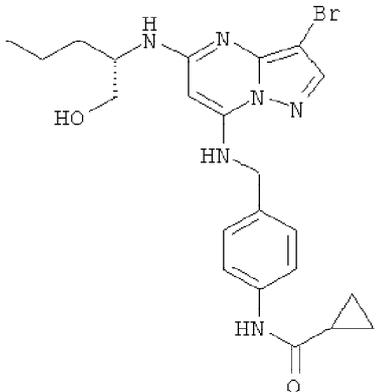
С помощью в основном такой же методики, что и описанная в примере 340, только используя соответствующие 5-хлорпроизводные и замещенные амины, приведенные в столбце 2 таблицы 1004, получают соединения, приведенные в столбце 4 таблицы 1004.

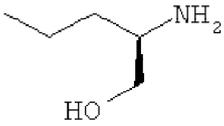
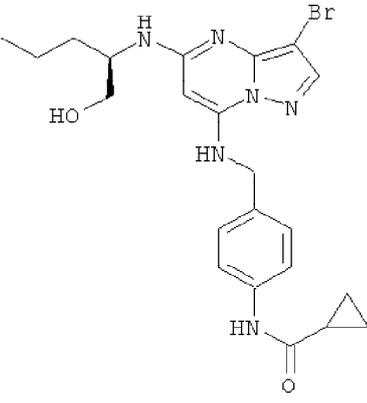
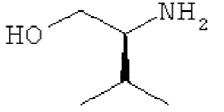
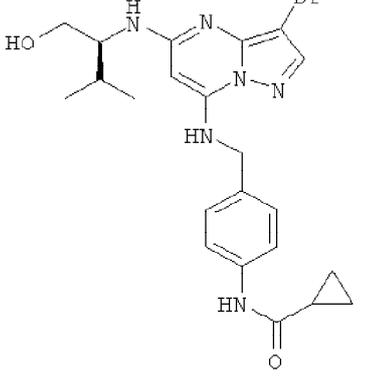
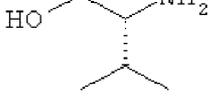
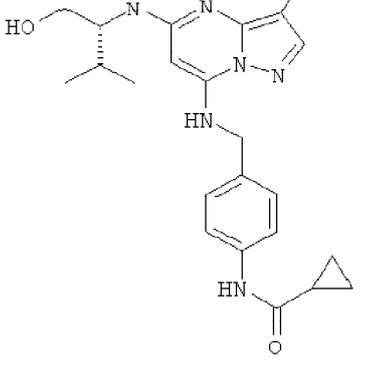
35

ТАБЛИЦА 1004			
При- мер	Столбец 2	Столбец 4	Соединение
40			M+H=500,3
45			
50			

<p>5</p> <p>1043</p> <p>10</p>			<p>M+H=514,1</p>
<p>15</p> <p>1044</p> <p>20</p> <p>25</p>			<p>M+H=460,3</p>
<p>30</p> <p>1045</p> <p>35</p>			<p>M+H=477,1</p>
<p>40</p> <p>1046</p> <p>45</p> <p>50</p>			<p>M+H=505,1</p>

<p>5</p> <p>1047</p> <p>10</p>			<p>M+H=505,1</p>
<p>15</p> <p>1048</p> <p>20</p> <p>25</p>			<p>M+H=531,1</p>
<p>30</p> <p>1049</p> <p>35</p>			<p>M+H=477,1</p>
<p>40</p> <p>1050</p> <p>45</p> <p>50</p>			<p>M+H=505,1</p>

<p>5</p> <p>1051</p> <p>10</p>			<p>M+H=505,1</p>
<p>15</p> <p>1052</p> <p>20</p> <p>25</p>			<p>M+H=531,1</p>
<p>30</p> <p>1053</p> <p>35</p>			<p>M+H=514,1</p>
<p>40</p> <p>1054</p> <p>45</p> <p>50</p>			<p>M+H=488,3</p>

5	1055			M+H=488,3
10				
15	1056			M+H=488,1
20				
25	1057			M+H=488,1
30				
35				

## АНАЛИЗ

### БАКУЛОВИРУСНЫЕ КОНСТРУКЦИИ

40 Циклины А и Е клонируют в рFASTBAC (Invitrogen) с помощью ПЦР (полимеразная цепная реакция), с добавлением последовательности GluTAG (EYMPME) на amino-концевой области, чтобы можно было проводить очистку на колонках для проведения аффинной хроматографии анти-GluTAG.

45 Экспрессированные белки обладают молекулярными массами, равными примерно 46 кДа (циклин Е) и 50 кДа (циклин А). CDK2 также клонируют в рFASTBAC с помощью ПЦР, с прибавлением гемагглютининовой эпитопной метки на карбоксильной концевой области (YDVPDYAS). Экспрессированный белок обладает молекулярной массой, равной примерно 34 кДа.

### 50 ПОЛУЧЕНИЕ ФЕРМЕНТА

Рекомбинантными бакуловирусами, экспрессирующими циклины А, Е и CDK2, в течение 48 ч инфицируют клетки SF9 при множественности заражения (МНЗ), равной 5. Клетки собирают центрифугированием при 1000 оборотов/мин в

течение 10 мин. Содержащие циклин (Е или А) таблетки объединяют с таблетками клеток, содержащих CDK2, и лизируют на льду в течение 30 мин с использованием количества литического буфера, равного 5 объемам таблетки и содержащего 50 mM Tris (трис(гидроксиметиламинометан)), pH 8,0, 0,5% NP40, 1 mM ДТТ (дителиотреитол) и ингибиторы протеазы/фосфатазы (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Смеси перемешивают в течение 30-60 мин для стимулирования образования комплекса циклин-CDK2. Затем смешанные лизаты центрифугируют при 15000 оборотов/мин в течение 10 мин и надосадочную жидкость сохраняют. Затем для захвата комплексов циклин-CDK2 используют 5 мл анти-GluTAG гранул (на 1 л клеток SF9). Гранулы со связанным комплексом трижды промывают в литическом буфере. Белки конкурентно элюируют литическим буфером, содержащим 100-200 мкг/мл пептида GluTAG. Элюат в течение ночи подвергают диализу в 2 л киназного буфера, содержащего 50 mM Tris, pH 8,0, 1 mM ДТТ, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 мкМ ортованадата натрия и 20% глицерина. Фермент хранят в виде аликвот при -70°C.

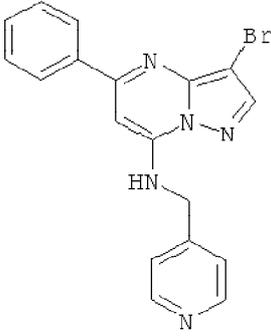
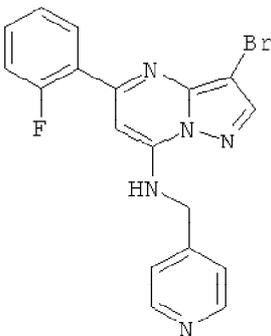
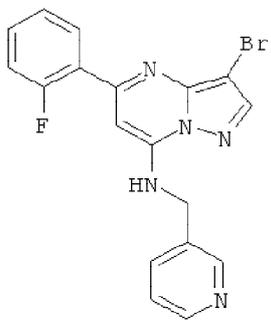
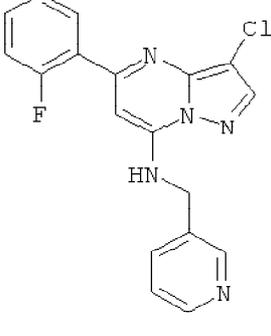
#### АНАЛИЗ КИНАЗЫ IN VITRO

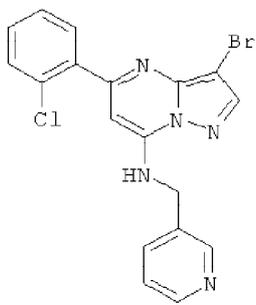
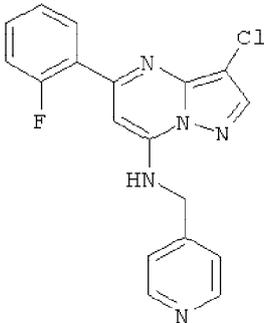
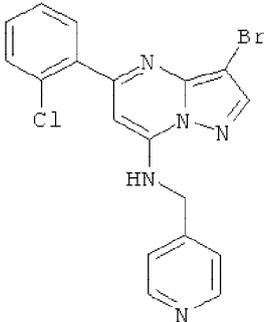
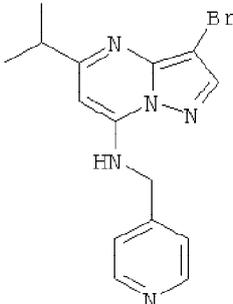
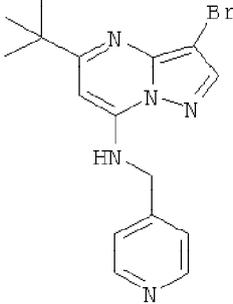
Анализ киназы CDK2 (циклин А- или Е-зависимой) проводят в слабо связывающих белки 96-луночных планшетах (Corning Inc. Corning, New York). Фермент разводят до конечной концентрации, равной 50 мкг/мл, в киназном буфере, содержащем 50 mM Tris, pH 8,0, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM ДТТ и 0,1 mM ортованадата натрия. В этих реакциях используют субстрат, представляющий собой биотинилированный пептид, полученный из гистона H1 (выпускается компанией Amersham, UK). Субстрат оттаивают на льду и разводят до концентрации, равной 2 мкМ, в киназном буфере. Соединения разводят в 10% ДМСО до необходимых концентраций. Для проведения каждой реакции киназы 20 мкл раствора фермента концентрации, равной 50 мкг/мл (1 мкг фермента), и 20 мкл раствора субстрата концентрации, равной 1 мкМ, смешивают и затем для проведения исследования в каждой лунке объединяют с 10 мкл разведенного соединения. Реакции киназы инициируют путем прибавления 50 мкл 4 мкМ АТФ (аденозинтрифосфат) и 1 мкКи 33Р-АТФ (выпускается компанией Amersham, UK). Реакции дают протекать в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливают путем прибавления 200 мкл останавливающего буфера, содержащего 0,1% Triton X-100, 1 mM АТФ, 5 mM ЭДТК (этилендиаминтетрауксусная кислота) и 5 мг/мл гранул полиакрилонитрилата натрия (ПАН), покрытых стрептавидином (выпускается компанией Amersham, UK), в течение 15 мин. Затем гранулы ПАН отфильтровывают в 96-луночном фильтрующем планшете GF/B (Packard/Perkin Elmer Life Sciences) с использованием универсального устройства для сбора Filtermate (Packard/Perkin Elmer Life Sciences.). Сигналы неспецифического связывания устраняют путем двукратной промывки гранул с помощью 2 M NaCl и последующей двукратной промывки с помощью 2 M NaCl, которому прибавлен 1% фосфорной кислоты. Затем радиоактивность измеряют с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика TopCount 96 (выпускается компанией Packard/Perkin Elmer Life Sciences).

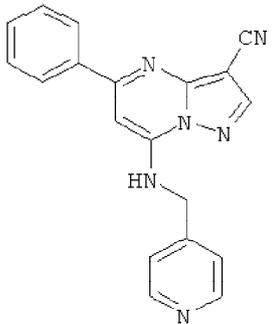
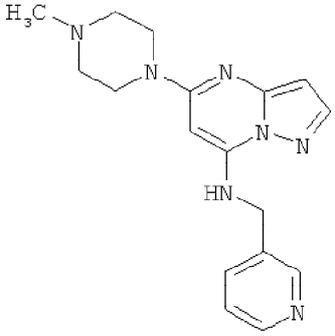
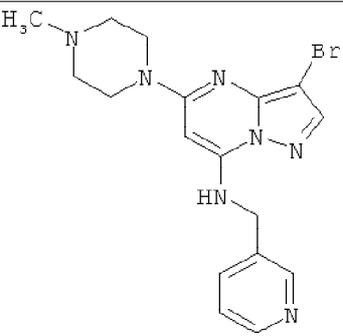
#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ IC<sub>50</sub>

Зависимости доза-реакция строят по данным для ингибирования, полученным по 2 раза для 8-серийных разведений ингибирующих соединений. Строят зависимости концентраций соединения от выраженной в процентах активности киназы, рассчитанной путем деления КРМ (количество распадов в минуту) для обработанных образцов на КРМ для необработанных образцов. Затем для

получения значений  $IC_{50}$  зависимости доза-реакция аппроксимируют стандартной сигмоидальной кривой и значения  $IC_{50}$  определяют с помощью линейного регрессионного анализа. Полученные таким образом значения  $IC_{50}$  для соединений, соответствующих настоящему изобретению, приведены в таблице 87. Эти данные по активности киназы получены с использованием циклина А или циклина Е с помощью описанного выше анализа.

			ТАБЛИЦА 87
Соединение	Пример	$IC_{50}$ (мкМ)	
	1	0,020	0,029
	3	0,032	0,024
	4	0,011	
	5	0,021	

5		8	0,003
10		6	0,064
15		0,029	
20		7	0,01
25		0,006	
30		10	0,042
35			12
40			
45			
50			

5		16	0,62
10			
15		1	5,6
20			
25		3	0,14
30			

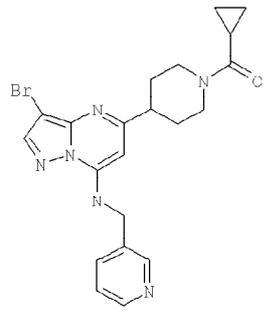
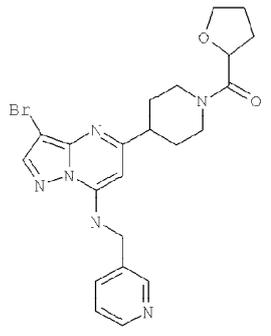
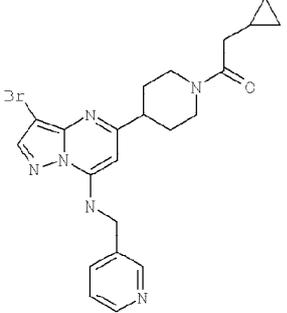
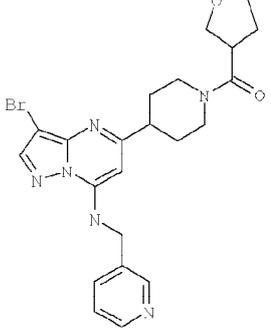
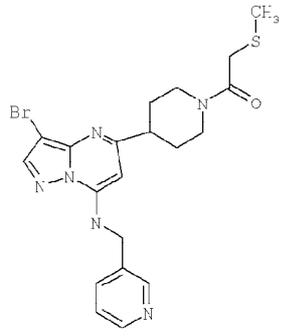
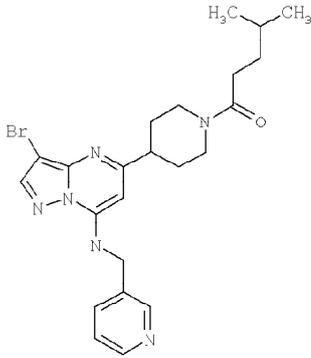
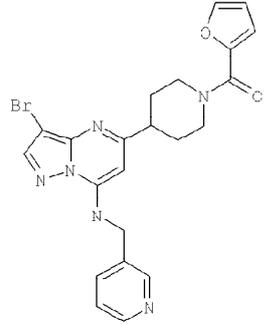
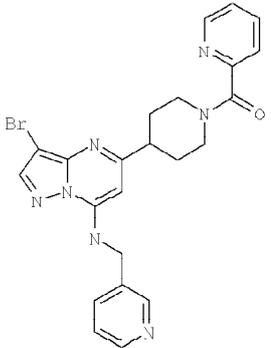
Как показывают результаты анализов, соединения, соответствующие настоящему изобретению, обладают превосходной способностью ингибировать CDK.

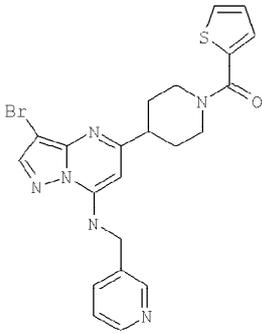
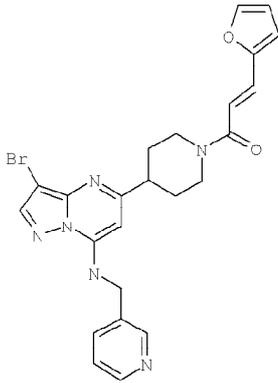
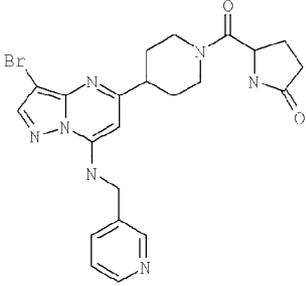
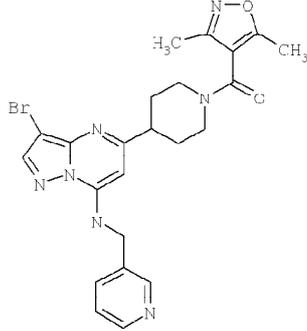
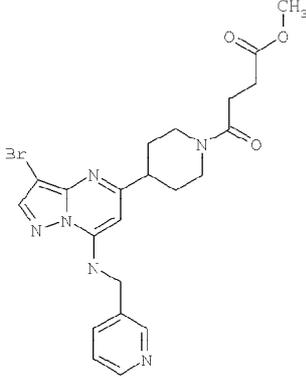
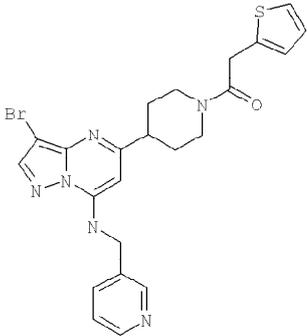
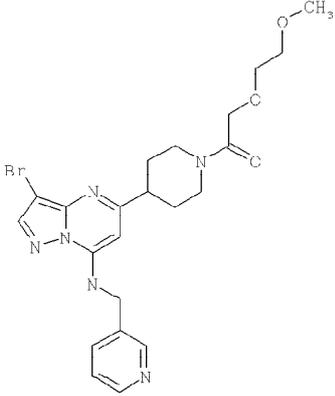
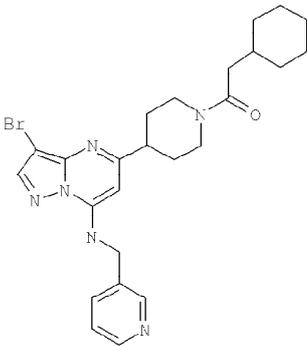
35 Хотя настоящее изобретение описано с использованием конкретных вариантов осуществления, описанных выше, для специалистов с общей подготовкой в данной области техники должны быть очевидны многочисленные альтернативы, модификации и другие их варианты. Предполагается, что все такие альтернативы, модификации и варианты входят в сущность и объем настоящего изобретения.

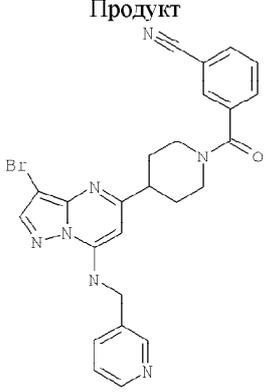
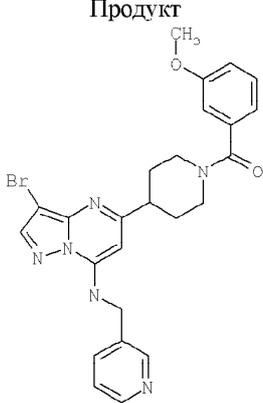
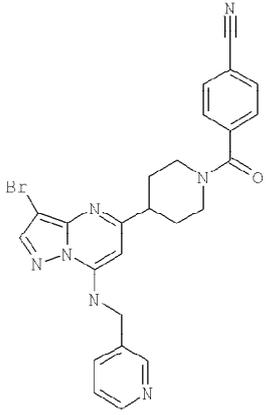
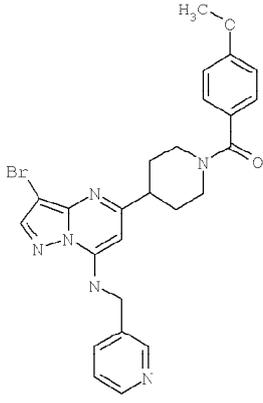
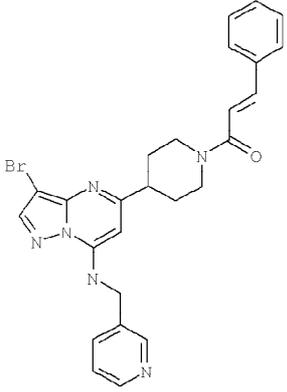
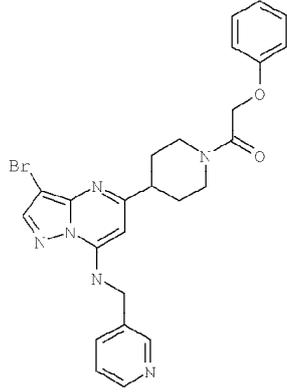
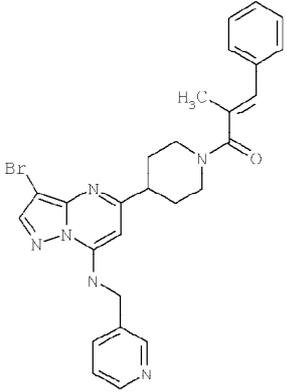
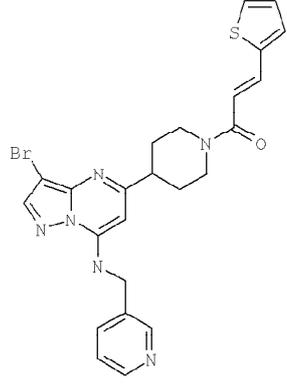
40

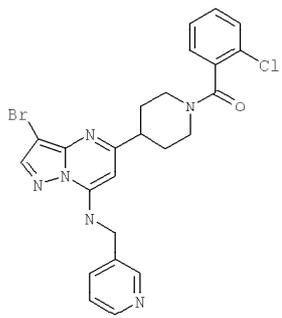
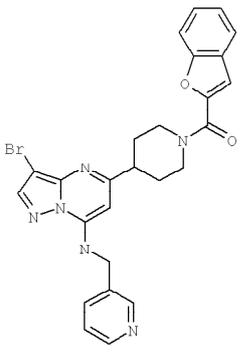
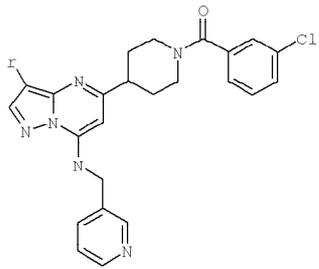
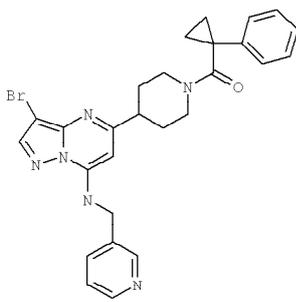
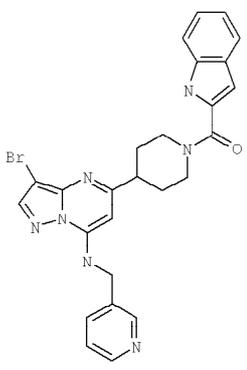
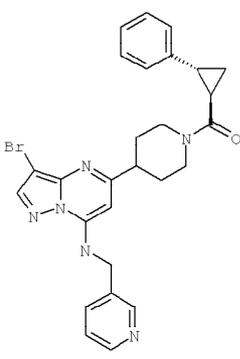
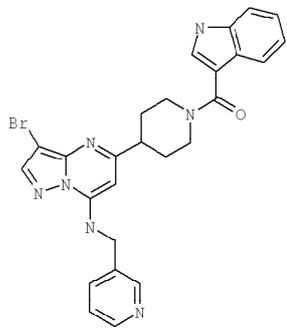
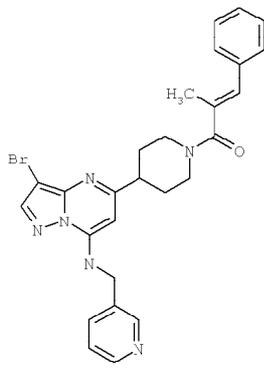
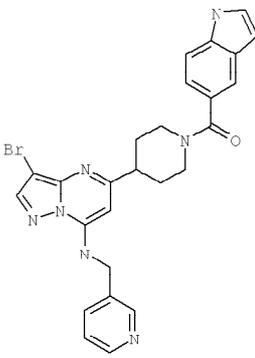
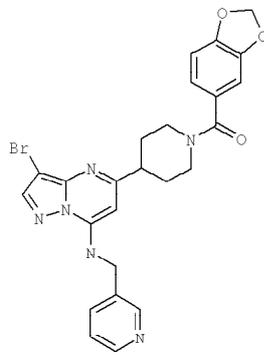
45

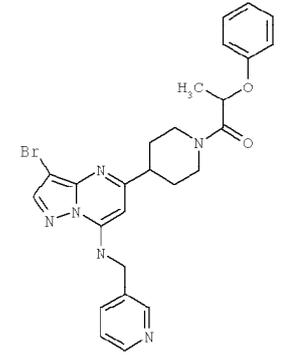
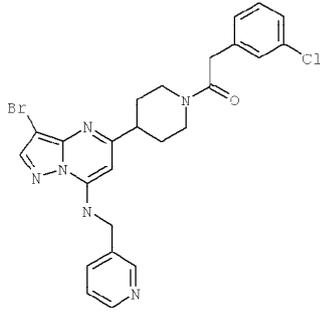
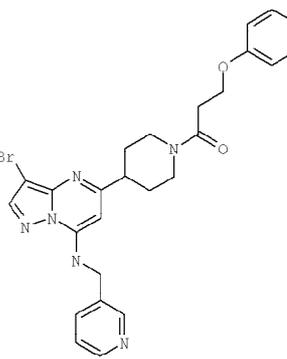
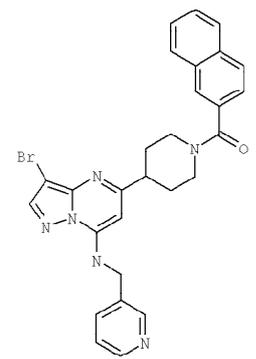
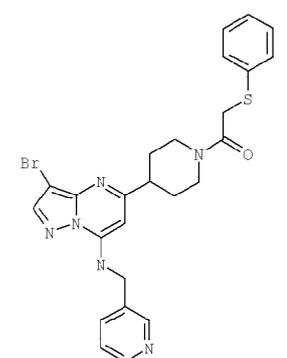
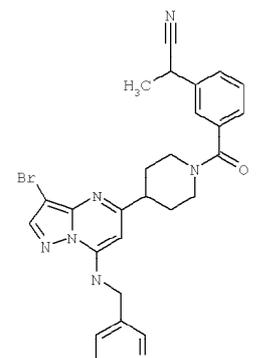
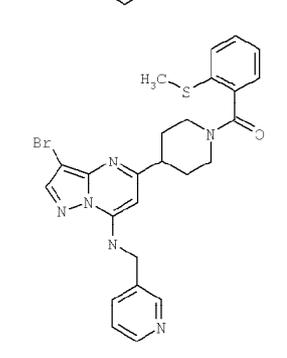
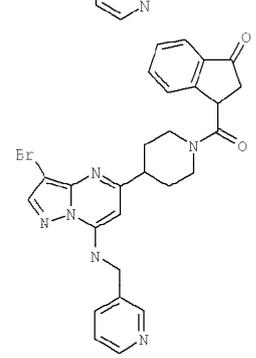
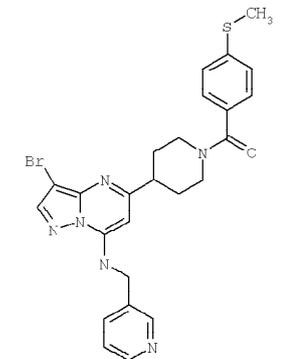
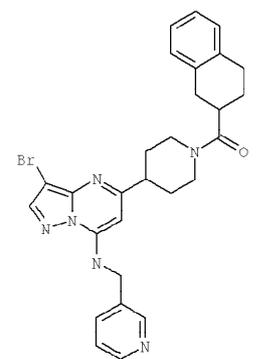
50

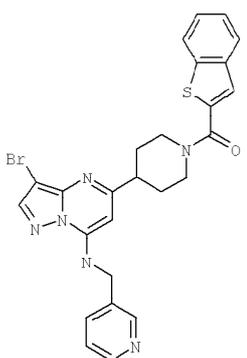
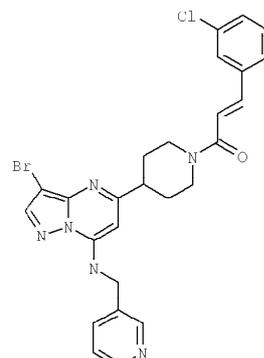
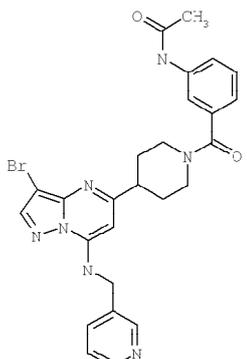
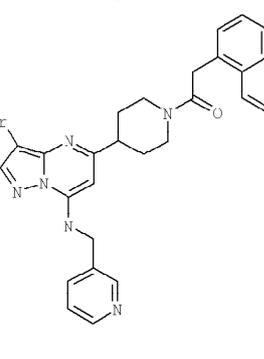
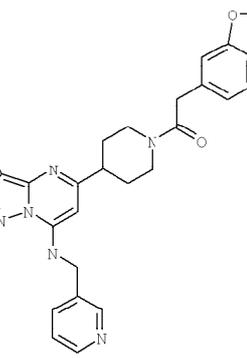
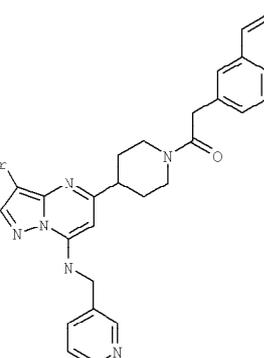
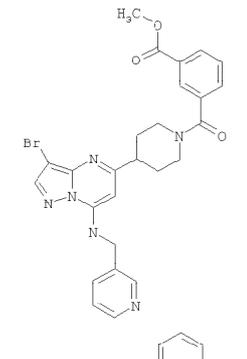
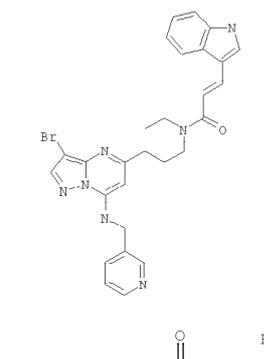
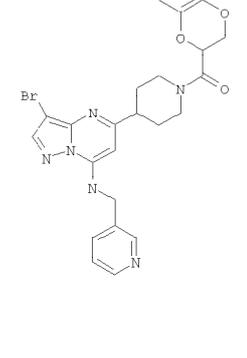
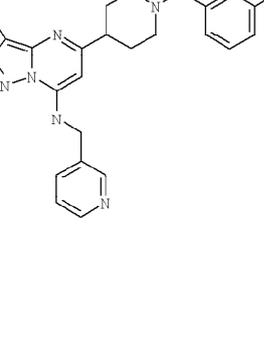
Пример	Соединение	m/z	Пример	Соединение	m/z
4301		457,25	4305		487,27
5					
10					
4302		471,26	4306		487,27
15					
20					
4303		477,26	4307		487,27
25					
30					
4304		483,27	4308		494,27
35					
40					
45					
50					

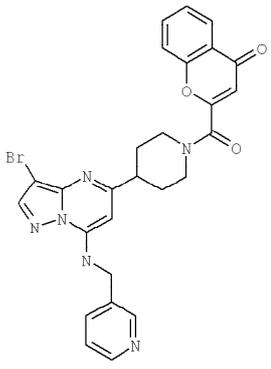
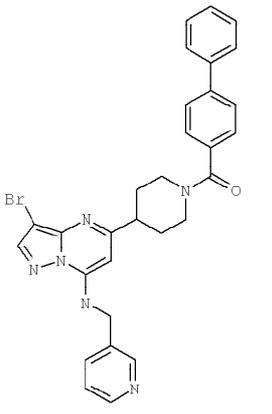
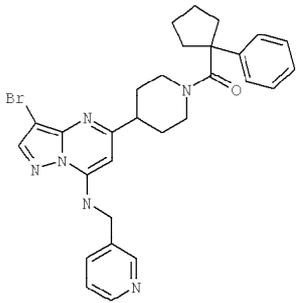
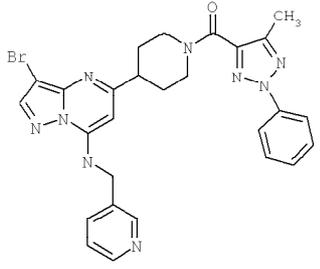
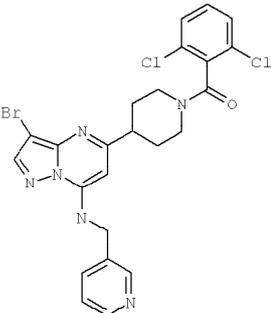
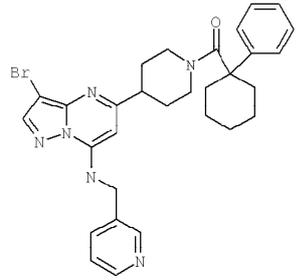
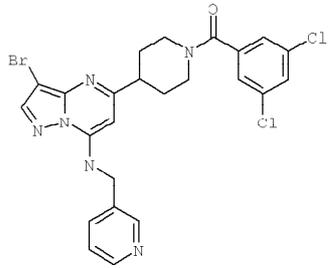
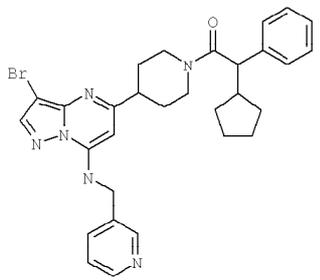
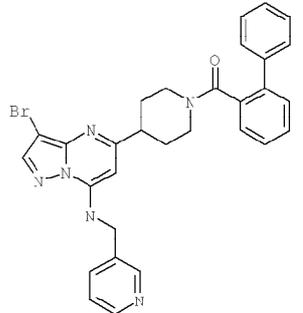
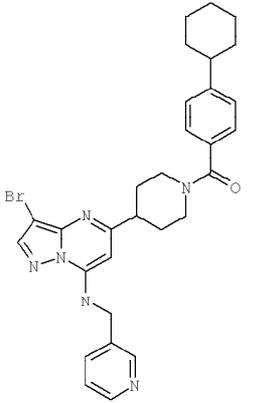
Пример	Продукт	m/z	Пример	Продукт	m/z
4309		499,27	4313		509,28
4310		500,27	4314		512,28
4311		503,28	4315		513,28
4312		505,28	4316		513,28

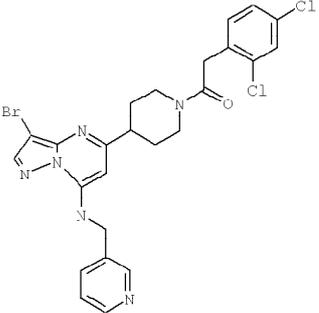
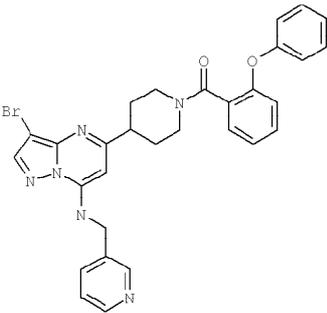
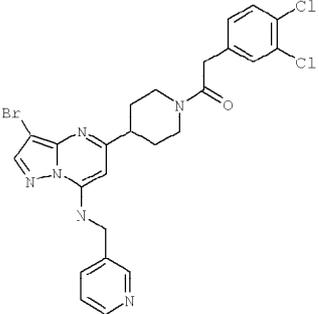
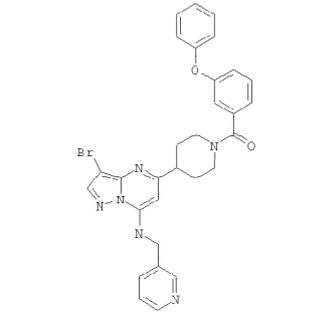
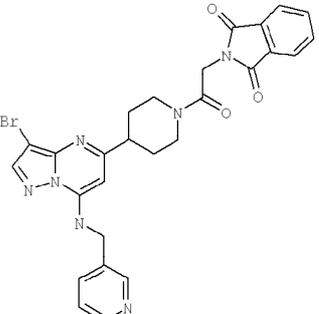
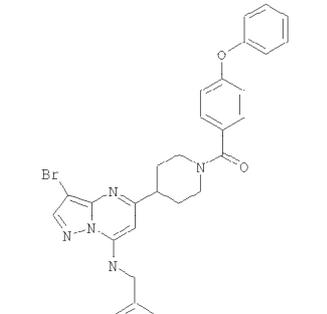
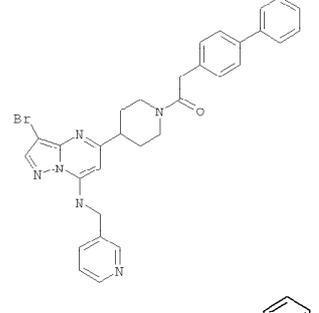
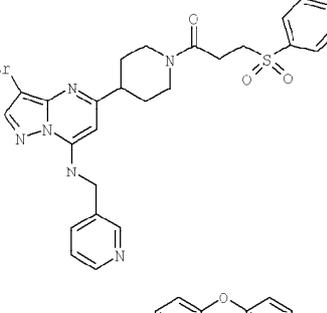
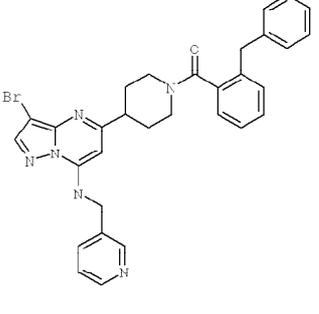
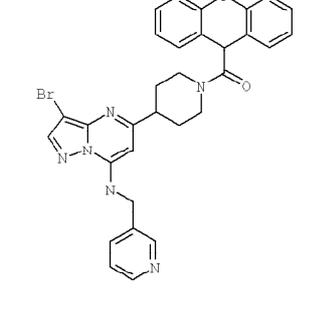
Пример	Продукт	m/z	Пример	Продукт	m/z
4317		518,28	4321		523,29
4318		518,28	4322		523,29
4319		519,29	4323		523,29
4320		521,29	4324		525,29

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4325 2. 527.29		1. 4330 2. 533.29
10				
15		1. 4326 2. 527.29		4331
20				
25		1. 4327 2. 532.29		1. 4332 2. 533.29
30				
35		1. 4328 2. 532.29		1. 4333 2. 533.29
40				
45		1. 4329 2. 532.29		1. 4334 2. 537.3
50				

Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5 	1. 4335 2. 537.3		1. 4340 2. 541.3
15 	1. 4336 2. 537.3		1. 4341 2. 543.3
25 	1. 4337 2. 539.3		1. 4342 2. 546.3
35 	1. 4338 2. 539.3		1. 4343 2. 547.3
45 	1. 4339 2. 539.3		1. 4344 2. 547.3

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4345 2. 549.3		1. 4350 2. 553.3
10				
15		1. 4346 2. 550.3		1. 4351 2. 557.31
20				
25		1. 4347 2. 551.3		1. 4352 2. 557.31
30				
35		1. 4348 2. 551.3		1. 4353 2. 558.31
40				
45		1. 4349 2. 551.3		1. 4354 2. 561.31
50				

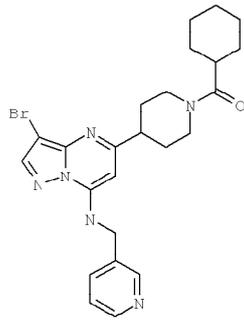
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4355 2. 561.31		1. 4360 2. 569.31
10				
15		1. 4356 2. 561.31		1. 4361 2. 574.32
20				
25		1. 4357 2. 561.31		1. 4362 2. 573.32
30				
35		1. 4358 2. 561.31		1. 4363 2. 573.32
40				
45		1. 4359 2. 569.31		1. 4364 2. 575.32
50				

	Продукт	1. Пример	2. m/z	Продукт	1. Пример	2. m/z
5		1. 4365	2. 575.32		1. 43700	2. 585.32
10						
15		1. 43666	2. 575.32		1. 4371	2. 583.32
20						
25		1. 4367	2. 574.32		1. 4372	2. 585.32
30						
35		1. 43688	2. 583.32		1. 4373	2. 585.32
40						
45		1. 4369	2. 583.32		1. 4374	2. 597.33
50						

## Продукт

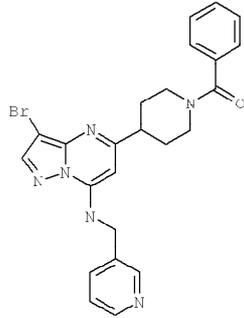
1. Пример  
2. m/z

5



1. 4375  
2. 499.27

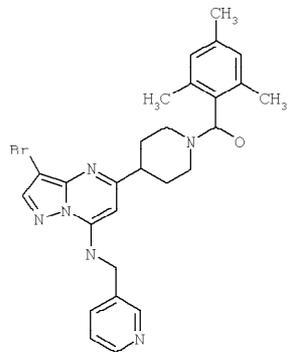
10



1. 4376  
2. 493.27

15

20



1. 4377  
2. 535.29

25

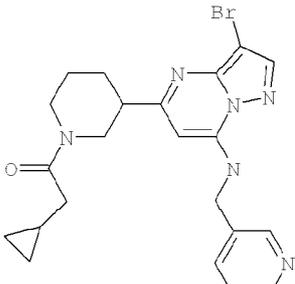
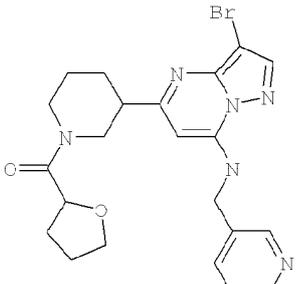
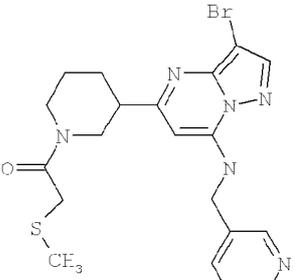
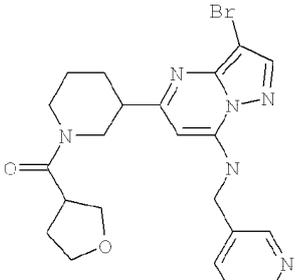
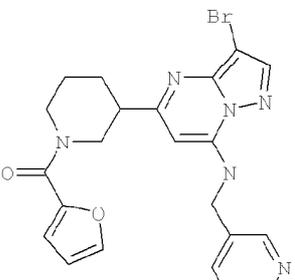
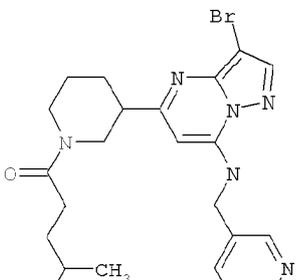
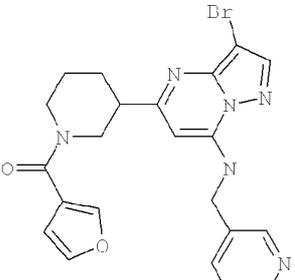
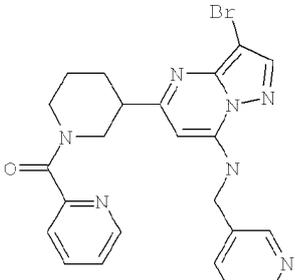
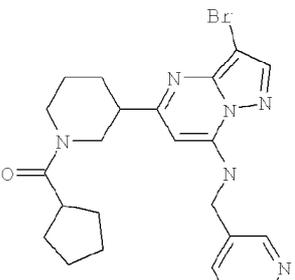
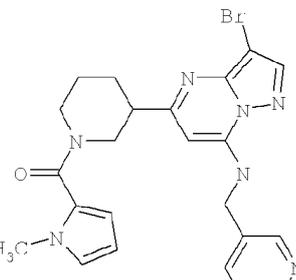
30

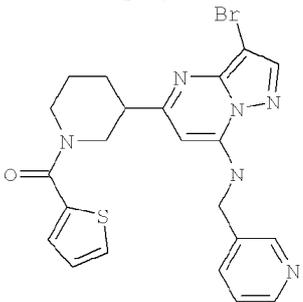
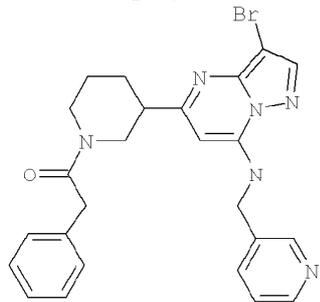
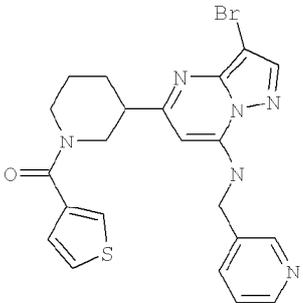
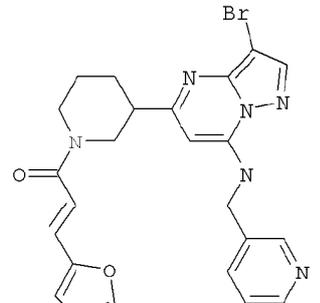
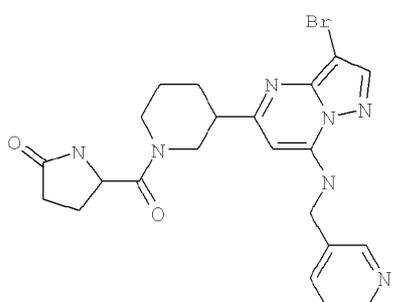
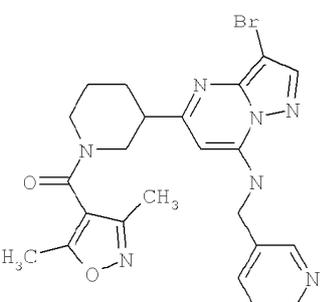
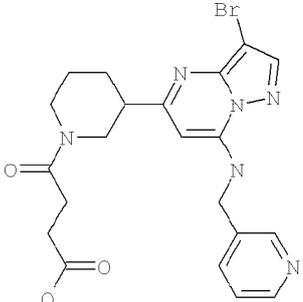
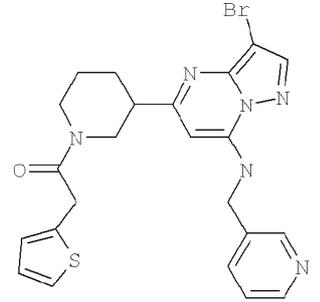
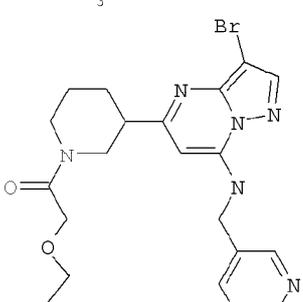
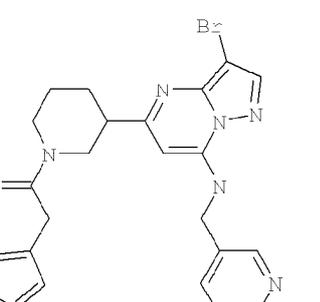
35

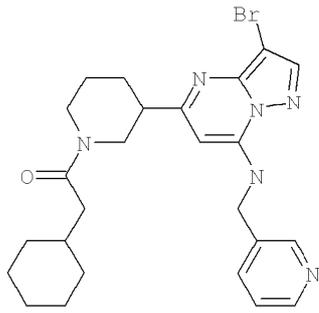
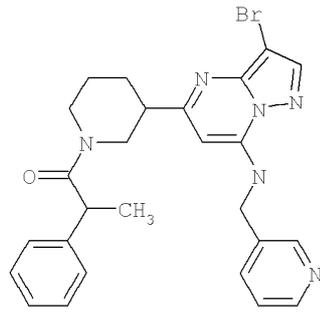
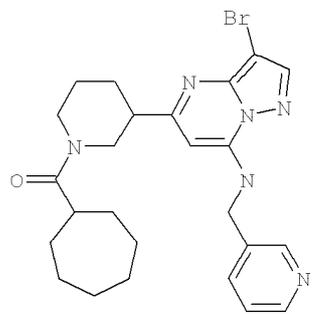
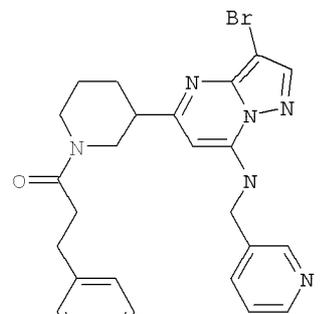
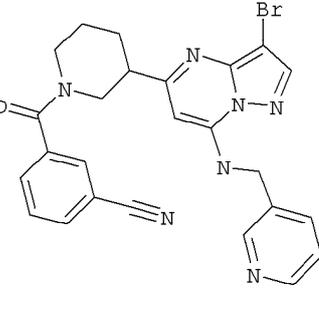
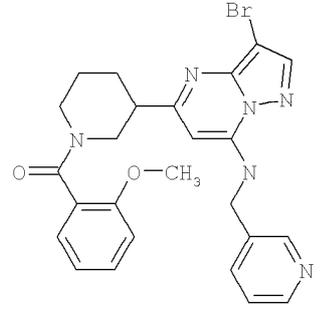
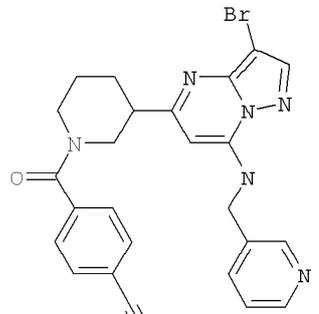
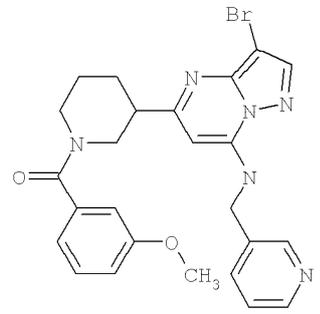
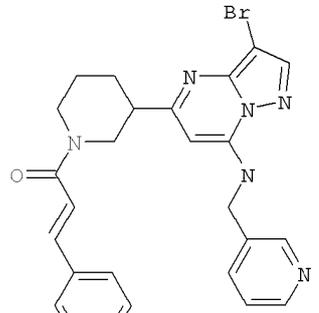
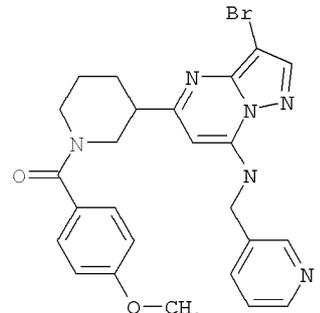
40

45

50

Продукт	1. Пример	2. m/z	Продукт	1. Пример	2. m/z
5 	1. 4401	2. 471.3		1. 4406	2. 487.27
10 	1. 4402	2. 475.26		1. 4407	2. 487.27
15 	1. 4403	2. 483.27		1. 4408	2. 487.27
20 	1. 4404	2. 481.26		1. 4409	2. 494.3
25 	1. 4405	2. 485.27		1. 4410	2. 496.27
30					
35					
40					
45					
50					

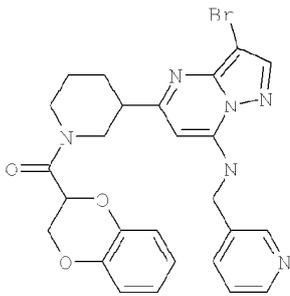
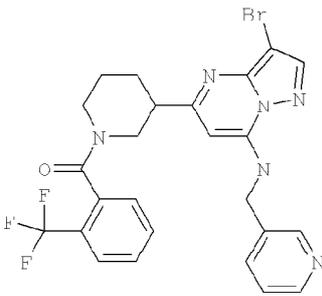
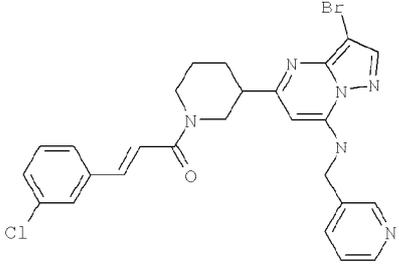
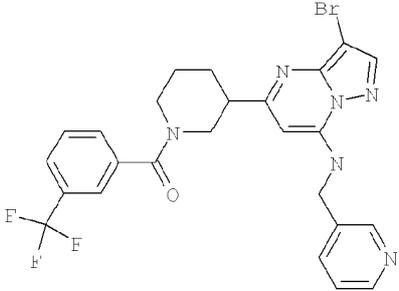
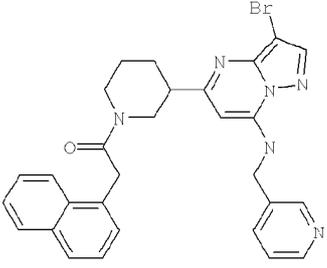
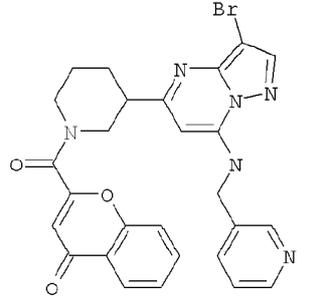
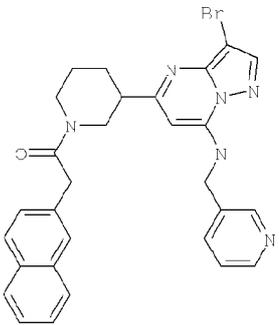
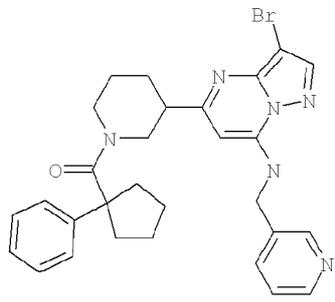
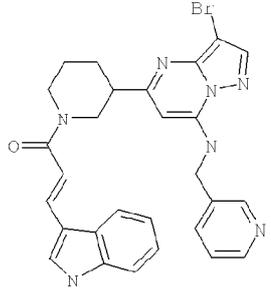
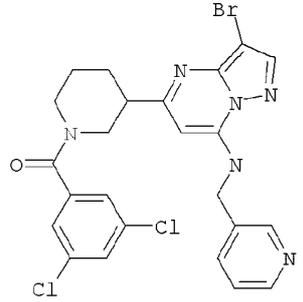
	Продукт	1. Пример	Продукт	1. Пример
		2. m/z		2. m/z
5		1. 4411 2. 499.27		1. 4416 2. 507.28
10				
15		2. 4412 2. 499.27		1. 4417 2. 509.3
20				
25		1. 4413 2. 500.27		1. 4418 2. 512.28
30				
35		1. 4414 2. 503.28		1. 4419 2. 513.28
40				
45		1. 4415 2. 505.28		1. 4420 2. 513.28
50				

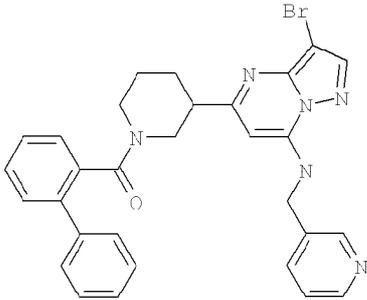
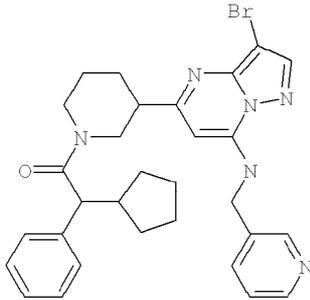
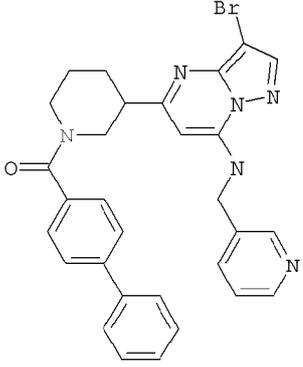
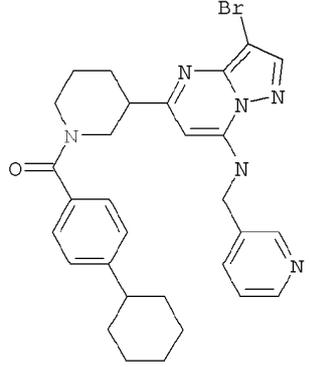
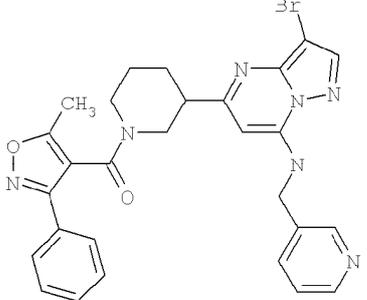
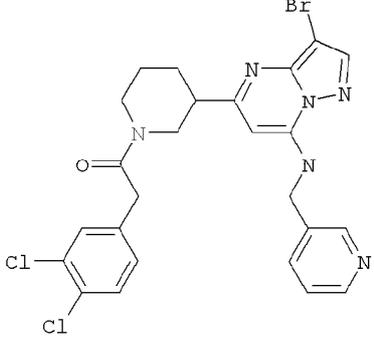
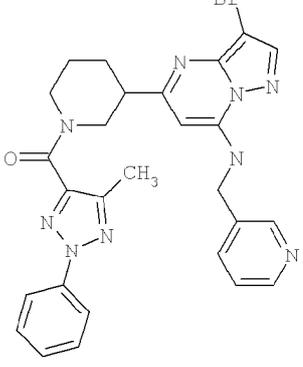
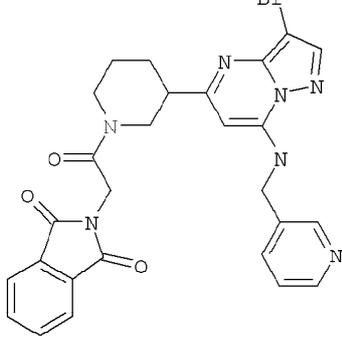
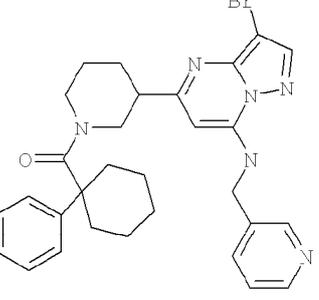
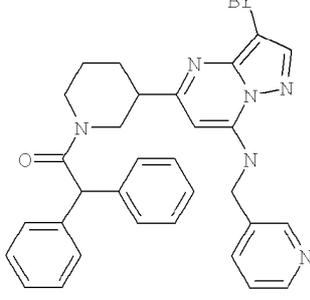
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4421 2. 513.28		1. 4426 2. 521.29
10				
15		1. 4422 2. 513.28		1. 4428 2. 521.29
20				
25		1. 4423 2. 518.28		1. 4428 2. 523.29
30				
35		1. 4424 2. 518.28		1. 4429 2. 523.29
40				
45		1. 4425 2. 519.3		1. 4430 2. 523.29
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4431 2. 523.29		1. 4436 2. 527.29
10				
15		1. 4432 2. 525.29		1. 4437 2. 532.29
20				
25		1. 4433 2. 525.3		1. 4438 2. 532.29
30				
35		1. 4434 2. 527.29		1. 4439 2. 532.29
40				
45		1. 4435 2. 527.29		1. 4440 2. 531.29
50				

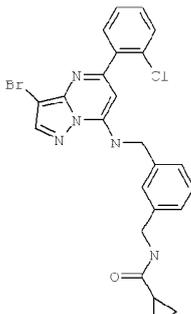
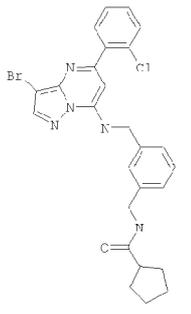
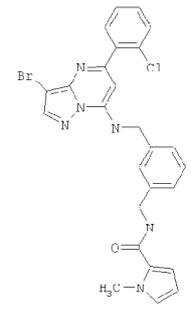
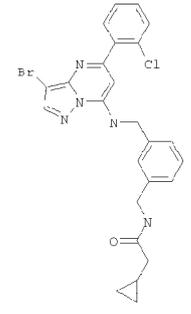
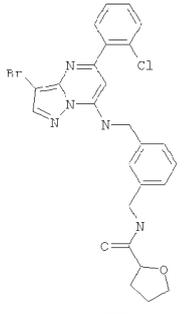
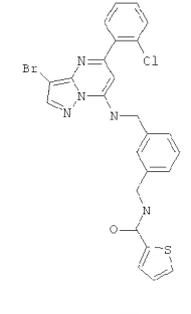
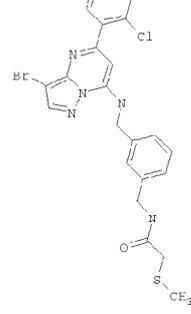
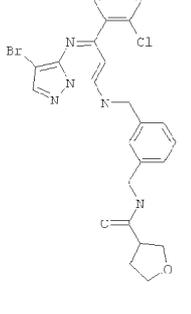
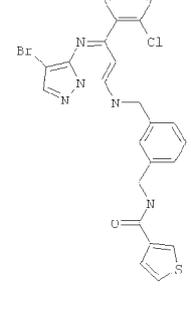
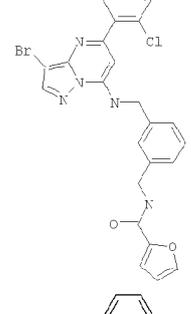
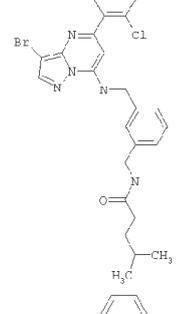
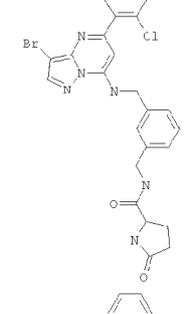
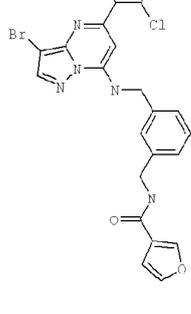
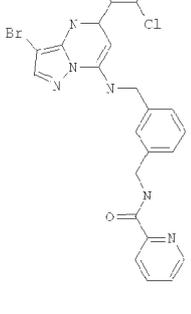
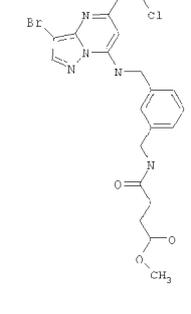
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4441 2. 533.3		1. 4446 2. 537.3
10				
15		1. 4442 2. 531.29		1. 4447 2. 537.3
20				
25		1. 4443 2. 533.29		1. 4448 2. 539.3
30				
35		1. 4444 2. 535.29		1. 4449 2. 539.3
40				
45		1. 4445 2. 537.3		1. 4450 2. 539.3
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4451 2. 541.3		1. 4456 2. 549.3
10				
15		1. 4451 2. 543.3		1. 4457 2. 550.3
20				
25		1. 4453 2. 546.3		1. 4458 2. 550.3
30				
35		1. 4454 2. 547.3		1. 4459 2. 551.3
40				
45		1. 4455 2. 547.3		1. 4460 2. 551.3
50				

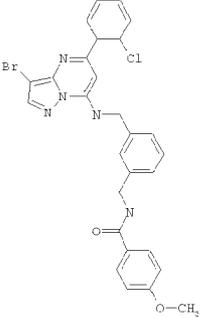
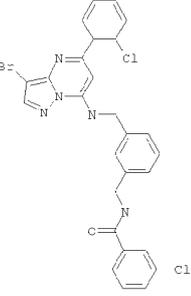
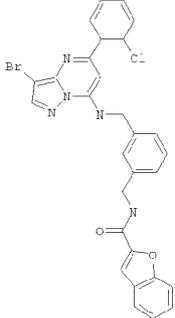
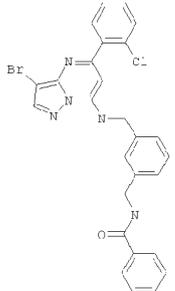
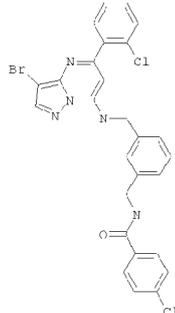
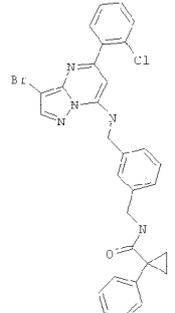
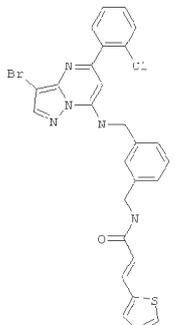
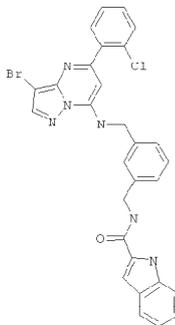
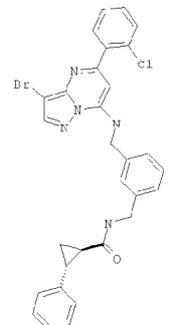
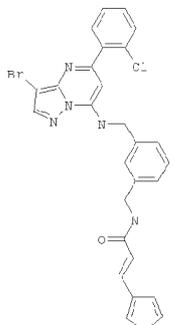
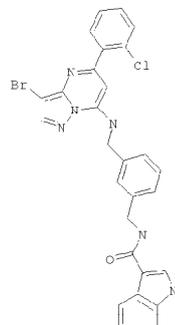
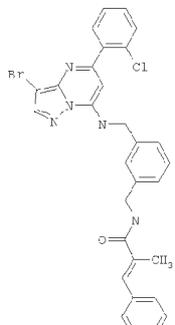
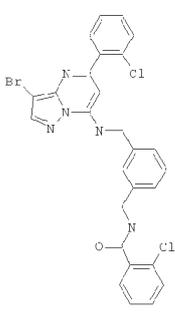
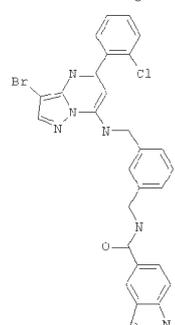
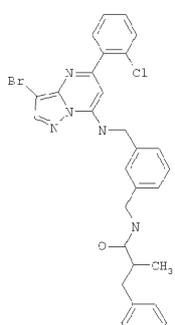
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4461 2. 549.3		1. 4466 2. 561.31
10				
15		1. 4462 2. 553.3		1. 4467 2. 561.31
20				
25		1. 4463 2. 557.3		1. 4468 2. 561.31
30				
35		1. 4464 2. 557.31		1. 4469 2. 561.31
40				
45		1. 4465 2. 558.31		1. 4470 2. 562.3
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4471 2. 569.31		1. 4476 2. 572.31
10				
15		1. 4472 2. 569.31		1. 4477 2. 573.32
20				
25		1. 4473 2. 572.31		1. 4478 2. 574.32
30				
35		1. 4474 2. 572.31		1. 4479 2. 576.32
40				
45		1. 4475 2. 575.32		1. 4480 2. 583.32
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4481 2. 583.32		1. 4486 2. 585.32
10				
15		1. 4482 2. 583.32		1. 4487 2. 597.33
20				
25		1. 4483 2. 585.32		1. 4488 2. 499.27
30				
35		1. 4484 2. 585.32		
40				
45		1. 4485 2. 585.3		
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4501 2. 512.28		1. 4506 2. 540.3		1. 4511 2. 551.3
10						
15		1. 4502 2. 526.29		1. 4507 2. 542.3		1. 4512 2. 554.3
20						
25		1. 4503 2. 532.29		1. 4508 2. 542.3		1. 4513 2. 554.3
30						
35		1. 4504 2. 538.3		1. 4509 2. 542.3		1. 4514 2. 555.31
40						
45		1. 4505 2. 538.3		1. 4510 2. 549.3		1. 4515 2. 558.31
50						

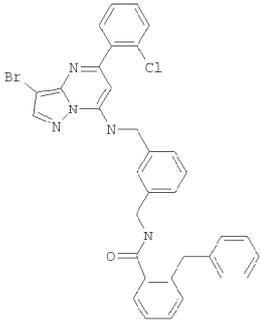
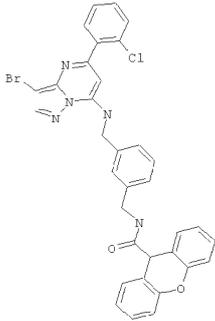
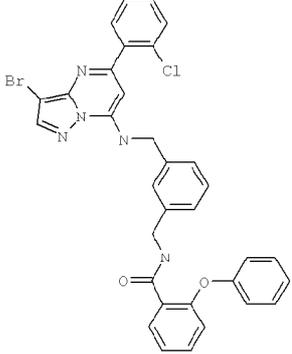
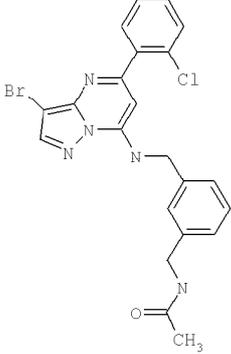
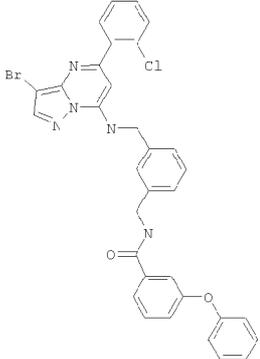
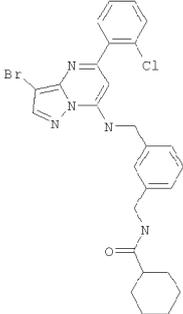
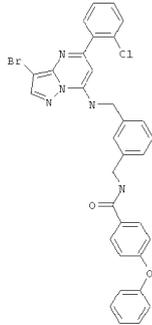
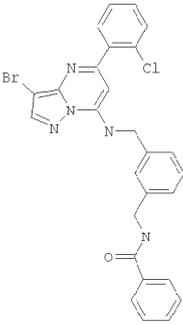
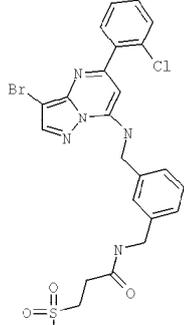
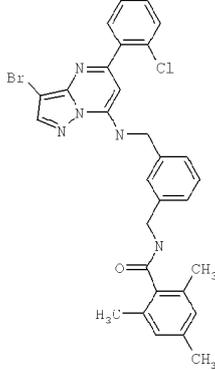
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4516 2. 560.31		1. 4521 2. 568.31		1. 4526 2. 574.32
10						
15		1. 4517 2. 562.31		1. 4522 2. 568.31		1. 4527 2. 576.32
20						
25		1. 4518 2. 564.31		1. 4523 2. 568.31		1. 4528 2. 576.32
30						
35		1. 4519 2. 567.31		1. 4524 2. 573.32		1. 4529 2. 578.32
40		1. 4520 2. 568.31		1. 4525 2. 573.32		1. 4530 2. 578.32
45						
50						

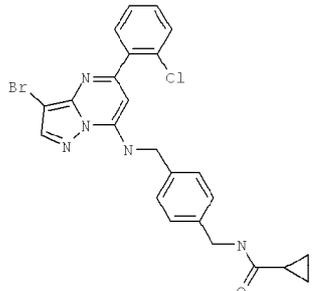
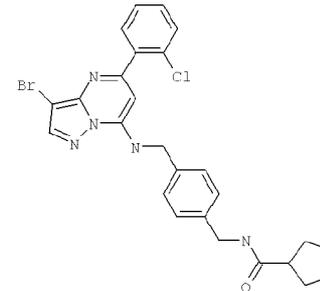
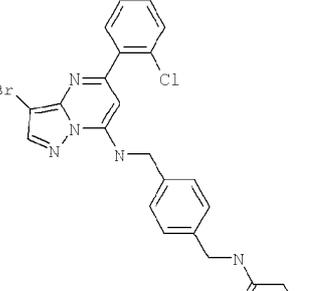
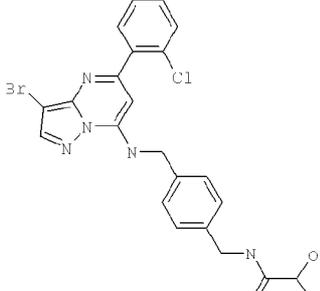
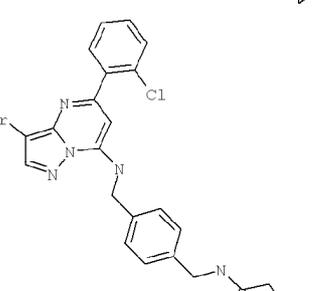
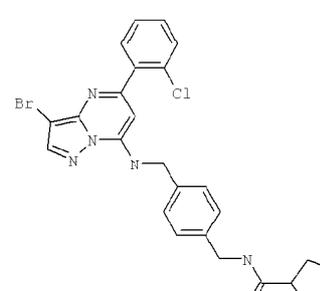
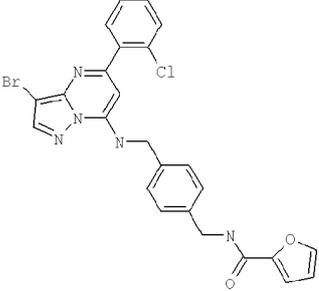
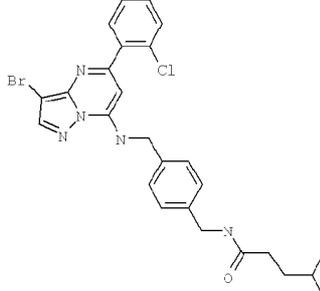
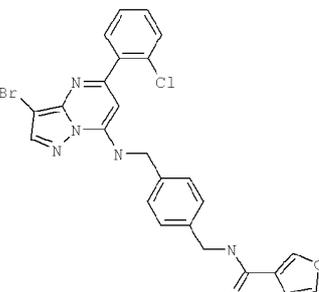
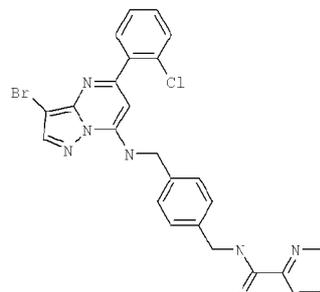
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4531 2. 578.32		1. 4536 2. 582.32		1. 4541 2. 588.32
10						
15		1. 4532 2. 578.32		1. 4537 2. 582.32		1. 4542 2. 588.32
20						
25		1. 4533 2. 580.32		1. 4538 2. 587.32		1. 4543 2. 588.32
30						
35		1. 4534 2. 580.32		1. 4539 2. 587.32		1. 4544 2. 588.32
40						
45		1. 4535 2. 582.32		1. 4540 2. 587.32		1. 4545 2. 590.32
50						

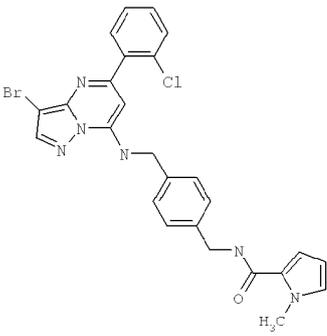
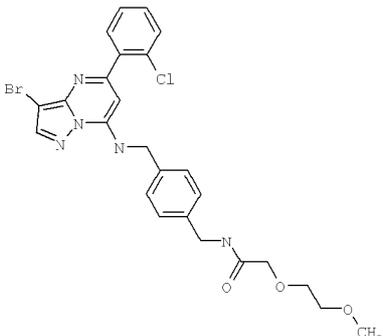
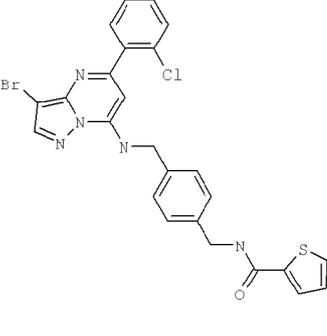
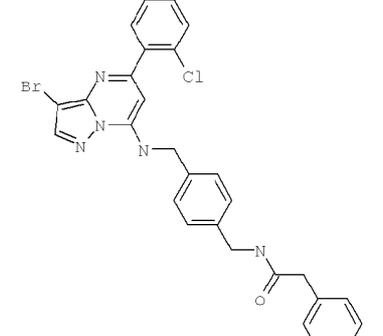
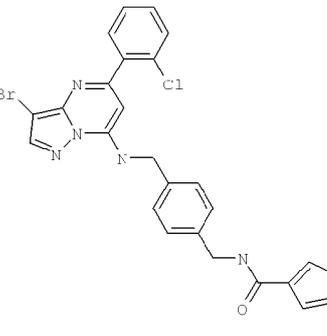
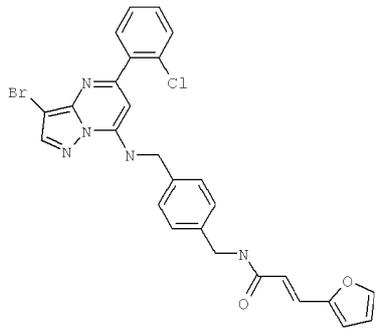
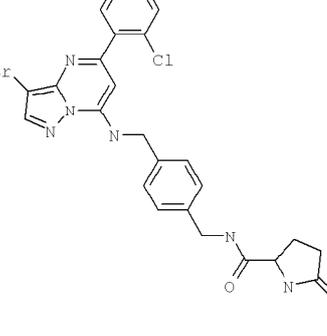
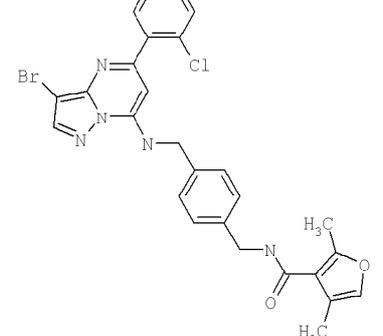
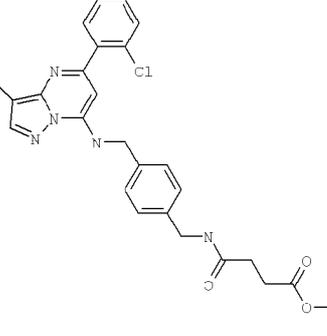
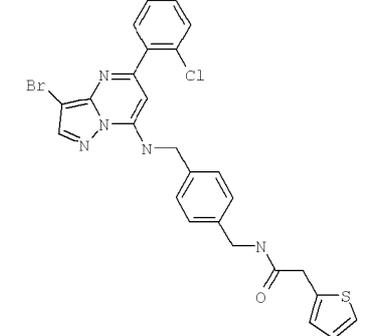
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4546 2. 588.32		1. 4551 2. 592.33		1. 4556 2. 593.33
10						
15		1. 4547 2. 588.32		1. 4552 2. 592.33		1. 4557 2. 596.33
20						
25		1. 4548 2. 588.32		1. 4553 2. 592.33		1. 4558 2. 596.33
30						
35		1. 4549 2. 588.32		1. 4554 2. 594.33		1. 4559 2. 598.33
40						
45		1. 4550 2. 590.32		1. 4555 2. 594.33		1. 4560 2. 601.33
50						

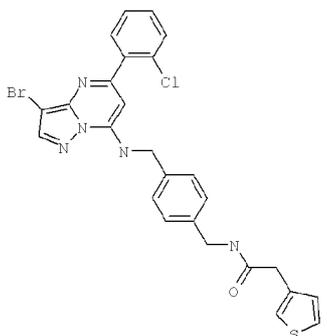
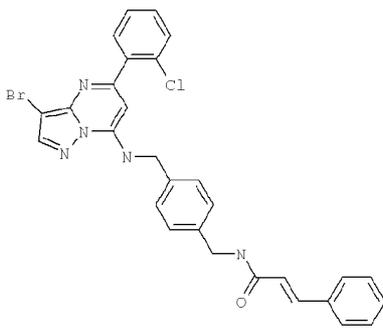
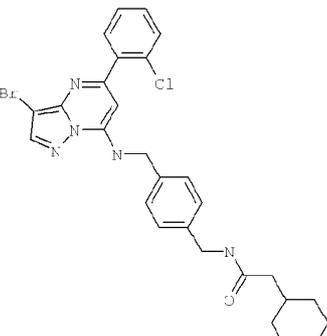
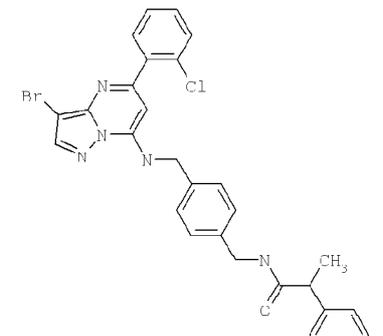
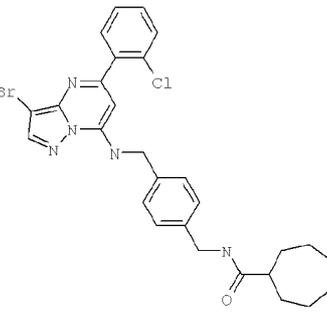
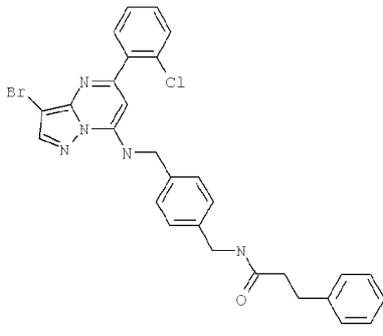
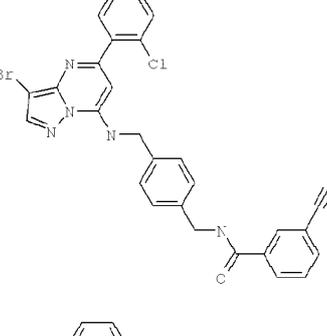
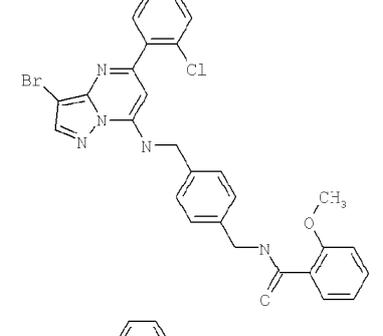
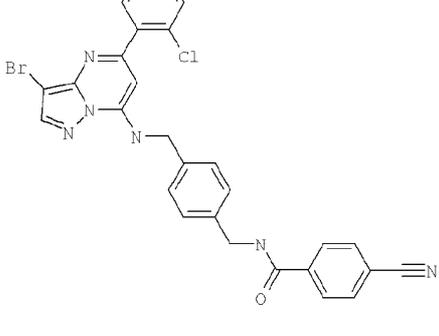
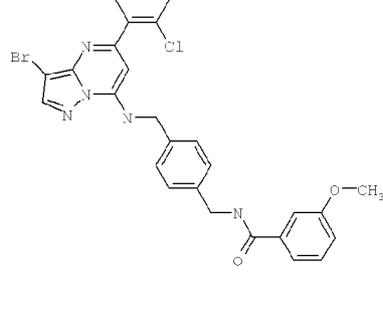
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4561 2. 602.33		1. 4665 2. 605.33		1. 4571 2. 612.34
10						
15		1. 4562 2. 602.33		1. 4567 2. 606.33		1. 4572 2. 612.34
20						
25		1. 4563 2. 604.33		1. 4568 2. 606.33		1. 4573 2. 613.34
30						
35		1. 4564 2. 603.3		1. 4569 2. 606.33		1. 4574 2. 616.34
40						
45		1. 4565 2. 605.33		1. 4570 2. 608.33		1. 4575 2. 616.34
50						

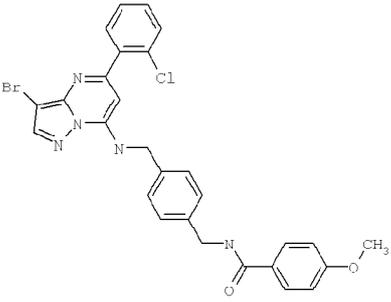
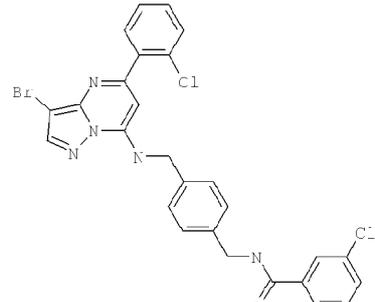
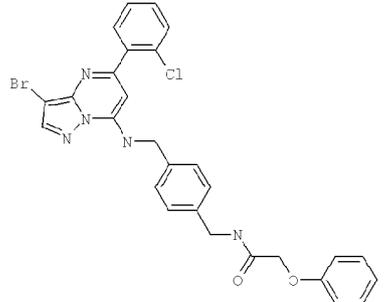
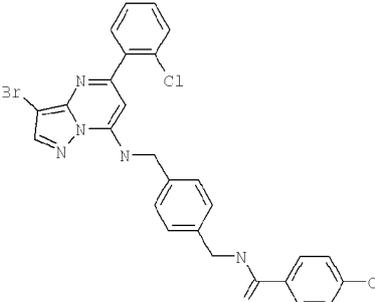
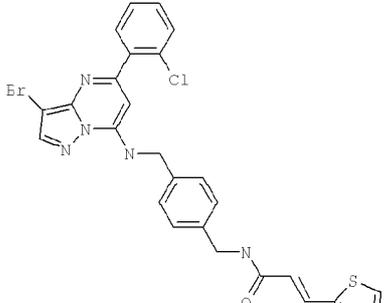
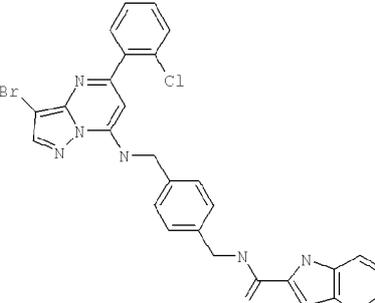
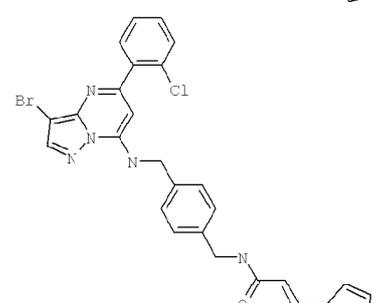
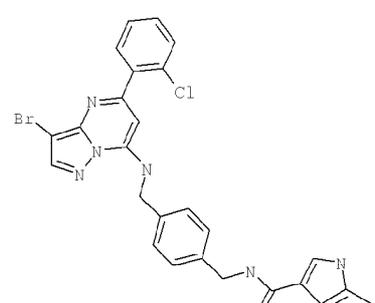
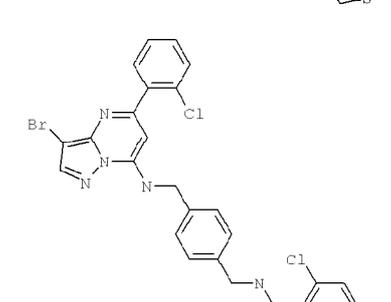
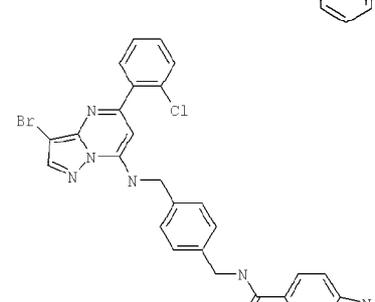
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4576 2. 616.34		1. 4581 2. 624.34		1. 4586 2. 630.35
10		1. 4577 2. 616.34		1. 4582 2. 629.35		1. 4587 2. 630.35
15		1. 4578 2. 616.34		1. 4583 2. 629.35		1. 4588 2. 630.35
20		1. 4579 2. 616.34		1. 4584 2. 630.35		1. 4589 2. 631.35
25		1. 4580 2. 624.34		1. 4585 2. 630.35		1. 4590 2. 638.35
30						
35						
40						
45						
50						

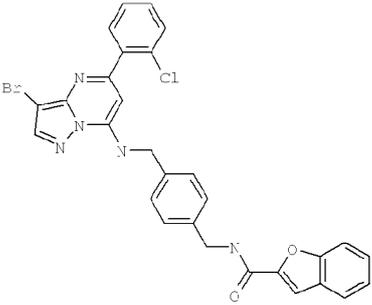
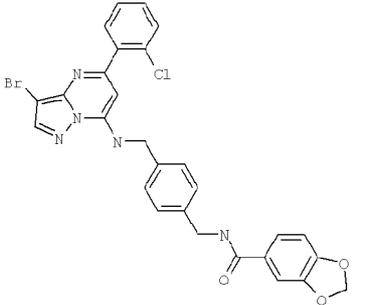
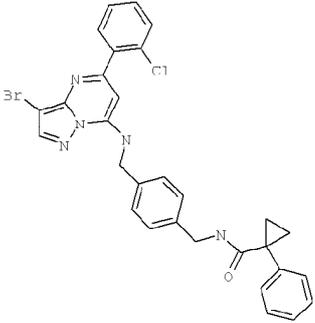
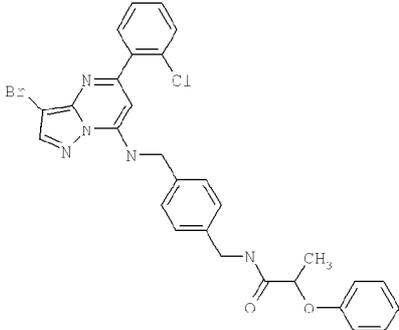
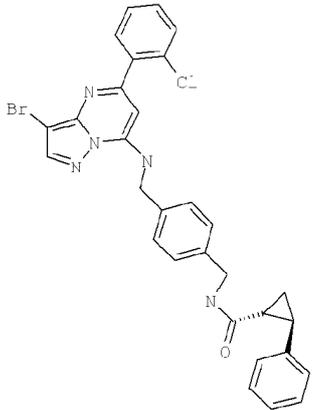
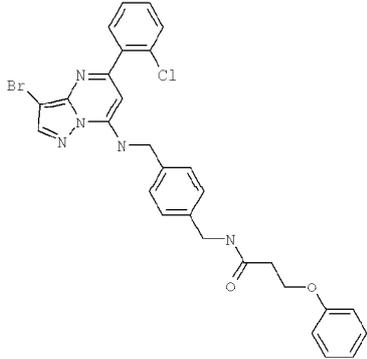
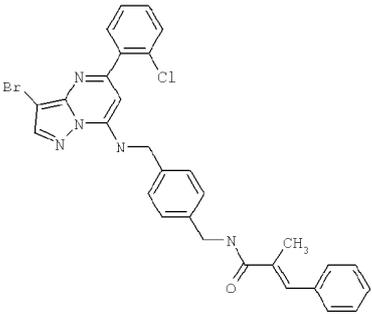
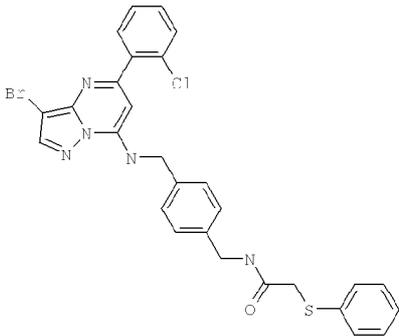
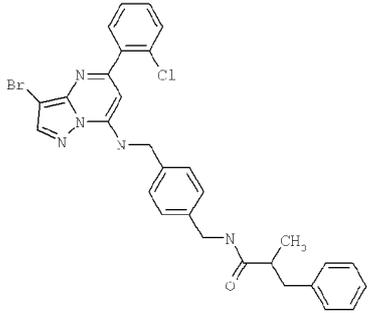
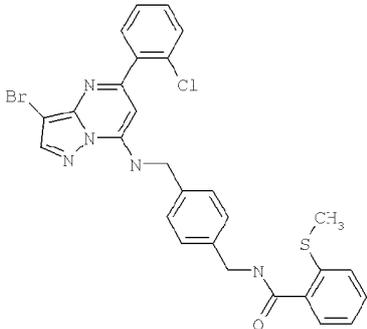
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4591 2. 638.35		1. 4596 2. 652.36
10				
15		1. 4592 2. 640.35		1. 4597 2. 486.27
20				
25		1. 4593 2. 640.35		1. 4598 2. 554.3
30				
35		1. 4594 2. 640.35		1. 4599 2. 548.3
40				
45		1. 4595 2. 640.35		1. 45100
50				

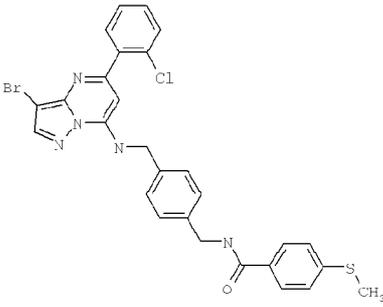
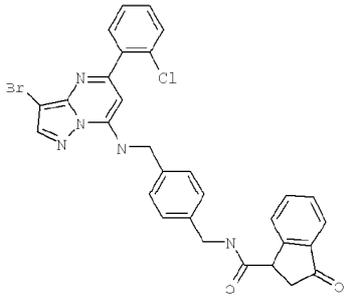
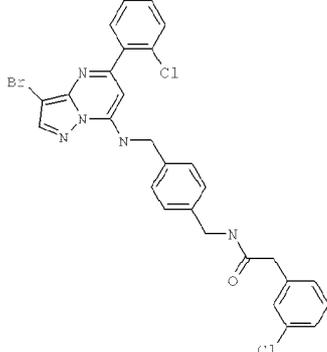
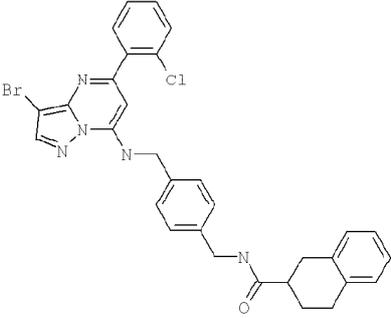
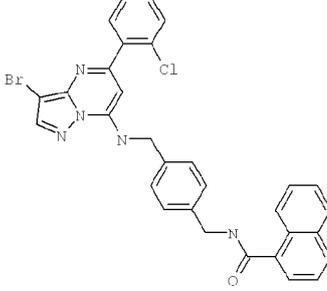
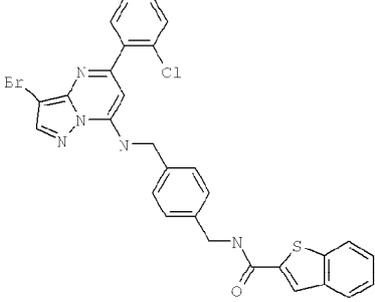
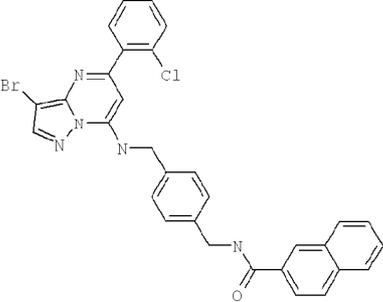
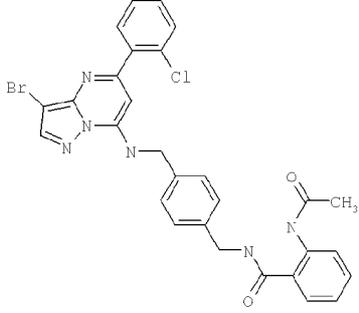
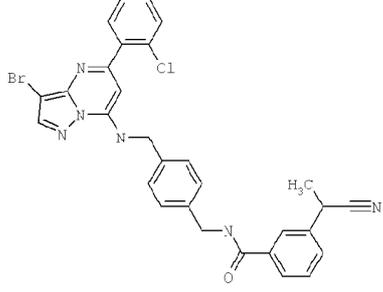
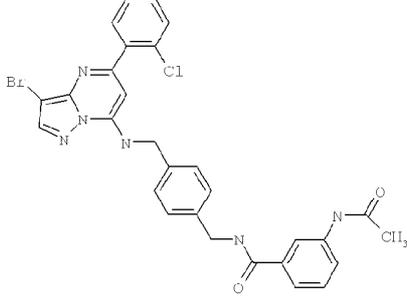
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4601 2. 512.28		1. 4606 2. 540.3
10				
15		1. 4602 2. 526.29		1. 4607 2. 542.3
20				
25		1. 4603 2. 532.29		1. 4608 2. 542.3
30				
35		1. 4604 2. 538.3		1. 4609 2. 542.3
40				
45		1. 4605 2. 536.3		1. 4610 2. 547.3
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4611 2. 551.3		1. 4616 2. 560.31
10				
15		1. 4612 2. 552.3		1. 4617 2. 562.31
20				
25		1. 4613 2. 552.3		1. 4618 2. 562.3
30				
35		1. 4614 2. 555.31		1. 4619 2. 567.31
40				
45		1. 4615 2. 558.31		1. 4620 2. 568.31
50				

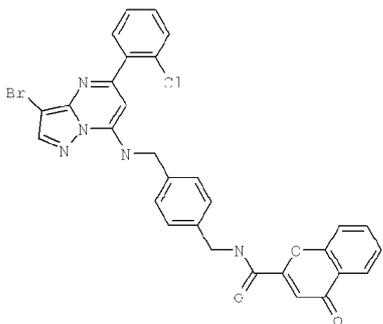
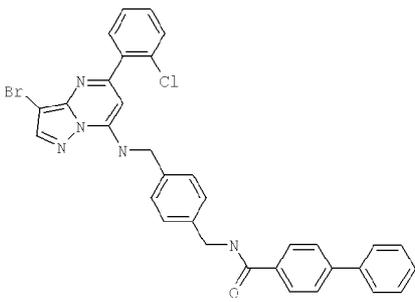
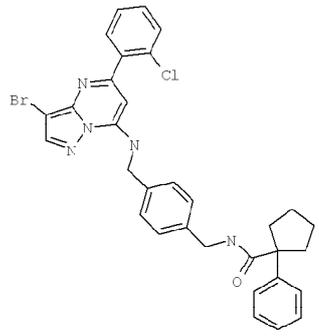
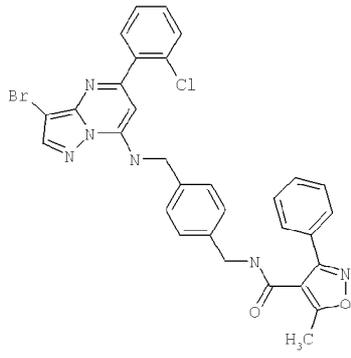
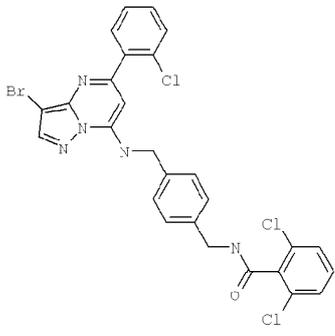
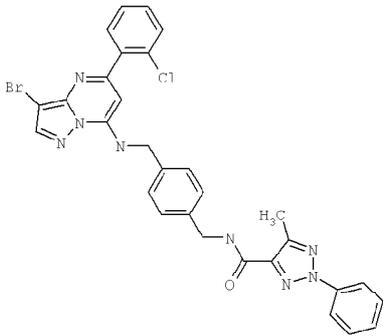
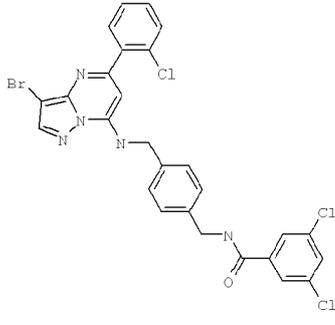
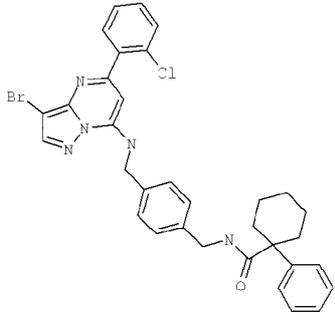
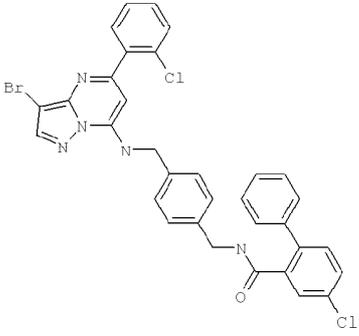
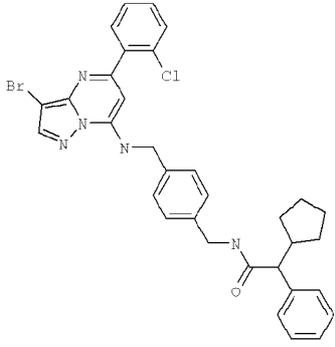
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4621 2. 568.31		1. 4626 2. 574.32
10				
15		1. 4622 2. 568.31		1. 4627 2. 576.32
20				
25		1. 4623 2. 568.31		1. 4628 2. 576.32
30				
35		1. 4624 2. 573.32		1. 4629 2. 578.32
40				
45		1. 4625 2. 573.32		1. 4630 2. 578.32
50				

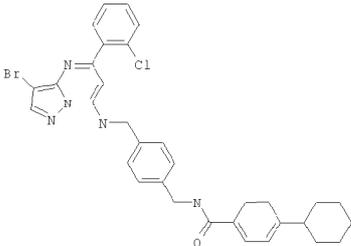
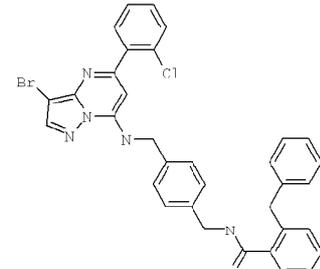
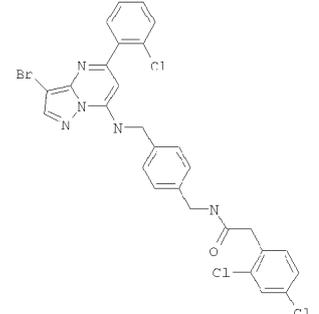
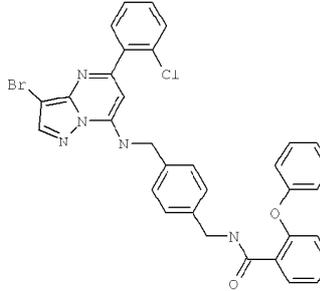
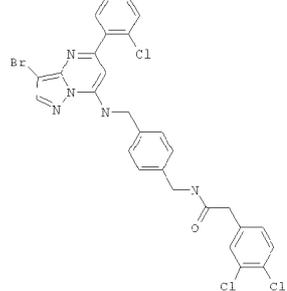
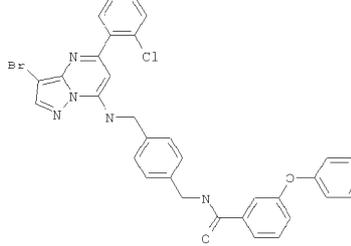
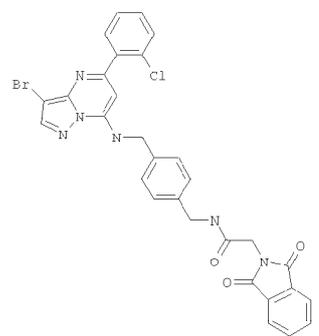
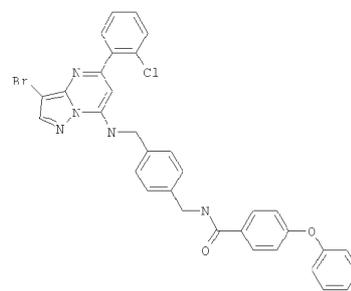
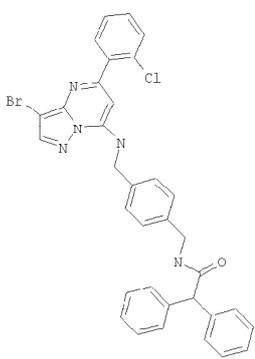
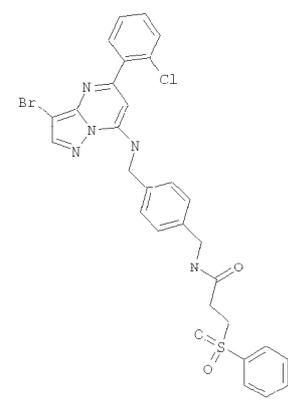
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4631 2. 578,32		1. 4636 2. 582.32
10				
15		1. 4632 2. 578.32		1. 4637 2. 582.32
20				
25		1. 4633 2. 580.32		1. 4638 2. 587.32
30				
35		1. 4634 2. 580.32		1. 4639 2. 585.3
40				
45		1. 4635 2. 582.32		1. 4640 2. 585.3
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4641 2. 588.32		1. 4646 2. 592.33
10				
15		1. 4642 2. 588.32		1. 4647 2. 592.33
20				
25		1. 4643 2. 588.32		1. 4648 2. 592.33
30				
35		1. 4644 2. 588.32		1. 44649
40				
45		1. 4645 2. 590.32		1. 4650 2. 594.33
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4651 2. 594.33		1. 4656 2. 602.33
10				
15		1. 4652 2. 596.33		1. 4657 2. 602.33
20				
25		1. 4653 2. 596.3		1. 4658 2. 604.33
30				
35		1. 4654 2. 598.33		1. 4659 2. 603.3
40				
45		1. 4655 2. 601.33		1. 4660 2. 605.33
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4661 2. 605.33		1. 4666 2. 612.34
10				
15		1. 4662 2. 606.33		1. 4667 2. 612.34
20				
25		1. 4663 2. 606.33		1. 4668 2. 613.34
30				
35		1. 4664 2. 606.33		1. 4669 2. 616.34
40				
45		1. 4665 2. 608.33		1. 4670 2. 616.34
50				

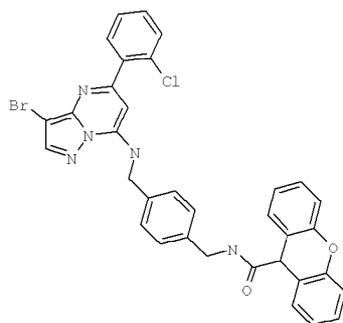
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4671 2. 616.34		1. 4676 2. 624.34
10				
15		1. 4672 2. 616.34		1. 4677 2. 629.35
20				
25		1. 4673 2. 616.34		1. 4678 2. 629.35
30				
35		1. 4674 2. 616.34		1. 4679 2. 630.35
40				
45		1. 4675 2. 624.34		1. 4680 2. 630.35
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4681 2. 630.35		1. 4686 2. 638.35
10				
15		1. 4682 2. 630.35		1. 4687 2. 640.35
20				
25		1. 4683 2. 630.35		1. 4688 2. 640.35
30				
35		1. 4684 2. 631.35		1. 4689
40				
45		1. 4685 2. 638.35		1. 4690 2. 640.35
50				

Продукт

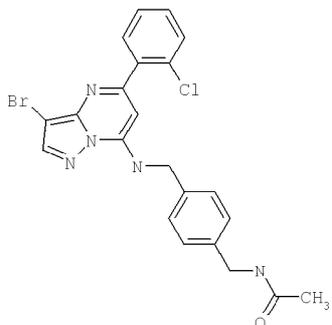
1. Пример  
2. m/z

5



1. 4691  
2. 652.36

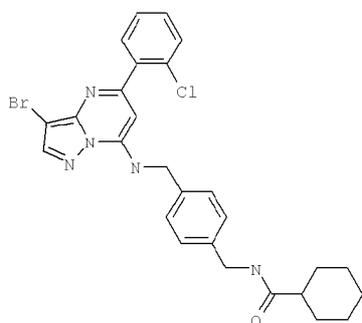
10



1. 4692  
2. 484.3

15

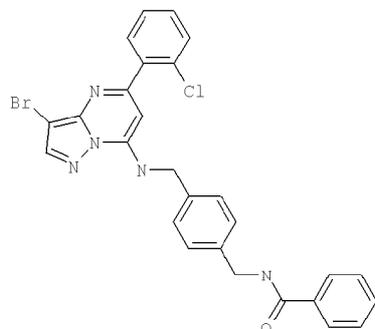
20



1. 4693  
2. 554.3

25

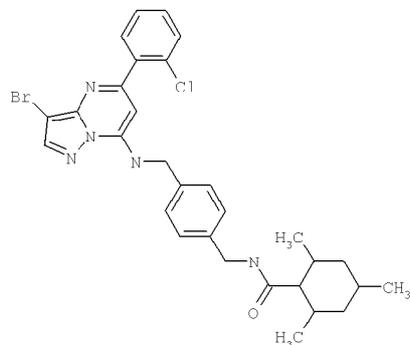
30



1. 4694  
2. 548.3

35

40

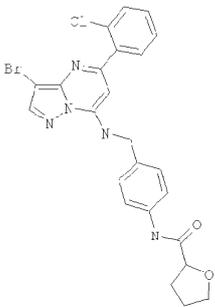
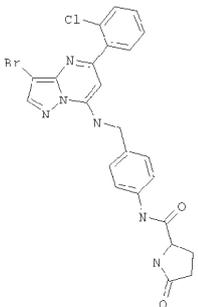
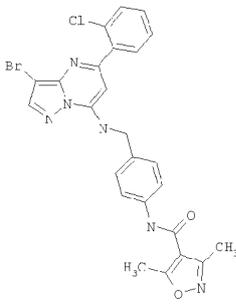
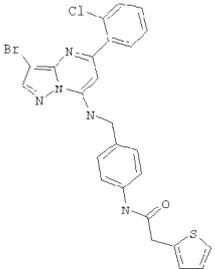
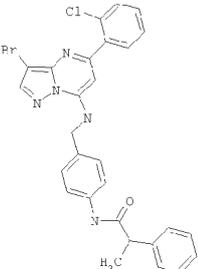
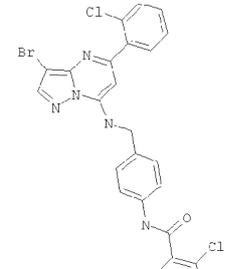
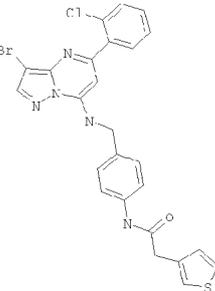
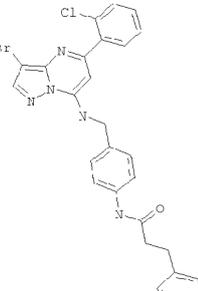
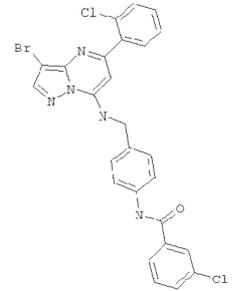
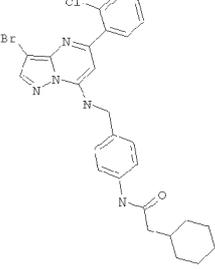
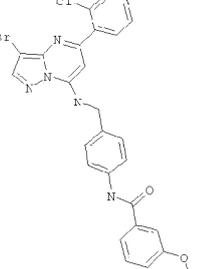
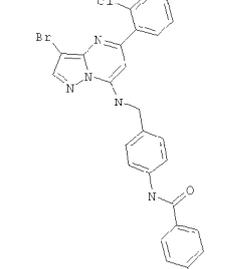
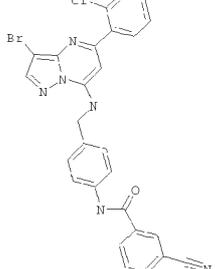
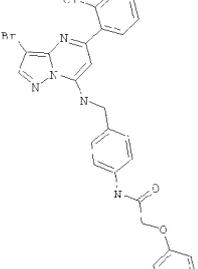
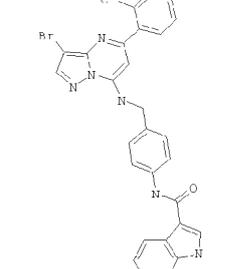


1. 4695  
2. 590.32

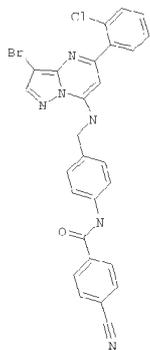
45

50

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4701 2. 498.27		1. 4706 2. 528.29		1. 4711 2. 544.3
10						
15		1. 4702 2. 512.28		1. 4707 2. 528.29		1. 4712 2. 546.3
20						
25		1. 4703 2. 518.28		1. 4708 2. 535.29		1. 4713 2. 548.3
30						
35		1. 4704 2. 524.29		1. 4709 2. 540.3		1. 4714 2. 550.3
40						
45						
50						

5		1. 4705 2. 528.29		1. 4710 2. 541.3		1. 4715 2. 553.3
10	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
15		1. 4716 2. 554.3		1. 4721 2. 562.31		1. 4726 2. 568.31
20		1. 4717 2. 554.3		1. 4722 2. 562.31		1. 4727 2. 568.31
25		1. 4718 2. 554.3		1. 4723 2. 564.31		1. 4728 2. 568.31
30		1. 4719 2. 559.31		1. 4724 2. 564.31		1. 4729 2. 573.32
35						
40						
45						
50						

5

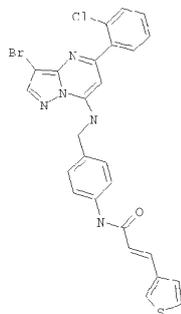


1. 4720  
2. 559.31

Продукт

1. Пример  
2. m/z

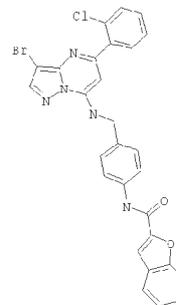
10



1. 4725  
2. 566.31

Продукт

1. Пример  
2. m/z

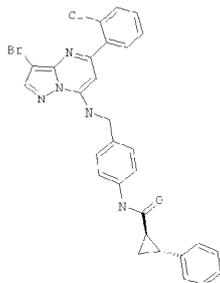


1. 4730  
2. 574.32

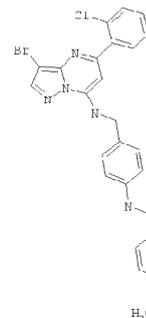
Продукт

1. Пример  
2. m/z

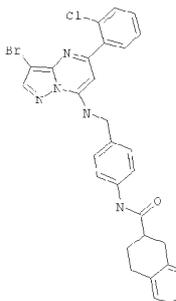
15



1. 4731  
2. 574.32

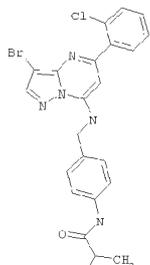


1. 4736  
2. 580.32

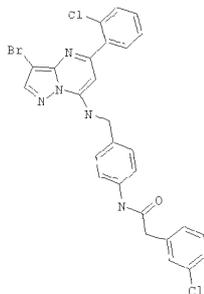


1. 4741  
2. 588.32

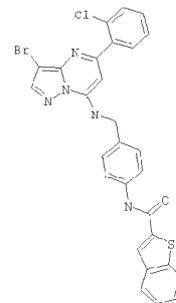
20



1. 4732  
2. 576.32

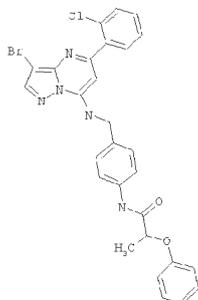


1. 4737  
2. 582.32

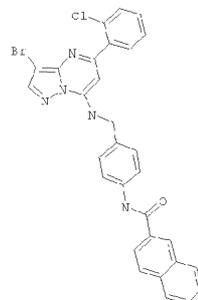


1. 4742  
2. 590.32

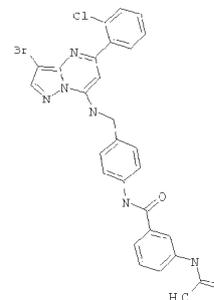
25



1. 4733  
2. 578.32

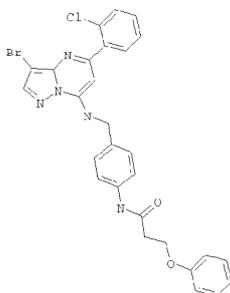


1. 4738  
2. 584.32

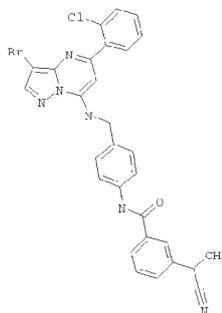


1. 4743  
2. 591.33

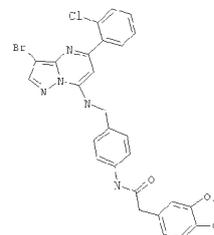
35



1. 4734  
2. 578.32



1. 4739  
2. 585.02



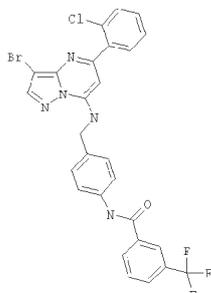
1. 4744  
2. 592.33

45

50

5		1. 4735 2. 580,32		1. 4740 2. 588.32		1. 4745 2. 592.33
10	<b>Продукт</b>	<b>1. Пример</b> <b>2. m/z</b>	<b>Продукт</b>	<b>1. Пример</b> <b>2. m/z</b>	<b>Продукт</b>	<b>1. Пример</b> <b>2. m/z</b>
15		1. 4746 2. 592.33		1. 4751 2. 602.33		1. 4756 2. 624.34
20		1. 4747 2. 598.33		1. 4752 2. 615.34		1. 4757 2. 624.34
25		1. 4748 2. 598.33		1. 4753 2. 615.34		1. 4758 2. 626.34
30		1. 4749 2. 602.33		1. 4754 2. 616.34		1. 4759 2. 624.34
35		1. 4746 2. 592.33		1. 4751 2. 602.33		1. 4756 2. 624.34
40		1. 4747 2. 598.33		1. 4752 2. 615.34		1. 4757 2. 624.34
45		1. 4748 2. 598.33		1. 4753 2. 615.34		1. 4758 2. 626.34
50		1. 4749 2. 602.33		1. 4754 2. 616.34		1. 4759 2. 624.34

5



1. 4750

2. 602.33

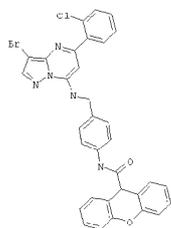
10

Продукт

1. Пример

2. m/z

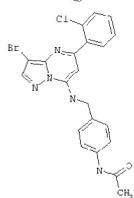
15



1. 4761

2. 638.35

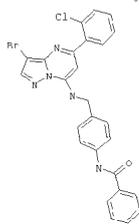
20



1. 4762

2. 472.26

25



1. 4763

2. 534.29

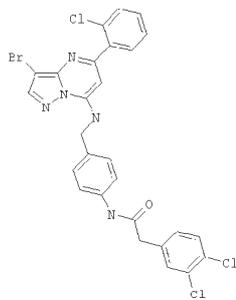
30

35

40

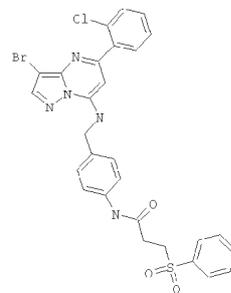
45

50



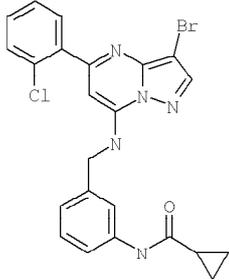
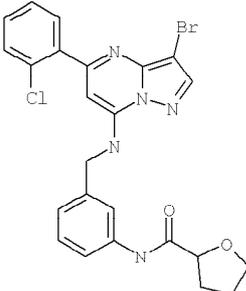
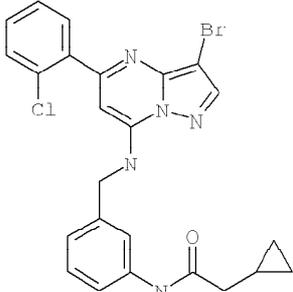
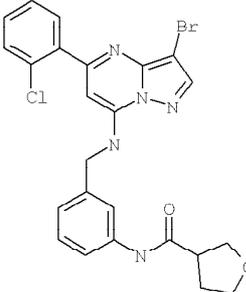
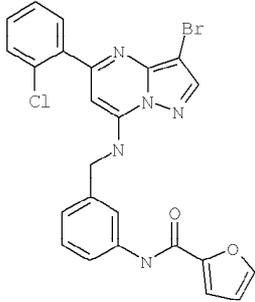
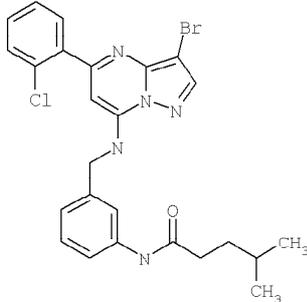
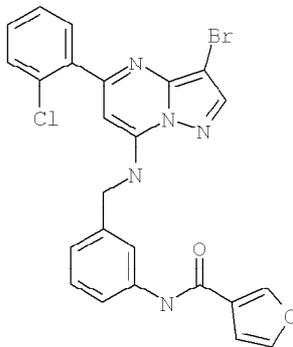
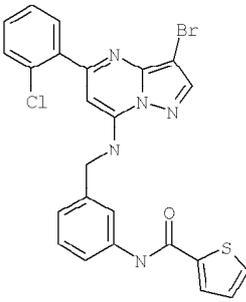
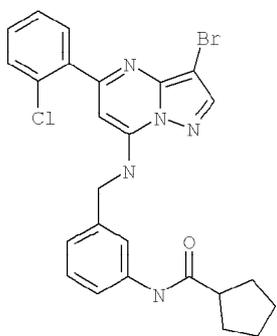
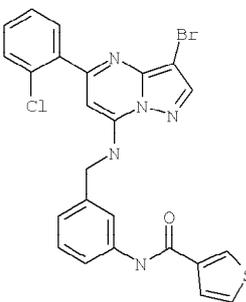
1. 4755

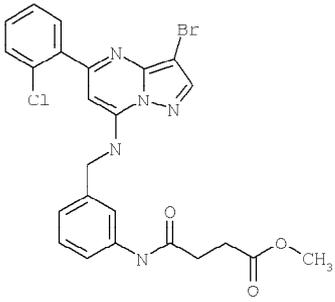
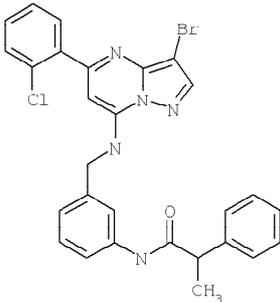
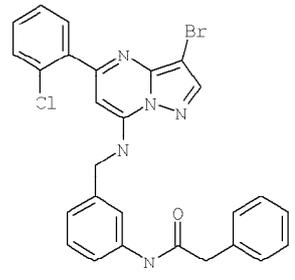
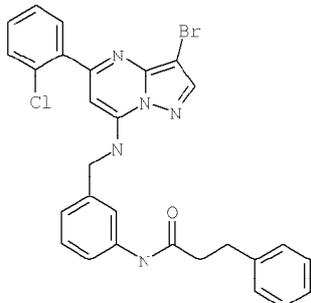
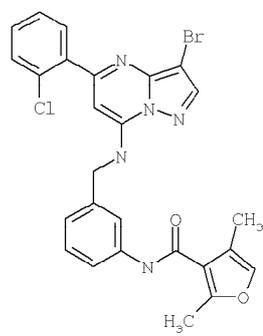
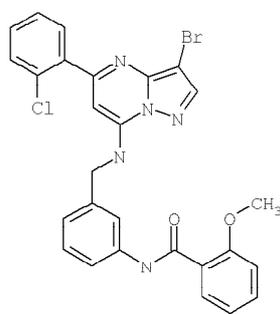
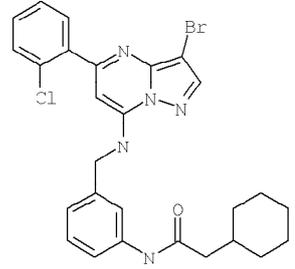
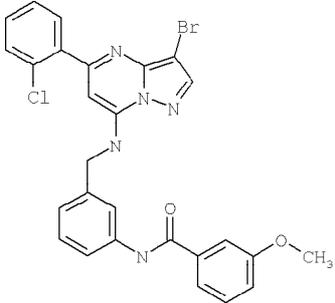
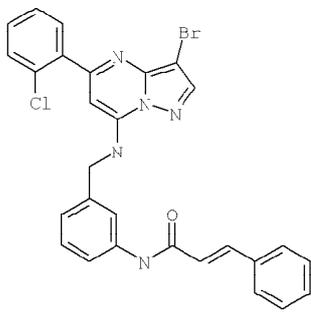
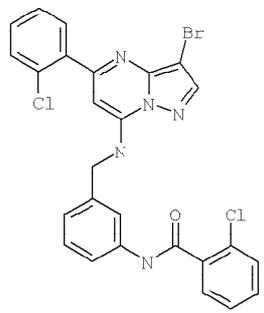
2. 616.34

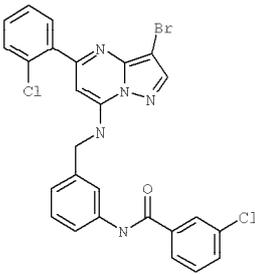
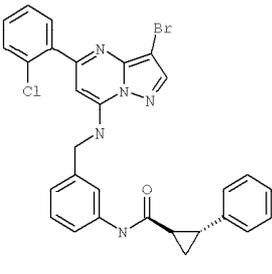
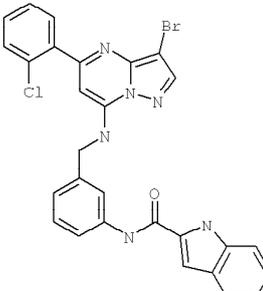
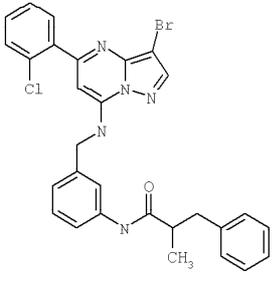
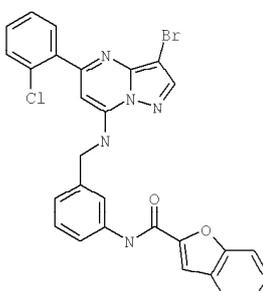
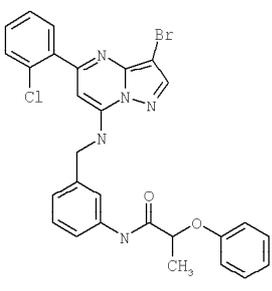
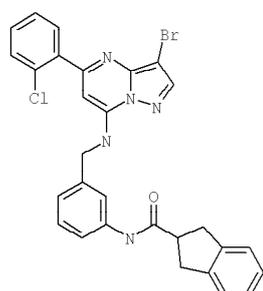
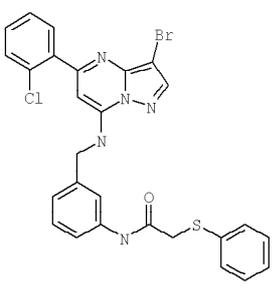
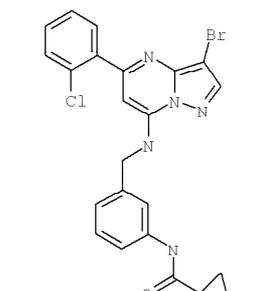
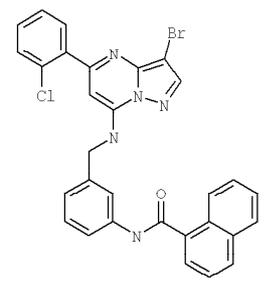
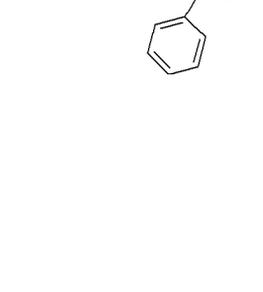


1. 4760

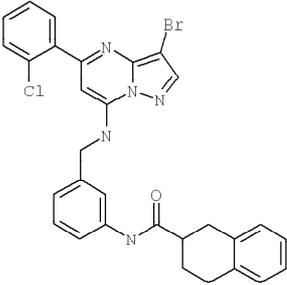
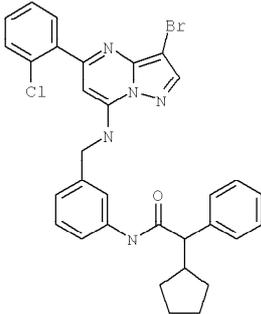
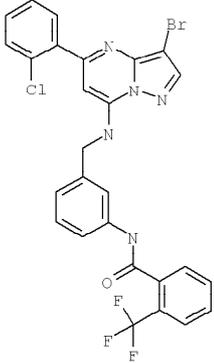
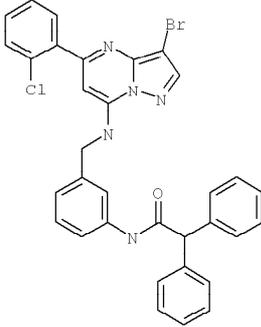
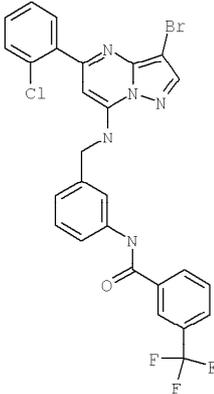
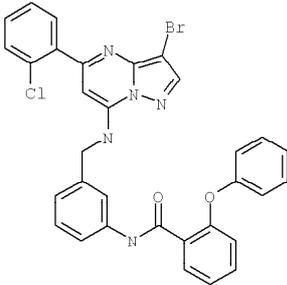
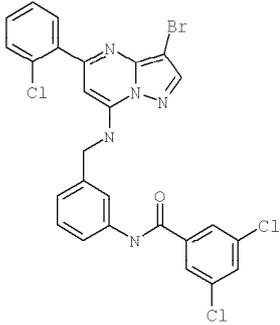
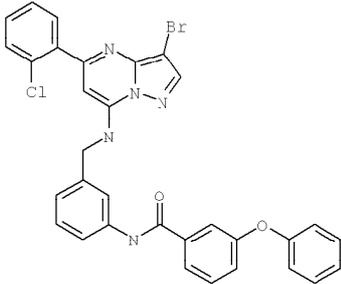
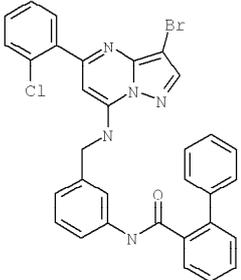
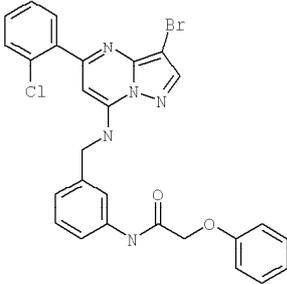
2. 626.34

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4801 2. 498.27		1. 4806 2. 528.29
10				
15		1. 4802 2. 512.28		1. 4807 2. 528.29
20				
25		1. 4803 2. 524.29		1. 4808 2. 528.29
30				
35		1. 4804 2. 524.29		1. 4809 2. 540.3
40				
45		1. 4805 2. 526.29		1. 4810 2. 540.3
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4811 2. 544.3		1. 4816 2. 562.31
10				
15		1. 4812 2. 548.3		1. 4817 2. 562.31
20				
25		1. 4813 2. 553.3		1. 4818 2. 564.31
30				
35		1. 4814 2. 554.3		1. 4819 2. 564.31
40				
45		1. 4815 2. 560.31		1. 4820 2. 568.31
50				

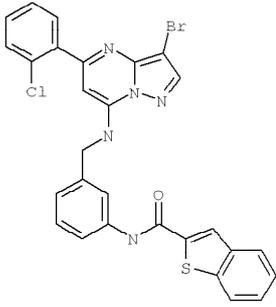
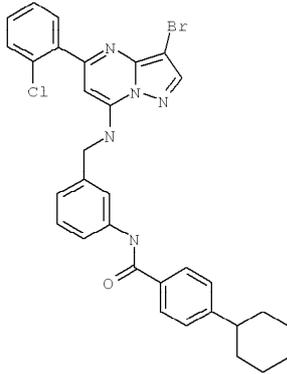
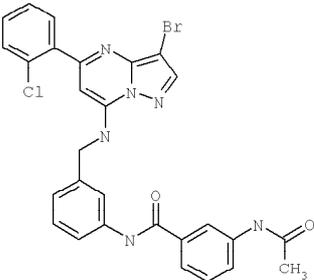
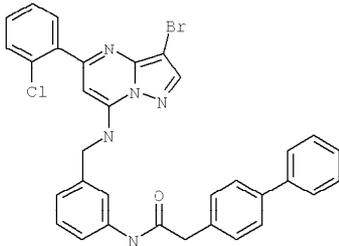
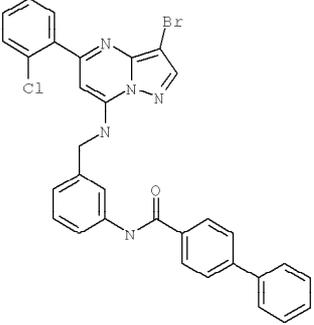
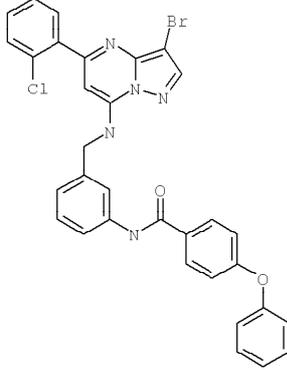
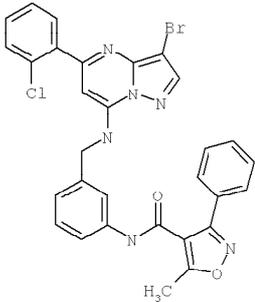
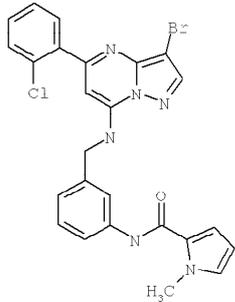
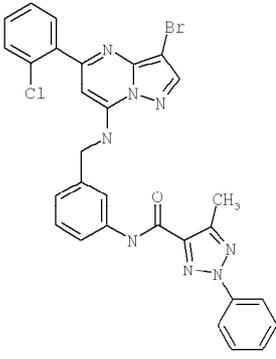
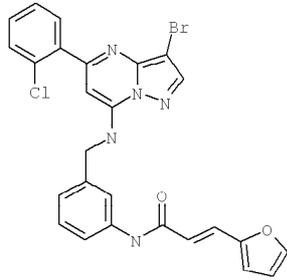
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4821 2. 568.31		1. 4826 2. 574.32
10		1. 4822 2. 573.32		1. 4828 2. 576.32
15		1. 4821 2. 574.32		1. 4829 2. 578.32
20		1. 4824 2. 574.32		1. 4829 2. 580.32
25		1. 4825 2. 574.32		1. 4830 2. 584.32
30				

50

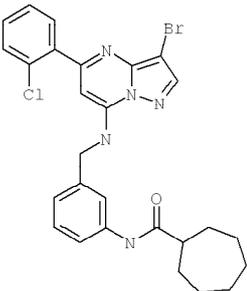
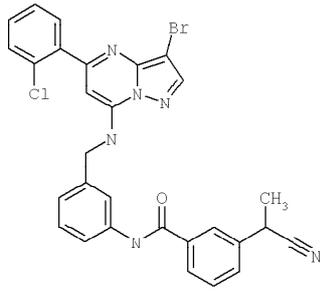
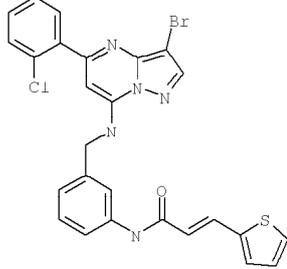
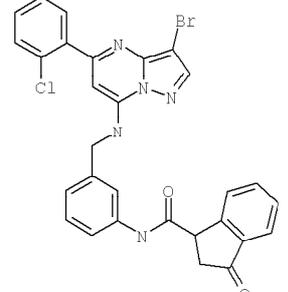
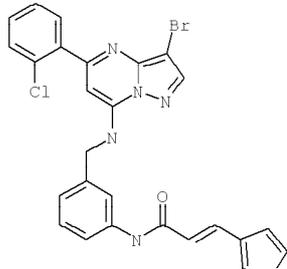
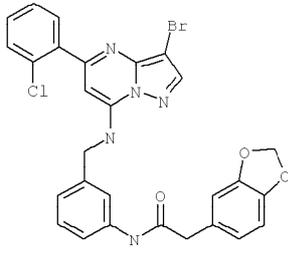
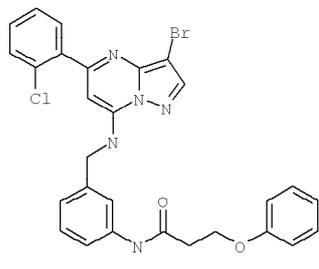
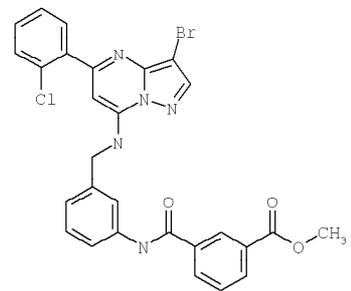
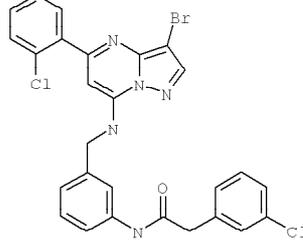
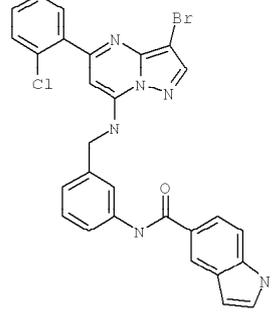
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4831 2. 588.32		1. 4836 2. 616.34
10				
15		1. 4832 2. 602.33		1. 4837 2. 624.34
20				
25		1. 4833 2. 602.33		1. 4838 2. 626.34
30				
35		1. 4834 2. 602.33		1. 4839 2. 626.34
40				
45		1. 4835 2. 610.34		1. 4840 2. 564.31
50				

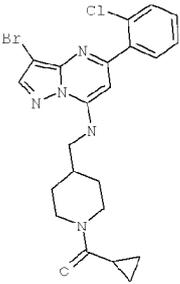
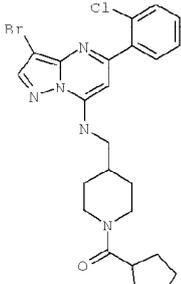
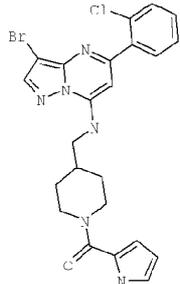
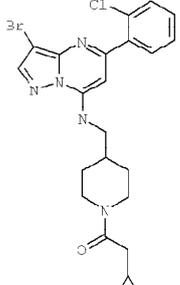
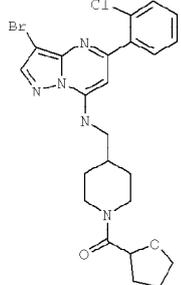
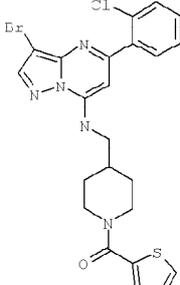
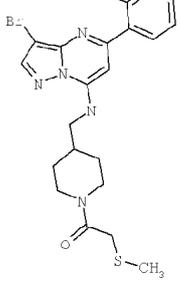
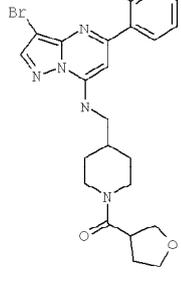
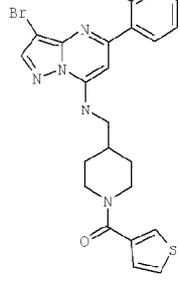
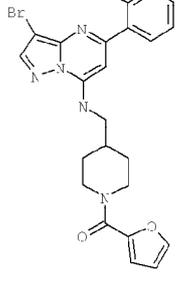
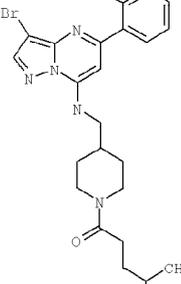
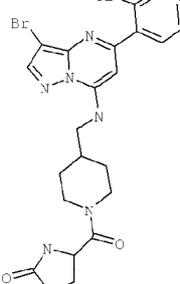
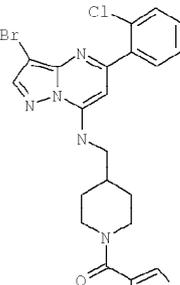
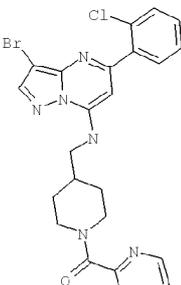
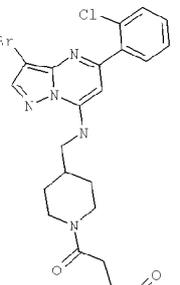
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4841 2. 535.29		1. 4846 2. 568.31
10				
15		1. 4842 2. 541.3		1. 4847 2. 578.32
20				
25		1. 4843 2. 559.31		1. 4848 2. 580.32
30				
35		1. 4844 2. 559.31		1. 4849 2. 580.32
40				
45		1. 4845 2. 564.31		1. 4850 2. 584.32

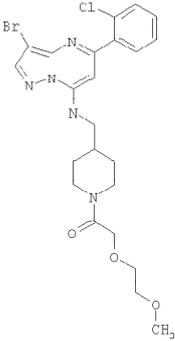
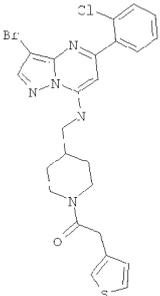
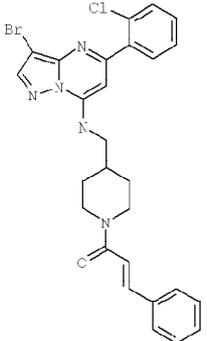
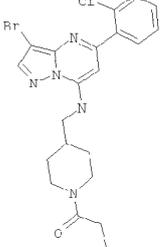
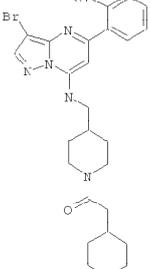
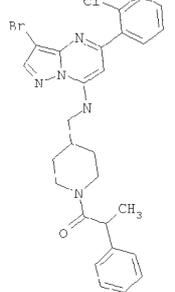
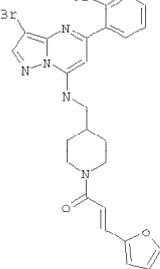
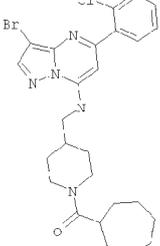
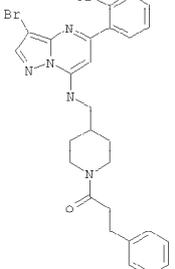
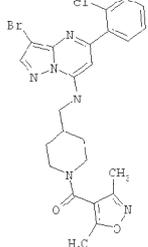
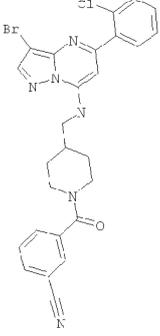
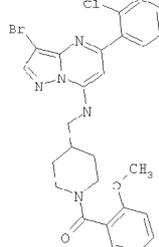
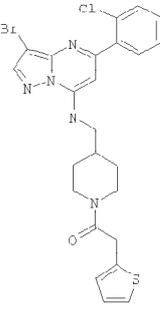
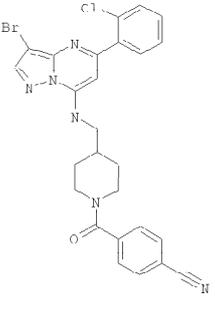
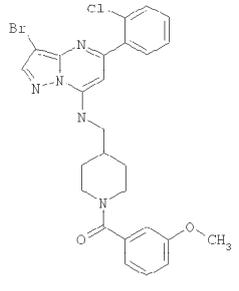
50

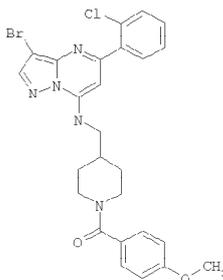
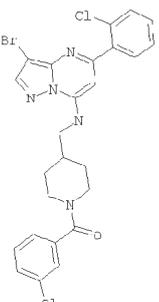
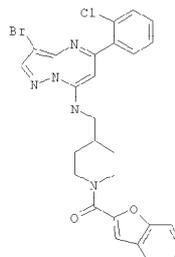
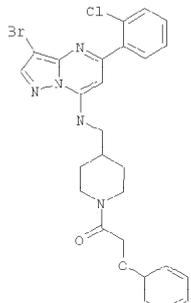
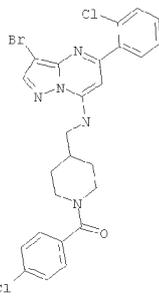
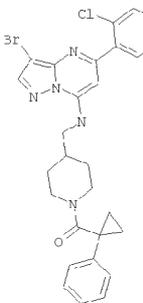
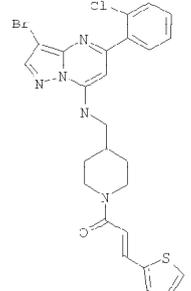
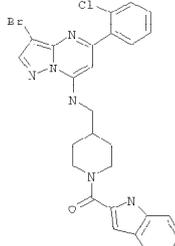
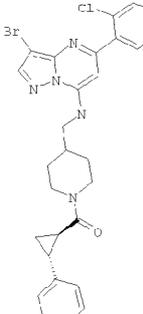
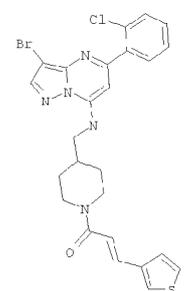
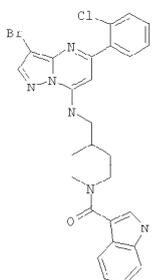
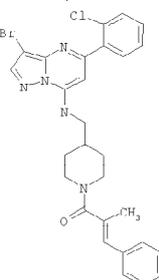
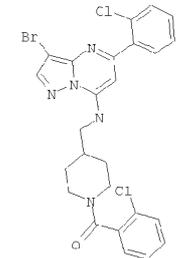
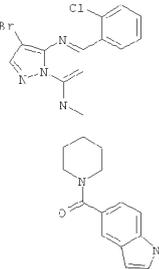
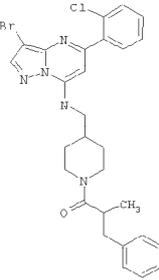
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4851 2. 590.32		1. 4856 2. 616.34
10				
15		1. 4852 2. 591.33		1. 4857 2. 624.34
20				
25		1. 4853 2. 610.34		1. 4858 2. 626.34
30				
35		1. 4854 2. 615.34		1. 4859 2. 537.3
40				
45		1. 4855 2. 615.34		1. 4860 2. 550.3
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4861 2. 554.3		1. 4866 2. 587.32
10		1. 4862 2. 566.31		1. 4867 2. 588.32
15		1. 4863 2. 566.31		1. 4868 2. 592.33
20		1. 4864 2. 578.32		1. 4869 2. 592.33
25		1. 4865 2. 582.32		1. 4870 2. 573.32
30		1. 4865 2. 582.32		1. 4870 2. 573.32
35		1. 4865 2. 582.32		1. 4870 2. 573.32
40		1. 4865 2. 582.32		1. 4870 2. 573.32
45		1. 4865 2. 582.32		1. 4870 2. 573.32
50				

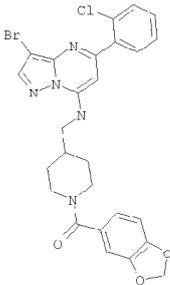
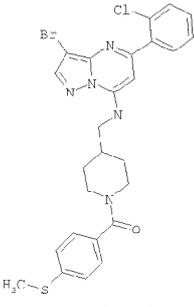
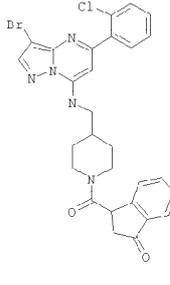
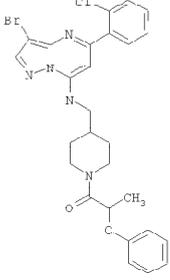
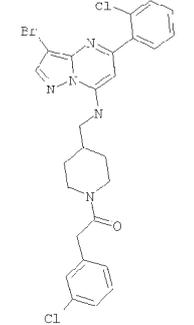
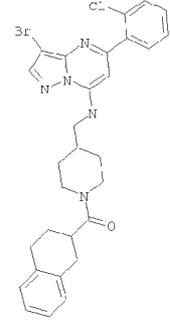
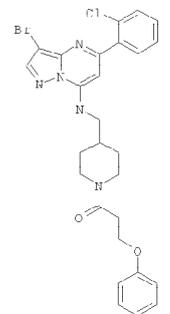
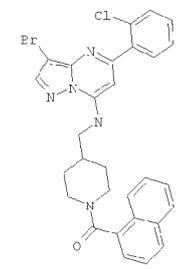
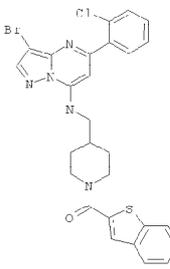
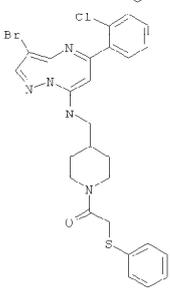
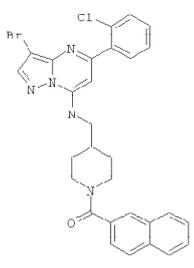
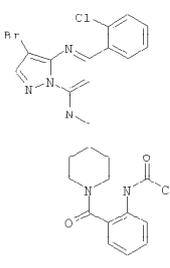
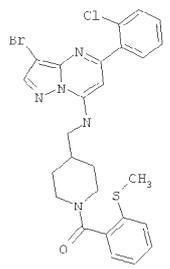
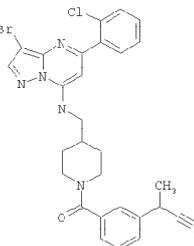
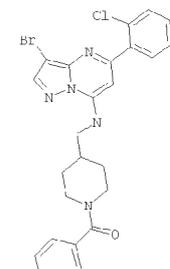
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 486 1 2. 554.3		1. 4866 2. 587.32
10				
15		1. 4862 2. 566.31		1. 4867 2. 588.32
20				
25		1. 4863 2. 566.31		1. 4868 2. 592.33
30		1. 4864 2. 578.32		1. 4869 2. 592.33
35				
40		1. 4865 2. 582.32		1. 4870 2. 573.32
45				
50				

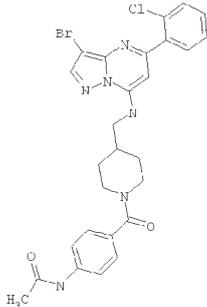
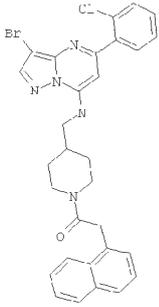
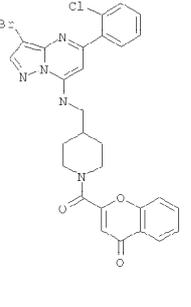
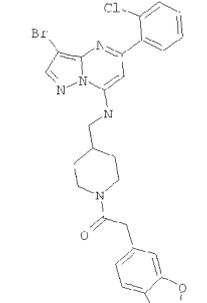
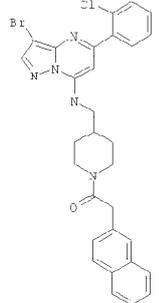
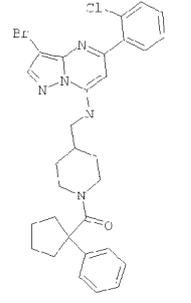
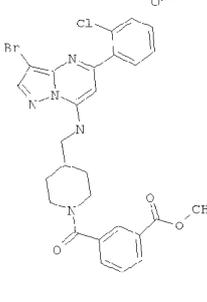
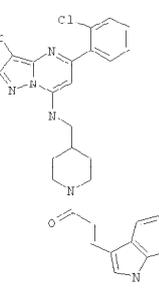
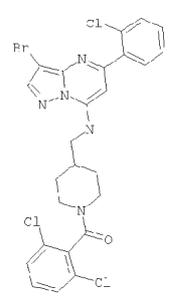
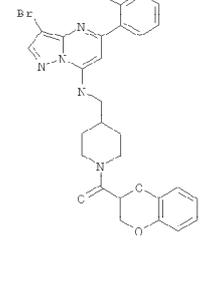
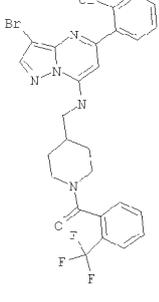
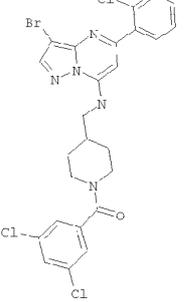
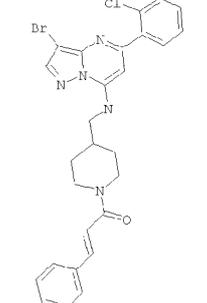
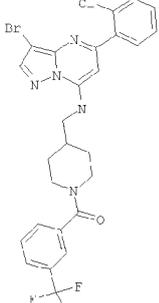
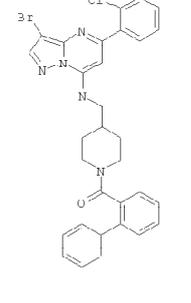
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4901 2. 490.27		1. 4906 2. 518.28		1. 4911 2. 529.29
10						
15		1. 4902 2. 504.28		1. 4907 2. 520.29		1. 4912 2. 532.29
20						
25		1. 4903 2. 510.28		1. 4908 2. 520.29		1. 4913 2. 532.29
30		1. 4904 2. 516.28		1. 4909 2. 520.29		1. 4914 2. 533.29
35						
40		1. 4905 2. 516.28		1. 4910 2. 527.29		1. 4915 2. 536.29
45						
50						

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4916 2. 538.3		1. 4921 2. 546.3		1. 4926 2. 552.3
10						
15		1. 4917 2. 540.3		1. 4922 2. 546.3		1. 4927 2. 554.3
20						
25		1. 4918 2. 542.3		1. 4923 2. 546.3		1. 4928 2. 554.3
30						
35		1. 4919 2. 545.3		1. 4924 2. 551.3		1. 4929 2. 556.31
40						
45		1. 4920 2. 546.3		1. 4925 2. 551.31		1. 4930 2. 556.31
50						

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4931 2. 556.31		1. 4936 2. 560.31		1. 4941 2. 566.31
10						
15		1. 4932 2. 556.31		1. 4937 2. 560.31		1. 4942 2. 566.31
20						
25		1. 4933 2. 558.31		1. 4938 2. 565.31		1. 4943 2. 566.31
30						
35		1. 4934 3. 558.31		1. 4309 2. 565.3		1. 4944 2. 566.31
40						
45		1. 4935 2. 560.31		1. 4940 2. 565.31		1. 4945 2. 568.31

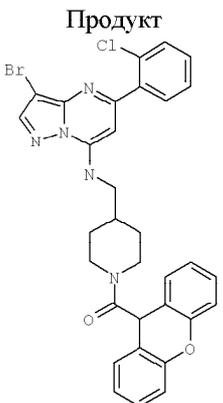
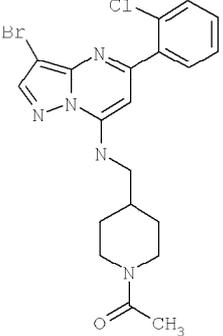
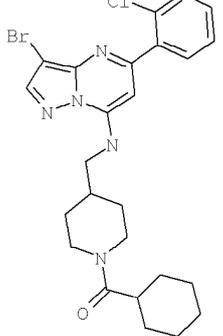
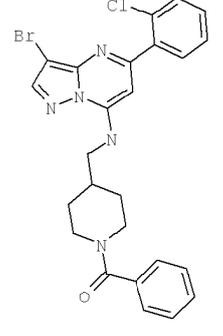
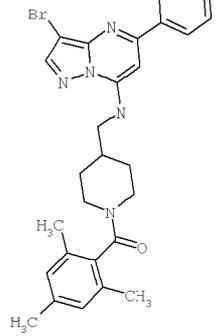
50

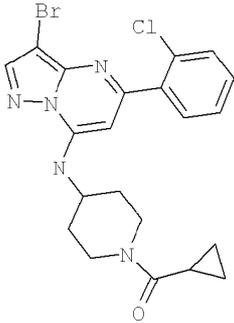
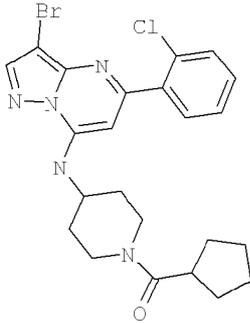
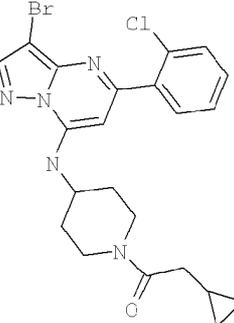
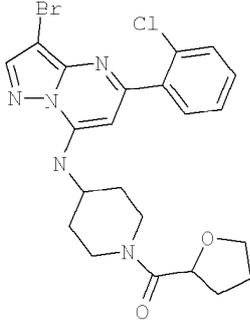
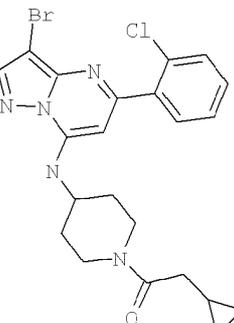
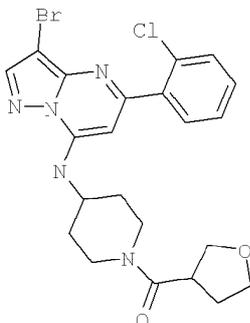
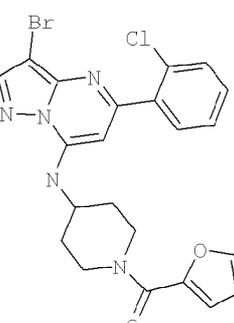
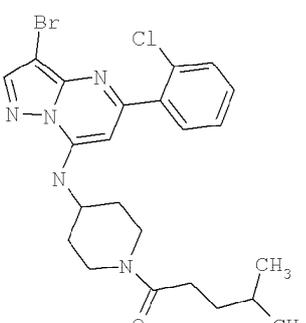
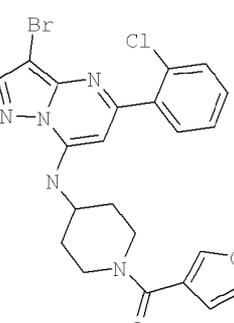
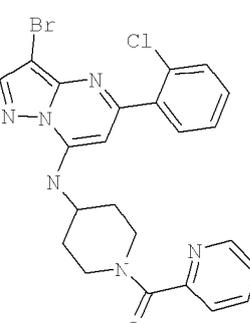
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4946 2. 570.31		1. 4951 2. 571.31		1. 4956 2. 580.32
10						
15		1. 4947 2. 570.31		1. 4952 2. 574.32		1. 4957 2. 580.32
20						
25		1. 4948 2. 570.31		1. 4953 2. 576.32		1. 4958 2. 582.32
30		1. 4949 2. 572.31		1. 4954 2. 576.32		1. 4959 2. 583.32
35						
40		1. 4950 2. 572.31		1. 4955 2. 579.32		1. 4960 2. 583.32
45						
50						

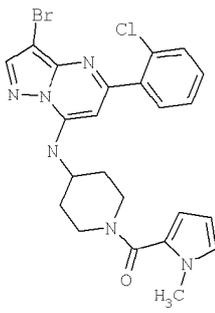
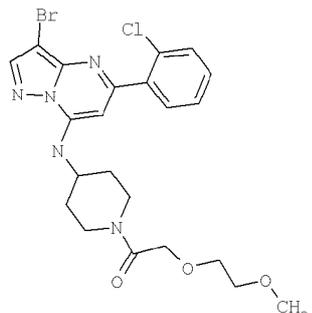
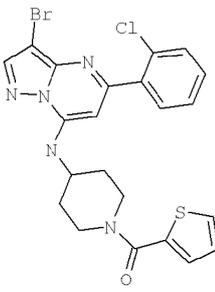
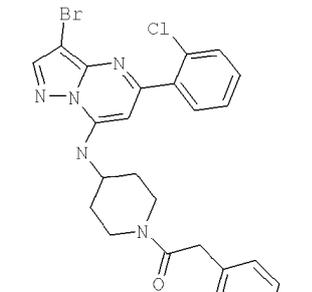
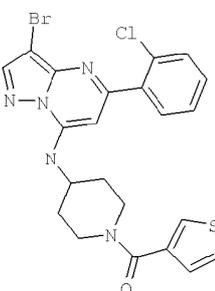
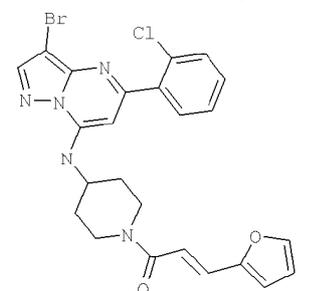
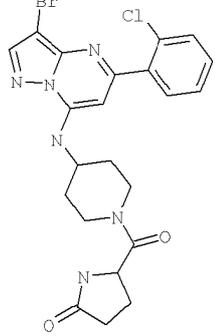
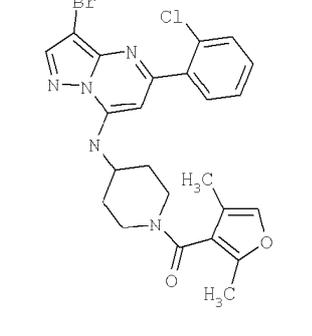
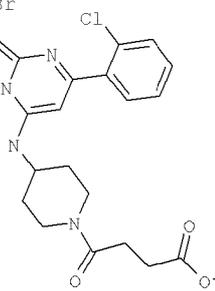
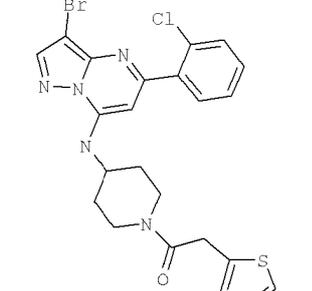
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4961 2. 583.32		1. 4966 2. 590.32		1. 4971 2. 594.33
10		1. 4962 2. 584.32		1. 4967 2. 590.32		1. 4972 2. 594.33
15		1. 4963 2. 584.32		1. 4968 2. 591.3		1. 4973 2. 594.33
20		1. 4964 2. 584.32		1. 4969 2. 594.33		1. 4974 2. 594.33
25		1. 4965 2. 586.32		1. 4970 2. 594.33		1. 4975 2. 602.33
30						
35						
40						
45						
50						

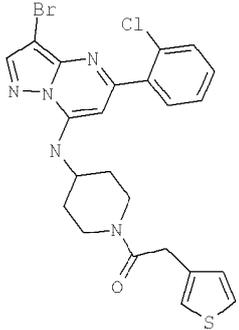
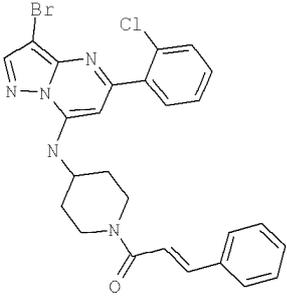
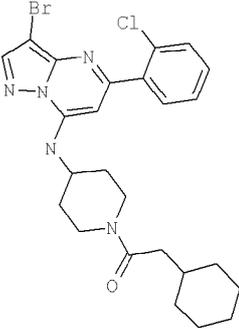
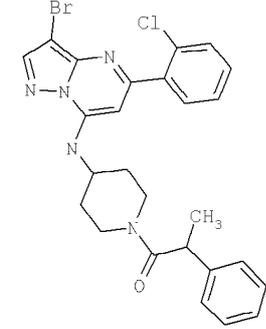
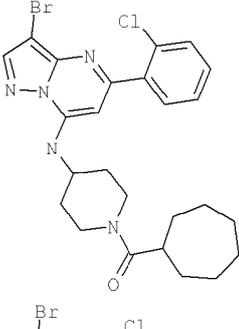
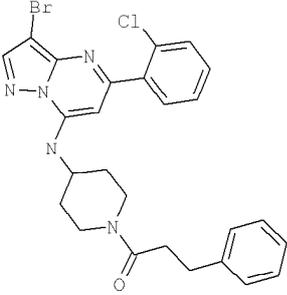
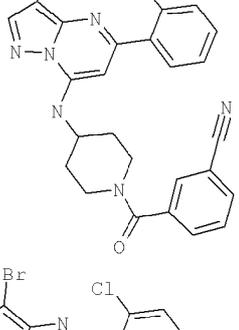
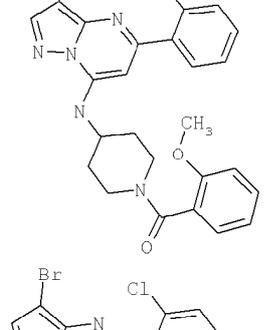
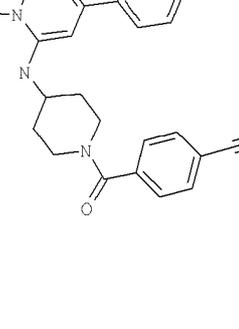
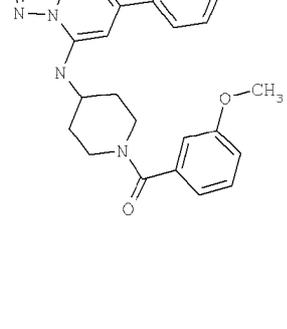
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 4976 2. 602.33		1. 4981 2. 608.33		1. 4986 2. 616.34
10						
15		1. 4977 2. 607.33		1. 4982 2. 608.33		1. 4987 2. 618.34
20						
25		1. 4978 2. 607.33		1. 4983 2. 608.33		1. 4988 2. 618.34
30						
35		1. 4979 2. 605.33		1. 4984 2. 609.33		1. 4989 2. 618.34
40						
45		1. 4980 2. 608.33		1. 4985 2. 616.34		1. 4990 2. 618.34

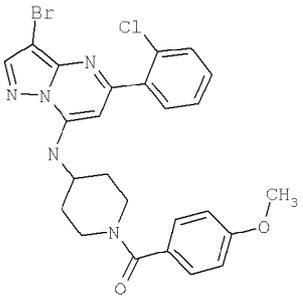
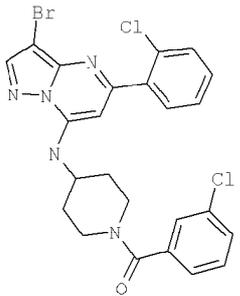
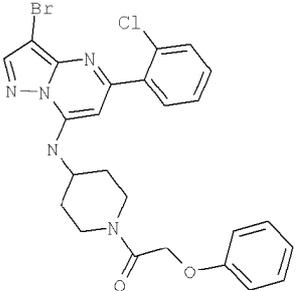
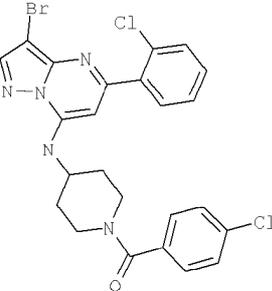
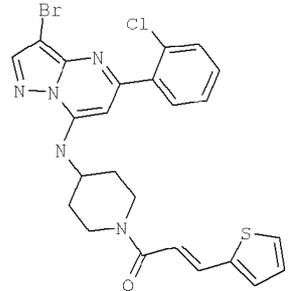
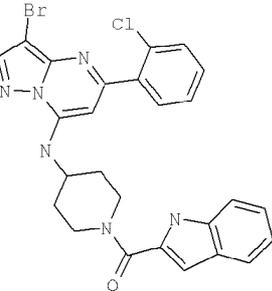
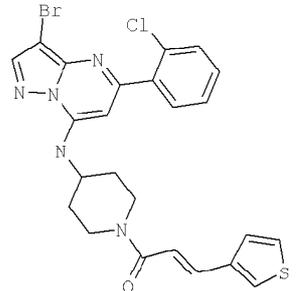
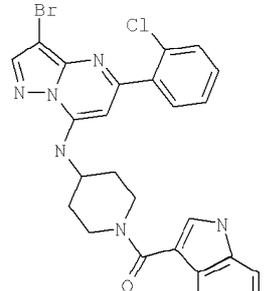
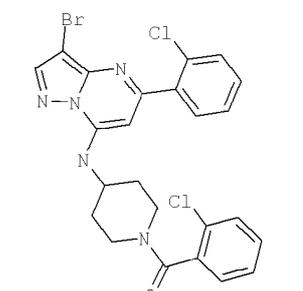
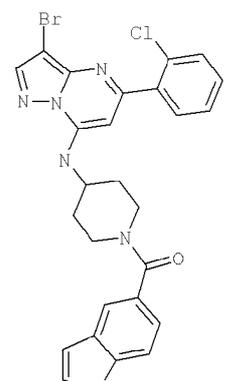
50

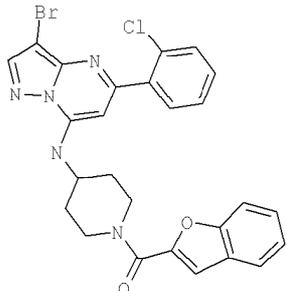
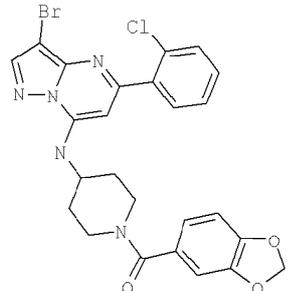
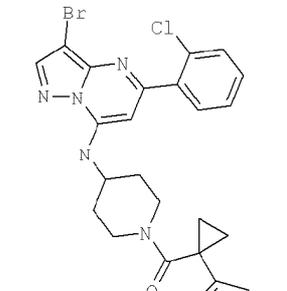
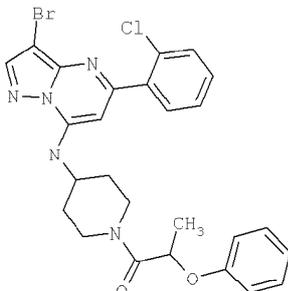
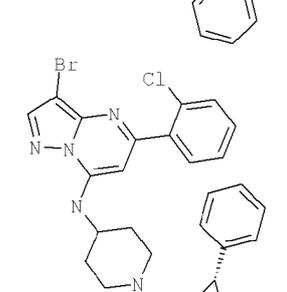
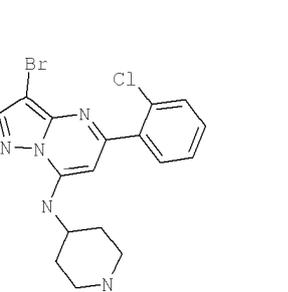
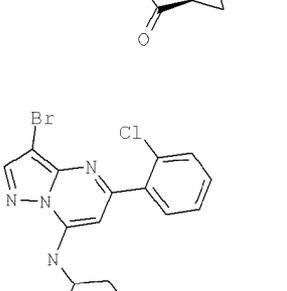
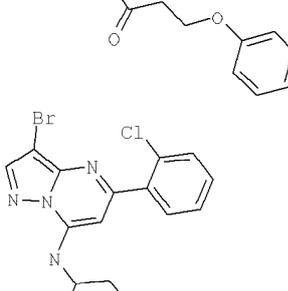
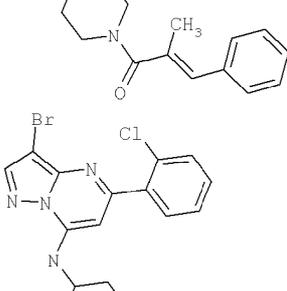
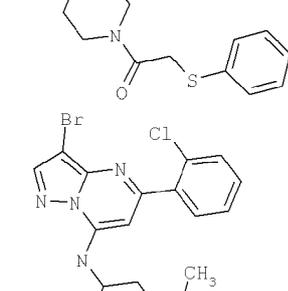
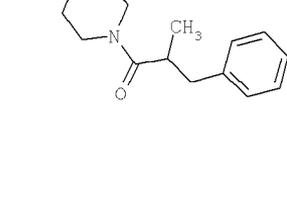
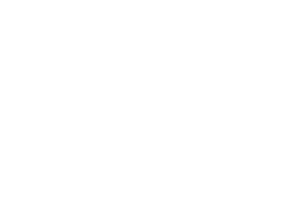
	Продукт	
		1. Пример
		2. m/z
5		1. 4991 2. 630.35
10		
15		1. 4992 2. 464.26
20		
25		1. 4993 2. 532.29
30		
35		1. 4994 2. 526.29
40		
45		1. 4995 2. 568.31
50		

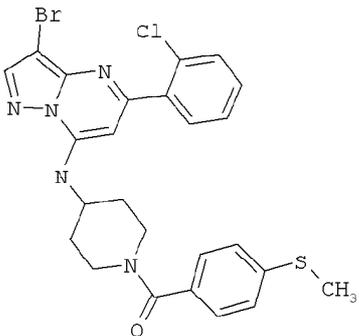
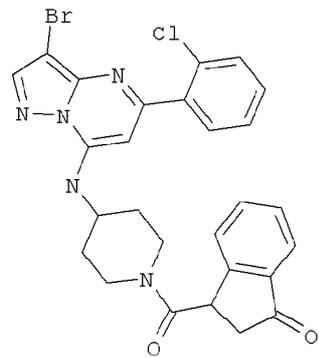
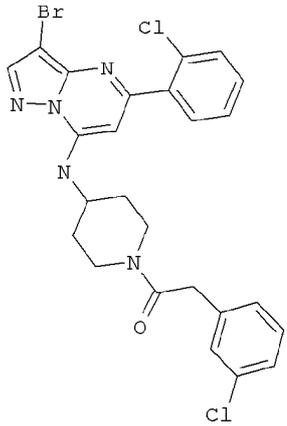
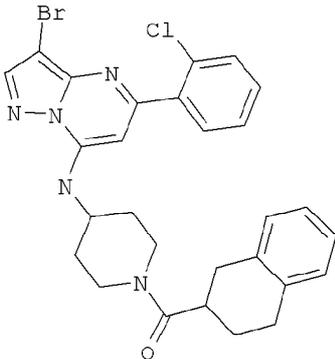
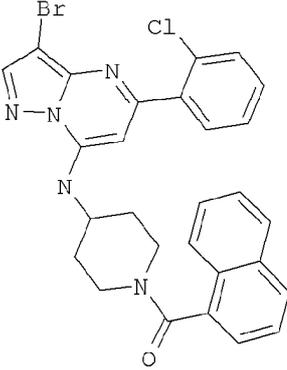
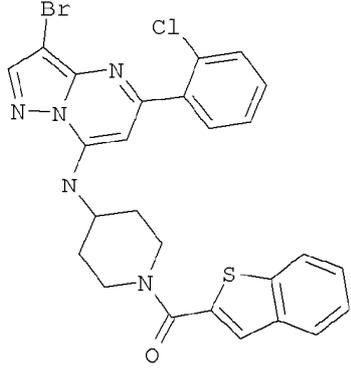
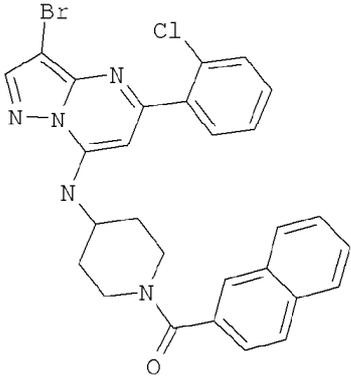
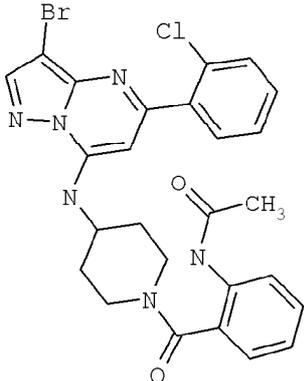
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5001 2. 476.26		1. 5006 2. 504.28
10				
15		1. 5002 2. 490.27		1. 5007 2. 506.28
20				
25		1. 5003 2. 496.27		1. 5008 2. 506.28
30				
35		1. 5004 2. 502.28		1. 5009 2. 506.28
40				
45		1. 5005 2. 502.28		1. 5010 2. 513.28
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5011 2. 515.28		1. 5016 2. 524.29
10				
15		1. 5012 2. 518.28		1. 5017 2. 526.29
20				
25		1. 5013 2. 518.28		1. 5018 2. 528.29
30				
35		1. 5014 2. 519.29		1. 5019 2. 531.29
40				
45		1. 5015 2. 522.29		1. 5020 2. 532.29
50				

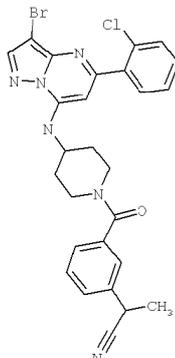
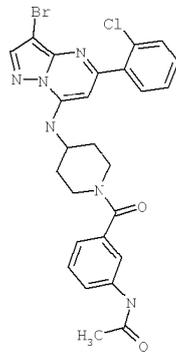
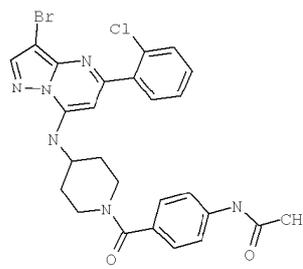
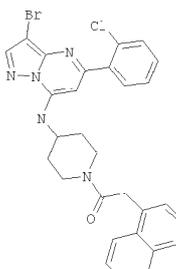
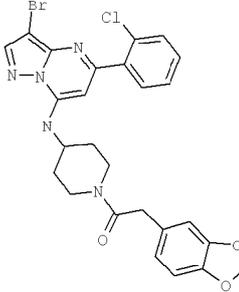
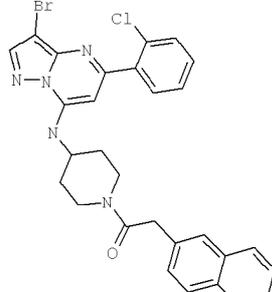
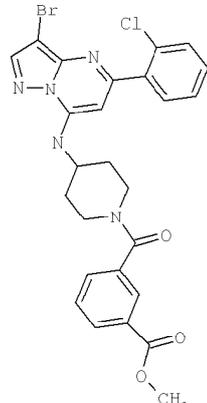
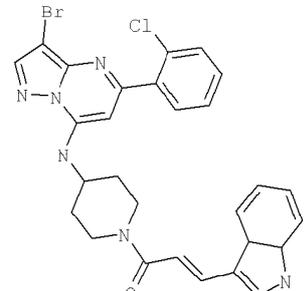
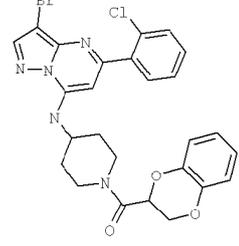
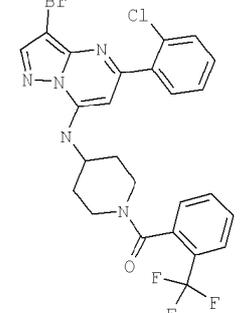
Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5 	1. 5021 2. 532.29		1. 5026 2. 538.3
10 	1. 5022 2. 532.29		1. 5027 2. 540.3
15 	1. 5023 2. 532.29		1. 5028 2. 540.3
20 	1. 5024 2. 537.3		1. 5029 2. 542.3
25 	1. 5025 2. 537.3		1. 5030 2. 542.3
30 			
35			
40			
45			
50			

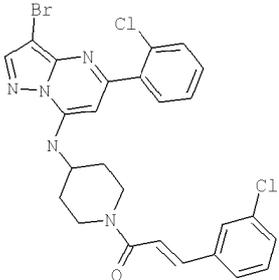
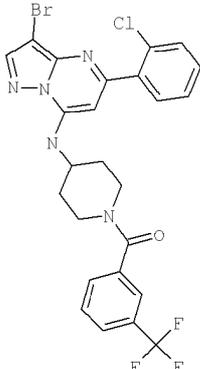
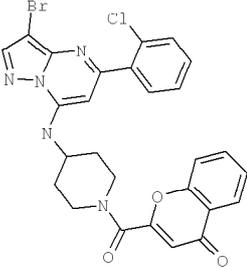
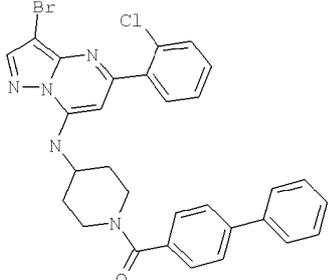
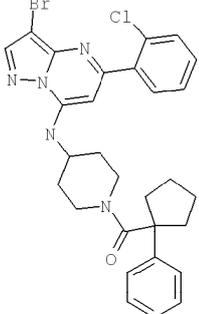
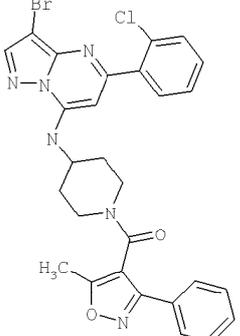
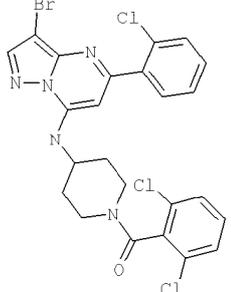
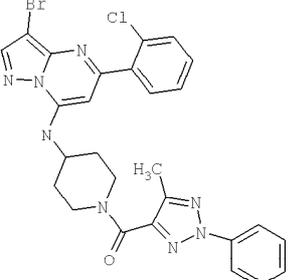
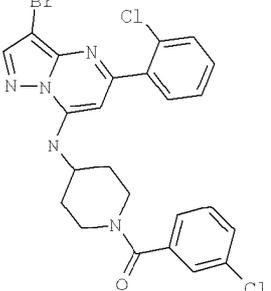
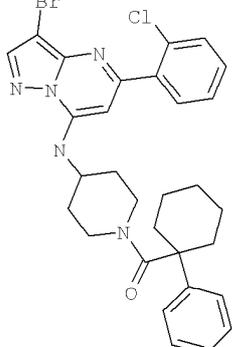
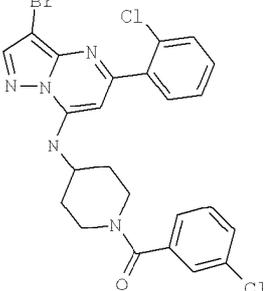
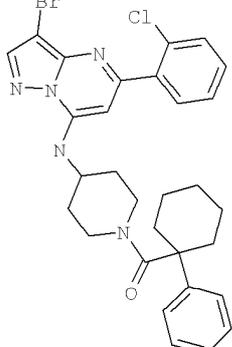
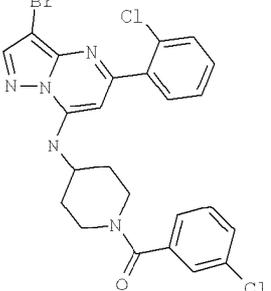
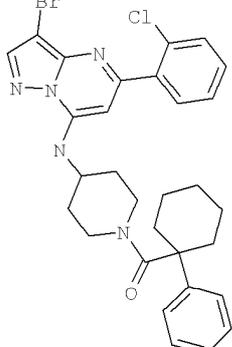
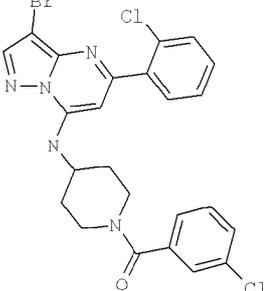
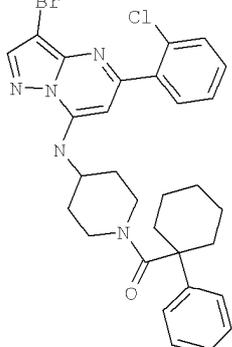
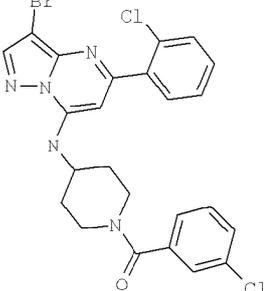
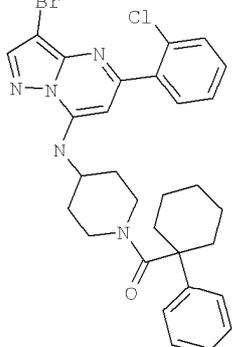
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5031 2. 542.3		1. 5036 2. 546.3
10				
15		1. 5032 2. 542.3		1. 5037 2. 546.3
20				
25		1. 5033 2. 544.3		1. 5038 2. 551.3
30				
35		1. 5034 2. 544.3		1. 5039 2. 551.3
40				
45		1. 5035 2. 546.3		1. 5040
50				

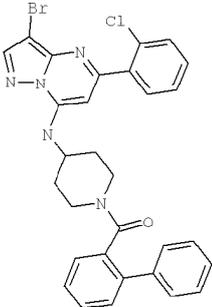
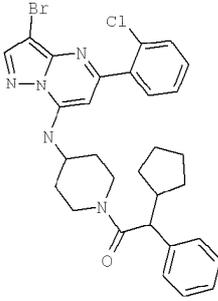
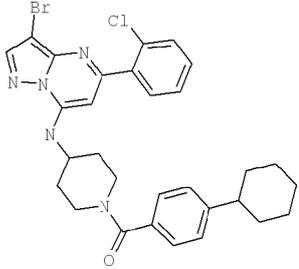
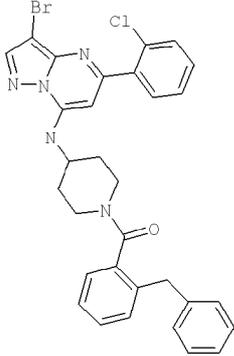
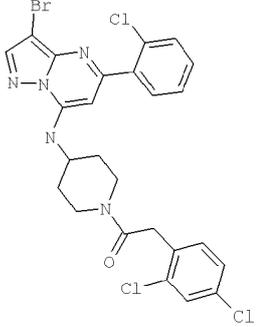
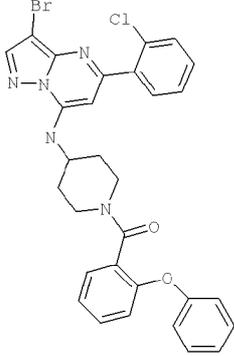
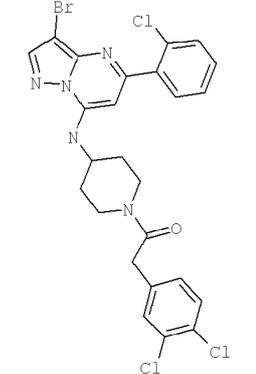
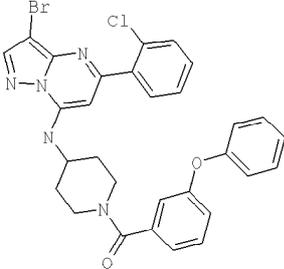
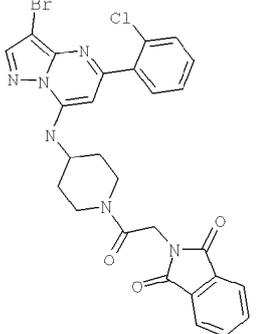
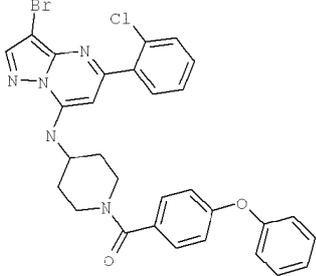
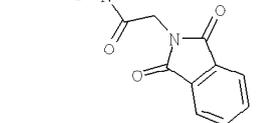
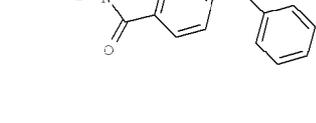
Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
<p>5</p> 	<p>1. 5041 2. 552.3</p>		<p>1. 5046 2. 556.31</p>
<p>10</p> 	<p>1. 5042 2. 552.3</p>		<p>1. 5047 2. 556.31</p>
<p>15</p> 	<p>1. 5043 2. 552.3</p>		<p>1. 5048 2. 556.31</p>
<p>20</p> 	<p>1. 5044 2. 552.3</p>		<p>1. 5049 2. 558.31</p>
<p>25</p> 	<p>1. 5045 2. 554.3</p>		<p>1. 5050 2. 558.31</p>
<p>30</p> 			
<p>35</p> 			
<p>40</p> 			
<p>45</p>			
<p>50</p>			

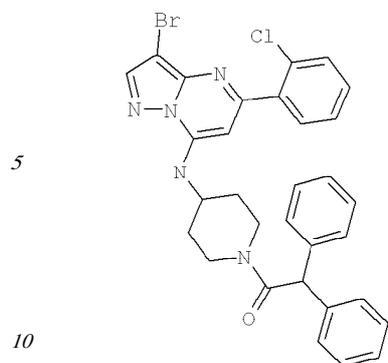
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5051 2. 558.31		1. 5056 2. 566.31
10				
15		1. 5052 2. 560.31		1. 5057 2. 566.31
20				
25		1. 5053 2. 562.31		1. 5058 2. 568.31
30				
35		1. 5054 2. 562.31		1. 5059 2. 569.31
40				
45				

50

5		<p>1. 5055</p> <p>2. 565.31</p>		<p>1. 5060</p> <p>2. 569.31</p>
	<b>Продукт</b>	<p>1. Пример</p> <p>2. m/z</p>	<b>Продукт</b>	<p>1. Пример</p> <p>2. m/z</p>
10		<p>1. 5061</p>		<p>1. 5066</p>
15		<p>2. 576.32</p>		<p>2. 576.32</p>
20		<p>1. 5062</p>		<p>1. 5067</p>
25		<p>2. 570.31</p>		<p>2. 576.32</p>
30		<p>1. 5063</p>		<p>1. 5068</p>
35		<p>2. 570.31</p>		<p>2. 577.32</p>
40		<p>1. 5064</p>		<p>1. 5069</p>
45		<p>2. 570.31</p>		<p>2. 580.32</p>
50				

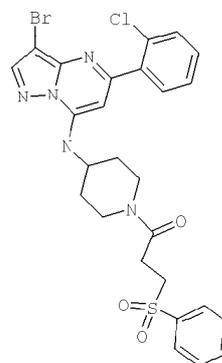
5		<p>1. 5065 2. 572.31</p>		<p>1. 5070 2. 580.32</p>
	<b>Продукт</b>	1. Пример 2. m/z	<b>Продукт</b>	1. Пример 2. m/z
15		<p>1. 5071 2. 580.32</p>		<p>1. 5076 2. 588.32</p>
20		<p>1. 5072 2. 580.32</p>		<p>1. 5077 2. 593.33</p>
25		<p>1. 5073 2. 580.32</p>		<p>1. 5078 2. 593.33</p>
30		<p>1. 5074 2. 580.32</p>		<p>1. 5079 2. 594.33</p>
35		<p>1. 5074 2. 580.32</p>		<p>1. 5079 2. 594.33</p>
40		<p>1. 5074 2. 580.32</p>		<p>1. 5079 2. 594.33</p>
45		<p>1. 5074 2. 580.32</p>		<p>1. 5079 2. 594.33</p>
50		<p>1. 5074 2. 580.32</p>		<p>1. 5079 2. 594.33</p>

5		<p>1. 5075 2. 588.32</p>		<p>1. 5080 2. 594.33</p>
10	<p>Продукт</p>	<p>1. Пример 2. m/z</p>	<p>Продукт</p>	<p>1. Пример 2. m/z</p>
15		<p>1. 5081 2. 594.33</p>		<p>1. 5086 2. 602.33</p>
20		<p>1. 5082 2. 594.33</p>		<p>1. 5087 2. 604.33</p>
25		<p>1. 5083 2. 594.33</p>		<p>1. 5088 2. 604.33</p>
30		<p>1. 5084 2. 595.33</p>		<p>1. 5089 2. 604.33</p>
35		<p>1. 5085 2. 596.33</p>		<p>1. 5090 2. 605.33</p>
40		<p>1. 5086 2. 597.33</p>		<p>1. 5091 2. 606.33</p>
45		<p>1. 5087 2. 598.33</p>		<p>1. 5092 2. 607.33</p>
50		<p>1. 5088 2. 599.33</p>		<p>1. 5093 2. 608.33</p>

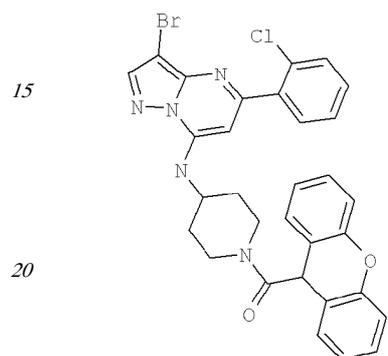


Продукт

1. 5085  
2.  
602.33

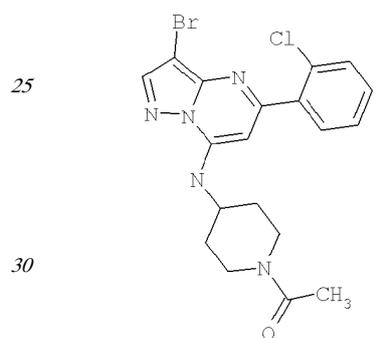


1.  
5090  
2.  
604.33

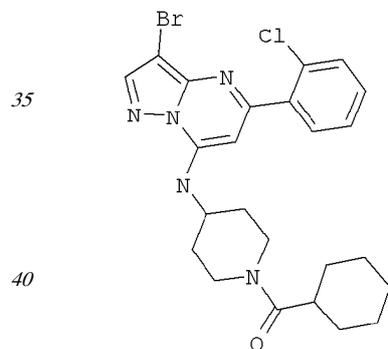


1. Пример  
2. m/z

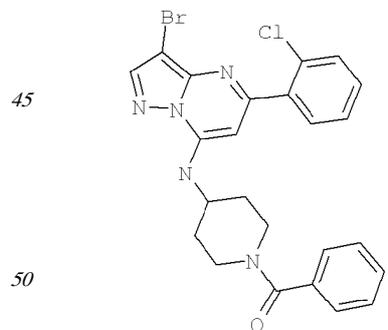
1. 5091  
2.  
616.34



1. 5092  
2.  
450.25

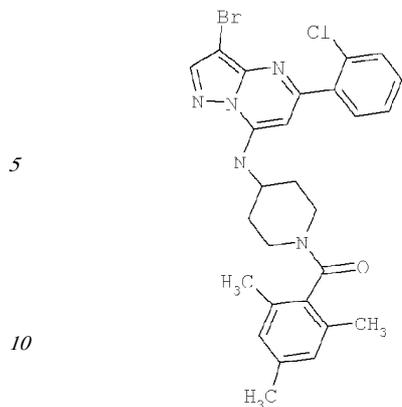


1. 5093  
2.  
518.28



1. 5094  
2.  
512.28



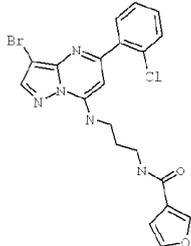
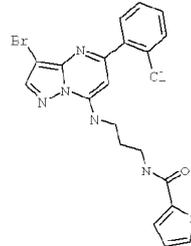
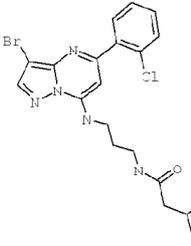
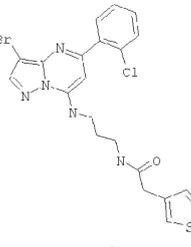
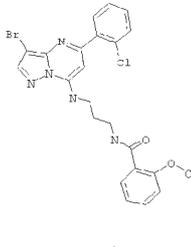
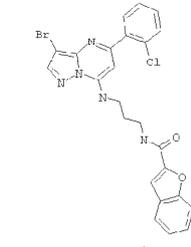
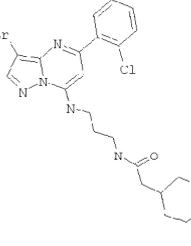
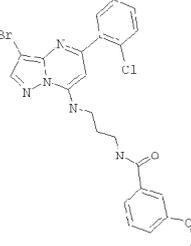
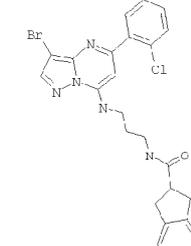
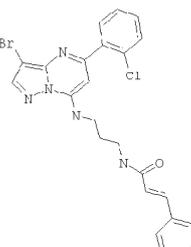
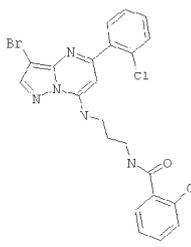
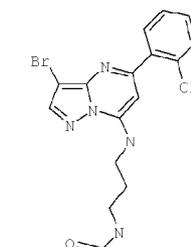


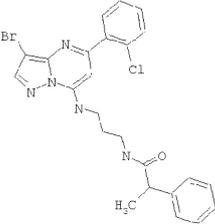
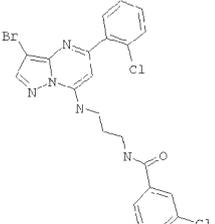
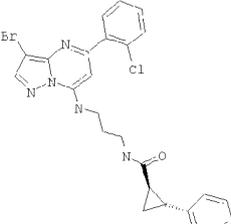
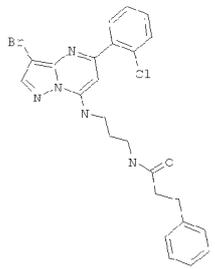
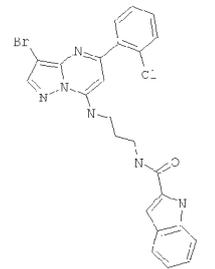
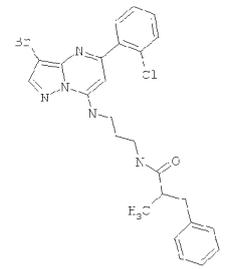
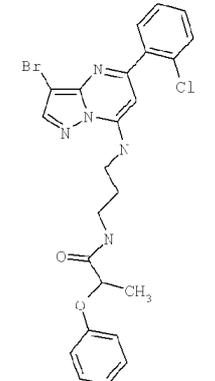
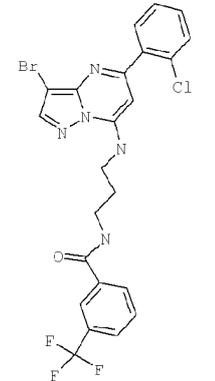
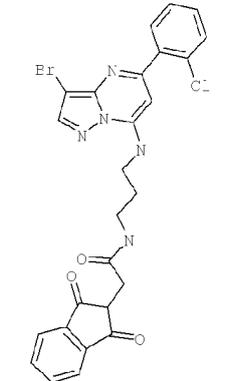
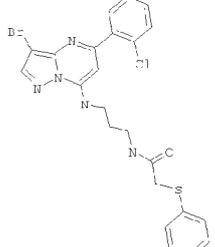
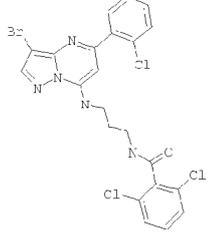
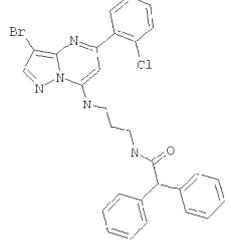
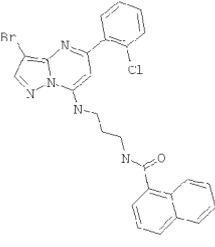
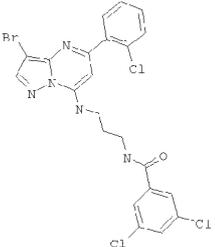
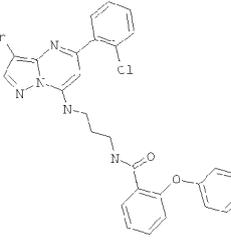
1. 5095  
2. 554.3

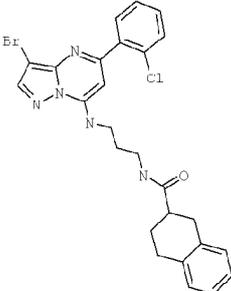
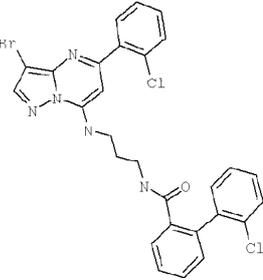
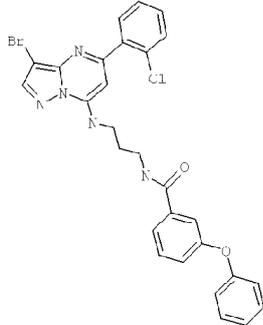
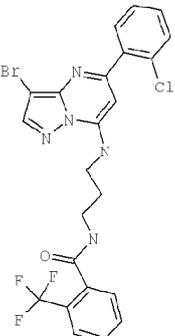
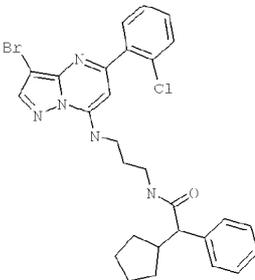
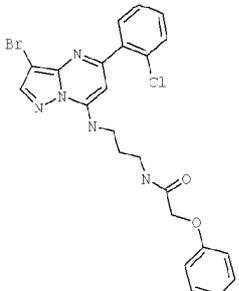
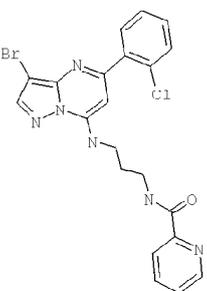
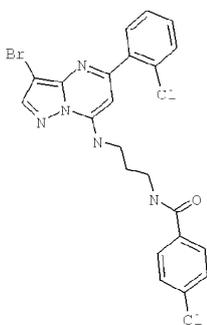
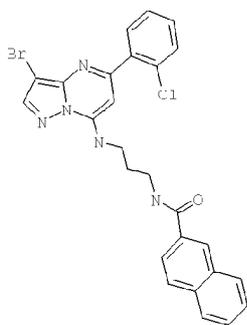
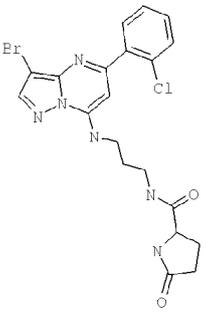
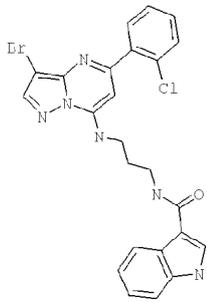
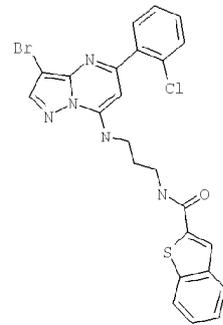
ТАБЛИЦА 51

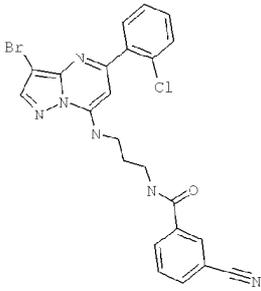
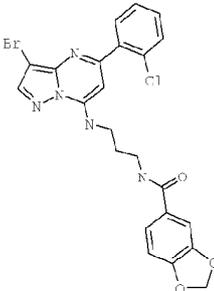
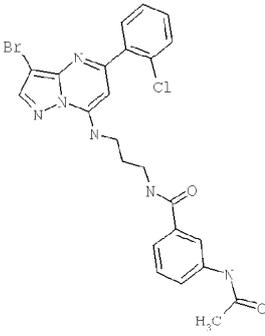
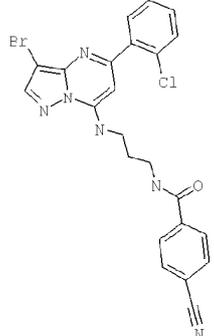
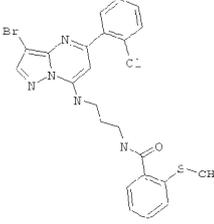
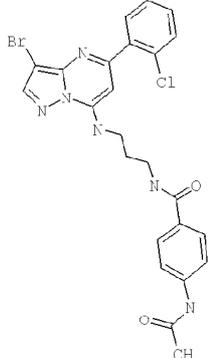
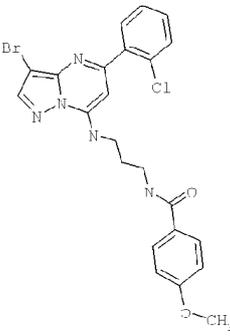
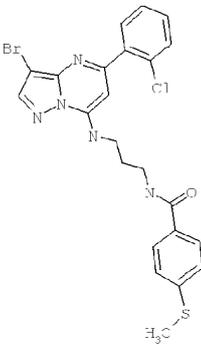
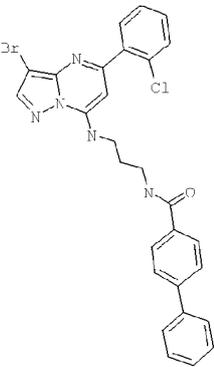
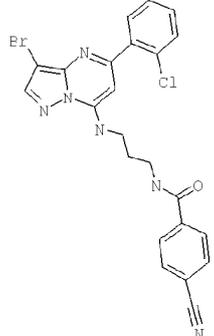
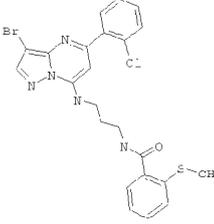
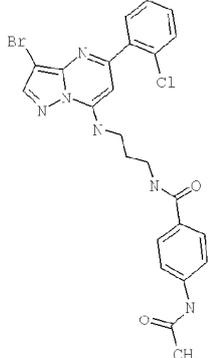
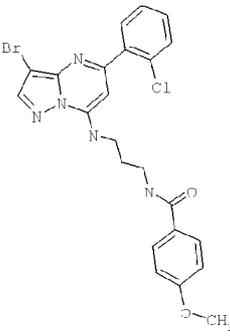
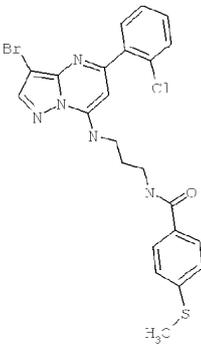
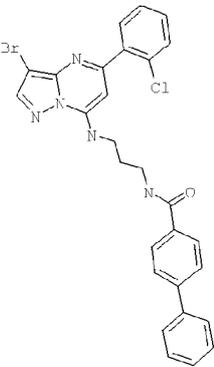
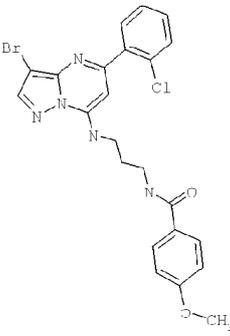
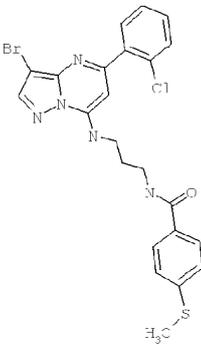
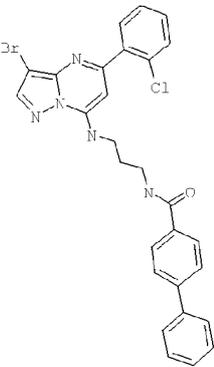
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
15		1. 5101 2. 448.8		1. 5106 2. 476.8		1. 5111 2. 490.8
20						
25		1. 5102 2. 462.8		1. 5107 2. 478.8		1. 5112 2. 494.8
30						
35		1. 5103 2. 468.8		1. 5108 2. 478.8		1. 5113 2. 498.8
40		1. 5104 2. 474.7		1. 5109 2. 478.8		1. 5114 2. 503.8
45						

50

5	 <p>Продукт</p>	<p>1. 5105 2. 474.7</p> <p>1. Пример 2. m/z</p>	 <p>Продукт</p>	<p>1. 5110 2. 490.8</p> <p>1. Пример 2. m/z</p>	 <p>Продукт</p>	<p>1. 5115 2. 504.8</p> <p>1. Пример 2. m/z</p>
10		<p>1. 5116 2. 504.8</p>		<p>1. 5121 2. 514.8</p>		<p>1. 5126 2. 524.8</p>
15		<p>1. 5117 2. 504.9</p>		<p>1. 5122 2. 514.8</p>		<p>1. 5127 2. 524.9</p>
20		<p>1. 5118 2. 510.8</p>		<p>1. 5123 2. 519.2</p>		<p>1. 5128 2. 524.9</p>
25						
30						
35						
40						
45						
50						

5		1. 5119 2. 512.8		1. 5124 2. 519.2		1. 5129 2. 524.9
10		1. 5120 2. 512.8		1. 5125 2. 523.8		1. 5130 2. 526.9
15	<b>Продукт</b>	1. Пример 2. m/z	<b>Продукт</b>	1. Пример 2. m/z	<b>Продукт</b>	1. Пример 2. m/z
20		1. 5131 2. 528.8		1. 5136 2. 552.8		1. 5141 2. 567.8
25		1. 5132 2. 530.9		1. 5137 2. 553.7		1. 5142 2. 574.9
30		1. 5133 2. 534.8		1. 5138 2. 553.7		1. 5143 2. 576.9
40						
45						
50						

5		<p>1. 5134 2. 538.9</p>		<p>1. 5139 2. 560.9</p>		<p>1. 5144 2. 576.9</p>
10						
15		<p>1. 5135 2. 552.8</p>		<p>1. 5140 2. 566.9</p>		<p>1. 5145 2. 514.8</p>
20	<p>Продукт</p>	<p>1. Пример 2. m/z</p>	<p>Продукт</p>	<p>1. Пример 2. m/z</p>	<p>Продукт</p>	<p>1. Пример 2. m/z</p>
25		<p>1. 5146 2. 485.8</p>		<p>1. 5151 2. 519.2</p>		<p>1. 5156 2. 534.8</p>
30						
35		<p>1. 5147 2. 491.8</p>		<p>1. 5152 2. 523.8</p>		<p>1. 5157 2. 540.9</p>
40						
45						
50						

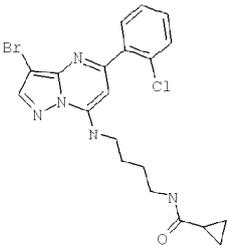
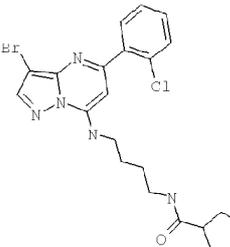
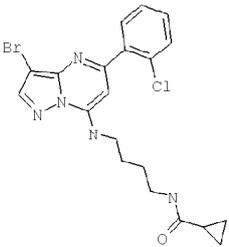
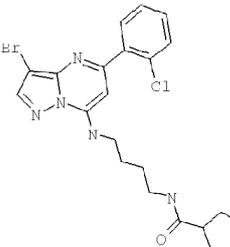
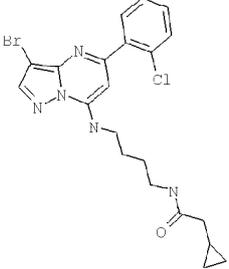
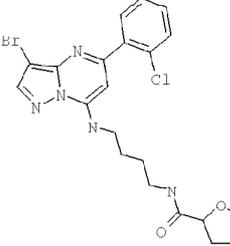
5		<p>1. 5148 2. 509.8</p>		<p>1. 5153 2. 528.8</p>		<p>1. 5158 2. 541.8</p>
10		<p>1. 5149 2. 509.8</p>		<p>1. 5154 2. 530.9</p>		<p>1. 5159 2. 541.8</p>
15		<p>1. 5150 2. 514.8</p>		<p>1. 5155 2. 530.9</p>		<p>1. 5160 2. 560.9</p>
20		<p>1. 5149 2. 509.8</p>		<p>1. 5154 2. 530.9</p>		<p>1. 5159 2. 541.8</p>
25		<p>1. 5150 2. 514.8</p>		<p>1. 5155 2. 530.9</p>		<p>1. 5160 2. 560.9</p>
30		<p>1. 5150 2. 514.8</p>		<p>1. 5155 2. 530.9</p>		<p>1. 5160 2. 560.9</p>

Продукт

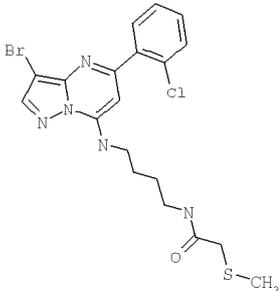
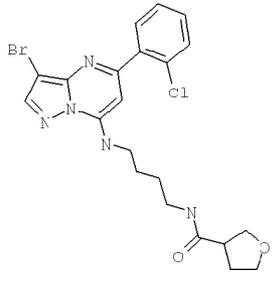
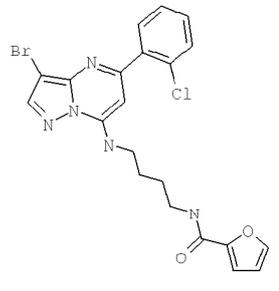
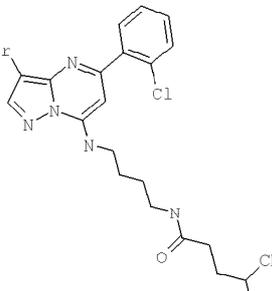
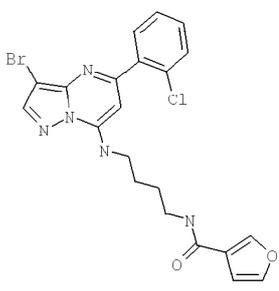
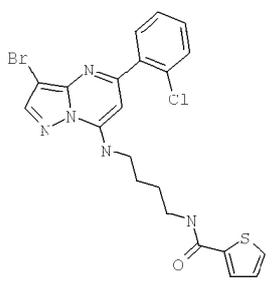
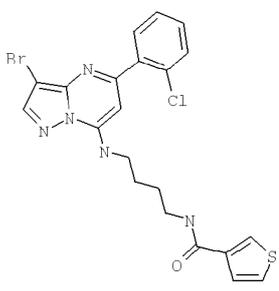
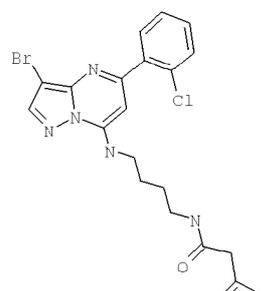
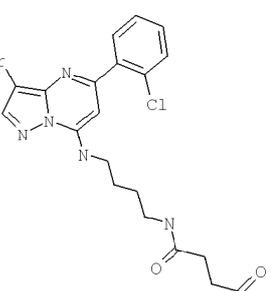
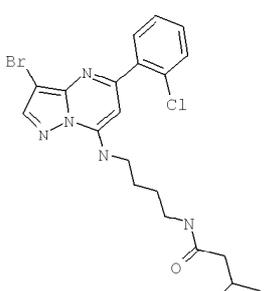
1. Пример  
2. m/z

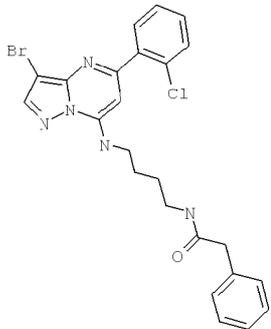
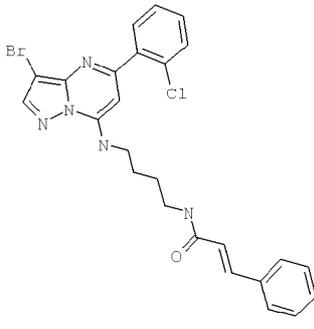
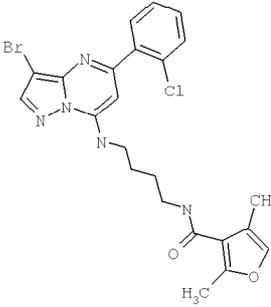
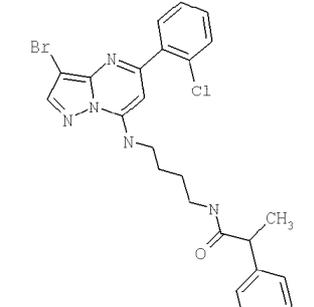
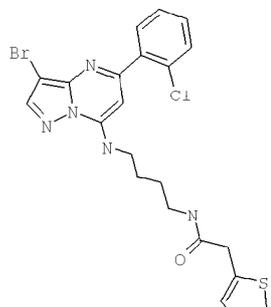
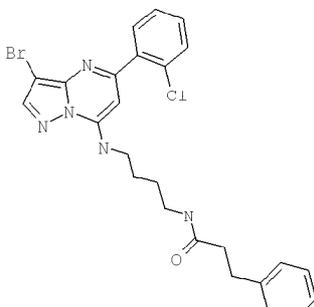
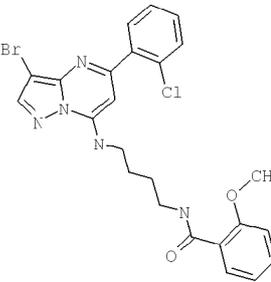
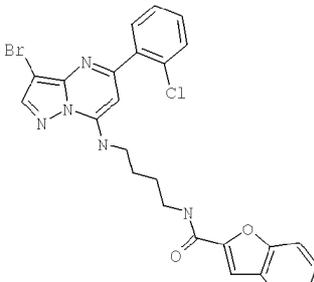
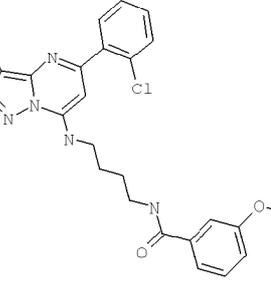
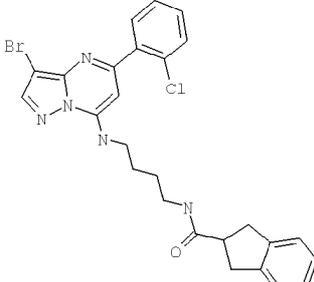
Продукт

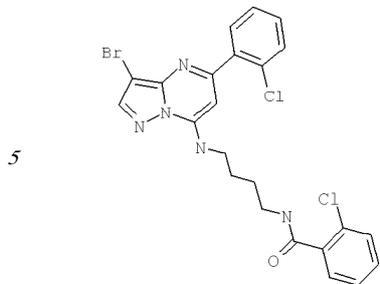
ТАБЛИЦА 52  
1. Пример  
2. m/z

35		<p>1. 5201 2. 462.8</p>		<p>1. 5206 2. 490.8</p>
40		<p>1. 5201 2. 462.8</p>		<p>1. 5206 2. 490.8</p>
45		<p>1. 5202 2. 476.8</p>		<p>1. 5207 2. 492.8</p>

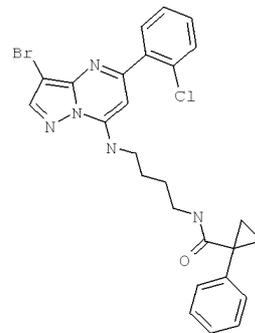
50

5		<p>1. 5203 2. 482.8</p>		<p>1. 5208 2. 492.8</p>
10		<p>1. 5204 2. 488.8</p>		<p>1. 52009 2. 492.9</p>
15		<p>1. 5205 2. 488.8</p>		<p>1. 5210 2. 504.8</p>
20	<p>Продукт</p>	<p>1. Пример 2. m/z</p>	<p>Продукт</p>	<p>1. Пример 2. m/z</p>
25		<p>1. 5211 2. 504.8</p>		<p>1. 5216 2. 518.9</p>
30		<p>2. 5212 2. 508.8</p>		<p>1. 5217 2. 518.9</p>
35				
40				
45				
50				

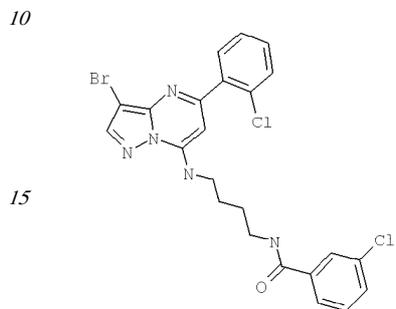
5		<p>1. 5213 2. 512.8</p>		<p>1. 5218 2. 524.9</p>
10				
15		<p>1. 5214 2. 517.8</p>		<p>1. 5219 2. 526.9</p>
20				
25		<p>1. 5215 2. 518.9</p>		<p>1. 5220 2. 526.9</p>
30	<p>Продукт</p>	<p>1. Пример 2. m/z</p>	<p>Продукт</p>	<p>1. Пример 2. m/z</p>
35		<p>1. 5221 2. 528.8</p>		<p>1. 5226 2. 538.8</p>
40				
45		<p>1. 5222 2. 528.8</p>		<p>1. 5227 2. 538.9</p>
50				



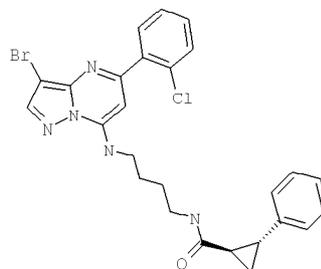
1.  
5223  
2.  
533.3



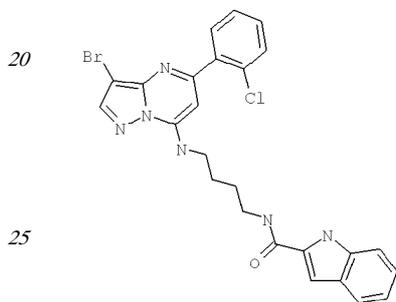
1.  
5228  
2.  
538.9



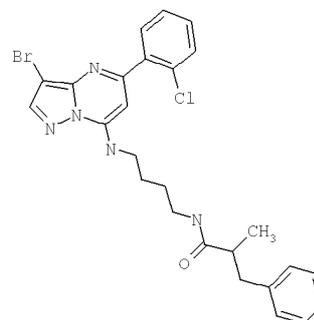
1.  
5224  
2.  
533.3



1.  
5229  
2.  
538.9



1.  
5225  
2.  
537.9



1.  
5230  
2.  
540.9

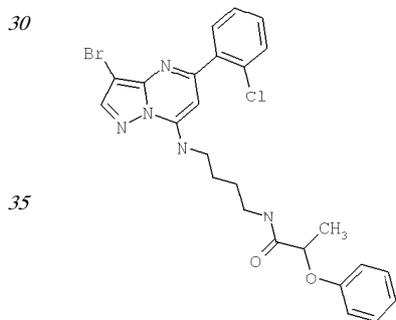
20

Продукт

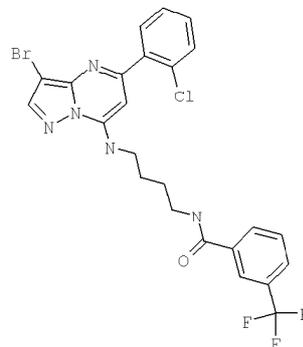
1. Пример  
2. m/z

Продукт

1. Пример  
2. m/z



1.  
5231  
2.  
542.9



1.  
5236  
2.  
566.8

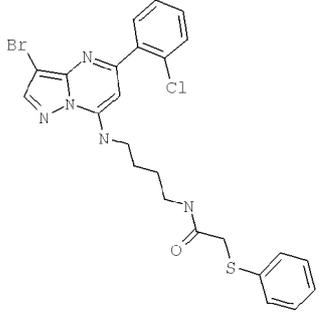
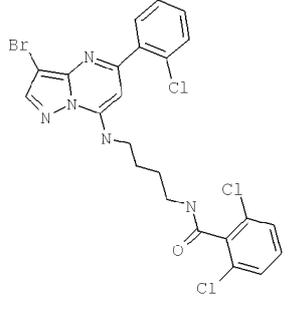
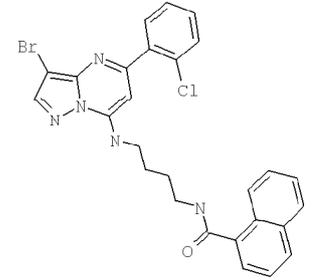
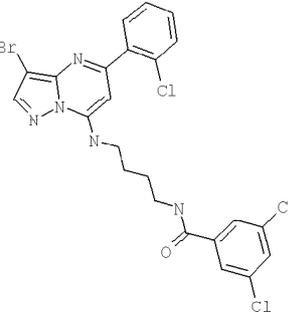
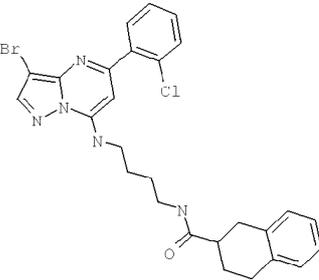
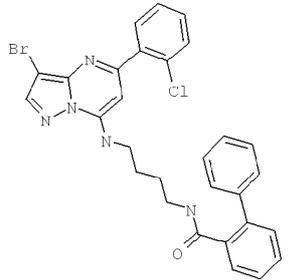
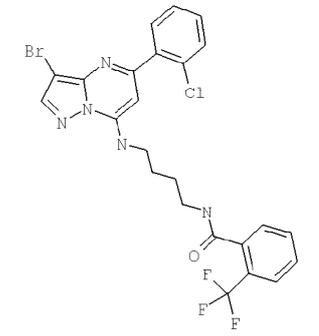
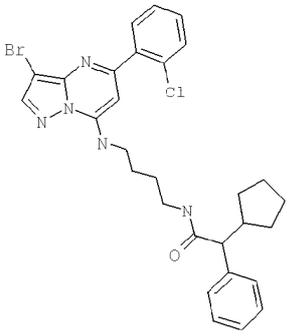
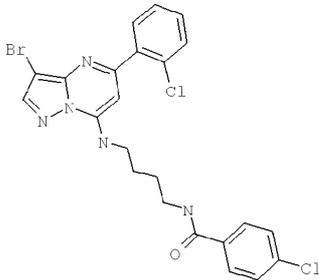
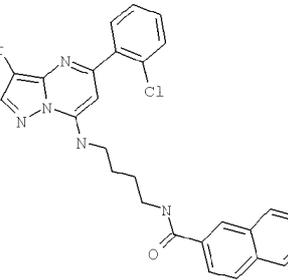
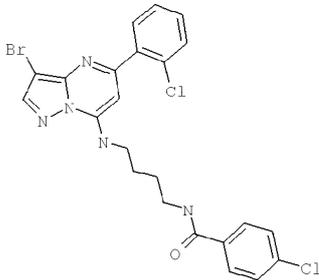
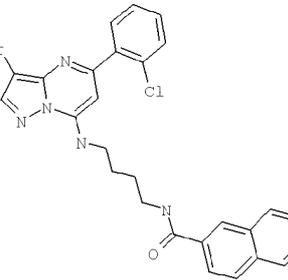
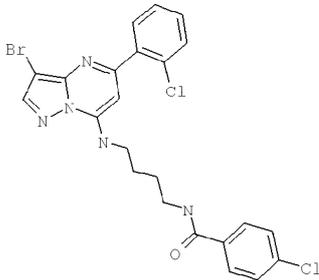
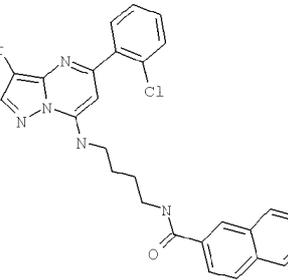
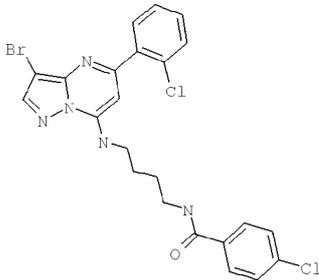
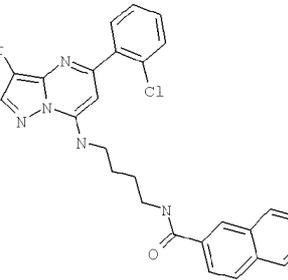
30

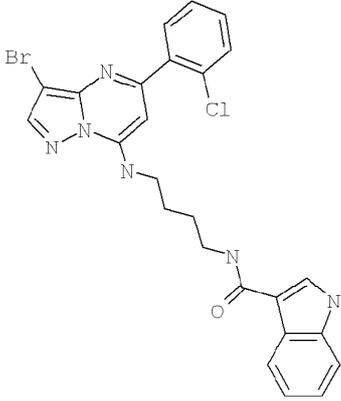
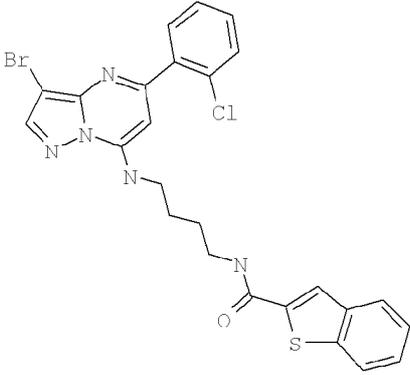
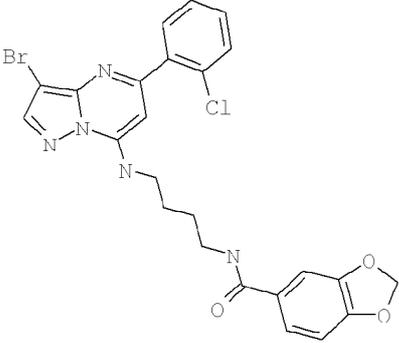
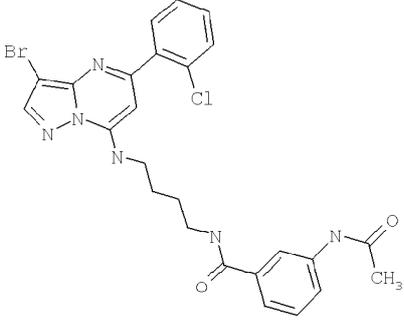
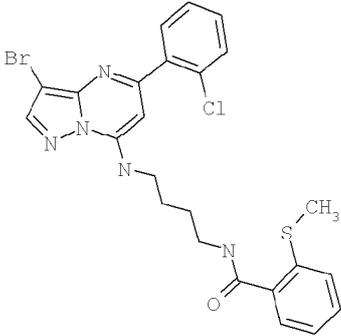
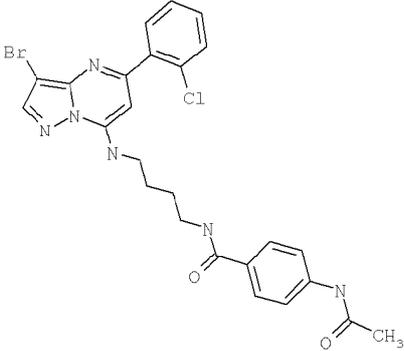
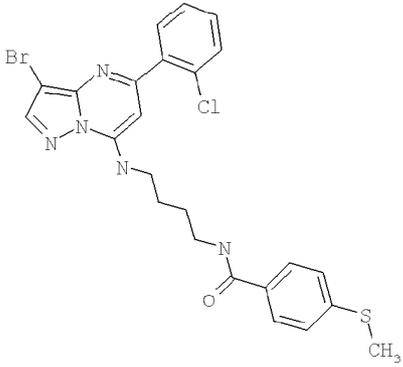
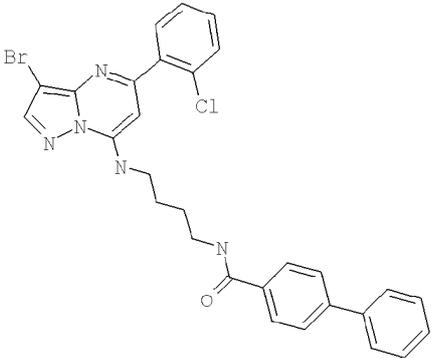


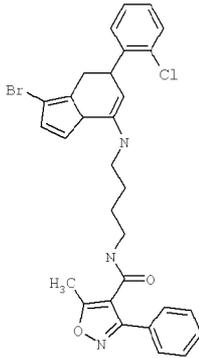
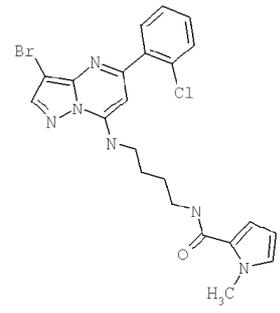
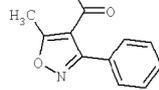
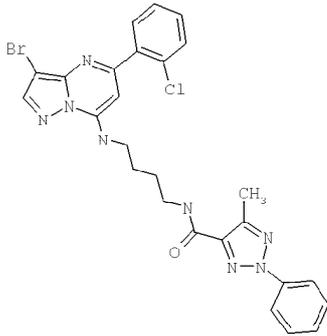
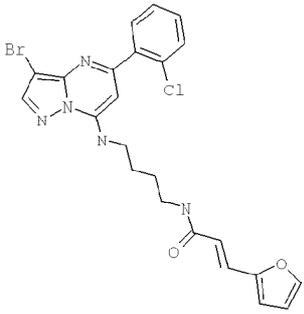
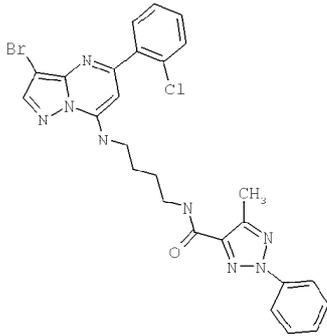
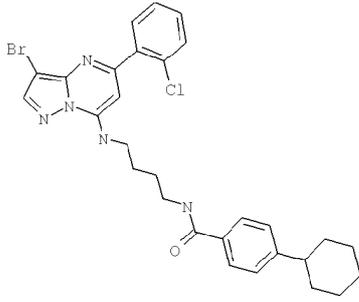
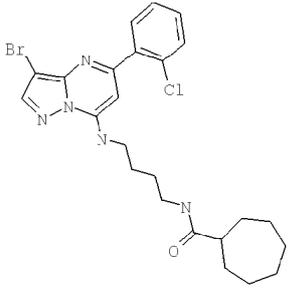
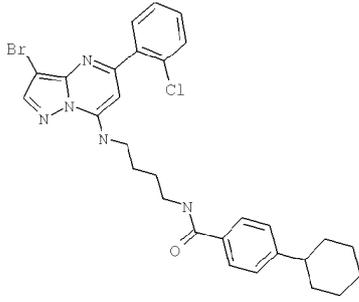
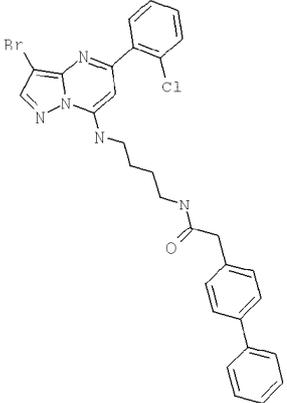
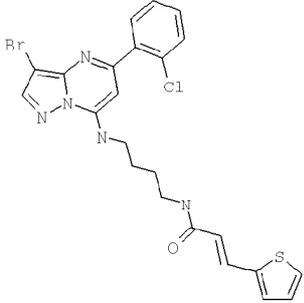
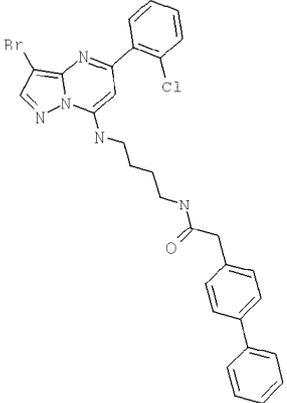
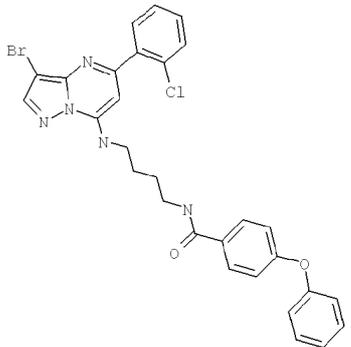
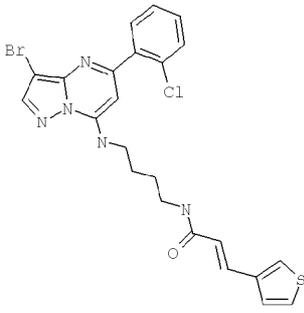
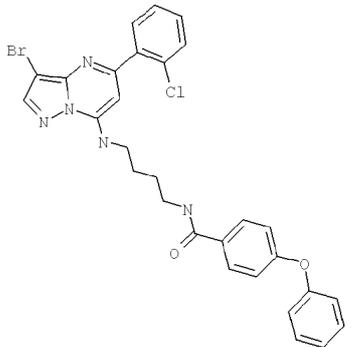
40

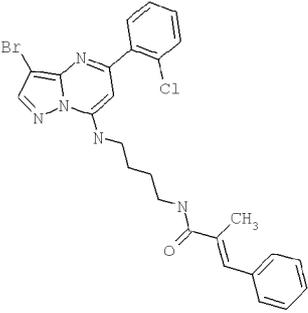
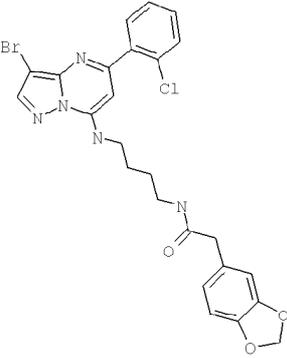
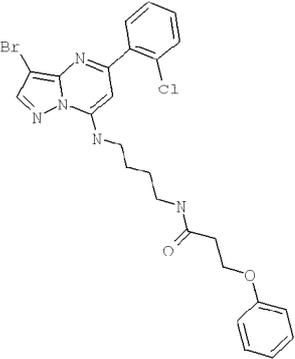
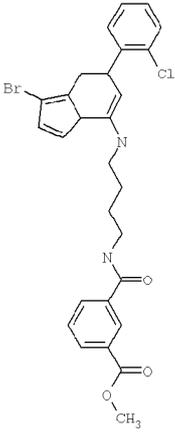
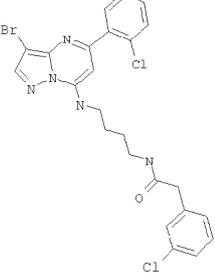
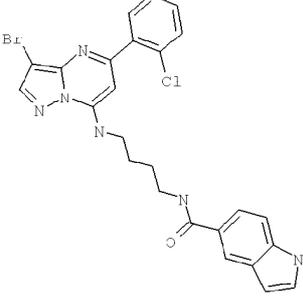
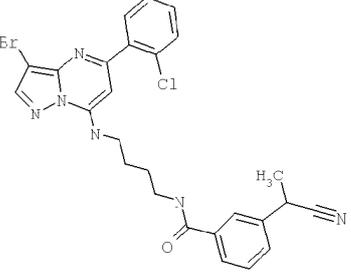
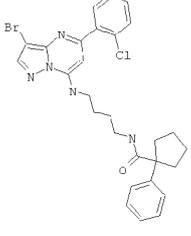
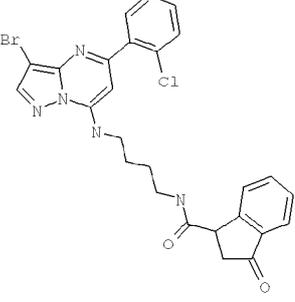
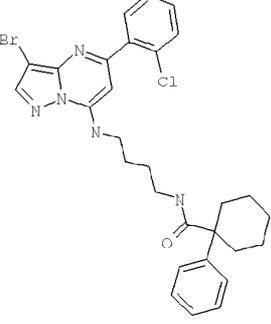
45

50

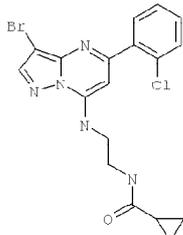
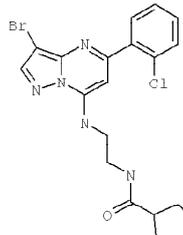
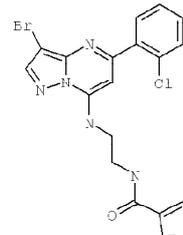
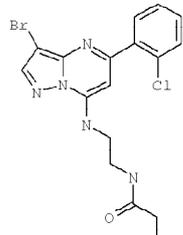
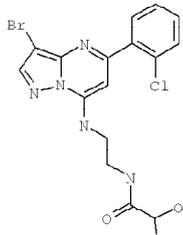
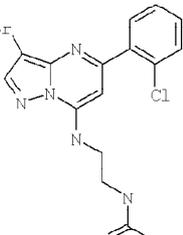
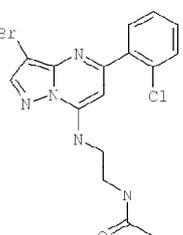
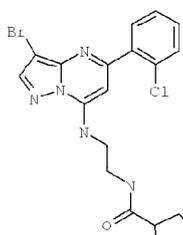
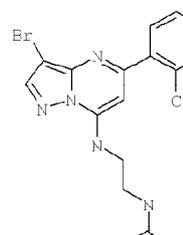
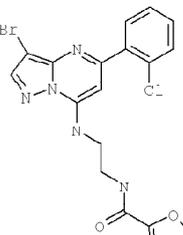
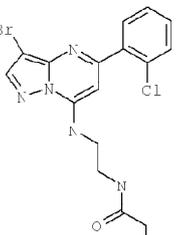
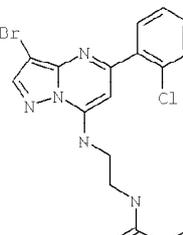
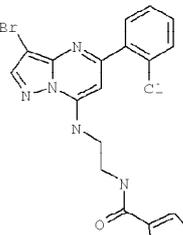
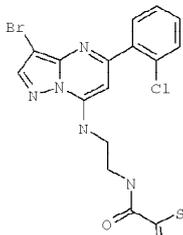
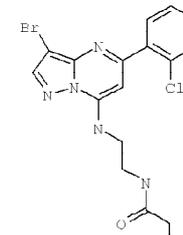
5		<p>1. 5232 2. 544.9</p>		<p>1. 5237 2. 567.7</p>
10		<p>1. 5233 2. 548.9</p>		<p>1. 5238 2. 567.7</p>
15		<p>1. 5234 2. 552.9</p>		<p>1. 5239 2. 574.9</p>
20		<p>1. 5235 2. 566.8</p>		<p>1. 5240 2. 581</p>
25		<p>1. Пример 2. m/z</p>		<p>1. Пример 2. m/z</p>
30		<p>1. 5241 2. 533.3</p>		<p>1. 5246 2. 548.9</p>
35	<p>Продукт</p>		<p>Продукт</p>	
40		<p>1. 5241 2. 533.3</p>		<p>1. 5246 2. 548.9</p>
45				
50				

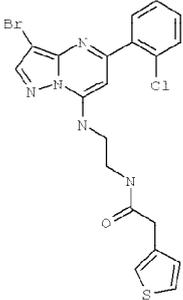
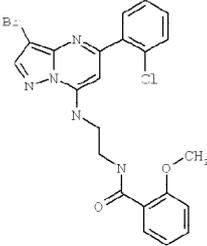
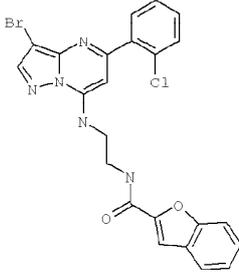
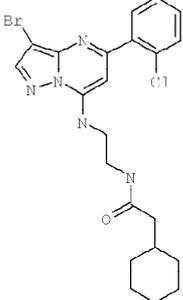
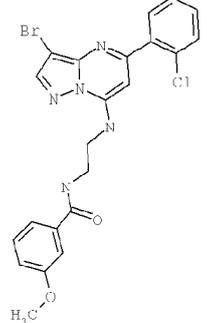
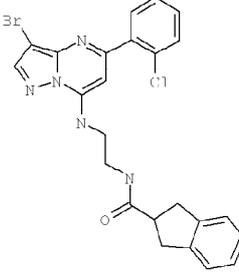
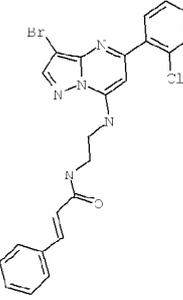
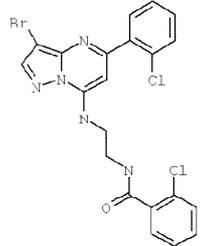
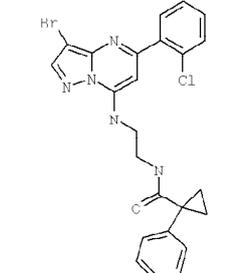
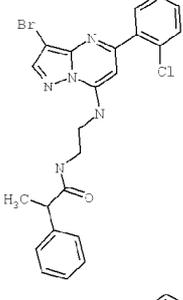
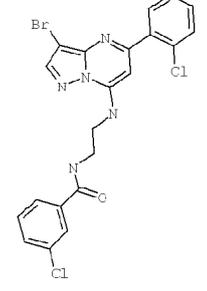
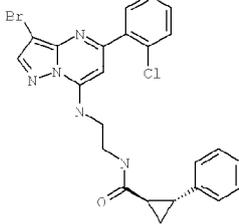
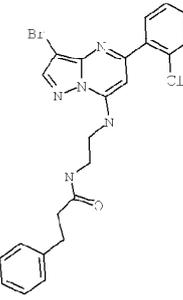
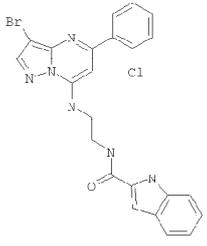
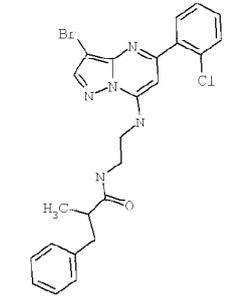
5		<p>1. 5242 2. 537.9</p>		<p>1. 5247 2. 554.9</p>
10				
15		<p>1. 5243 2. 542.8</p>		<p>1. 5248 2. 555.9</p>
20				
25		<p>1. 5244 2. 544.9</p>		<p>1. 5249 2. 555.9</p>
30				
35		<p>1. 5245 2. 544.9</p>		<p>1. 5250 2. 574.9</p>
40				
45				
50				

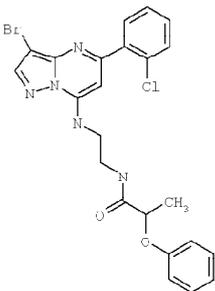
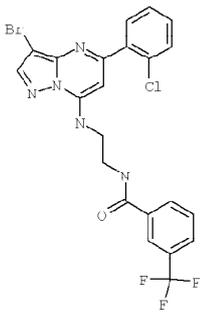
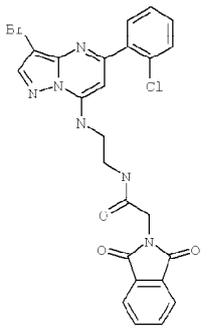
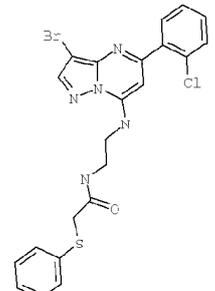
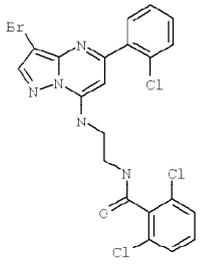
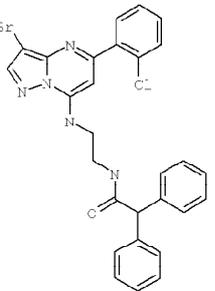
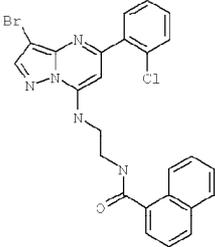
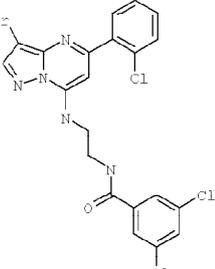
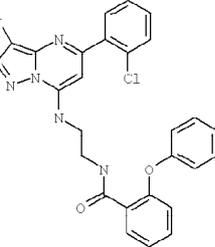
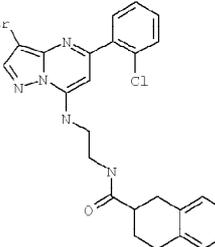
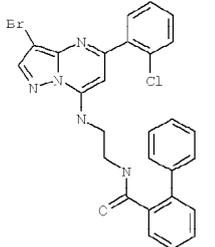
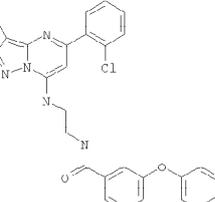
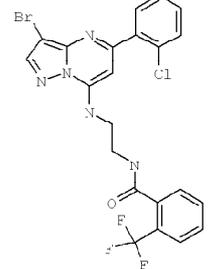
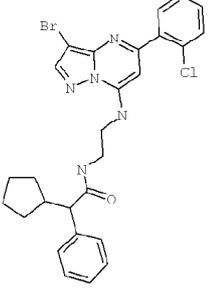
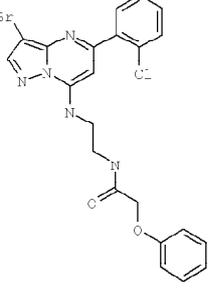
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5251 2. 579.9		1. 5256 2. 501.8
10				
15		1. 5252 2. 579.9		1. 5257 2. 514.8
20				
25		1. 5253 2. 581		1. 5258 2. 518.9
30				
35		1. 5254 2. 588.9		1. 5259 2. 530.9
40				
45		1. 5255 2. 590.9		1. 5260 2. 530.9
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5261 2. 538.9		1. 5266 2. 556.9
10				
15		1. 5262 2. 542.9		1. 5267 2. 556.9
20				
25				
30		1. 5263 2. 547.3		1. 5268 2. 537.9
35		1. 5264 2. 551.9		1. 5269 2. 566.9
40				
45		1. 5265 2. 552.9		1. 5270 2. 581
50				

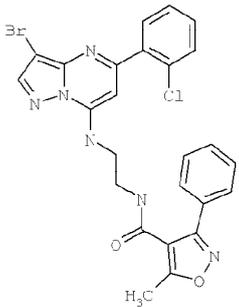
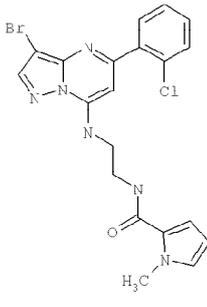
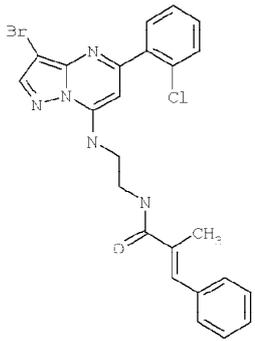
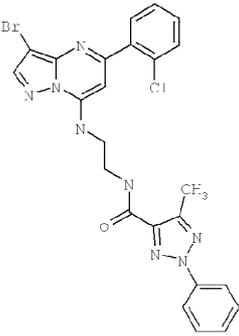
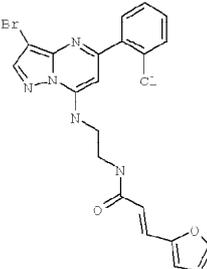
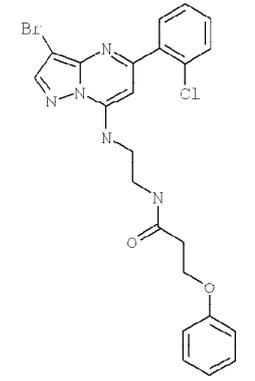
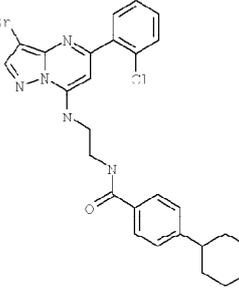
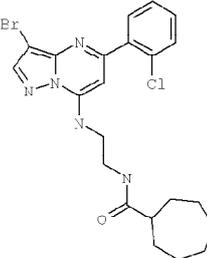
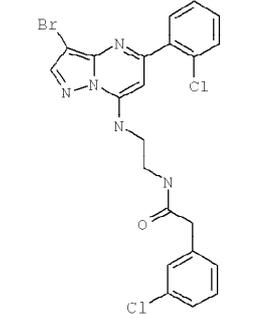
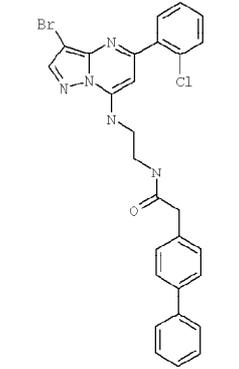
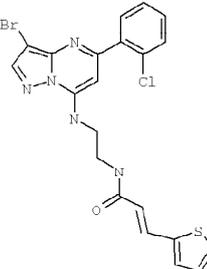
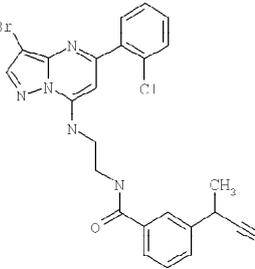
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5271 2. 581.7		1. 5276 2. 559.3
10				
15		1. 5272 2. 581.7		1. 5277 2. 562.9
20				
25		1. 5273 2. 588.9		1. 5278 2. 556.9
30				
35		1. 5274 2. 602.9		1. 5279 2. 499.8
40				
45		1. 5275 2. 510.8		1. 5280 2. 499.8
50				

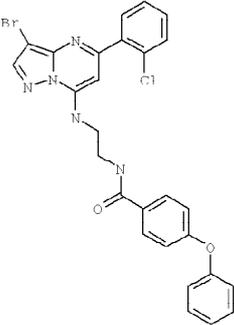
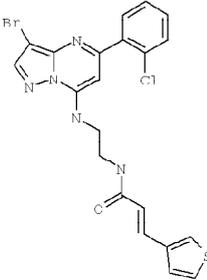
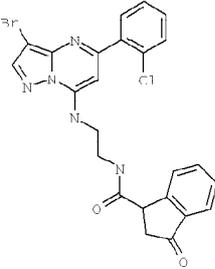
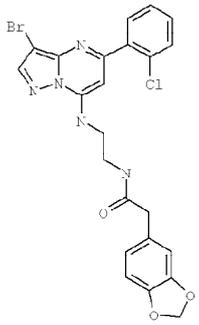
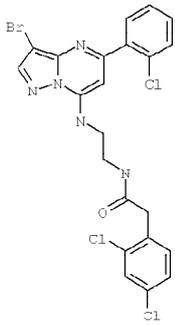
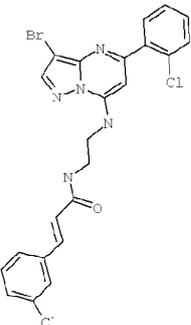
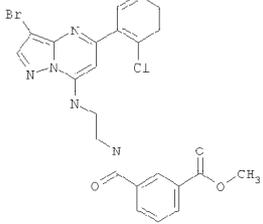
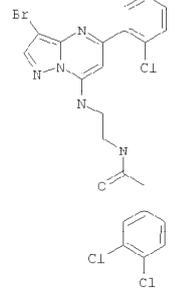
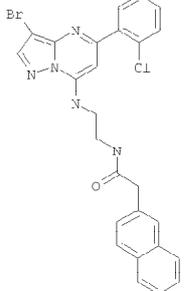
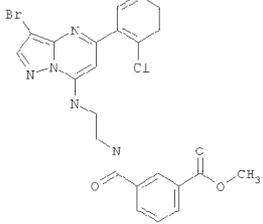
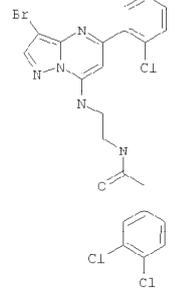
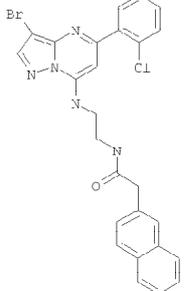
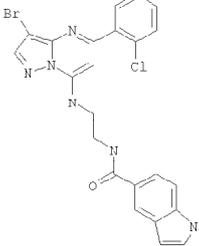
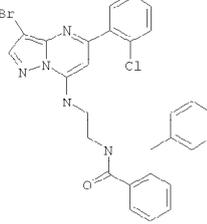
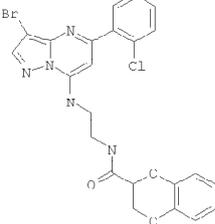
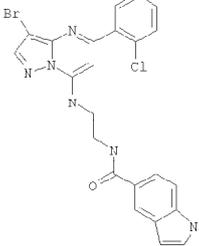
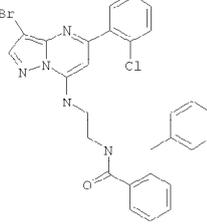
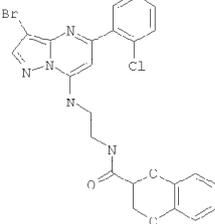
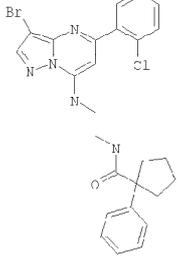
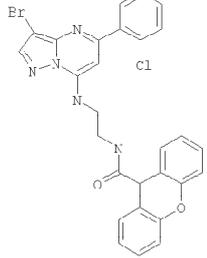
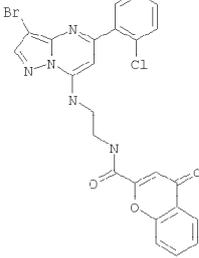
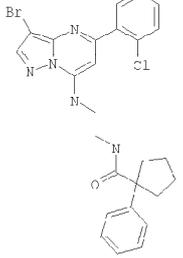
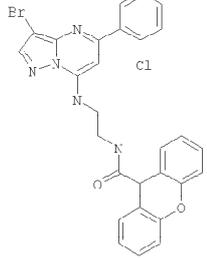
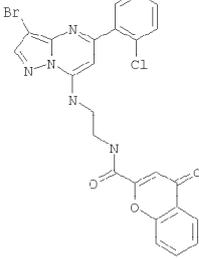
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5301 2. 434.7		1. 5306 2. 462.8		1. 5311 2. 476.8
10		1. 5302 2. 448.8		1. 5307 2. 464.8		1. 5312 2. 480.8
15		1. 5303 2. 454.8		1. 5308 2. 464.8		1. 5313 2. 484.8
20		1. 5304 2. 460.7		1. 5309 2. 464.8		1. 5314 2. 489.8
25		1. 5305 2. 460.7		1. 5310 2. 476.8		1. 5315 2. 490.8
30						
35						
40						
45						
50						

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5316 2. 490.8		1. 5321 2. 500.8		1. 5326 2. 510.8
10						
15		1. 5317 2. 490.8		1. 5322 2. 500.8		1. 5327 2. 510.8
20						
25		1. 5318 2. 496.8		1. 5323 2. 505.2		1. 5328 2. 510.8
30		1. 5319 2. 498.8		1. 5324 2. 505.2		1. 5329 2. 510.8
35						
40		1. 5320 2. 498.8		1. 5325 2. 509.8		1. 5330 2. 512.8
45						
50						

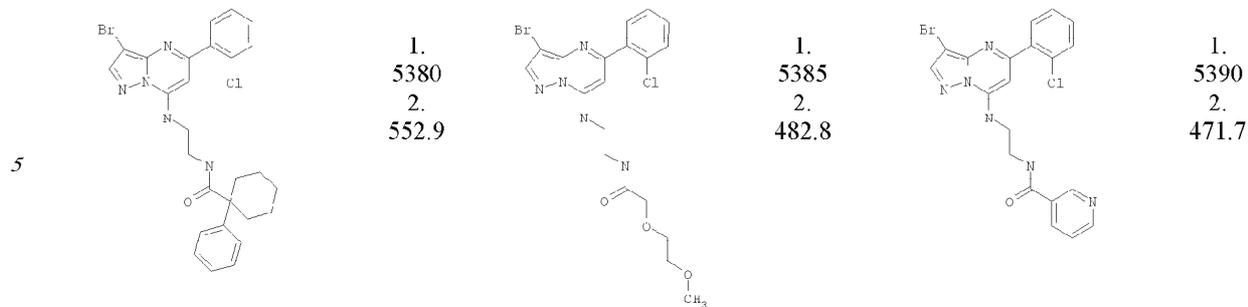
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5331 2. 514.8		1. 5336 2. 538.8		1. 5341 2. 553.8
10						
15		1. 5332 2. 516.9		1. 5337 2. 539.6		1. 5342 2. 560.9
20						
25		1. 5333 2. 520.8		1. 5338 2. 539.6		1. 5343 2. 562.9
30		1. 5334 2. 524.9		1. 5339 2. 546.9		1. 5344 2. 562.9
35						
40		1. 5335 2. 538.8		1. 5340 2. 552.9		1. 5345 2. 500.8
45						
50						

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5346 2. 471.7		1. 5351 2. 505.2		1. 5356 2. 520.8
10						
15		1. 5347 2. 477.8		1. 5352 2. 509.8		1. 5357 2. 526.8
20						
25		1. 5348 2. 495.8		1. 5353 2. 514.8		1. 5358 2. 527.8
30		1. 5349 2. 495.8		1. 5355 2. 516.9		1. 5359 2. 527.8
35						
40		1. 5350 2. 500.83		1. 5356 2. 516.9		1. 5360 2. 546.9
45						
50						

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5361 2. 551.8		1. 5366 2. 473.8		1. 5371 2. 510.8
10						
15		1. 5362 2. 551.8		1. 5367 2. 486.8		1. 5372 2. 514.8
20						
25		1. 5363 2. 552.9		1. 5368 2. 490.8		1. 5373 2. 519.2
30						
35		1. 5364 2. 560.9		1. 5369 2. 502.8		1. 5374 2. 523.8
40						
45						
50						

5		<p>1. 5365 2. 562.9</p>		<p>1. 5370 2. 502.8</p>		<p>1. 5375 2. 524.8</p>
10	<p>Продукт</p>	<p>1. Пример 2. m/z</p>	<p>Продукт</p>	<p>1. Пример 2. m/z</p>	<p>Продукт</p>	<p>1. Пример 2. m/z</p>
15		<p>1. 5376 2. 528.8</p>		<p>1. 5381 2. 553.7</p>		<p>1. 5386 2. 531.2</p>
20		<p>1. 5377 2. 528.6</p>		<p>1. 5382 2. 553.7</p>		<p>1. 5387 2. 534.8</p>
25		<p>1. 5377 2. 528.6</p>		<p>1. 5382 2. 553.7</p>		<p>1. 5387 2. 534.8</p>
30		<p>1. 5378 2. 509.5</p>		<p>1. 5383 2. 560.9</p>		<p>1. 5388 2. 528.8</p>
35		<p>1. 5378 2. 509.5</p>		<p>1. 5383 2. 560.9</p>		<p>1. 5388 2. 528.8</p>
40		<p>1. 5379 2. 538.9</p>		<p>1. 5384 2. 574.9</p>		<p>1. 5389 2. 538.8</p>
45		<p>1. 5379 2. 538.9</p>		<p>1. 5384 2. 574.9</p>		<p>1. 5389 2. 538.8</p>

50



10

Продукт

1. Пример  
2. m/z

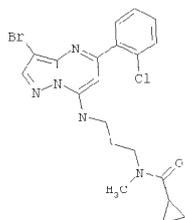
Продукт

1. Пример  
2. m/z

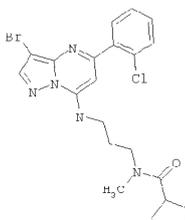
Продукт

ТАБЛИЦА 54  
1. Пример  
2. m/z

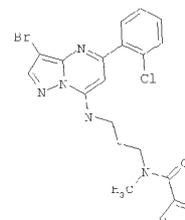
15



1. 5401  
2. 463.3

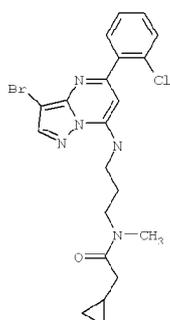


1. 5406  
2. 491.3

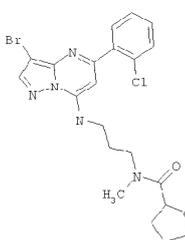


1. 5411  
2. 505.3

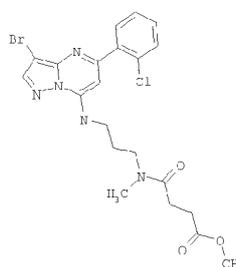
20



1. 5402  
2. 477.3

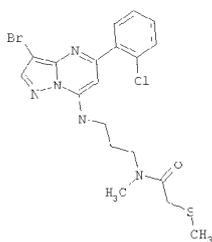


1. 5407  
2. 493.3

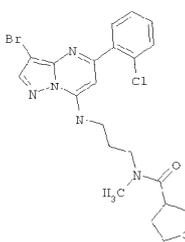


1. 5412  
2. 509.3

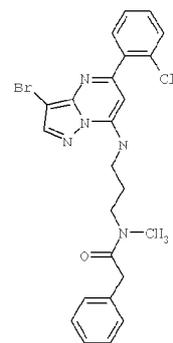
25



1. 5403  
2. 483.3



1. 5408  
2. 493.3



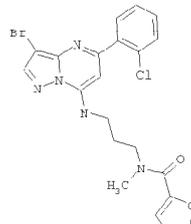
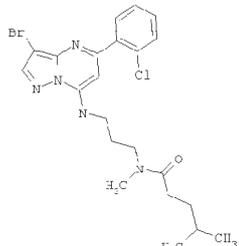
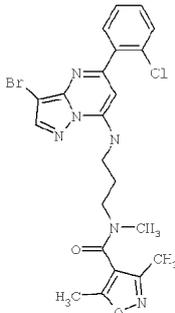
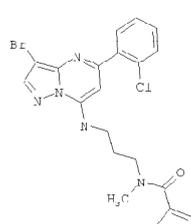
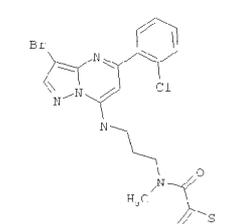
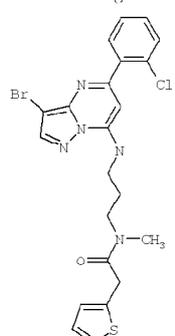
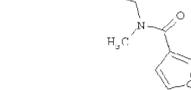
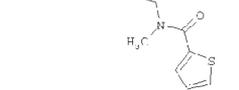
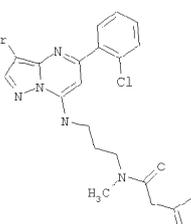
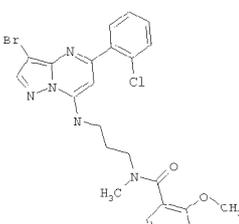
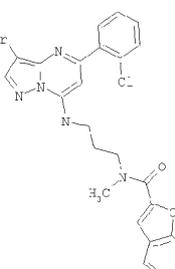
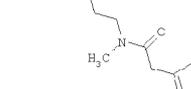
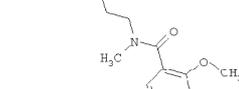
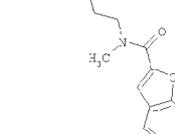
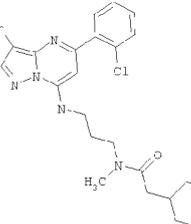
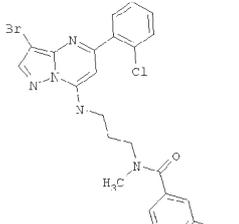
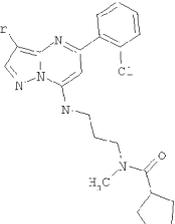
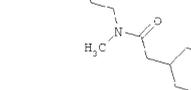
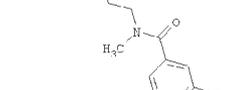
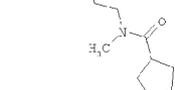
1. 5413  
2. 513.3

35

40

45

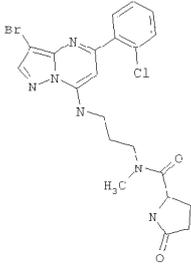
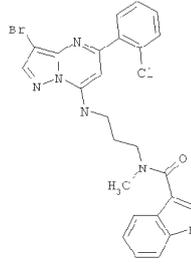
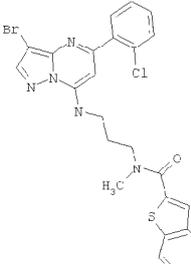
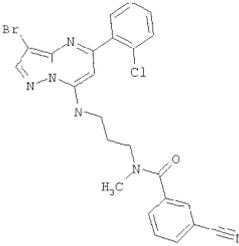
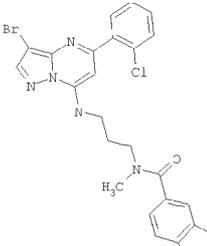
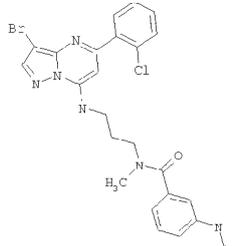
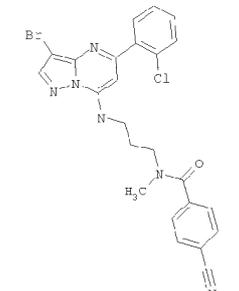
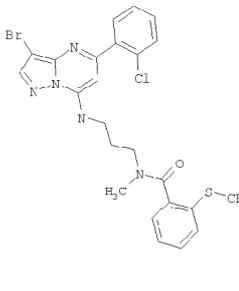
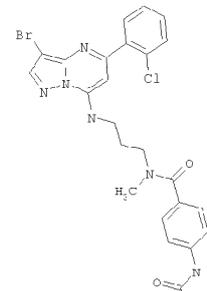
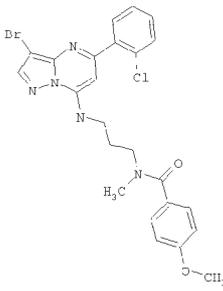
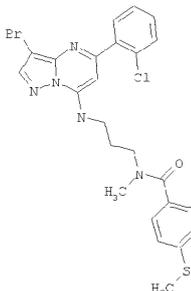
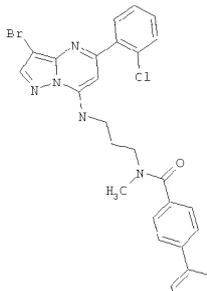
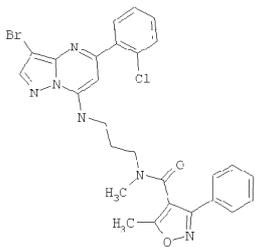
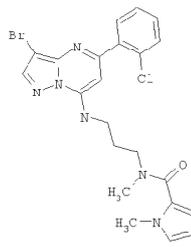
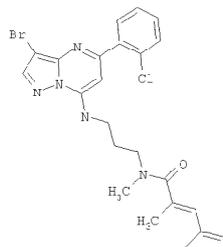
50

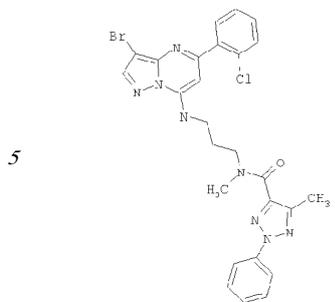
5		<p>1. 5404 2. 489.3</p>		<p>1. 5409 2. 493.3</p>		<p>1. 5414 2. 518.3</p>
10		<p>1. 5405 2. 489.3</p>		<p>1. 5410 2. 505.3</p>		<p>1. 5415 2. 519.3</p>
15						
20	<p>Продукт</p> 	<p>1. Пример 2. m/z</p> <p>1. 5416 2. 519.3</p>	<p>Продукт</p> 	<p>1. Пример 2. m/z</p> <p>1. 5121 2. 529.3</p>	<p>Продукт</p> 	<p>1. Пример 2. m/z</p> <p>1. 5426 2. 539.3</p>
25						
30		<p>1. 5417 2. 519.3</p>		<p>1. 5422 2. 529.3</p>		<p>1. 5427 2. 539.3</p>
35						
40						
45						
50						

5		1. 5418 2. 525.3		1. 5423 2. 533.3		1. 5428 2. 539.3
10		1. 5419 2. 527.3		1. 5424 2. 533.3		1. 5429 2. 539.3
15		1. 5420 2. 527.3		1. 5425 2. 538.3		1. 5430 2. 541.3
20		1. 5420 2. 527.3		1. 5425 2. 538.3		1. 5430 2. 541.3
25	<b>Продукт</b>	1. Пример 2. m/z	<b>Продукт</b>	1. Пример 2. m/z	<b>Продукт</b>	1. Пример 2. m/z
30		1. 5431 2. 543.3		1. 5436 2. 567.3		1. 5441 2. 582.3
35		1. 5431 2. 543.3		1. 5436 2. 567.3		1. 5441 2. 582.3
40		1. 5432 2. 545.3		1. 5437 2. 567.3		1. 5442 2. 589.3
45		1. 5432 2. 545.3		1. 5437 2. 567.3		1. 5442 2. 589.3

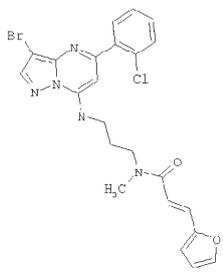
50

5		1. 5433 2. 549.3		1. 5438 2. 567.3		1. 5443 2. 591.3
10		1. 5434 2. 553.3		1. 5439 2. 575.3		1. 5444 2. 591.3
15		1. 5435 2. 567.3		1. 5440 2. 581.3		1. 5445 2. 529.3
20		1. 5446 2. 500.3		1. 5451 2. 533.3		1. 5456 2. 549.3
25		1. Пример 2. m/z		1. Пример 2. m/z		1. Пример 2. m/z
30		1. 549.3 2. 549.3		1. 549.3 2. 549.3		1. 549.3 2. 549.3
35		1. 549.3 2. 549.3		1. 549.3 2. 549.3		1. 549.3 2. 549.3
40		1. 549.3 2. 549.3		1. 549.3 2. 549.3		1. 549.3 2. 549.3
45		1. 549.3 2. 549.3		1. 549.3 2. 549.3		1. 549.3 2. 549.3
50		1. 549.3 2. 549.3		1. 549.3 2. 549.3		1. 549.3 2. 549.3

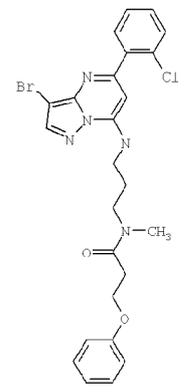
5		1. 5447 2. 830.5		1. 54525 2. 719.4		1. 5457 2. 555.3
10		1. 5448 2. 524.3		1. 5453 2. 543.3		1. 5458 2. 556.3
15		1. 5449 2. 524.3		1. 5454 2. 545.3		1. 5459 2. 556.3
20		1. 5450 2. 529.3		1. 5455 2. 545.3		1. 5460 2. 575.3
25	<b>Продукт</b>	1. Пример 2. m/z	<b>Продукт</b>	1. Пример 2. m/z	<b>Продукт</b>	1. Пример 2. m/z
30		1. 5461 2. 580.3		1. 5466 2. 502.3		1. 5471 2. 539.3
35						
40						
45						
50						



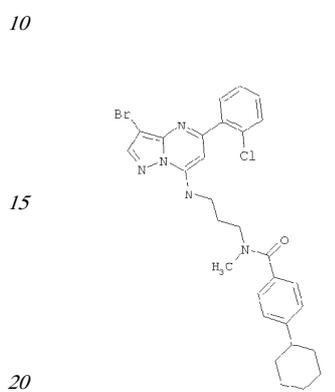
1.  
5462  
2.  
580.3



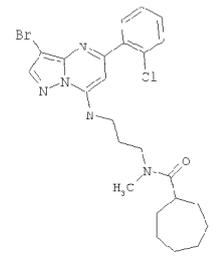
1.  
5467  
2.  
515.3



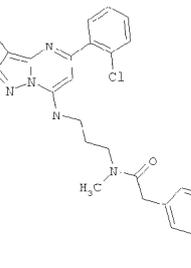
1.  
5472  
2.  
543.3



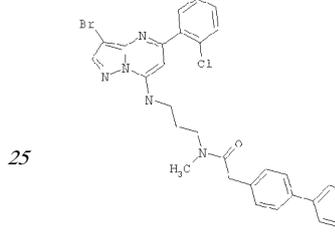
1.  
5463  
2.  
581.3



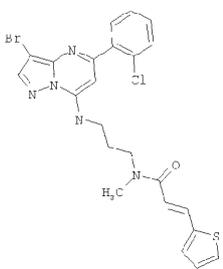
1.  
5468  
2.  
519.3



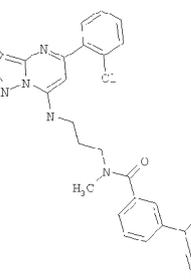
1.  
5473  
2.  
547.3



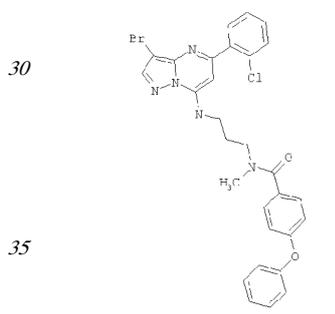
1.  
5464  
2.  
589.3



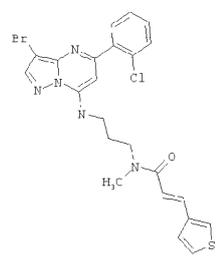
1.  
5469  
2.  
531.3



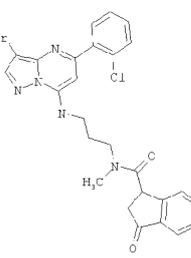
1.  
5474  
2.  
552.3



1.  
5465  
2.  
591.3



1.  
5470  
2.  
531.3



1.  
5475  
2.  
553.3

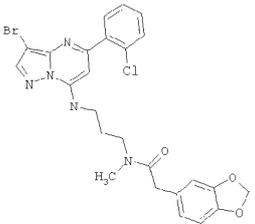
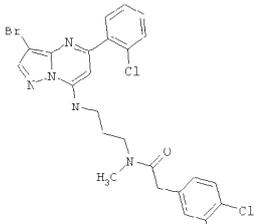
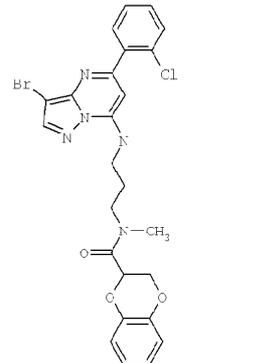
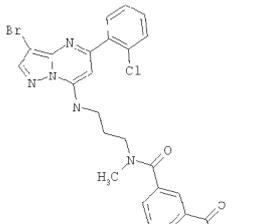
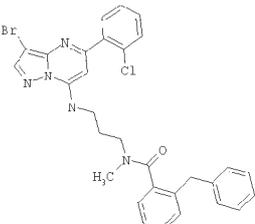
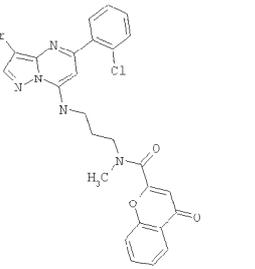
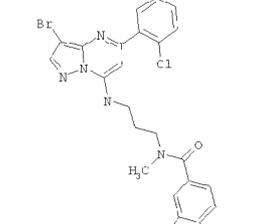
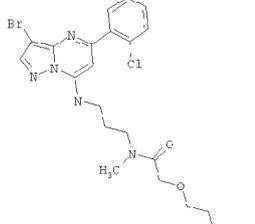
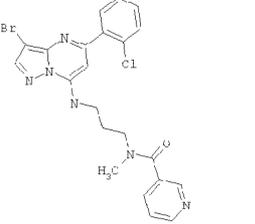
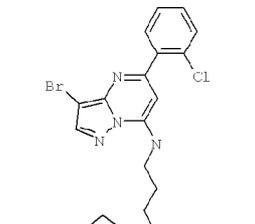
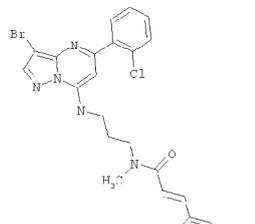
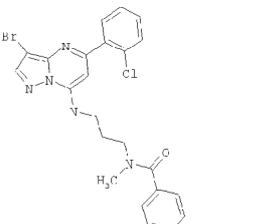
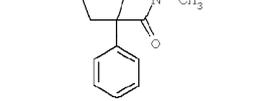
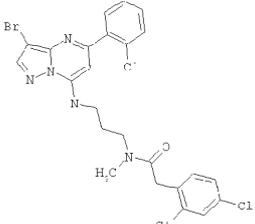
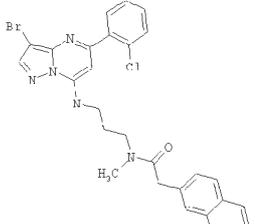
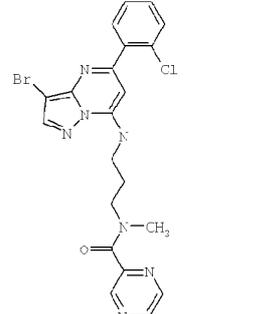
30

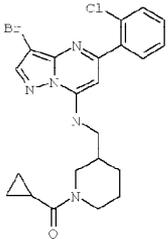
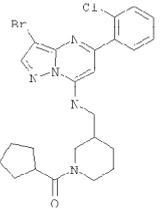
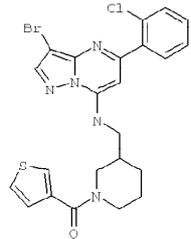
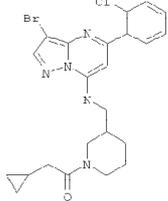
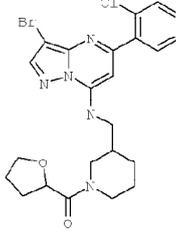
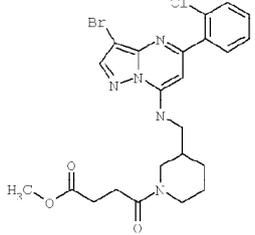
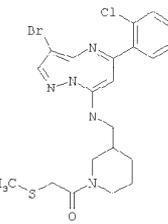
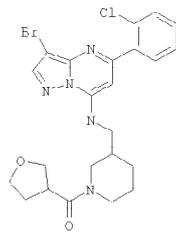
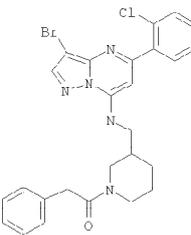
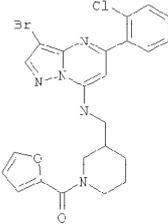
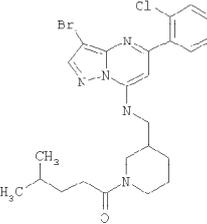
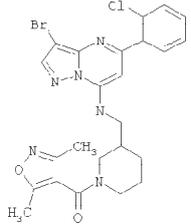
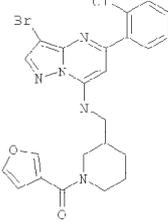
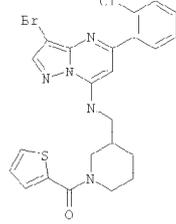
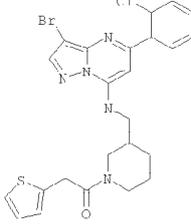
35

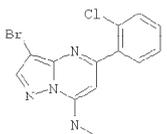
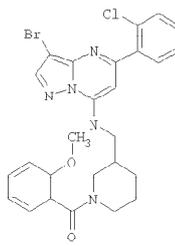
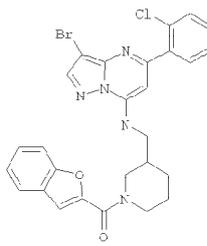
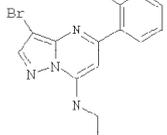
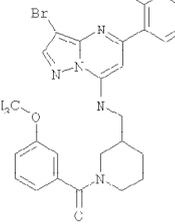
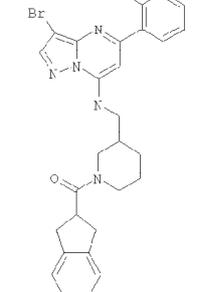
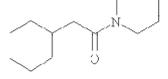
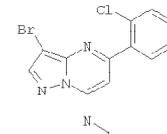
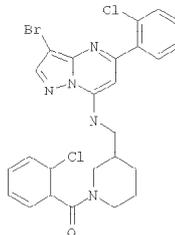
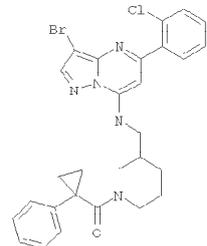
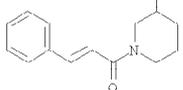
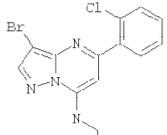
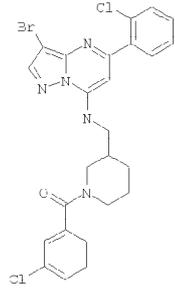
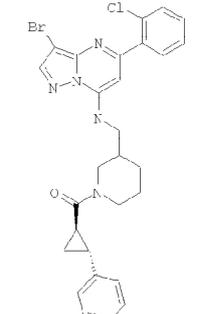
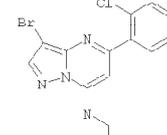
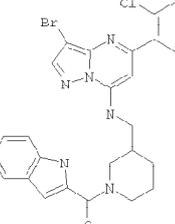
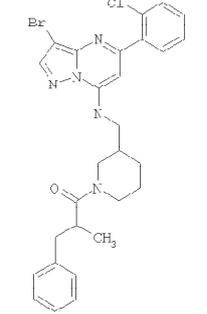
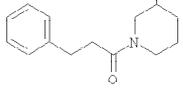
40

45

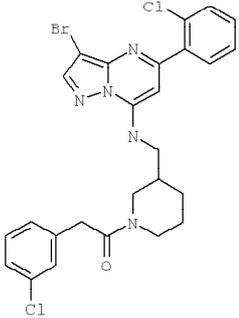
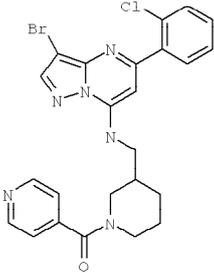
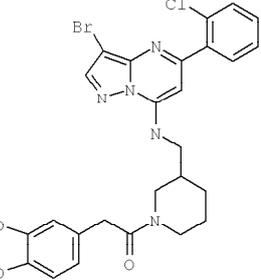
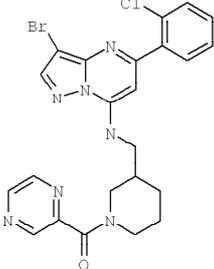
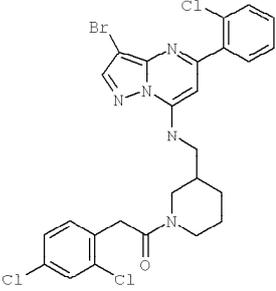
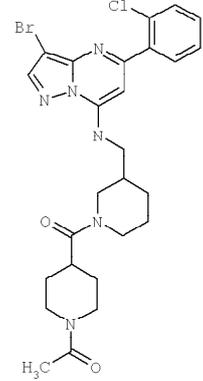
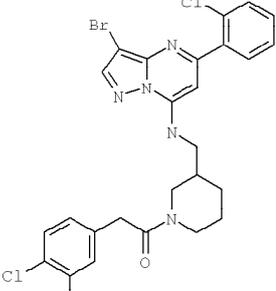
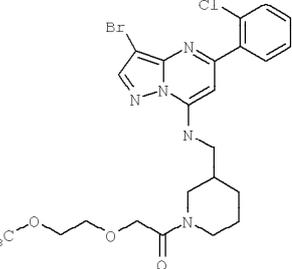
50

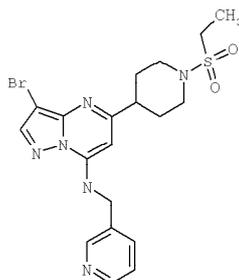
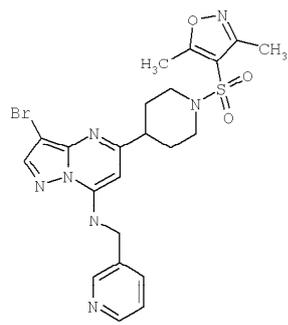
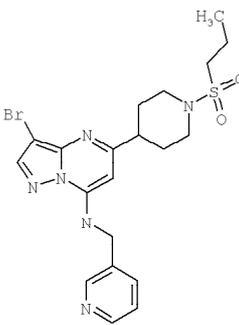
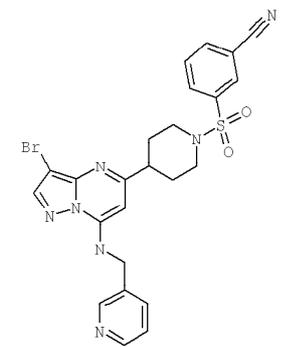
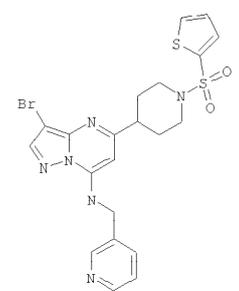
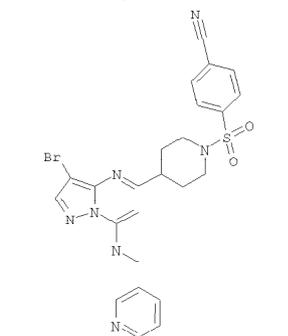
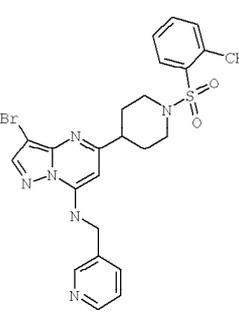
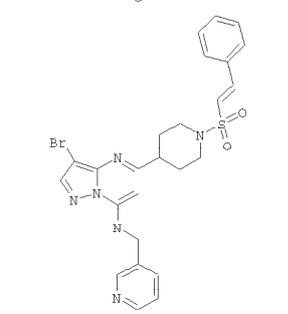
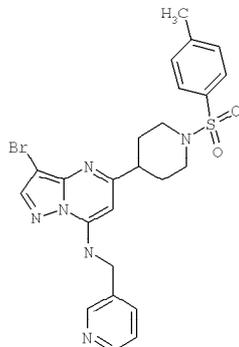
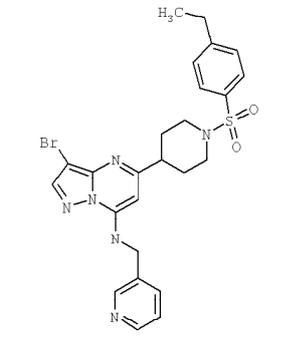
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5476 2. 557.3		1. 5481 2. 581.3		1. 5486
10						
15		1. 5477 2. 557.3		1. 5482 2. 589.3		1. 5487 2. 891.5
20						
25		1. 5478 2. 538.3		1. 5483 2. 511.3		1. 5488 2. 500.3
30		1. 5479 2. 567.3		1. 5484 2. 559.3		1. 5489 2. 500.3
35						
40		1. 5480 2. 581.3		1. 5485 2. 563.3		1. 5490 2. 501.3
45						
50						

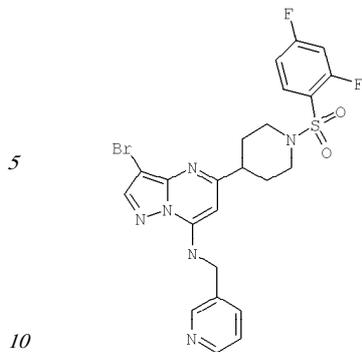
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5501 2. 488.81		1. 5506 2. 516.87		1. 5511 2. 530.87
10		1. 5502 2. 502.84		1. 5507 2. 518.84		1. 5512 2. 534.84
15		1. 5503 2. 508.87		1. 5508 2. 518.84		1. 5513 2. 538.87
20		1. 5504 2. 514.81		1. 5509 2. 518.88		1. 5514 2. 543.85
25		1. 5505 2. 514.81		1. 5510 2. 530.87		1. 5515 2. 544.9
30						
35						
40						
45						
50						

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5516 2. 544.9		1. 5521 2. 554.87		1. 5526 2. 564.87
10		1. 5517 2. 544.92		1. 5522 2. 554.87		1. 5527 2. 564.91
15						
20		1. 5518 2. 550.89		1. 5523 2. 559.29		1. 5528 2. 564.91
25						
30		1. 5519 2. 552.9		1. 5524 2. 559.29		1. 5529 2. 564.91
35		1. 5520 2. 552.9		1. 5525 2. 563.88		1. 5530 2. 566.93
40						
45						
50						

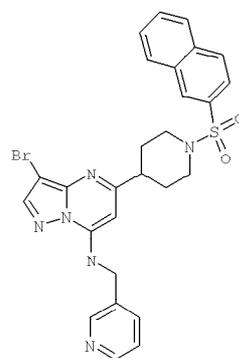
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5531 2. 568.9		1. 5536 2. 600.95		1. 5541
10		1. 5532 2. 574.91		1. 5537 2. 606.99		1. 5542 2. 525.83
15		1. 5533 2. 578.94		1. 5538 2. 614.97		1. 5543 2. 581.9
20		1. 5534 2. 592.85		1. 5539 2. 616.95		1. 5544 2. 581.9
25		1. 5535 2. 592.85		1. 5540 2. 616.95		1. 5545 2. 605.92
30						
35						
40						
45						
50						

Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5 	1. 5546 2. 573.32		1. 5551 2. 525.83
10 	1. 5547 2. 582.88		1. 5552 2. 526.82
15 	1. 5548 2. 607.76		1. 5553 2. 573.92
20 	1. 5549 2. 607.76		
25 	1. 5550 2. 536.86		
30 			

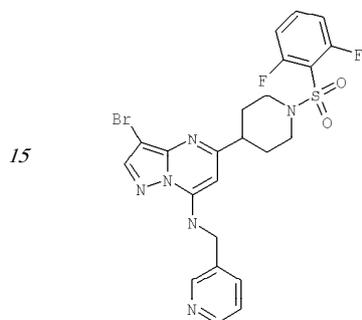
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5601 2. 481.26		1. 5606 2. 548.3
10				
15		1. 5602 2. 495.27		1. 5607 2. 554.3
20				
25		1. 5603 2. 535.29		1. 5608 2. 554.3
30				
35		1. 5604 2. 543.3		1. 5609 2. 555.31
40				
45		1. 5605 2. 543.3		1. 5610 2. 559.31
50	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z



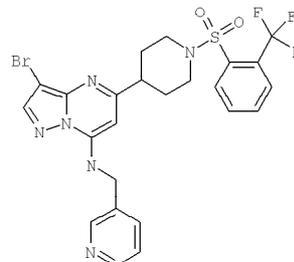
1.  
5611  
2.  
565.31



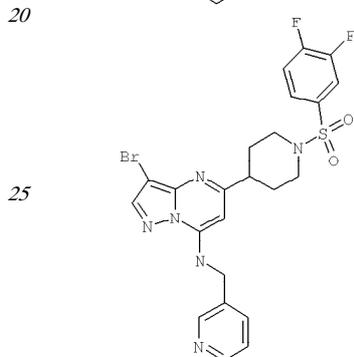
1.  
5616  
2.  
579.32



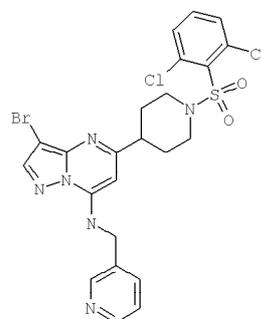
1.  
5612  
2.  
565.31



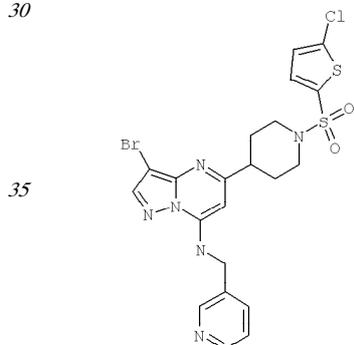
1.  
5617



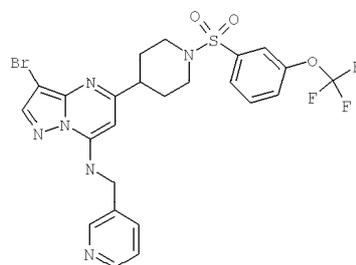
1.  
5613  
2.  
565.31



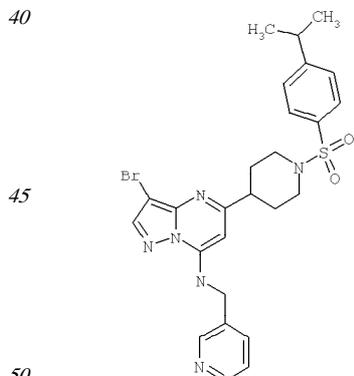
1.  
5618



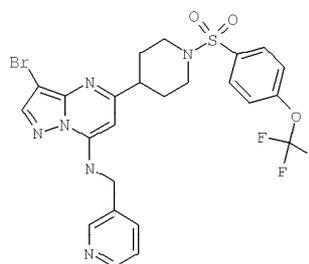
1.  
5614  
2.  
569.31



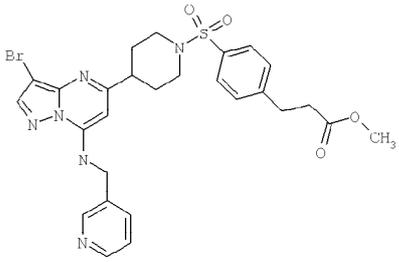
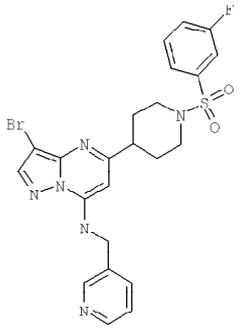
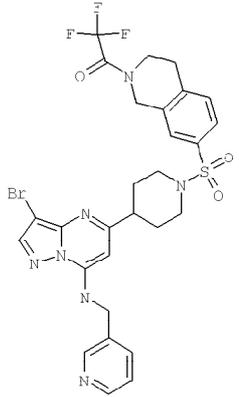
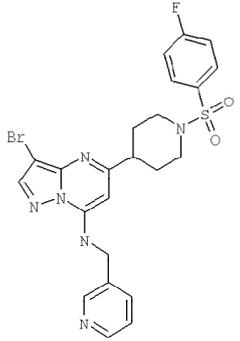
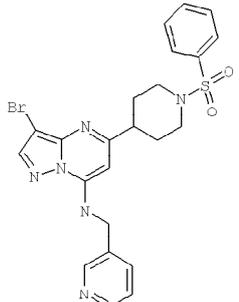
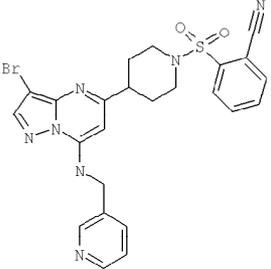
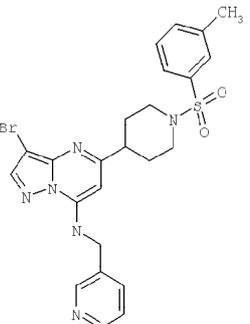
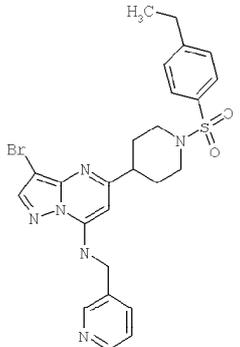
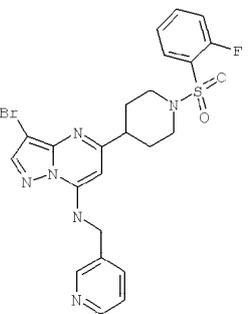
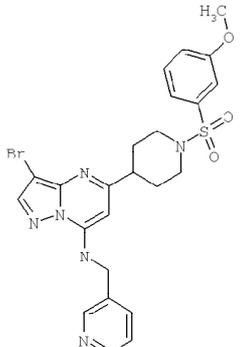
1.  
5619

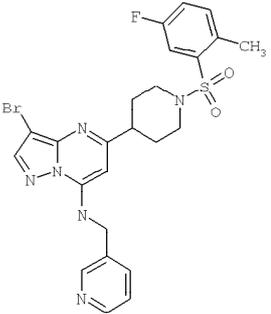
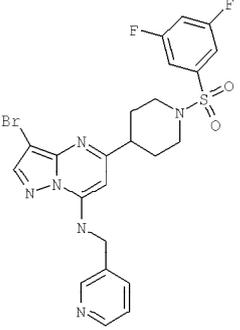
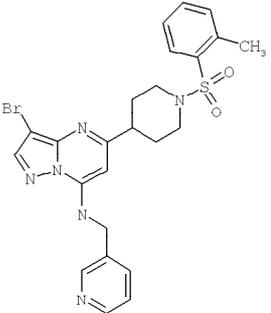
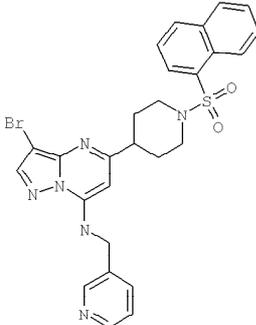
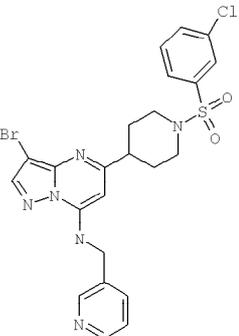
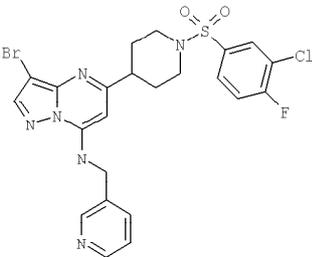
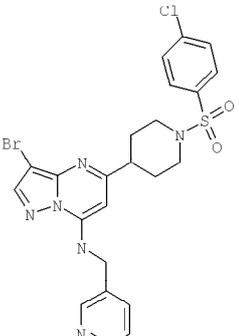
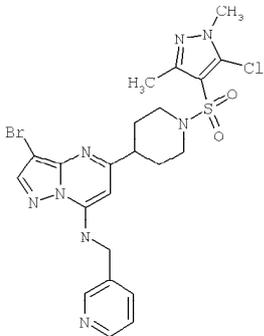
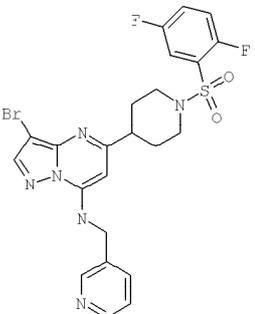
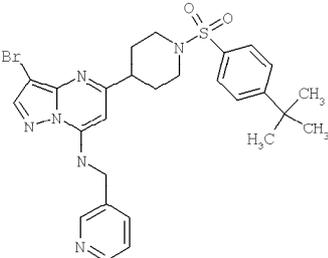


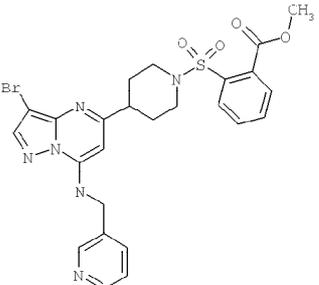
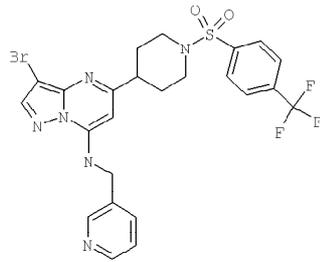
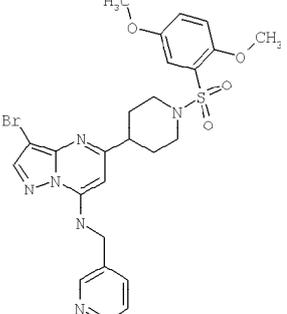
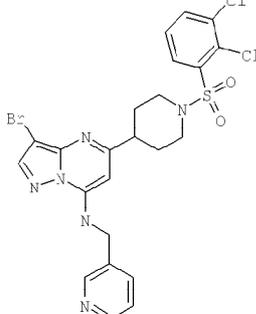
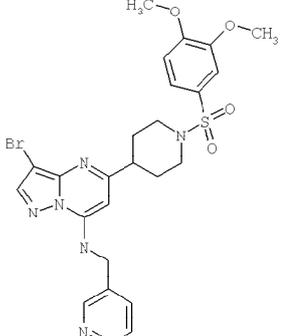
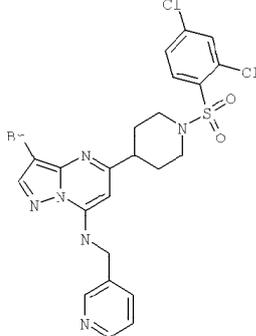
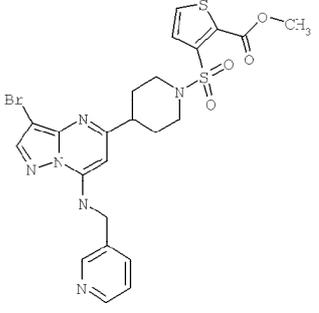
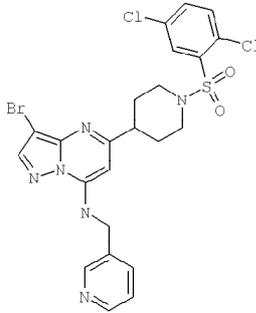
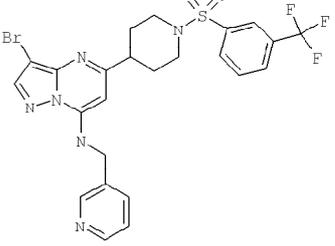
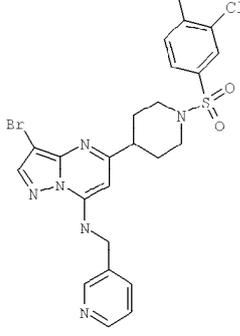
1.  
5615  
2.  
571.31

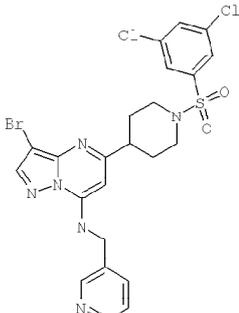
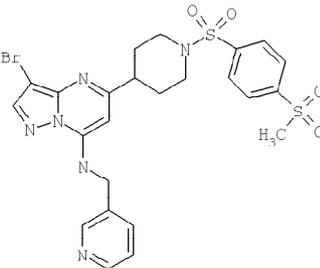
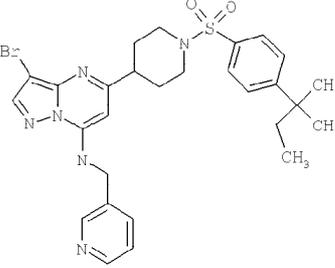
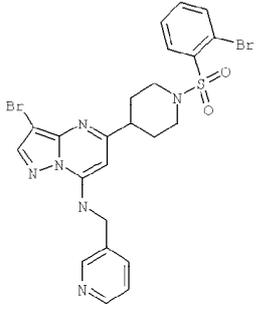
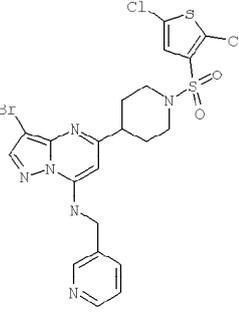
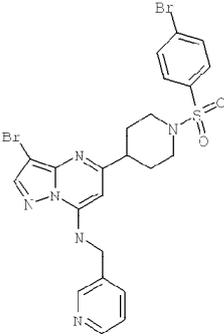
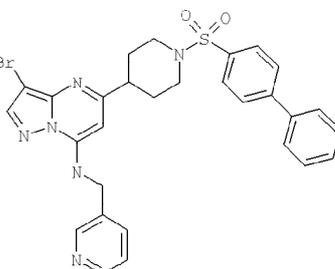
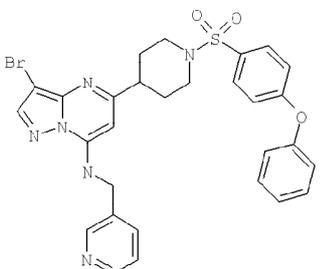
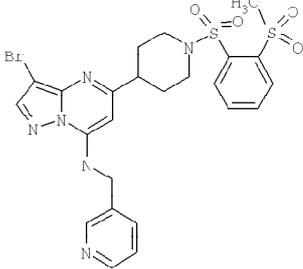
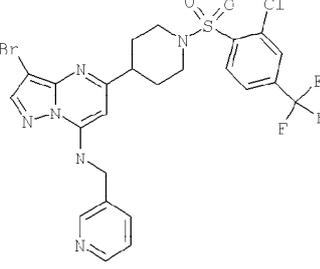


1.  
5620

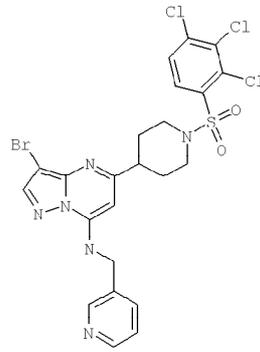
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5621 2. 615.34		1. 5626 2. 547.3
10				
15		2. 5622 2. 680.37		1. 5627 2. 547.3
20				
25		1. 5623 2. 529.29		1. 5628 2. 554.3
30				
35		1. 5624 2. 543.3		1. 5629 2. 555.31
40				
45		1. 5625 2. 547.3		1. 5630 2. 559.31
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5631 2. 561.31		1. 5636 2. 565.31
10				
15		1. 5632 2. 563.31		1. 5637 2. 579.32
20				
25		1. 5633 2. 563.31		1. 5638 2. 581.32
30				
35		1. 5634 2. 563.31		1. 5639 2. 581.32
40				
45		1. 5635 2. 563.31		1. 5640 2. 585.32
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5641 2. 587.32		1. 5646
10				
15		1. 5642 2. 589.32		1. 5647 2. 597.33
20				
25		1. 5643 2. 589.32		1. 5648 2. 597.33
30				
35		1. 5644 2. 593.33		1. 5649 2. 597.33
40				
45		1. 5645 2. 597.33		1. 5650 2. 597.33
50				

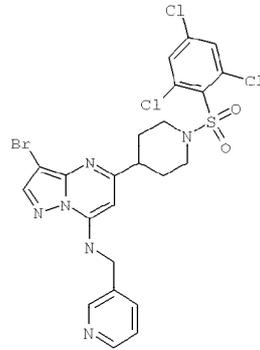
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5651 2. 597.33		1. 5656 2. 607.33
10				
15		1. 5652 2. 599.33		1. 5657 2. 607.33
20				
25		1. 5653 2. 603.33		1. 5658 2. 607.33
30				
35		1. 5654 2. 605.33		1. 5659 2. 621.34
40		1. 5655 2. 607.33		1. 5660 2. 631.35
45				
50				

5



1.  
5661  
2.  
631.35

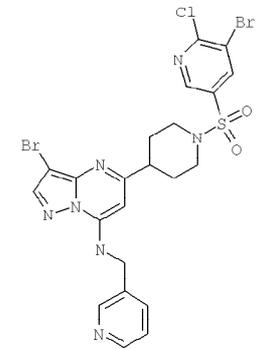
10



1.  
5662  
2.  
631.35

15

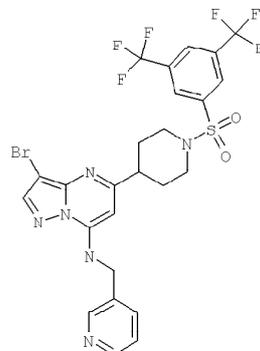
20



1.  
5663  
2.  
642.35

25

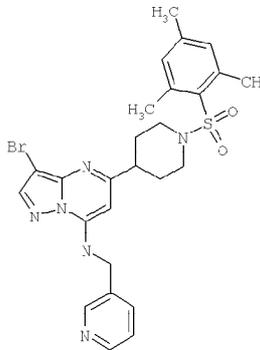
30



1.  
5664  
2.  
665.37

35

40

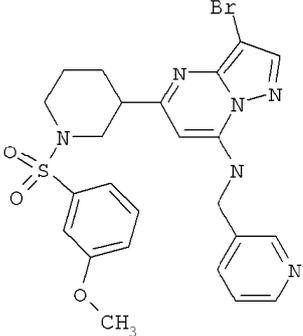
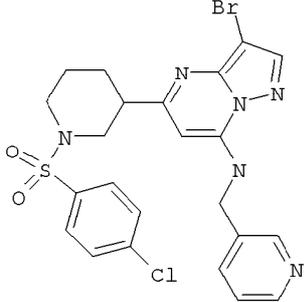
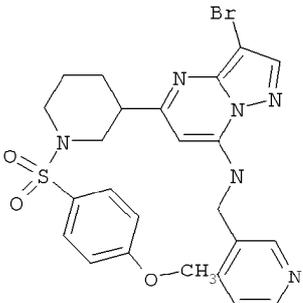
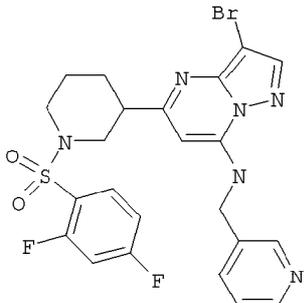
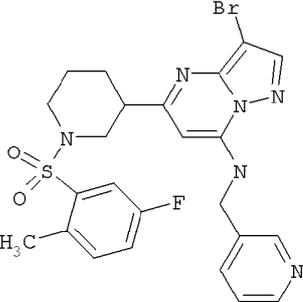
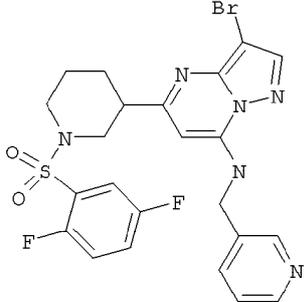
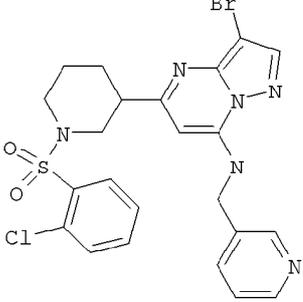
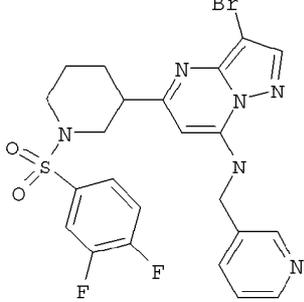
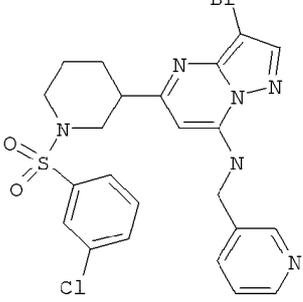
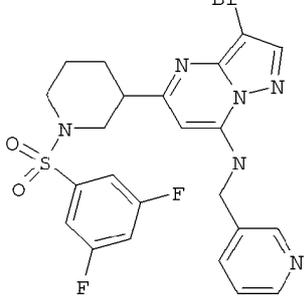


1.  
5665  
2.  
571.31

45

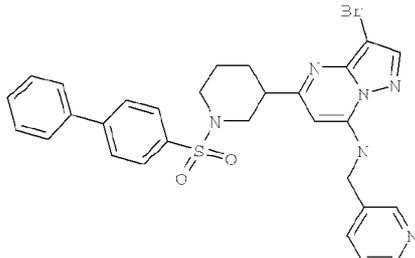
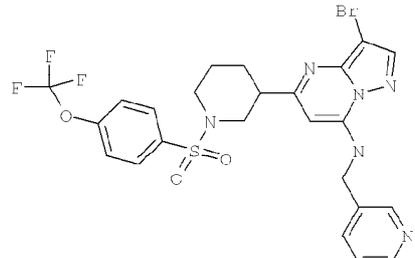
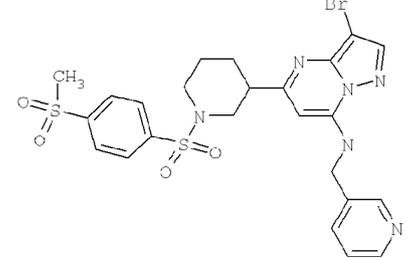
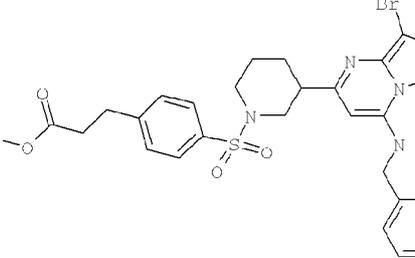
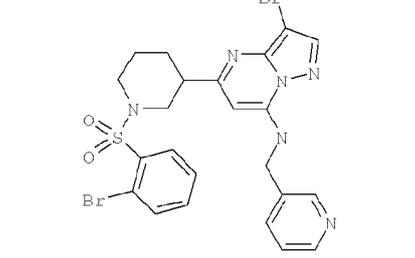
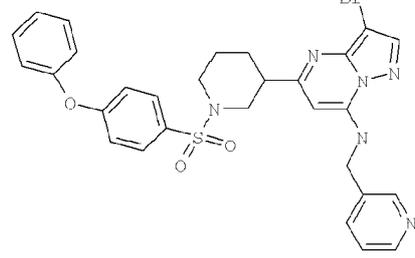
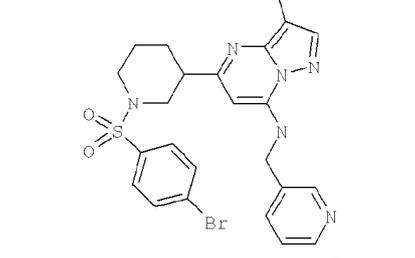
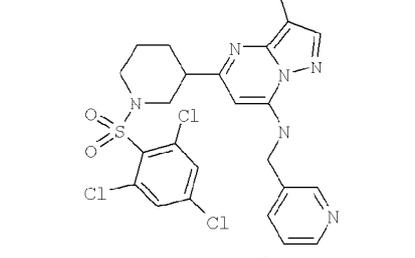
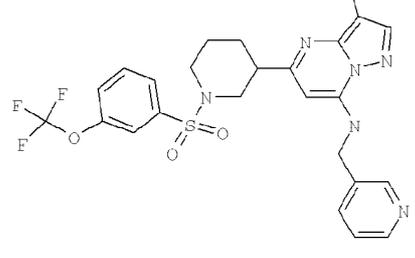
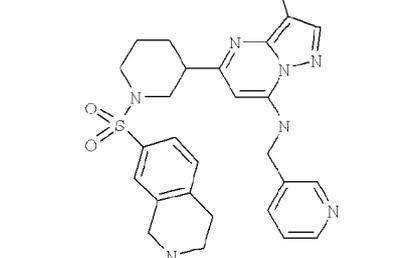
50

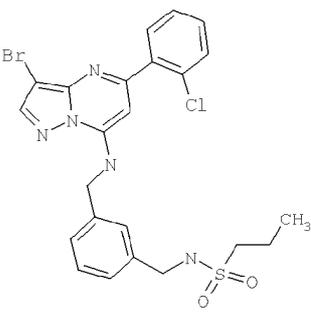
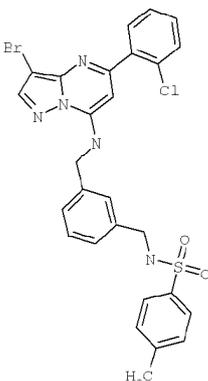
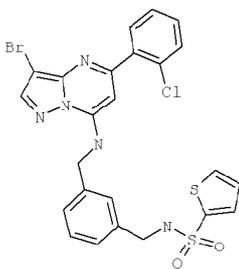
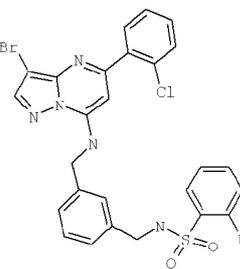
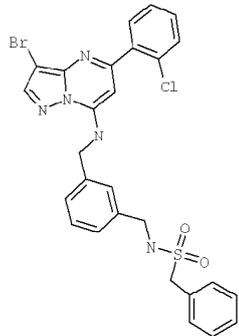
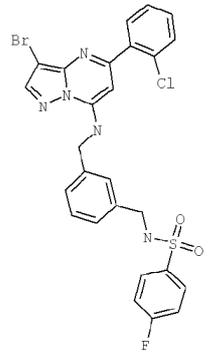
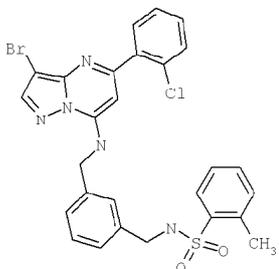
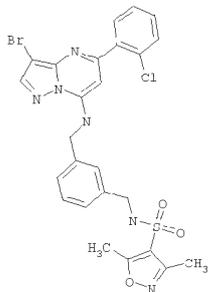
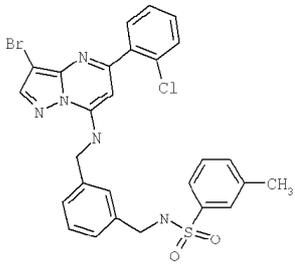
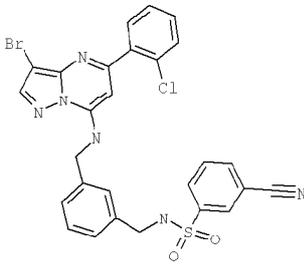
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5701 2. 535.29		1. 5706 2. 547.3
10				
15		1. 5702 2. 540.3		1. 5707 2. 547.3
20				
25		1. 5703 2. 543.3		1. 5708 2. 554.3
30				
35		1. 5704 2. 543.3		1. 5709 2. 555.31
40				
45		1. 5705 2. 547.3		1. 5710 2. 555.31
50	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5711 2. 559.31		1. 5716 2. 563.31
10				
15		1. 5712 2. 559.31		1. 5717 2. 565.31
20				
25		1. 5713 2. 561.31		1. 5718 2. 565.31
30				
35		1. 5714 2. 562.31		1. 5719 2. 565.31
40				
45		1. 5715 2. 563.31		1. 5720 2. 565.31
50				

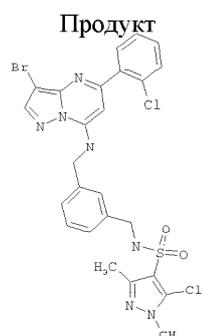
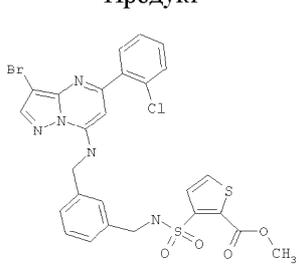
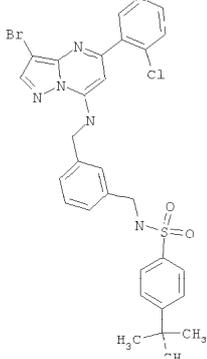
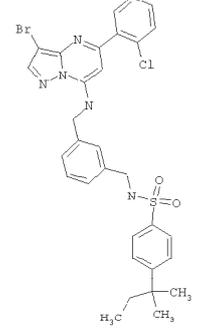
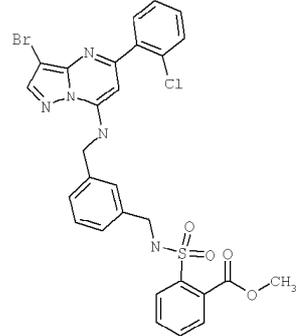
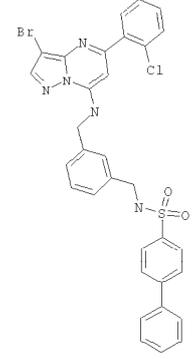
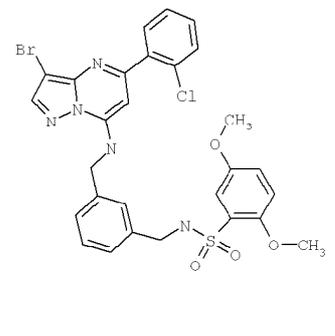
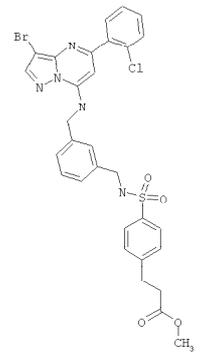
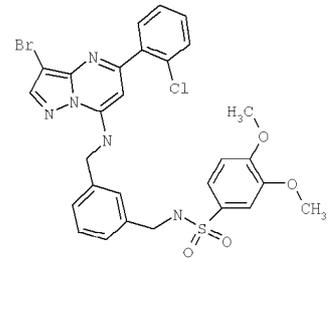
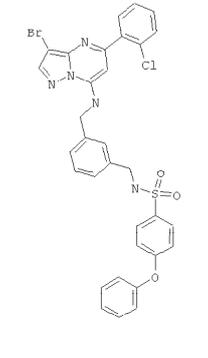
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5721 2. 569.31		1. 5726 2. 581.32
10				
15		1. 5722 2. 571.31		1. 5727 2. 585.32
20				
25		1. 5723 2. 579.32		1. 5728 2. 587.32
30				
35		1. 5724 2. 579.32		1. 5729 2. 589.32
40				
45		1. 5725 2. 581.32		1. 5730 2. 589.32
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5731 2. 591.33		1. 5736 2. 597.33
10				
15		1. 5732 2. 597.33		1. 5737 2. 597.33
20				
25		1. 5733 2. 595.33		1. 5738 2. 596.33
30				
35		1. 5734 2. 597.33		1. 5739 2. 597.33
40				
45		1. 5735 2. 597.33		1. 5740 2. 581.32
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5741 2. 605.33		1. 5746 2. 613.34
10				
15		1. 5742 2. 607.33		1. 5747 2. 615.34
20		1. 5743 2. 607.33		1. 5748 2. 621.34
25				
30		1. 5744 2. 607.33		1. 5749 2. 631.35
35		1. 5745 2. 613.34		1. 5750 2. 680.37
40				
45				
50				

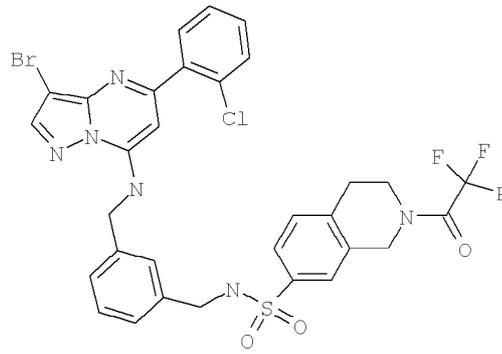
	Продукт	1. Пример. 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5801 2. 550.3		1. 5806 2. 598.33
10				
15		1. 5802 2. 590.32		1. 5807 2. 602.33
20				
25		1. 5803 2. 598.33		1. 5808 2. 602.33
30				
35		1. 5804 2. 598.33		1. 5809 2. 603.33
40				
45		1. 5805 2. 598.33		1. 5810 2. 609.33
50				

	Продукт	1. Пример 2.m/z	Продукт	1. Пример 2.m/z
5		1. 5811 2. 609.33		1. 5816 2. 618.34
10				
15		1. 5812 2. 610.34		1. 5817 2. 624.34
20				
25				
30		1. 5813 2. 612.34		1. 5818 2. 626.34
35		1. 5814 2. 614.34		1. 5819 2. 634.35
40				
45		1. 5815 2. 614.34		1. 5820 2. 632.35
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5821 2. 636.35		1. 5826 2. 648.36
10				
15		1. 5822 2. 640.35		1. 5827 2. 654.36
20				
25		1. 5823 2. 642.35		1. 5828 2. 660.36
30				
35		1. 5824 2. 644.35		1. 5829 2. 670.37
40				
45		1. 5825 2. 644.35		1. 5830 2. 676.37
50				

Продукт

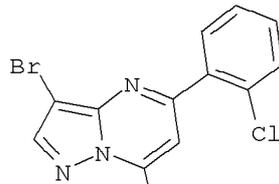
5



1. Пример  
2. m/z  
1.  
5831  
2.  
735.4

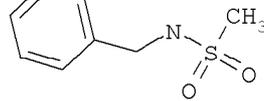
10

15



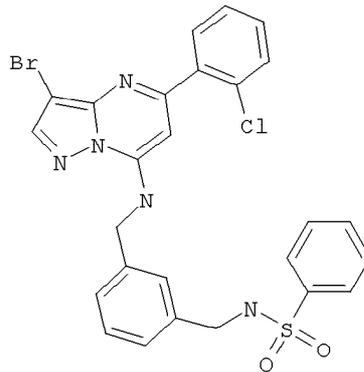
1.  
5832  
2.  
522.29

20



1.  
5833  
2.  
584.32

25



30

35

40

45

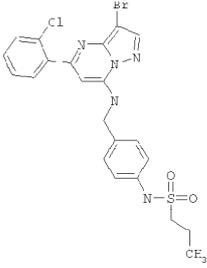
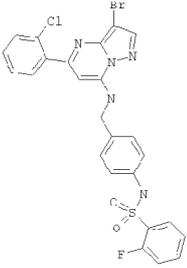
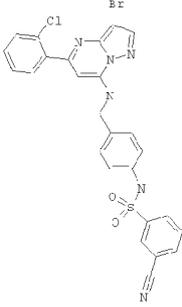
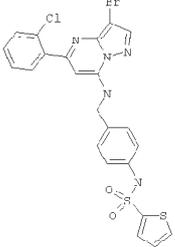
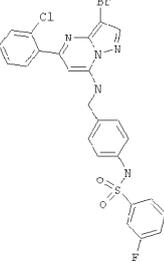
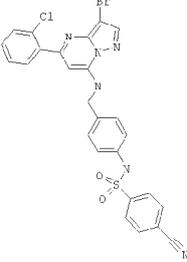
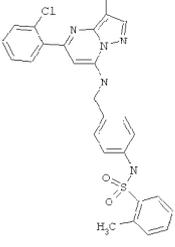
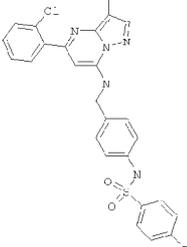
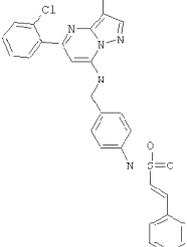
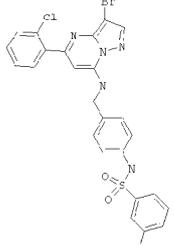
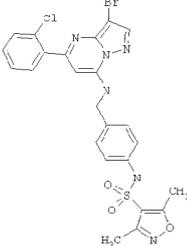
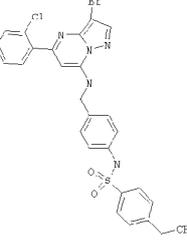
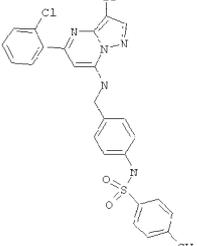
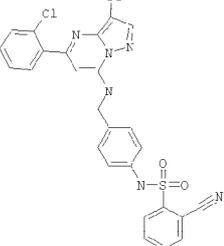
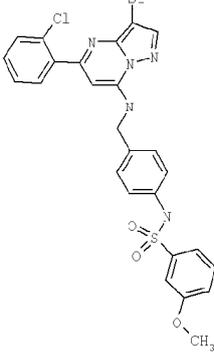
50

	Пример 1. 2. m/z	Продукт	Пример 1. 2. m/z	Продукт	Пример 1. 2. m/z
5	1. 5901 2. 536.29		1. 5906 2. 598.33		1. 5911 2. 603.33
10					
15	1. 5902 2. 550.3		1. 5907 2. 598.33		1. 5912 2. 609.33
20					
25	1. 5903 2. 590.32		1. 5908 2. 602.33		1. 5913 2. 609.33
30	1. 5904 2. 598.33		1. 5909 2. 602.33		1. 5914 2. 610.34
35					
40	1. 5905 2. 598.33		1. 5910 2. 602.33		1. 5915 2. 612.34
45					

50

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 5916 2. 614.34		1. 5921 2. 618.34		1. 5926 2. 620.34
10						
15		1. 5917 2. 614.34		1. 5922 2. 620.34		1. 5927 2. 624.34
20						
25		1. 5918 2. 616.34		1. 5923 2. 620.34		1. 5928 2. 626.34
30						
35		1. 5919 2. 618.34		1. 5924 2. 620.34		1. 5929 2. 626.34
40						
45		1. 5920 2. 618.34		1. 5925 2. 620.34		1. 5930 2. 632.35

50

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6001 2. 536.32		1. 6006 2. 588.32		1. 6011 2. 595.33
10						
15		1. 6002 2. 576.32		1. 6007 2. 588.32		1. 6012 2. 595.33
20		1. 6003 2. 584.32		1. 6008 2. 588.32		1. 6013 2. 596.33
25						
30		1. 6004 2. 584.32		1. 6009 2. 589.32		1. 6014 2. 598.33
35		1. 6005 2. 584.32		1. 6010 2. 595.33		1. 6015 2. 600.33
40						
45						
50						

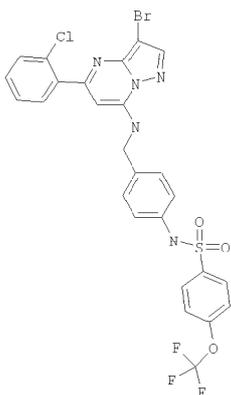
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6016 2. 600.33		1. 6021 2. 606.33		1. 6026 2. 612.34
10						
15		1. 6017 2. 602.33		1. 6022 2. 606.33		1. 6027 2. 620.34
20						
25		1. 6018 2. 604.33		1. 6023 2. 606.33		1. 6028 2. 620.34
30		1. 6019 2. 604.33		1. 6024 2. 606.33		1. 6029 2. 622.34
35						
40		1. 6020 2. 604.33		1. 6025 2. 606.33		1. 6030 2. 626.34
45						
50						

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6031 2. 628.35		1. 6036 2. 638.35		1. 6041 2. 648.36
10		1. 6032 2. 630.35		1. 6037 2. 638.35		1. 60425 2. 648.36
15		1. 6033 2. 630.35		1. 6038 2. 638.35		1. 6043 2. 648.36
20		1. 6034 2. 634.35		1. 6039 2. 622.34		1. 6044 2. 648.36
25		1. 6035 2. 638.35		1. 6040 2. 646.36		1. 6045 2. 654.36
30						
35						
40						
45						
50						

Продукт

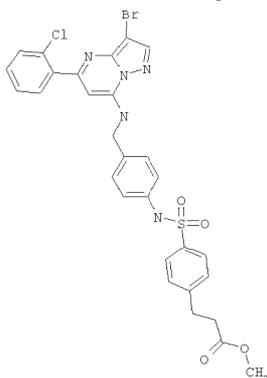
1. Пример  
2. m/z

5



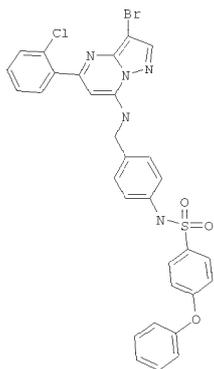
1.  
6046  
2.  
654.36

10



1.  
6047  
2.  
656.36

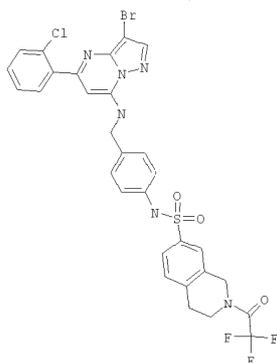
20



1.  
6048  
2.  
662.36

25

30

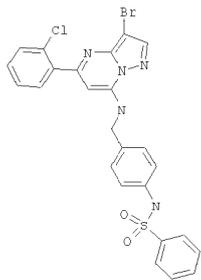


1.  
6049  
2.  
721.4

35

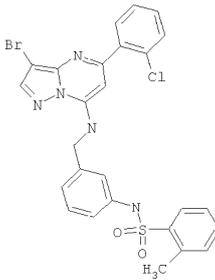
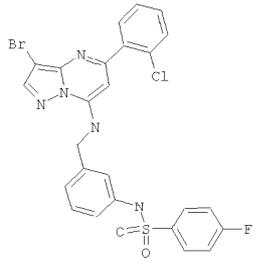
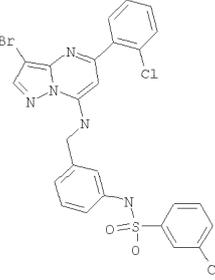
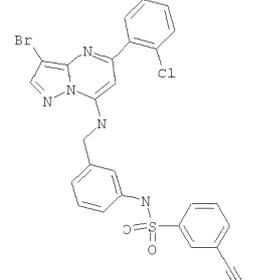
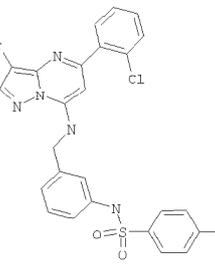
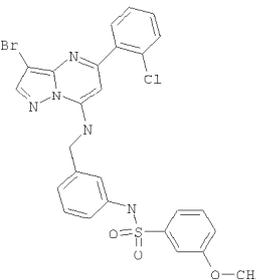
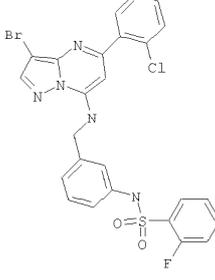
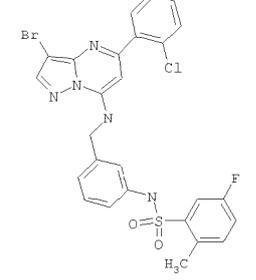
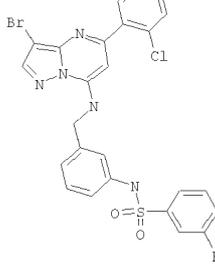
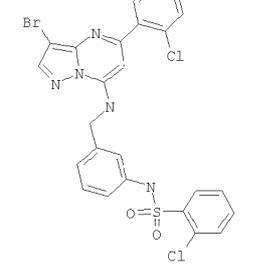
40

45

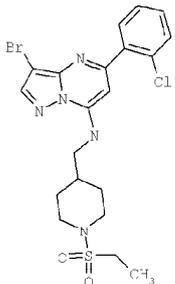
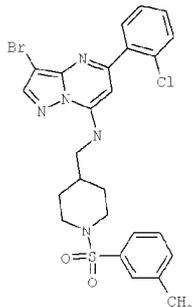
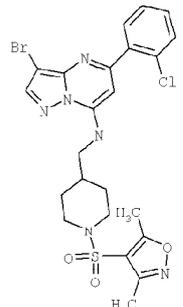
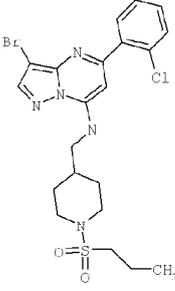
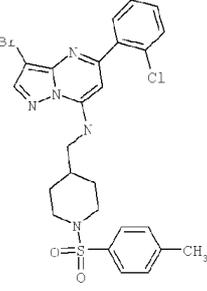
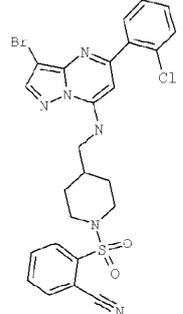
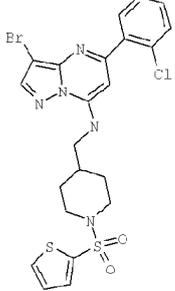
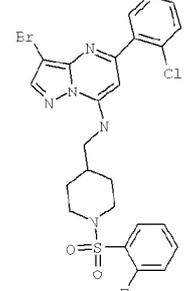
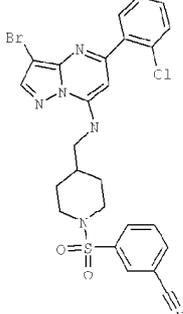
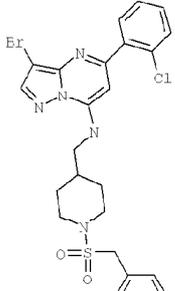
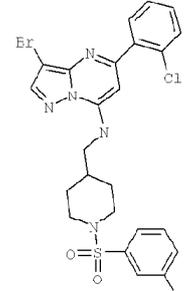
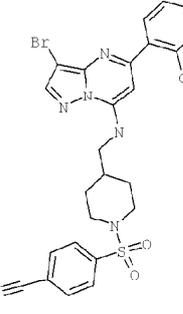
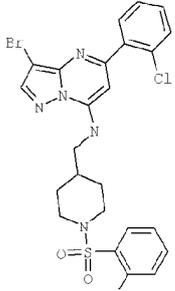
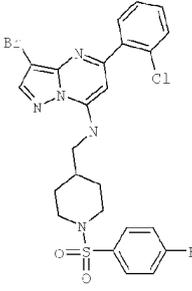
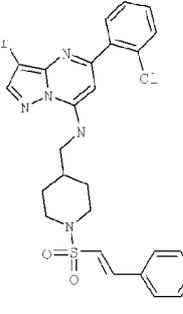


1.  
6050  
2.  
570.31

50

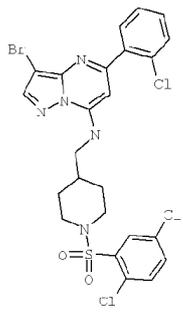
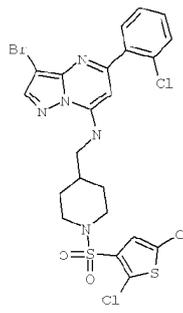
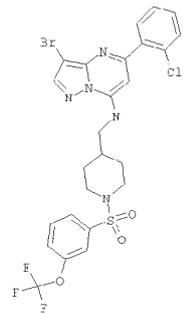
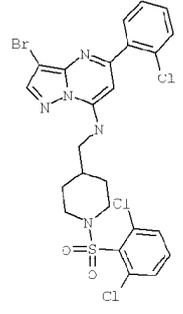
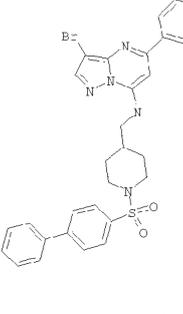
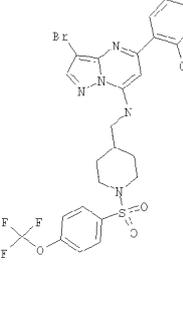
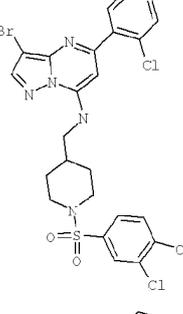
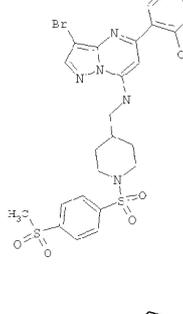
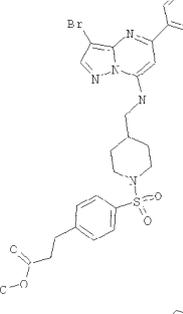
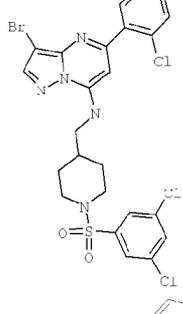
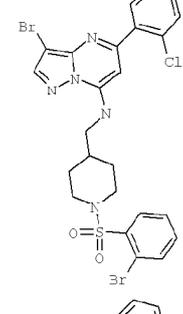
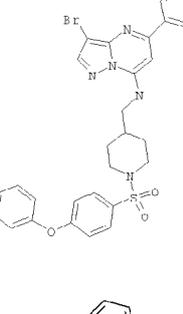
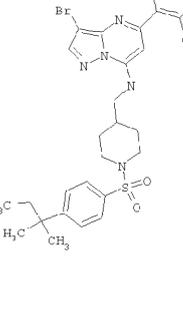
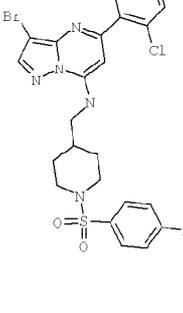
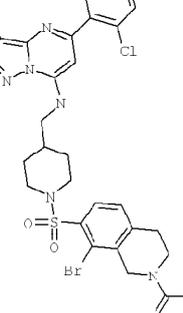
	Продукт	1.Пример 2. m/z	Продукт	1.Пример 2. m/z
5		1. 6101 2. 584.32		1. 6106 2. 588.32
10				
15		1. 6102 2. 584.32		1. 6107 2. 595.33
20				
25		1. 6103 2. 584.32		1. 6108 2. 600.33
30		1. 6104 2. 588.32		1. 6109 2. 602.33
35				
40		1. 6105 2. 588.32		1. 6110 2. 604.33
45				
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6111 2. 604.33		1. 6116 2. 606.33
10				
15		1. 6112 2. 604.33		1. 6117 2. 606.33
20				
25		1. 6113 2. 606.33		1. 6118 2. 648.36
30				
35		1. 6114 2. 606.33		1. 6119 2. 721.4
40				
45		1. 6115 2. 606.33		1. 6120 2. 570.31
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6201 2. 514.28		1. 6206 2. 576.32		1. 6211 2. 581.32
10						
15		1. 6202 2. 528.29		1. 6207 2. 576.32		1. 6212 2. 587.32
20						
25		1. 6203 2. 568.31		1. 6208 2. 580.32		1. 6213 2. 587.32
30						
35		1. 6204 2. 576.32		1. 6209 2. 580.32		1. 6214 2. 587.32
40						
45		1. 6205 2. 576.32		1. 6210 2. 580.321		1. 6215 2. 588.32
50						

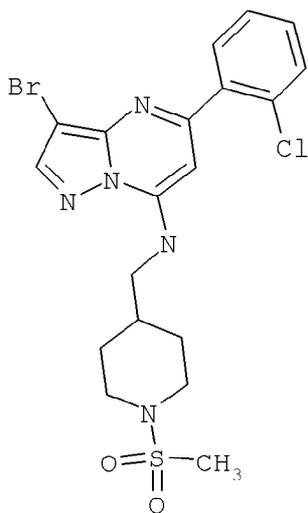
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6216 2. 590.32		1. 6221 2. 596.33		1. 6226 2. 598.33
10						
15		1. 6217 2. 592.33		1. 6222 2. 596.33		1. 6227 2. 596.33
20						
25		1. 6218 2. 592.33		1. 6223 2. 598.33		1. 6228 2. 602.33
30						
35		1. 6219 2. 592.33		1. 6224 2. 596.33		1. 6229 2. 604.33
40						
45		1. 6220 2. 594.33		1. 6225 2. 598.33		1. 6230 2. 604.33
50						

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6231 2. 610.34		1. 6236 2. 614.34		1. 6241 2. 630.35
10						
15		1. 6232 2. 610.34		1. 6237 2. 618.34		1. 6242
20						
25		1. 6233 2. 612.34		1. 6238 2. 622.34		1. 6243 2. 630.35
30						
35		1. 6234 2. 612.34		1. 6239 2. 622.34		1. 6244 2. 630.35
40						
45		1. 6235 2. 614.34		1. 6240 2. 626.34		1. 6245 2. 630.35
50						

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. .6246 2. 630.35		1. .6251 2. 636.35		1. 6256 2. 646.36
10						
15		1. 6247 2. 630.35		1.0 6252 2. 638.35		1. 6257 2. 646.36
20						
25		1. 6248 2. 630.35		1. 6253 2. 640.35		1. 6258 2. 648.36
30		1. 6249 2. 630.35		1. 6254 2. 640.35		1. 6259 2. 654.36
35						
40		1. .6250 2. 632.35		1. 6255 2. 638.35		1. 6260 2. 713.39
45						
50						

Продукт

5



1. Пример

2. m/z

1.

6261

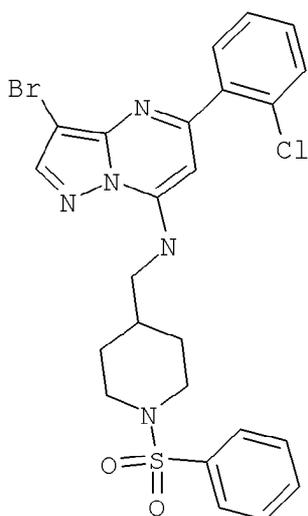
2.

500.27

10

15

20



1.

6262

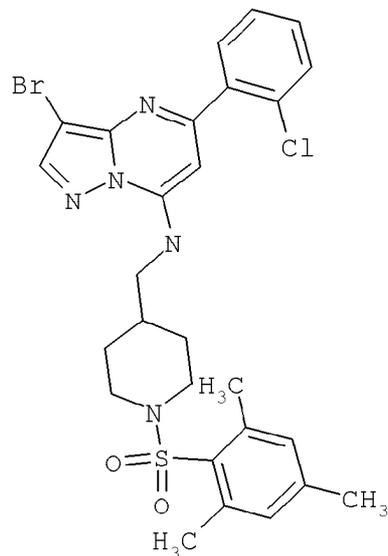
2.

562.31

25

30

35



1.

6263

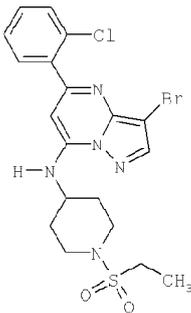
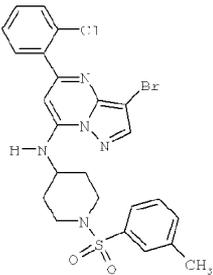
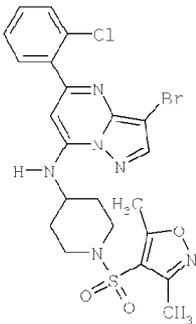
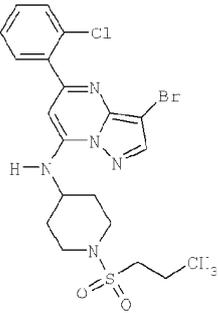
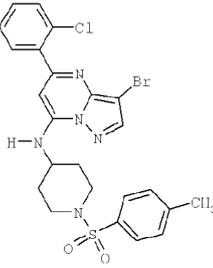
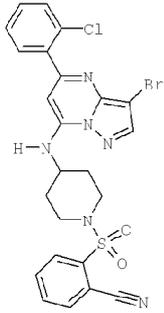
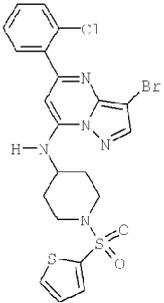
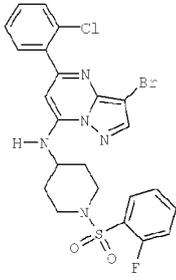
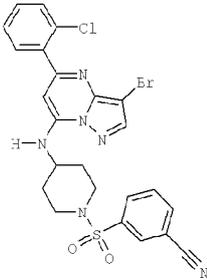
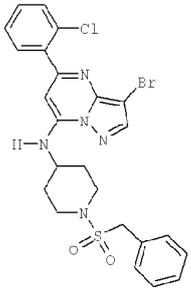
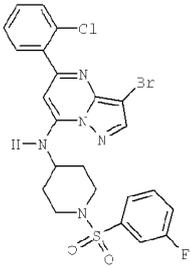
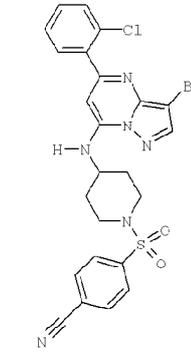
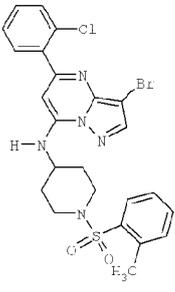
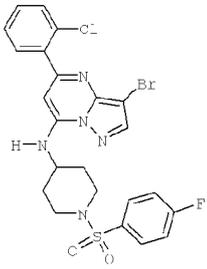
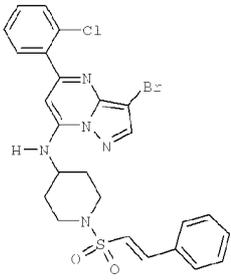
2.

604.33

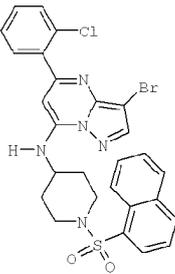
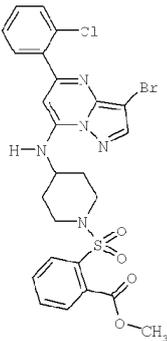
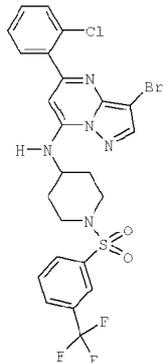
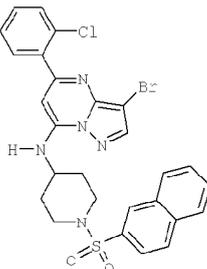
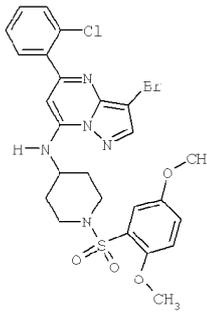
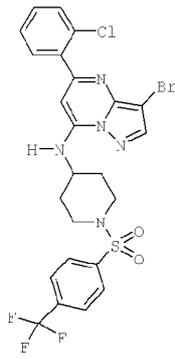
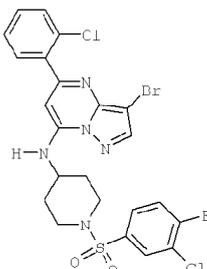
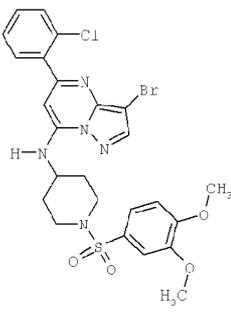
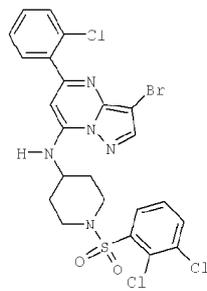
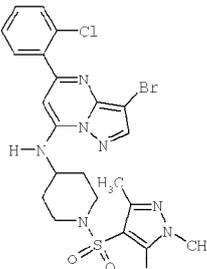
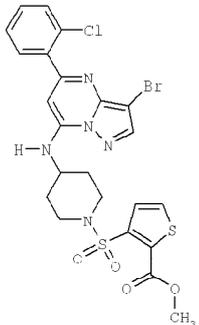
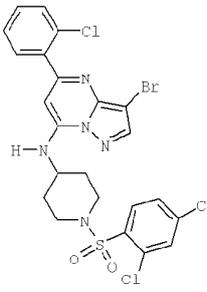
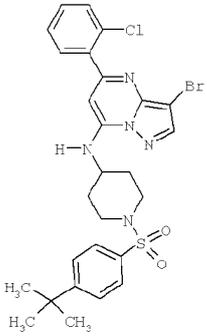
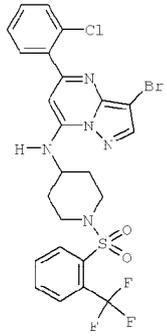
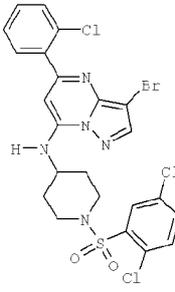
40

45

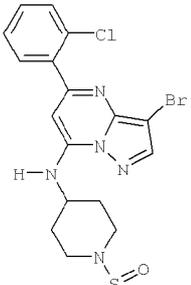
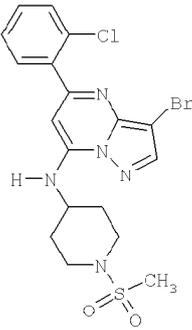
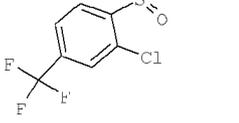
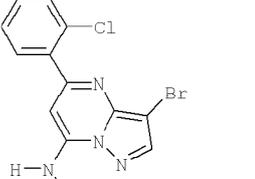
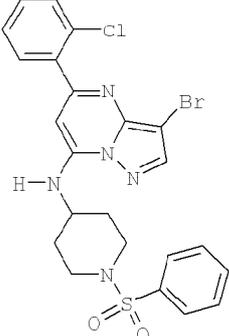
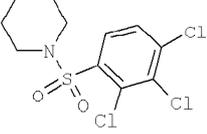
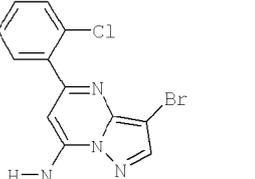
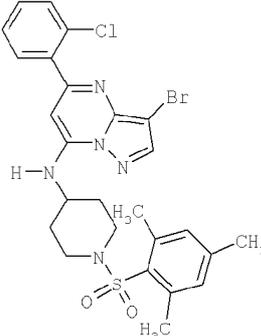
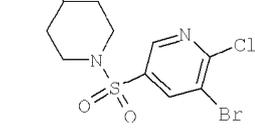
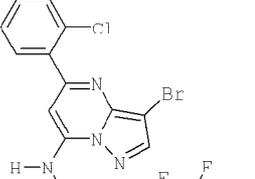
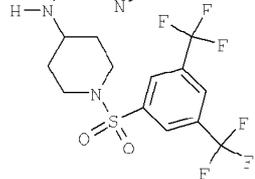
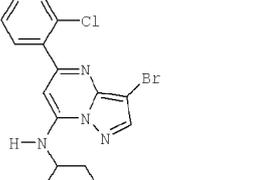
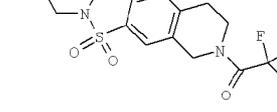
50

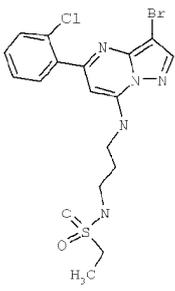
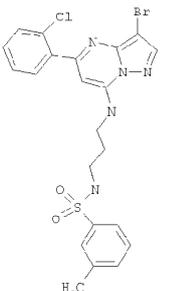
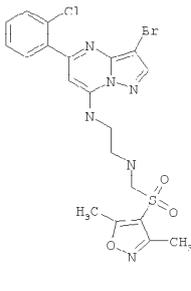
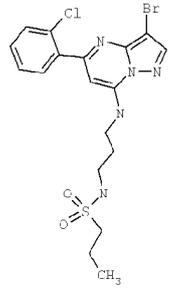
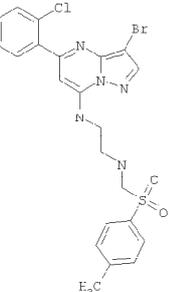
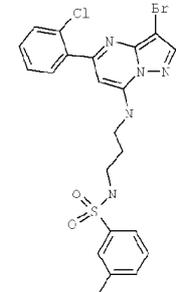
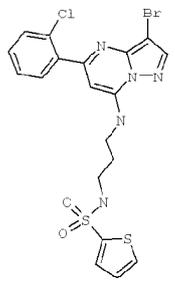
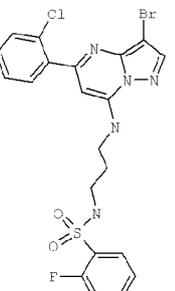
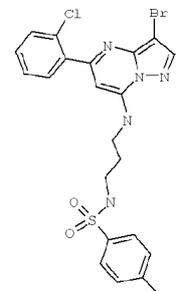
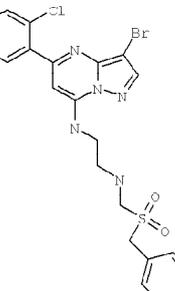
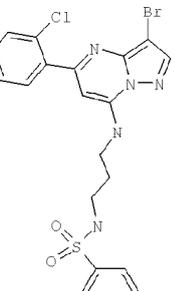
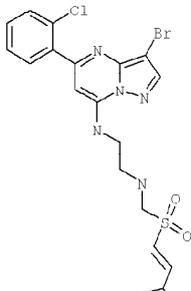
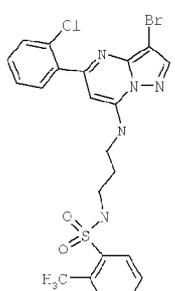
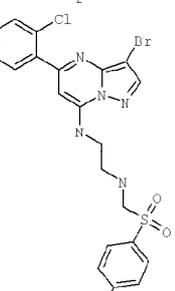
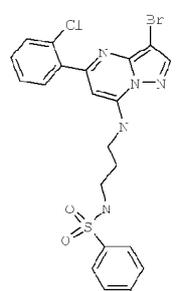
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6301 2. 500.27		1. 6306 2. 562.31		1. 6311 2. 567.31
10						
15		1. 6302 2. 514.28		1. 6307 2. 562.31		1. 6312 2. 573.32
20						
25		1. 6303 2. 554.3		1. 6308 2. 566.31		1. 6313 2. 573.32
30						
35		1. 6304 2. 562.31		1. 6309 2. 566.31		1. 6314 2. 573.32
40						
45		1. 6305 2. 562.31		1. 6310 2. 566.31		1. 6315 2. 574.32
50						

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6316 2. 576.32		1. 6321 2. 582.32		1. 6326 2. 584.32
10		1. 6317 2. 578.32		1. 6322 2. 582.32		1. 6327 2. 584.32
15		1. 6318 2. 578.32		1. 6323 2. 584.32		1. 6328 2. 588.32
20		1. 6319 2. 580.32		1. 6324 2. 582.32		1. 6329 2. 590.32
25		1. 6320 2. 582.32		1. 6325 2. 584.32		1. 6330 2. 596.32
30						
35						
40						
45						
50						

Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5 	1. 6331 2. 598.33		1. 6336 2. 606.33		1. 6341 2. 616.34
10 	1. 6332 2. 598.33	15 	1. 6337 2. 608.33	20 	1. 6342 2. 616.34
25 	1. 6333 2. 600.33	30 	1. 6338 2. 608.33	35 	1. 6343 2. 616.34
40 	1. 6334 2. 600.33	45 	1. 6339 2. 612.34	50 	1.6344 2. 616.34
50 	1. 6335 2. 604.33		1. 6340 2. 616.34		1. 6345 2. 616.34

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6346 2. 616.34		1. 6351 2. 622.34		1. 6356 2. 626.34
10		1. 6347 2. 616.34		1. 6352 2. 624.34		1. 6357 2. 632.35
15		1. 6348 2. 616.34		1. 6353 2. 626.34		1. 6358 2. 632.35
20		1. 6349 2. 618.34		1. 6354 2. 626.34		1. 6359 2. 634.35
25		1. 6350 2. 600.33		1. 6355 2. 626.34		1. 6360 2. 640.35
30		1. 6349 2. 618.34		1. 6354 2. 626.34		1. 6359 2. 634.35
35		1. 6350 2. 600.33		1. 6355 2. 626.34		1. 6360 2. 640.35
40		1. 6350 2. 600.33		1. 6355 2. 626.34		1. 6360 2. 640.35
45		1. 6350 2. 600.33		1. 6355 2. 626.34		1. 6360 2. 640.35
50		1. 6350 2. 600.33		1. 6355 2. 626.34		1. 6360 2. 640.35

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6361 2. 650.36		1. 6366 2. 486.27
10				
15		1. 6362 2. 650.36		1. 6367 2. 548.3
20				
25		1. 6363 2. 661.36		1. 6368 2. 590.32
30				
35		1. 6364 2. 684.38		
40				
45		1. 6365 2. 699.38		
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6401 2. 474.26		1. 6406 2. 536.29		1. 6411 2. 541.3
10						
15		1. 6402 2. 488.27		1. 6407 2. 536.29		1. 6412 2. 547.3
20						
25		1. 6403 2. 528.29		1. 6408 2. 540.3		1. 6413 2. 547.3
30						
35		1. 6404 2. 536.29		1. 6409 2. 540.3		1. 6414 2. 548.3
40						
45		1. 6405 2. 536.29		1. 6410 2. 540.3		1. 6415 2. 550.3
50						

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6416 2. 552.3		1. 6421 2. 556.3 1		1. 6426 2. 558.3 1
10						
15		1. 6417 2. 552.3		1. 6122 2. 558.3 1		1. 6427 2. 564.3 1
20						
25		1. 6418 2. 554.3		1. 6423 2. 558.3 1		1. 6428 2. 572.3 1
30						
35		1. 6419 2. 556.3 1		1. 6424 2. 558.3 1		1. 6429 2. 572.3 1
40						
45		1. 6420 2. 556.3 1		1. 6425 2. 558.3 1		1. 6430 2. 574.3 2
50						

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6431 2. 574.32		1. 6436 2. 586.32		1. 6441 2. 590.32
10						
15		1. 6432 2. 578.32		1. 6437 2. 590.32		1. 6442 2. 590.32
20						
25		1. 6433 2. 580.32		1. 6438 2. 590.32		1. 6443 2. 590.32
30						
35		1. 6434 2. 582.32		1. 6439 2. 590.32		1. 6444 2. 590.32
40						
45		1. 6435 2. 582.32		1. 6440 2. 589.32		1. 6445 2. 590.32
50						

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6446 2. 592.33		1. 6451 2. 600.33		1. 6456 2. 614.34
10						
15		1. 6447 2. 574.32		1. 6452 2. 600.33		1. 6447 2. 673.37
20						
25		1. 6448 2. 598.33		1. 6453 2. 606.33		1. 6458 2. 460.25
30						
35		1. 6449 2. 600.33		1. 6454 2. 606.33		6459 2.
40						
45		1. 6450 2. 600.33		1. 6455 2. 608.33		1. 6460 2. 564.31
50						

ТАБЛИЦА 65

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6501 2. 488.27		1. 6506 2. 550.3		1. 6511 2. 561.31
10						
15		1. 6502 2. 502.28		1. 6507 2. 554.3		1. 6512 2. 561.31
20						
25		1. 6503 2. 542.3		1. 6508 2. 554.3		1. 6213 2. 561.31
30						
35		1. 6504 2. 550.3		1. 6509 2. 554.3		1. 6514 2. 562.31
40						
45		1. 6505 2. 550.3		1. 6510 2. 555.31		1. 6515 2. 564.31
50						

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6516 2. 566.31		1. 6521 2. 570.31		1. 6526 2. 576.32
10		1. 6517 2. 566.31		1. 6522 2. 572.31		1. 6527 2. 578.32
15						
20		1. 6518 2. 568.31		1. 6523 2. 572.31		1. 6528 2. 586.32
25						
30		1. 6519 2. 570.31		1. 6524 2. 572.31		1. 6529 2. 586.32
35						
40		1. 6520 2. 570.31		1. 6525 2. 572.31		1. 6530 2. 588.32
45						
50						

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6531 2. 588.32		1. 6536 2. 600.33		1. 6541 2. 604.33
10		1. 6532 2. 592.33		1. 6537 2. 604.33		1. 6542 2. 604.33
15		1. 6533 2. 594.33		1. 6538 2. 604.33		1. 6543 2. 604.33
20		1. 6534 2. 596.33		1. 6539 2. 604.33		1. 6544 2. 606.33
25		1. 6535 2. 596.33		1. 6540 2. 604.33		1. 6545 2. 588.32
30						
35						
40						
45						

50

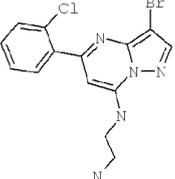
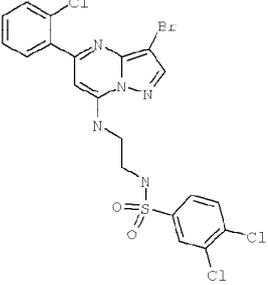
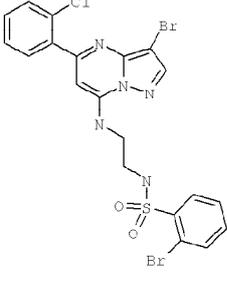
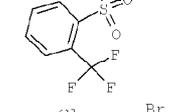
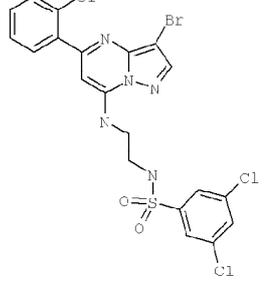
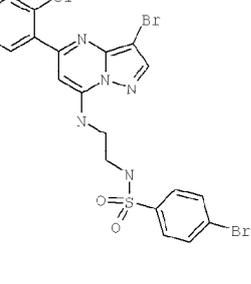
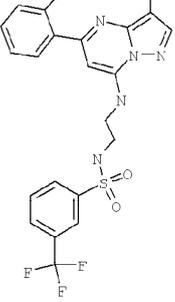
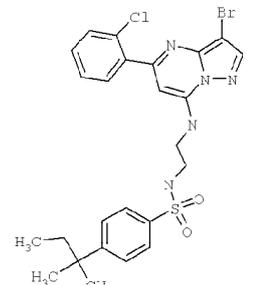
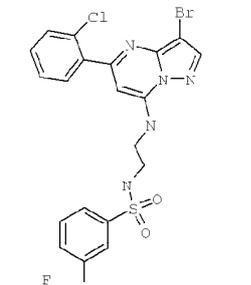
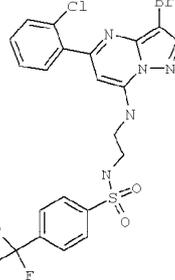
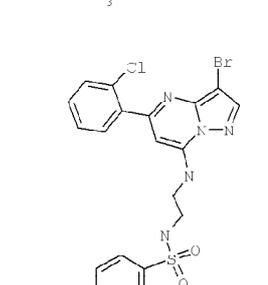
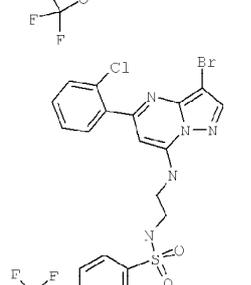
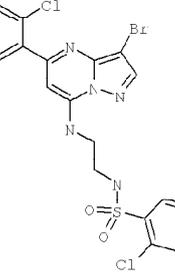
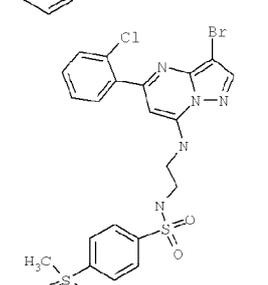
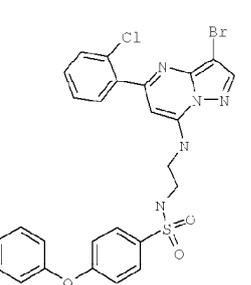
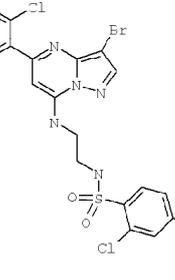
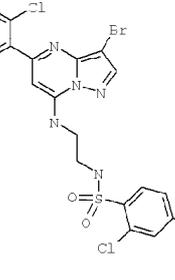
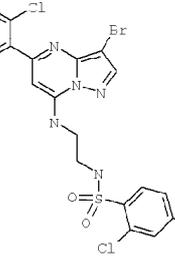
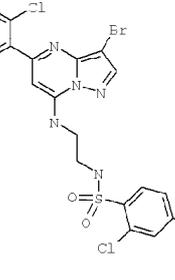
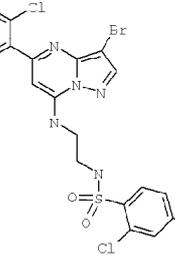
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6546 2. 612.34		1. 6551 2. 620.34		1. 6556 2. 474.26
10						
15		1. 6547 2. 614.34		1. 6552 2. 620.34		1. 6557 2. 536.29
20						
25		1. 6548 2. 614.34		1. 6553 2. 622.34		1. 6558 2. 578.32
30						
35		1. 6549 2. 614.34		1. 6554 2. 628.35		
40						
45		1. 6550 2. 614.34		1. 6555 2. 687.38		
50						

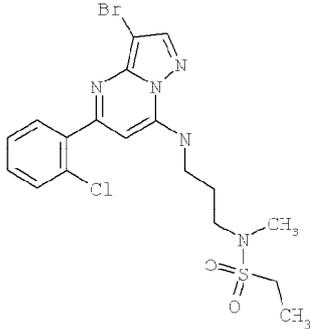
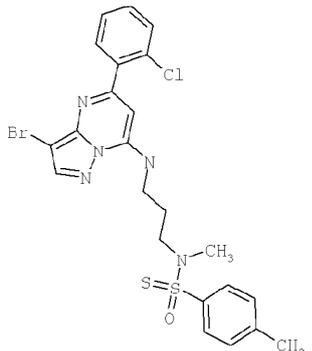
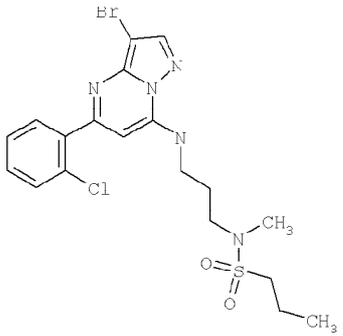
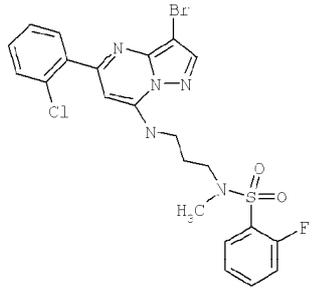
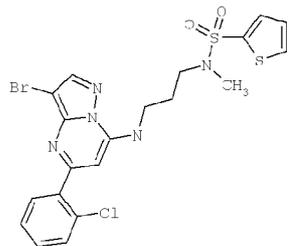
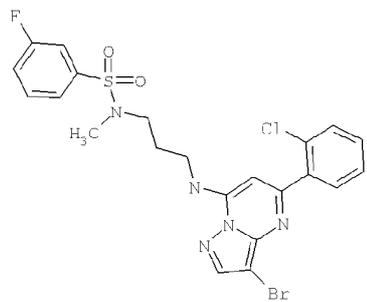
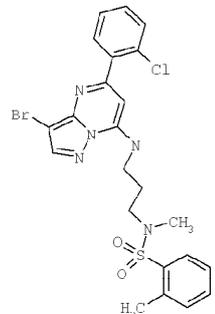
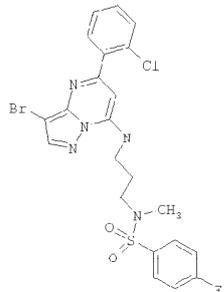
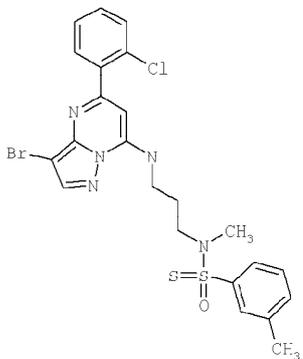
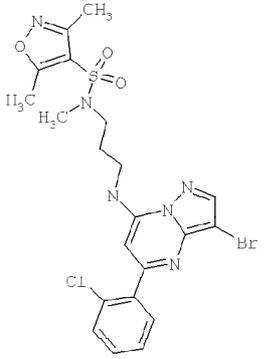
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6701 2. 474.26		1. 6706 2. 526.29		1. 6711 2. 536.29
10						
15		1. 6702 2. 514.28		1. 6707 2. 526.29		1. 6712 2. 538
20						
25		1. 6703 2. 522.29		1. 6708 2. 526.29		1. 6713 2. 538.3
30		1. 6704 2. 522.29		1. 6709 2. 533.29		1. 6714
35						
40		1. 6705 2. 522.29		1. 6710 2. 534.29		1. 6715 2. 542.3
45						
50						

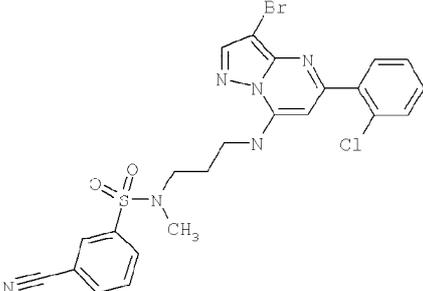
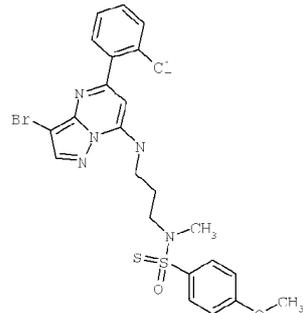
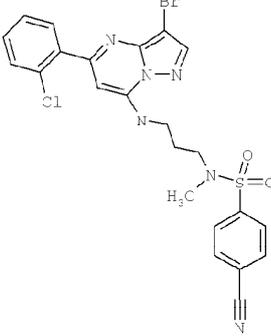
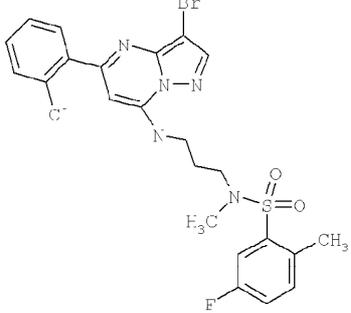
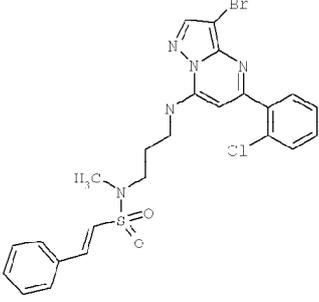
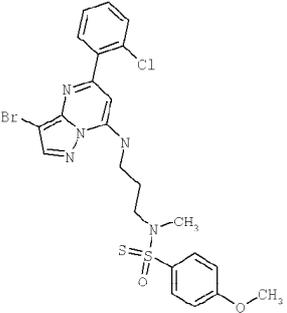
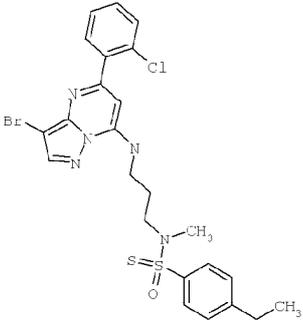
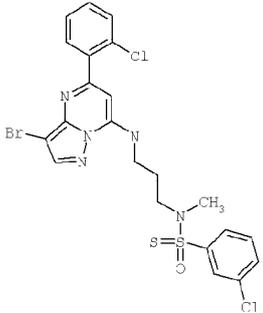
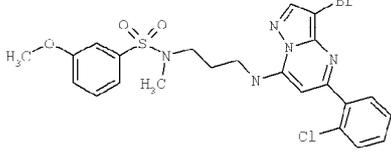
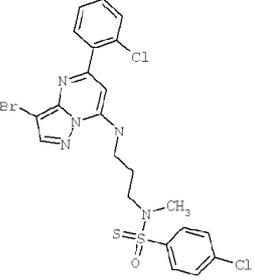
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6716 2. 542.3		1. 6721 2. 550.3		1. 6726 2. 564.31
10		1. 6717 2. 542.3a		1. 6722 2. 558.31		1. 6727 2. 566.31
15						
20		1. 6718 2. 544.3		1. 6723 2. 558.31		1. 6728 2. 568.31
25						
30		1. 6719 2. 544.3		1. 6724 2. 560.31		1. 6729 2. 568.31
35						
40		1. 6720 2. 544.3		1. 6725 2. 560.31		1. 6730 2. 572.31

45

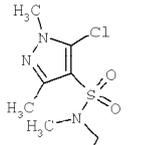
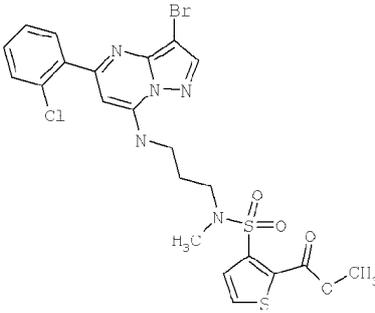
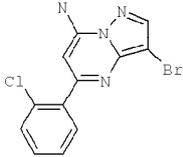
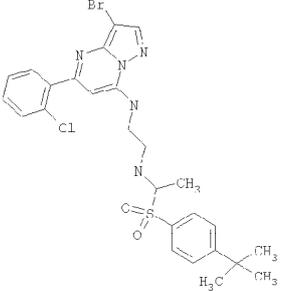
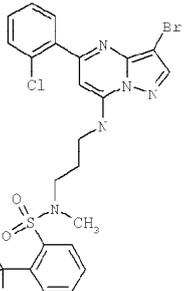
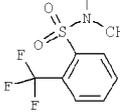
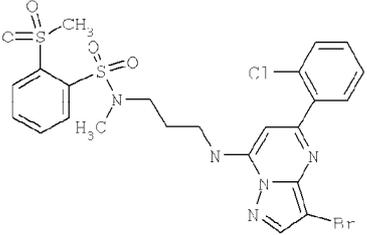
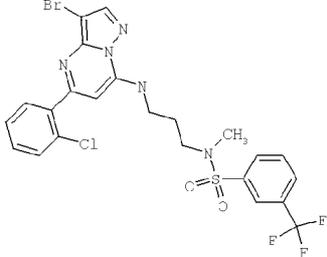
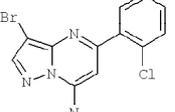
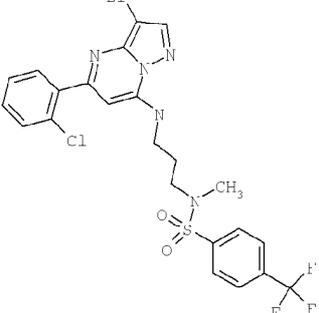
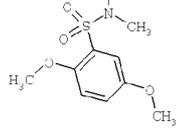
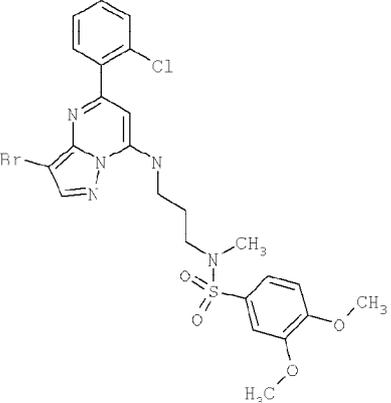
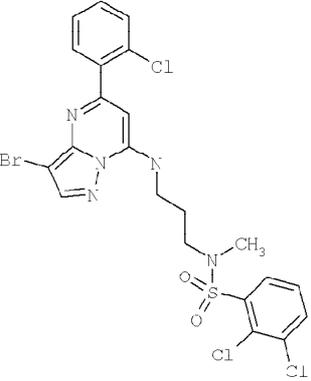
50

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6731 2. 576.32		1. 6736 2. 576.32		1. 6741 2. 586.32
10		1. 6732 2. 576.32		1. 6737 2. 576.32		1. 6742 2. 586.32
15		1. 6733 2. 576.32		1. 6738 2. 576.32		1. 6743 2. 592.33
20		1. 6734 2. 576.32		1. 6739 2. 584.32		1. 6744 2. 592.33
25		1. 6735 2. 576.32		1. 6740 2. 586.32		1. 6745 2. 600.33
30		1. 6735 2. 576.32		1. 6740 2. 586.32		1. 6745 2. 600.33
35		1. 6735 2. 576.32		1. 6740 2. 586.32		1. 6745 2. 600.33
40		1. 6735 2. 576.32		1. 6740 2. 586.32		1. 6745 2. 600.33
45		1. 6735 2. 576.32		1. 6740 2. 586.32		1. 6745 2. 600.33
50		1. 6735 2. 576.32		1. 6740 2. 586.32		1. 6745 2. 600.33

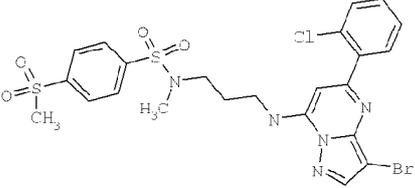
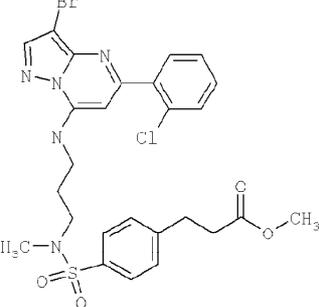
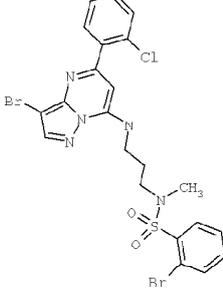
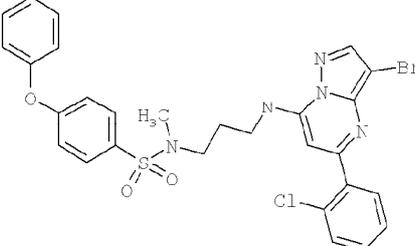
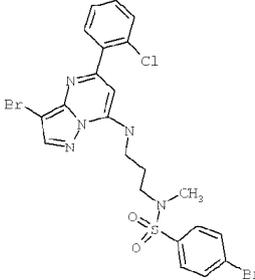
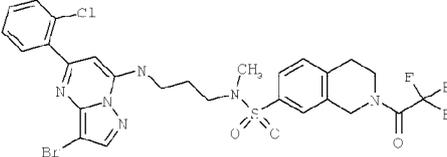
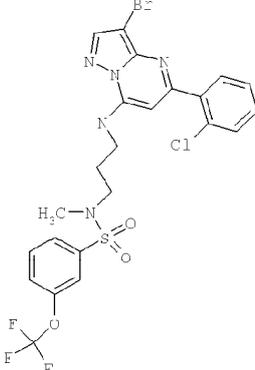
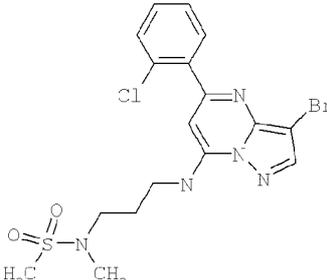
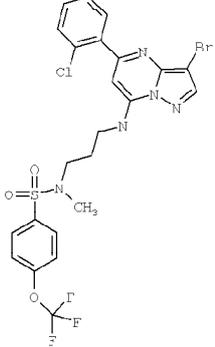
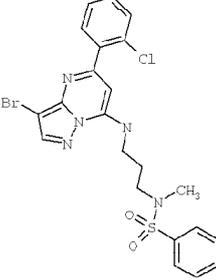
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6801 2. 488.27		1. 6806 2. 550.3
10				
15		1. 6802 2. 502.28		1. 6807 2. 554.3
20				
25		1. 6803 2. 542.3		1. 6808 2. 554.3
30				
35		1. 6804 2. 550.3		1. 6809 2. 554.3
40				
45		1. 68058 2. 550.3		1. 6810 2. 555.31
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6811 2. 561.31		1. 6816 2. 566.31
10				
15		1. 6812 2. 561.31		1. 6817 2. 568.31
20				
25		1. 6813 2. 562.31		1. 6818 2. 570.31
30				
35		1. 6814 2. 564.31		1. 6819 2. 570.31
40				
45		1. 6815 2. 566.31		1. 6820 2. 570.31
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6821 2. 571.31		1. 6826 2. 576.32
10				
15		1. 6822 2. 572.31		1. 6827 2. 578.32
20				
25		1. 6823 2. 572.31		1. 6828 2. 586.32
30		1. 6824 2. 572.31		1. 6829 2. 586.32
35				
40		1. 6825 2. 572.31		1. 6830 2. 588.32
45				
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6831 2. 588.32		1. 6836 2. 600.33
10				
15		1. 6832 2. 592.33		1. 6837 2. 602.33
20				
25		1. 6833 2. 614.34		1. 6838 2. 604.33
30		1. 6834 2. 596.33		1. 6839 2. 604.33
35				
40		1. 6835 2. 596.33		1. 6840 2. 604.33
45				
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6841 2. 604.33		1. 6846 2. 606.33
10				
15		1. 6842 2. 604.33		1. 6847 2. 588.32
20				
25		1. 6843 2. 605.33		1. 6848 2. 610.34
30				
35		1. 6844 2. 604.33		1. 6849 2. 612.34
40				
45		1. 6845 2. 604.33		1. 6850 2. 594.33
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6851 2. 614.34		1. 6856 2. 620.34
10				
15		1. 6852 2. 614.34		1. 6856 2. 628.35
20				
25		1. 6853 2. 614.34		1. 6857 2. 687.38
30				
35		1. 6854 2. 620.34		1. 6859 2. 474.26
40				
45		1. 6855 2. 620.34		1. 6860 2. 536.29
50				

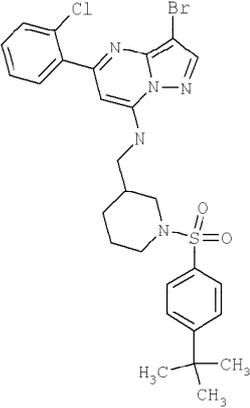
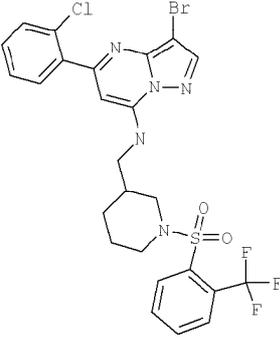
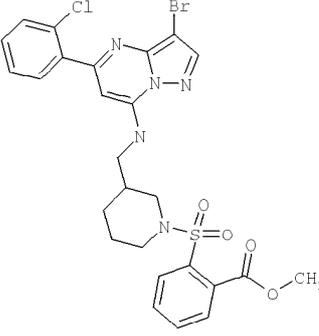
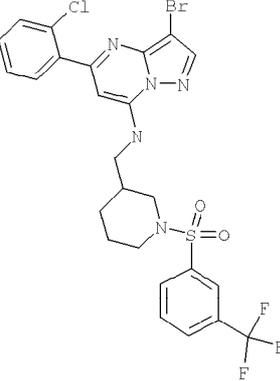
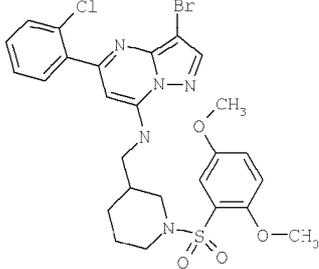
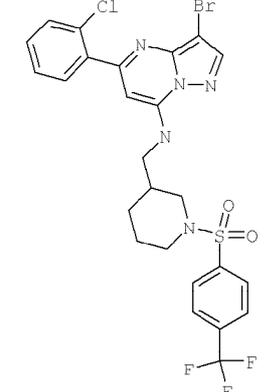
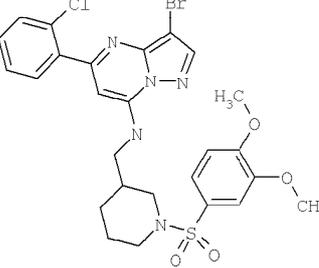
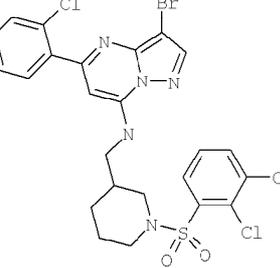
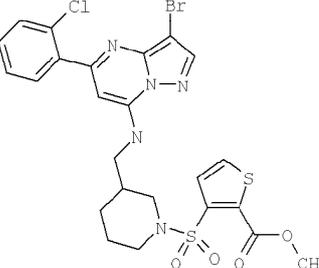
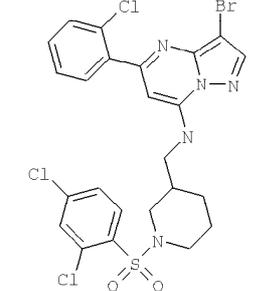
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6901 2. 514.28		1. 6906 2. 580.32
10		1. 6902 2. 568.31		1. 6907 2. 580.32
15		1. 6903 2. 576.32		1. 6908 2. 580.32
20		1. 6904 2. 576.32		1. 6909 2. 581.32
25		1. 6905 2. 576.32		1. 6910 2. 587.32
30				
35				
40				
45				
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6911 2. 587.32		1. 6916 2. 594.33
10				
15		1. 6912 2. 588.32		1. 6917 2. 596.33
20				
25		1. 6913 2. 590.32		1. 6918 2. 596.33
30				
35		1. 6914 2. 592.33		1. 6919 2. 596.33
40				
45		1. 6915 2. 592.33		1. 6920 2. 598.33

50

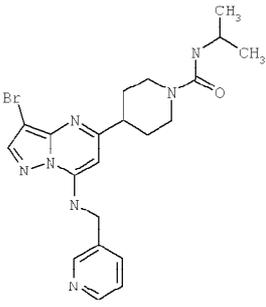
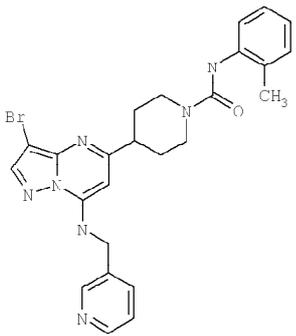
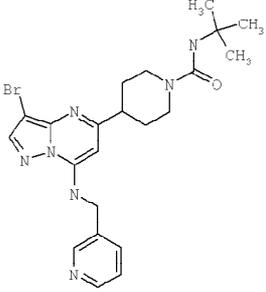
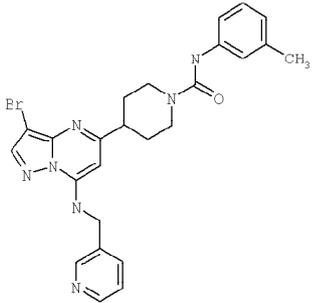
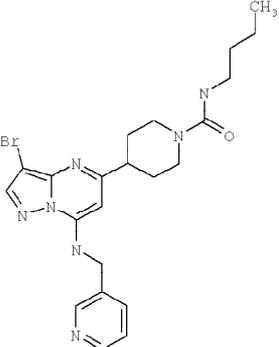
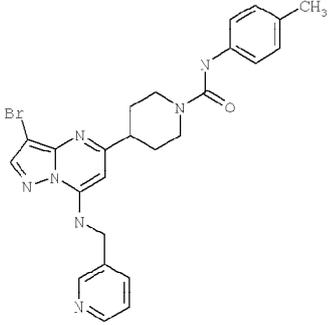
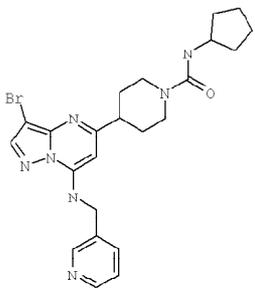
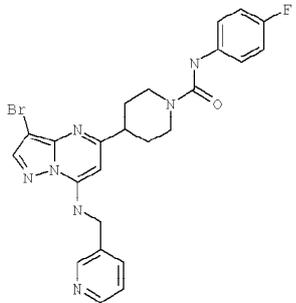
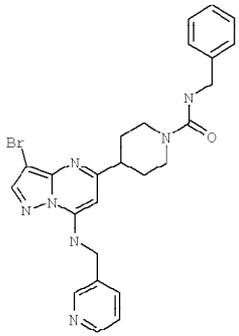
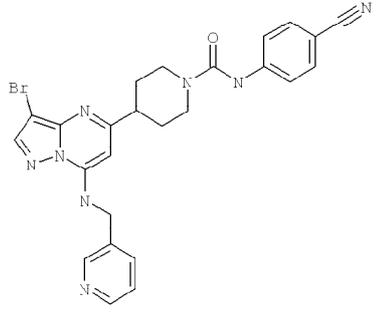
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6921 2. 598.33		1. 6926 2. 604.33
10		1. 6922 2. 598.33		1. 6927 2. 612.34
15		1. 6923 2. 598.33		1. 6928 2. 612.34
20		1. 6924 2. 598.33		1. 6929 2. 614.34
25		1. 6925 2. 602.33		1. 6930 2. 614.34
30				
35				
40				
45				

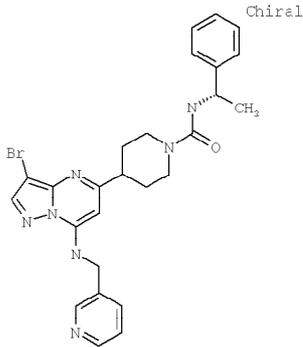
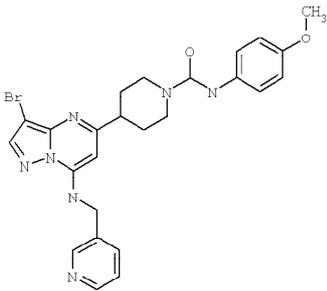
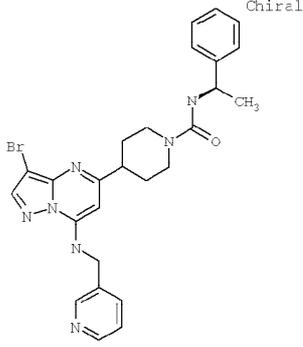
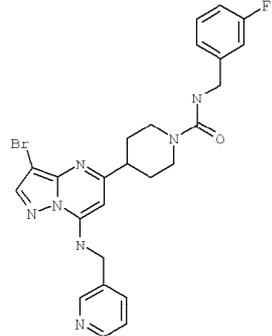
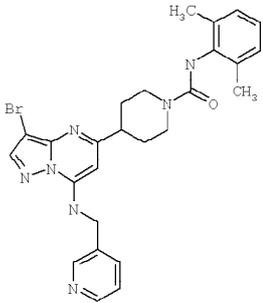
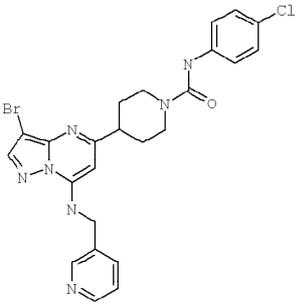
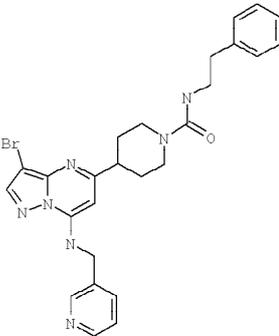
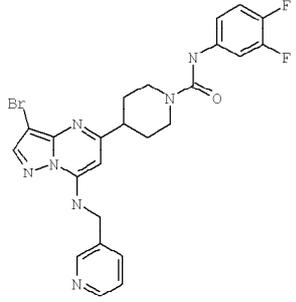
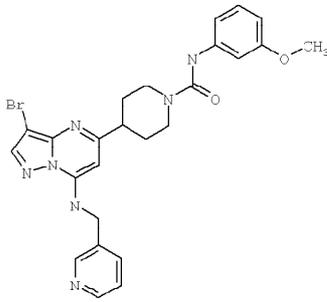
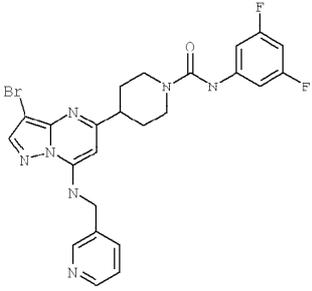
50

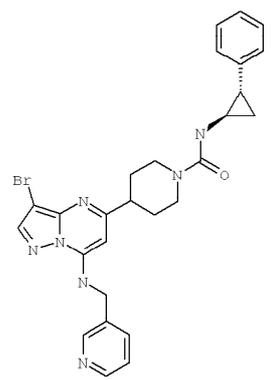
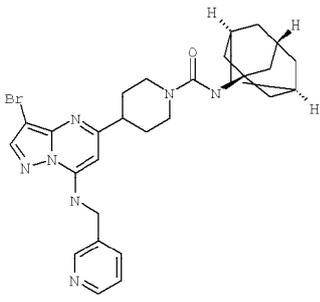
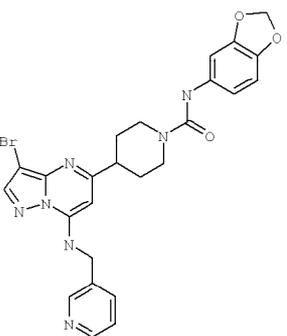
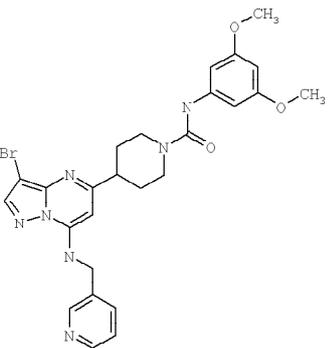
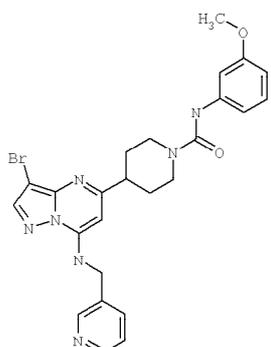
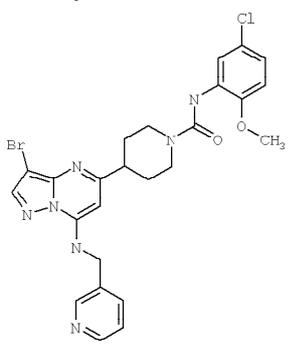
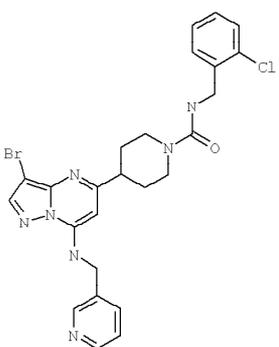
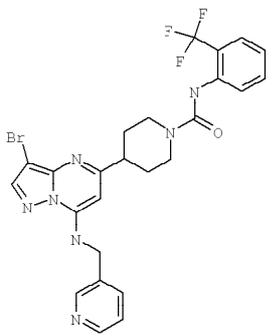
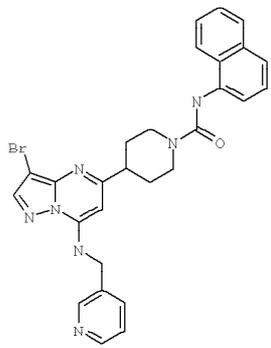
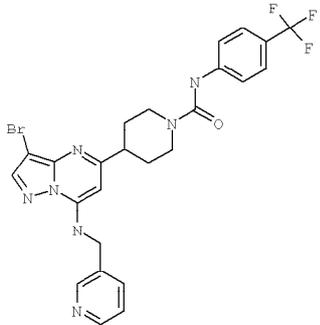
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6931 2. 618.34		1. 6936 2. 630.35
10				
15		1. 6932 2. 620.34		1. 6937 2. 630.35
20				
25		1. 6933 2. 622.34		1. 6938 2. 630.35
30				
35				
40		1. 6934 2. 622.34		1. 6939 2. 630.35
45		1. 6935 2. 626.34		1. 6940 2. 630.35
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6941 2. 630.35		1. 6946 2. 636.35
10				
15		1. 6942 2. 630.35		1. 6947 2. 638.35
20				
25		1. 6943 2. 630.35		1. 6948 2. 640.35
30				
35		1. 6944 2. 632.35		1. 6949 2. 640.35
40				
45		1. 6945 2. 614.34		1. 6950 2. 640.35
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 6951 2. 640.35		1. 6956 2. 675.23
10		1. 6952 2. 646.36		1. 6957 2. 713.39
15		1. 6953 2. 646.36		1. 6958 2. 500.27
20		1. 6954 2. 648.36		1. 6959 2. 562.31
25		1. 6955 2. 654.36		1. 6960 2. 604.33
30				
35				
40				
45				
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 7001 2. 472.26		1. 7006 2. 522.29
10				
15		1. 7002 2. 488.27		1. 7007 2. 520.29
20				
25		1. 7003 2. 488.27		1. 7008 2. 520.29
30				
35		1. 7004 2. 500.27		1. 7009 2. 526.29
40				
45		1. 7005 2. 520.29		1. 7010 2. 533.29
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 7011 2. 536.29		1. 7016 2. 538.3
10				
15		1. 7012 2. 536.29		1. 7017 2. 540.3
20				
25		1. 7013 2. 536.29		1. 7018 2. 542.3
30				
35		1. 7014 2. 536.29		1. 7019 2. 544.3
40				
45		1. 7015 2. 536.29		1. 7020 2. 544.3
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 7021 2. 548.3		1. 7026 2. 566.31
10				
15		1. 7022 2. 552.3		1. 7027 2. 568.31
20				
25		1. 7023 2. 552.3		1. 7028 2. 572.31
30				
35		1. 7024 2. 556.31		1. 7029 2. 576.32
40				
45		1. 7025 2. 558.31		1. 7030 2. 576.32
50				

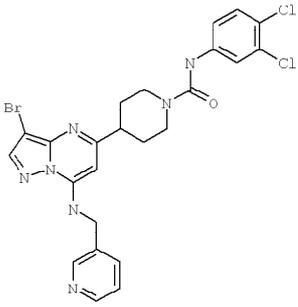
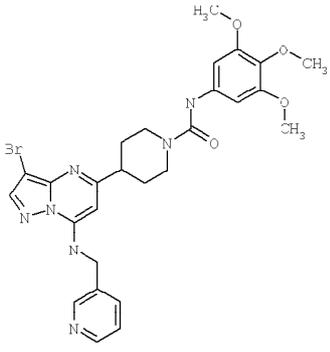
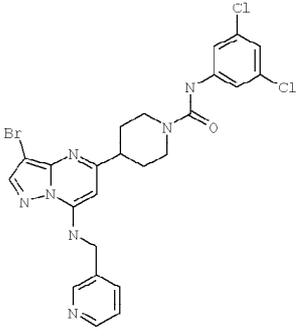
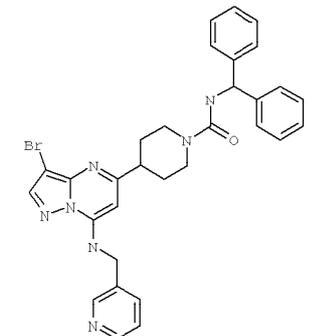
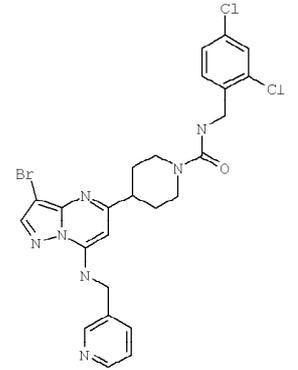
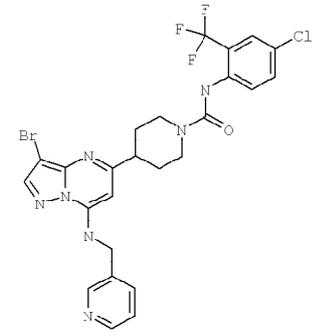
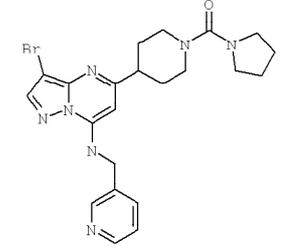
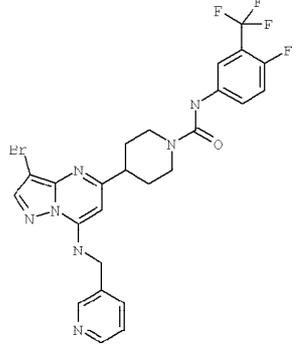
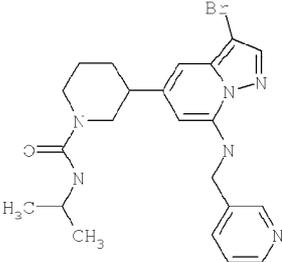
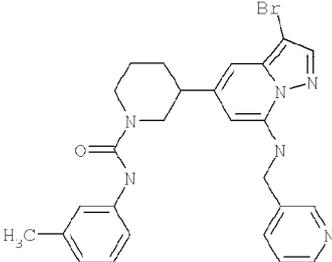
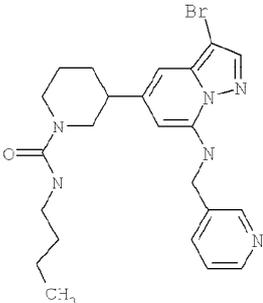
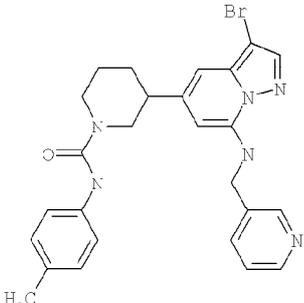
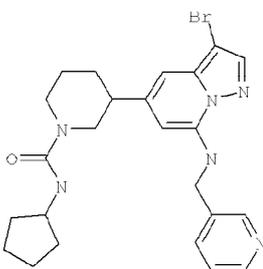
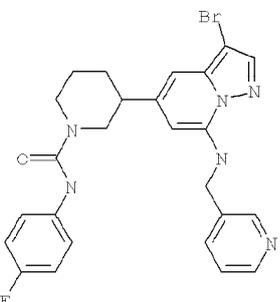
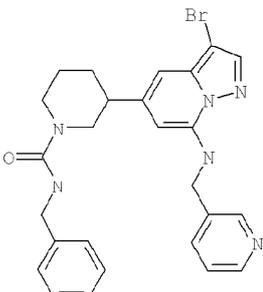
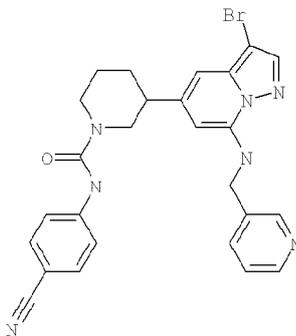
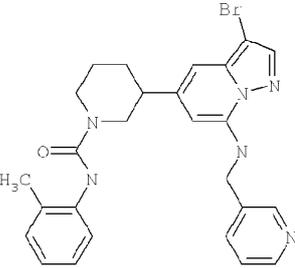
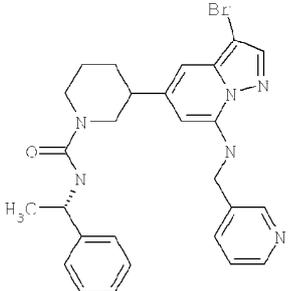
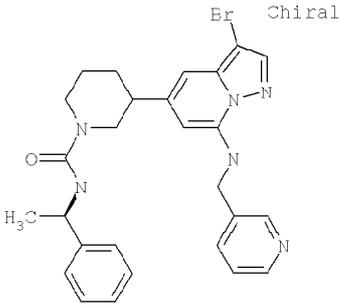
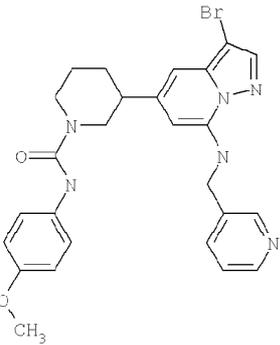
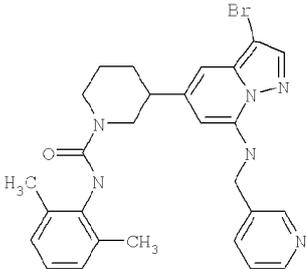
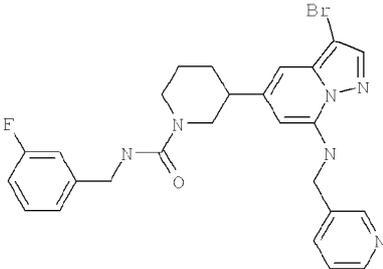
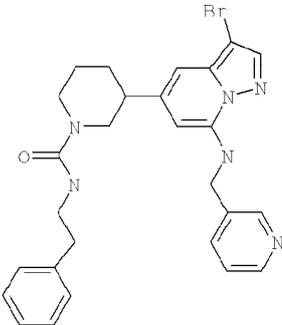
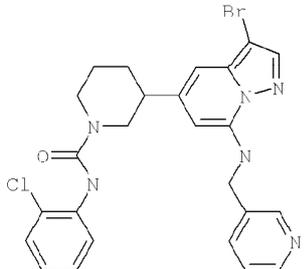
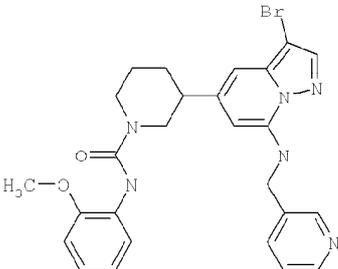
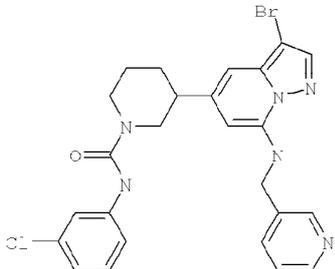
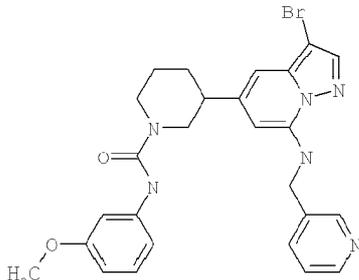
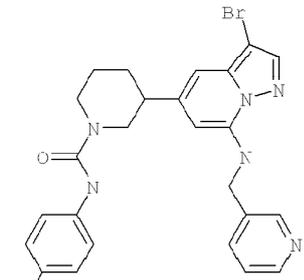
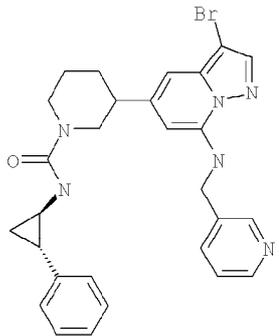
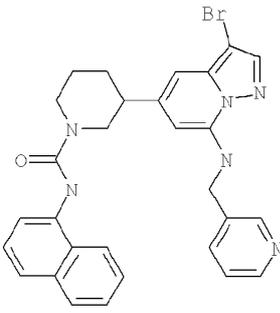
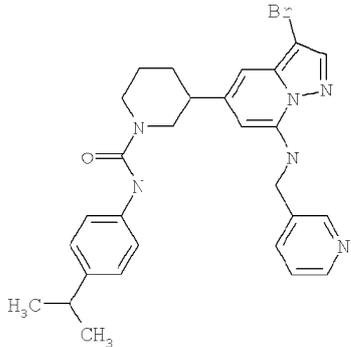
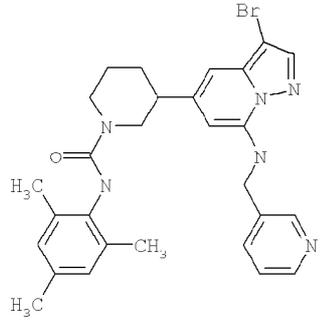
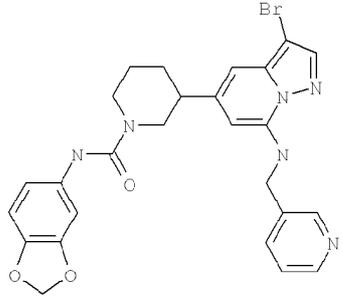
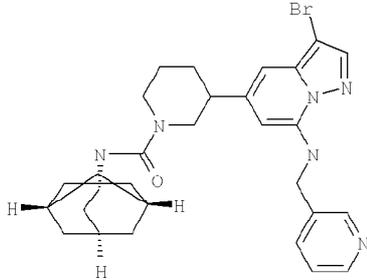
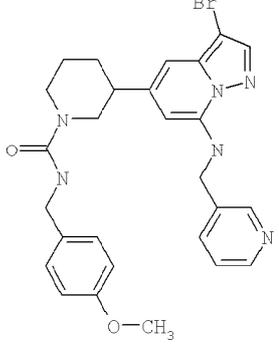
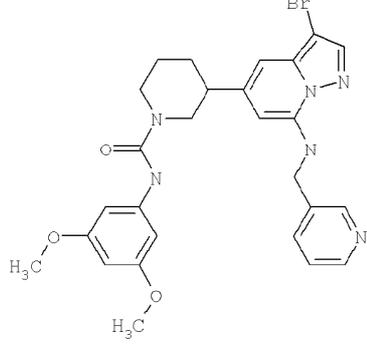
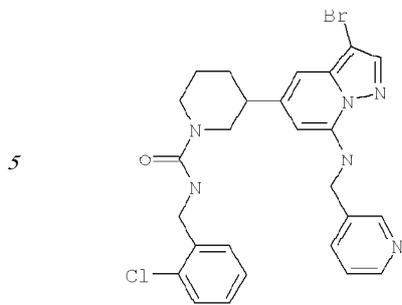
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 7031 2. 576.32		1. 7036 2. 598.33
10				
15		1. 7032 2. 576.32		1. 7037 2. 598.33
20				
25		1. 7033 2. 590.32		1. 7038 2. 610.34
30				
35		1. 7034 2. 486.27		
40				
45		1. 7035 2. 594.33		
50				

ТАБЛИЦА 71

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1.Пример 2. m/z
5		1. 7101 2. 474.26		1. 7106 2. 522.29
10				
15		1. 7102 2. 488.27		1. 7107 2. 522.29
20				
25		1. 7103 2. 500.27		1. 7108 2. 526.3
30				
35		1. 7104 2. 522.29		1. 7109 2. 533.29
40				
45		1. 7105 2. 522.29		1. 7110 2. 536.29
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 7111 2. 536.29		1. 7116 2. 538.3
10				
15		1. 7112 2. 536.29		1. 7117 2. 540.3
20				
25		1. 7113 2. 536.29		1. 7118 2. 542.3
30				
35		1. 7114 2. 536.29		1. 7119 2. 542.3
40				
45		1. 7115 2. 536.3		1. 7120 2. 542.3
50				

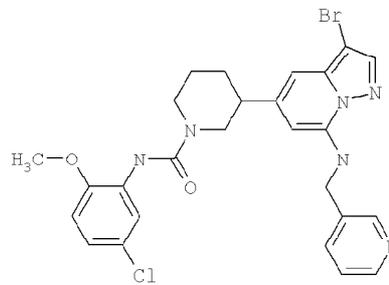
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 7121 2. 546.3		1. 7126 2. 558.31
10				
15		1. 7122 2. 550.3		1. 7127 2. 550.3
20				
25		1. 7123 2. 552.3		1. 7128 2. 566.31
30				
35		1. 7124 2. 552.3		1. 7129 2. 565.31
40				
45				
50				



Продукт

1.  
7125  
2.  
556.31

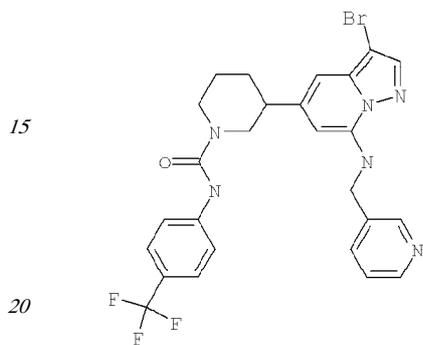
1. Пример  
2. m/z



Продукт

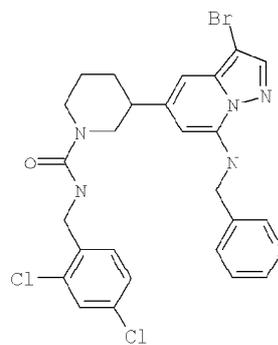
1.  
7130  
2.  
572.31

1. Пример  
2. m/z



1.  
7131  
2.  
576.32

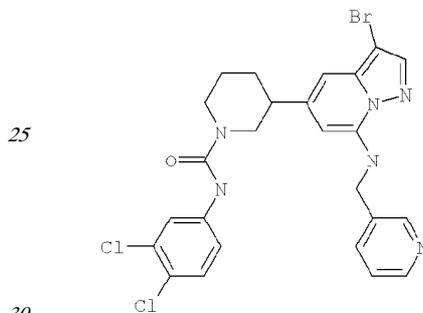
1. Пример  
2. m/z



Продукт

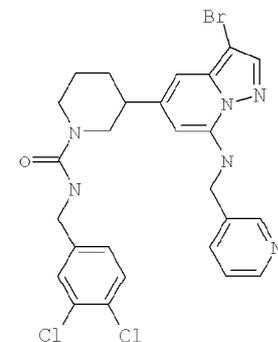
1.  
7136  
2.  
590.32

1. Пример  
2. m/z



1.  
7132  
2.  
576.32

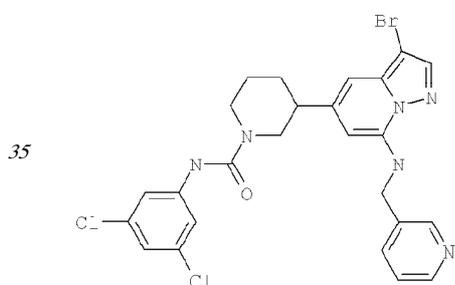
1. Пример  
2. m/z



Продукт

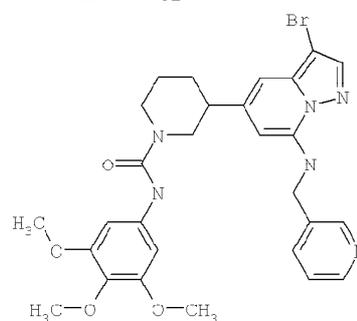
1.  
7137  
2.  
590.32

1. Пример  
2. m/z



1.  
7133  
2.  
576.32

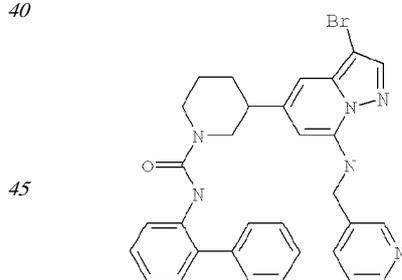
1. Пример  
2. m/z



Продукт

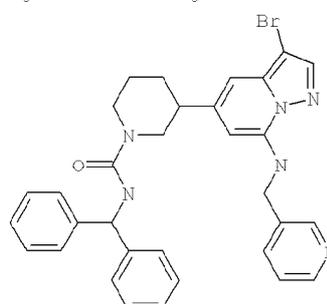
1.  
7138  
2.  
598.33

1. Пример  
2. m/z



1.  
7134  
2.  
584.32

1. Пример  
2. m/z

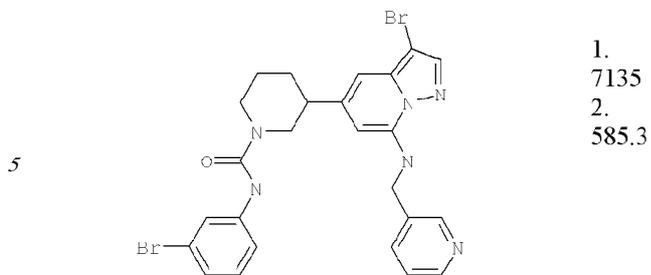


Продукт

1.  
7139  
2.  
598.33

1. Пример  
2. m/z

50



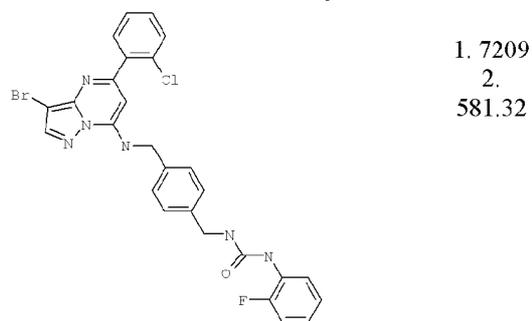
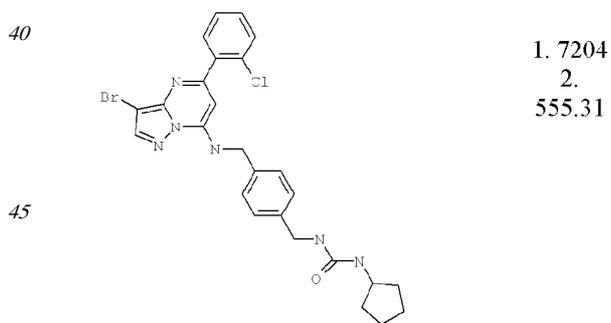
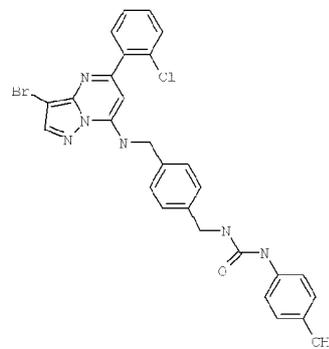
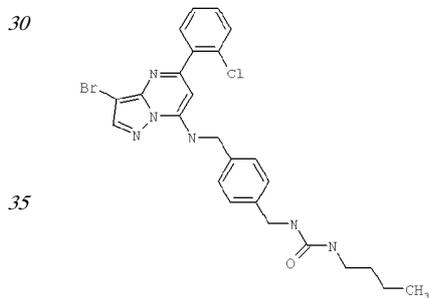
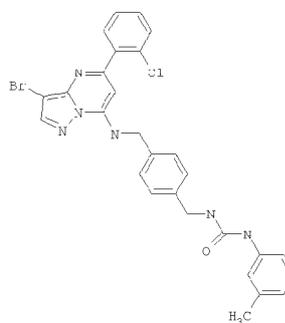
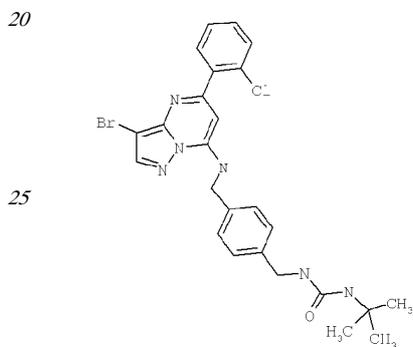
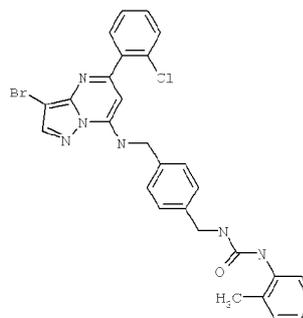
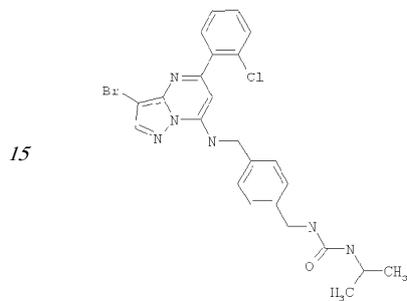
10 **Продукт**

1. Пример  
2. m/z

**Продукт**

ТАБЛИЦА 72

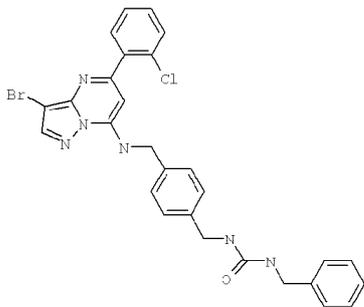
1. Пример  
2. m/z



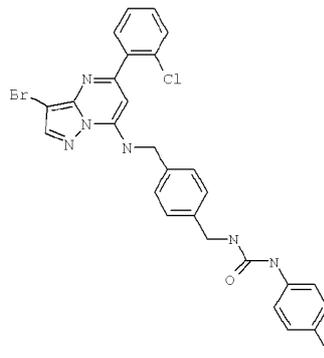
45

50

5



1. 7205  
2. 577.32



1. 7210  
2. 581.32

10

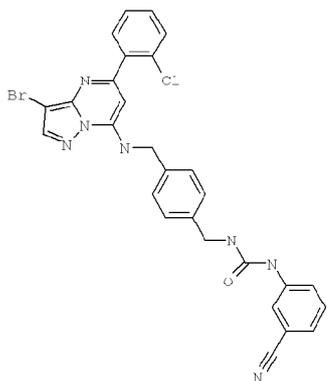
Продукт

1. Пример  
2. m/z

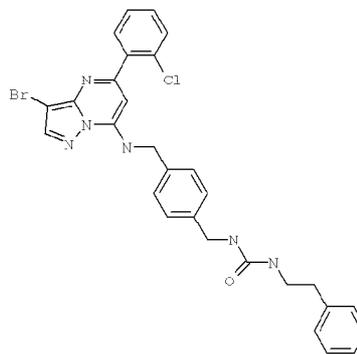
Продукт

1. Пример  
2. m/z

15



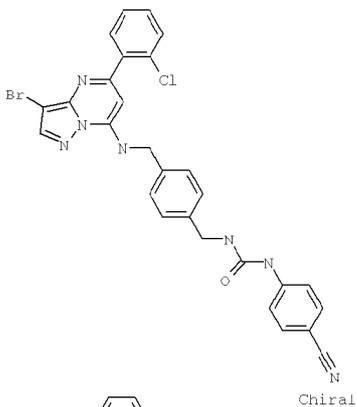
1. 7211  
2. 588.32



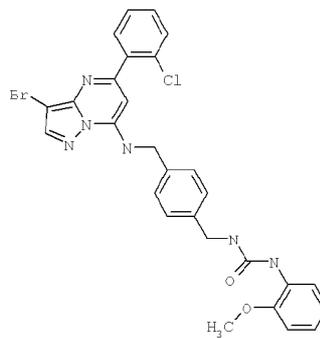
1. 7216  
2. 591.33

20

25



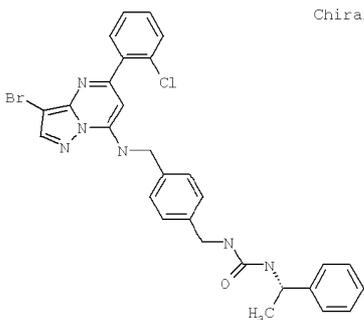
1. 7212  
2. 588.32



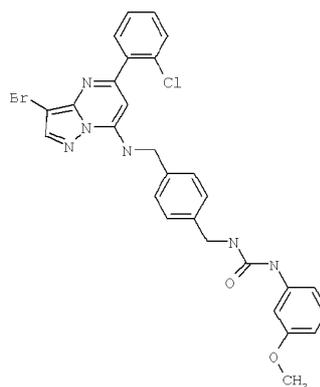
1. 7217  
2. 593.33

30

35



1. 7213  
2. 591.33

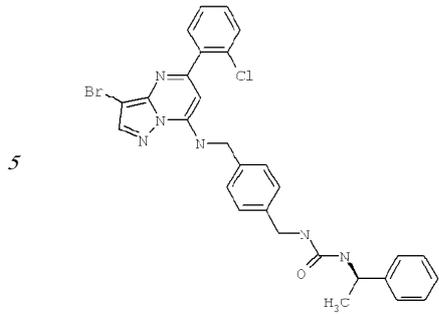


1. 7218  
2. 593.33

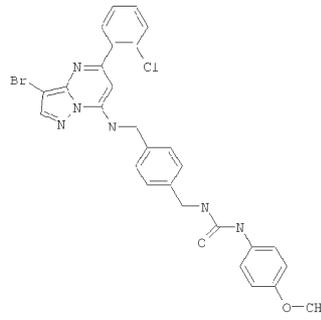
40

45

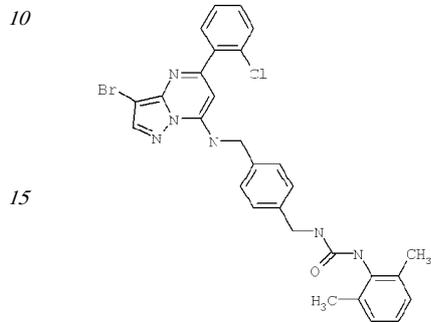
50



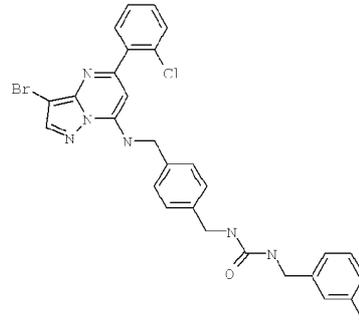
1.  
7214  
2.  
591.33



1.  
7219  
2.  
593.33



1.  
7215  
2.  
591.33



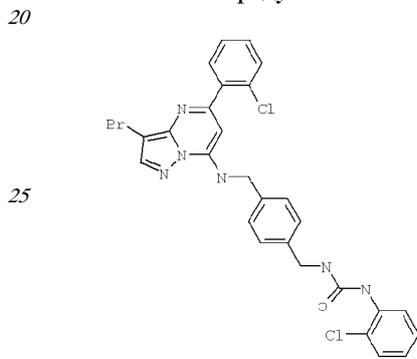
1.  
7220  
2.  
595.33

Продукт

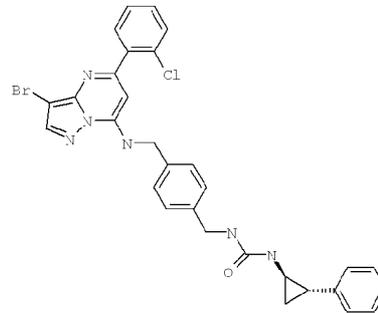
1. Пример  
2. m/z

Продукт

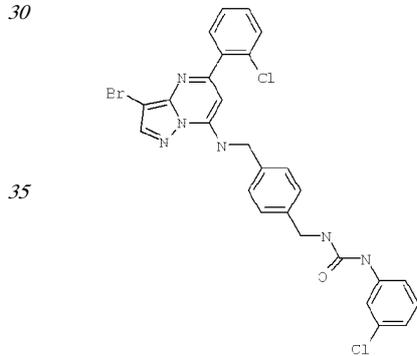
1. Пример  
2. m/z



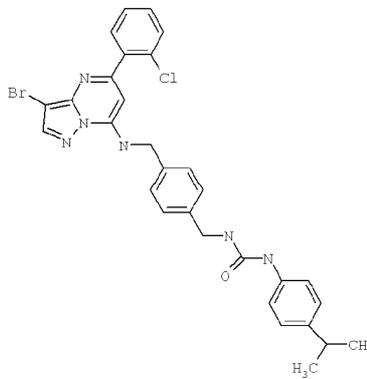
1.  
7221  
2.  
597.33



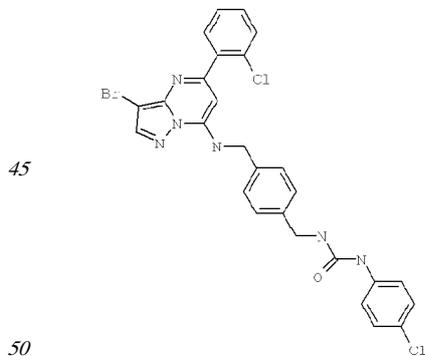
1.  
7226  
2.  
603.33



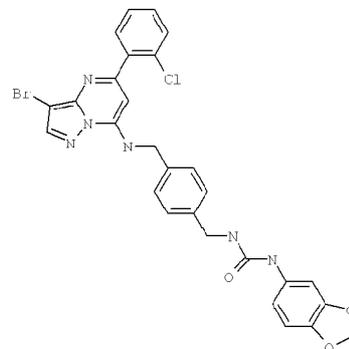
1.  
7222  
2.  
597.33



1.  
7227  
2.  
603.33



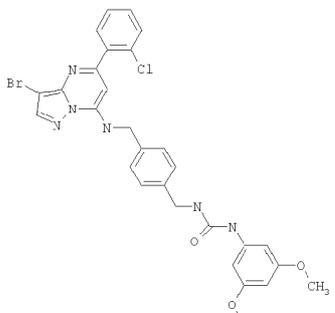
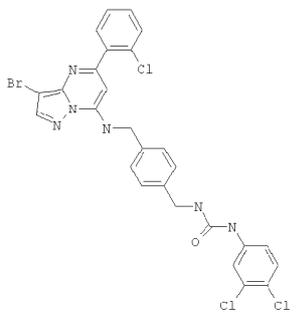
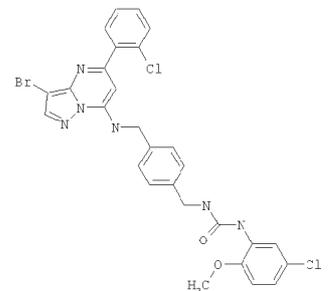
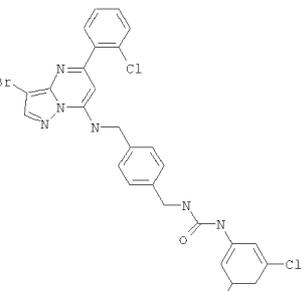
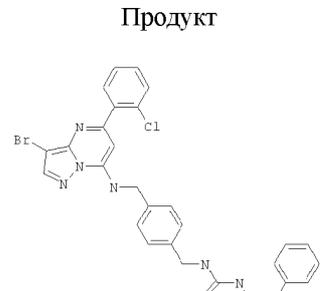
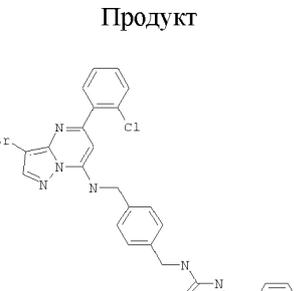
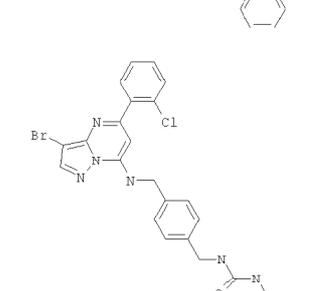
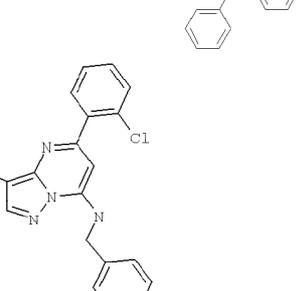
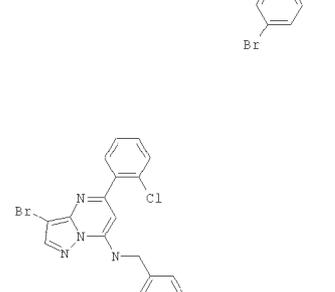
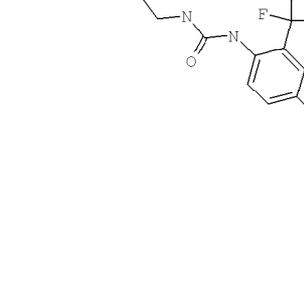
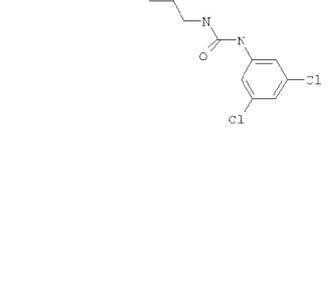
1.  
7223  
2.  
597.33



1.  
7228  
2.  
607.33



5		<p>1. 7224 2. 599.33</p>		<p>1. 7229 2. 607.14</p>
10		<p>1. 7225 2. 599.33</p>		<p>1. 7230 2. 611.34</p>
15		<p>1. Пример 2. m/z</p>		<p>1. Пример 2. m/z</p>
20		<p>1. 7231 2. 613.34</p>		<p>1. 7236 2. 631.35</p>
25		<p>1. 7232 2. 605.33</p>		<p>1. 7237 2. 631.35</p>
30		<p>1. 7233 2. 621.34</p>		<p>1. 7238 2. 631.35</p>
35		<p>1. 7233 2. 621.34</p>		<p>1. 7238 2. 631.35</p>
40		<p>1. 7233 2. 621.34</p>		<p>1. 7238 2. 631.35</p>
45		<p>1. 7233 2. 621.34</p>		<p>1. 7238 2. 631.35</p>
50		<p>1. 7233 2. 621.34</p>		<p>1. 7238 2. 631.35</p>

5		<p>1. 7234 2. 623.34</p>		<p>1. 7239 2. 631.35</p>
10		<p>1. 7235 2. 627.34</p>		<p>1. 7240 2. 631.35</p>
15		<p>1. Пример 2. m/z</p> <p>1. 7241 2. 639.35</p>	<p>Продукт</p> 	<p>1. Пример 2. m/z</p> <p>1. 7246 2. 653.36</p>
20		<p>1. 7242 2. 641.35</p>		<p>1. 7247 2. 665.37</p>
25		<p>1. 7243 2. 645.35</p>		<p>1. 7247 2. 665.37</p>
30		<p>1. 7243 2. 645.35</p>		<p>1. 7247 2. 665.37</p>
35		<p>1. 7243 2. 645.35</p>		<p>1. 7247 2. 665.37</p>
40		<p>1. 7243 2. 645.35</p>		<p>1. 7247 2. 665.37</p>
45		<p>1. 7243 2. 645.35</p>		<p>1. 7247 2. 665.37</p>
50		<p>1. 7243 2. 645.35</p>		<p>1. 7247 2. 665.37</p>

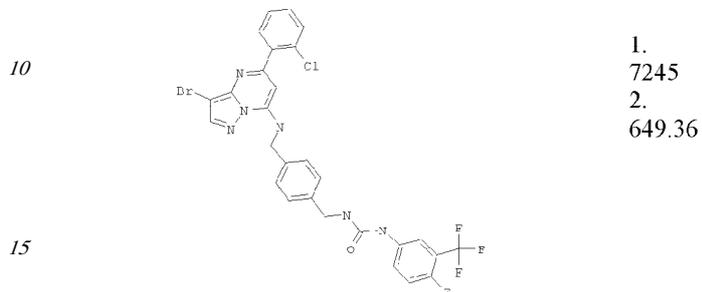
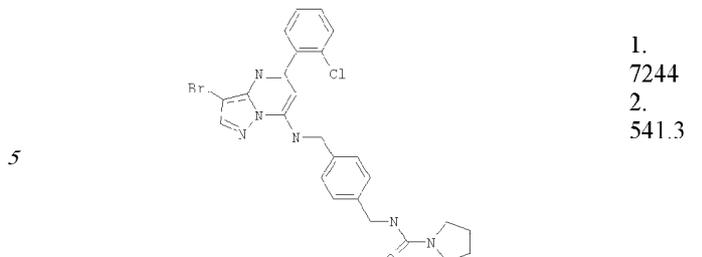
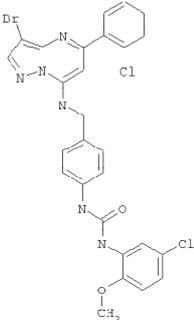
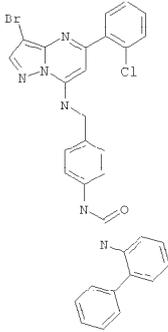
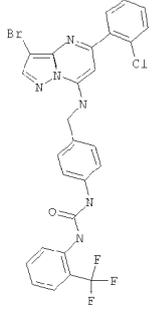
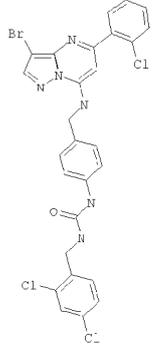


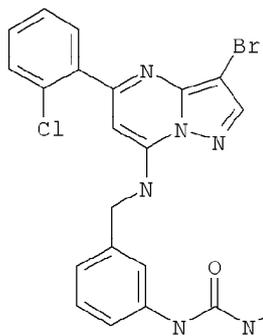
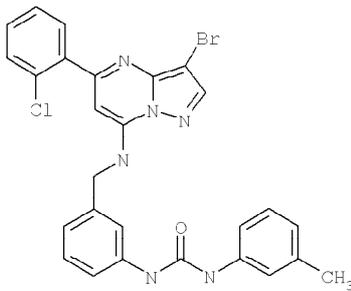
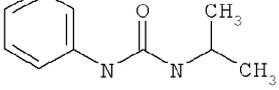
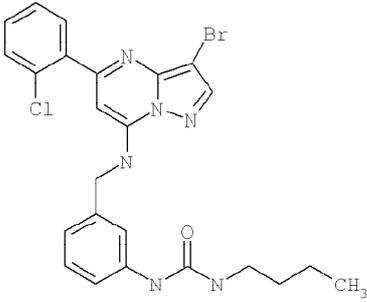
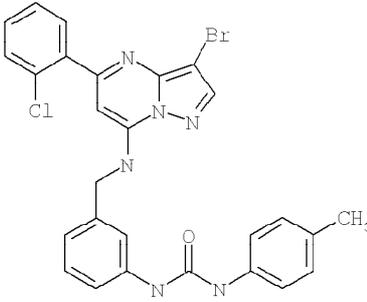
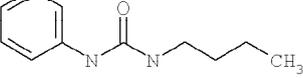
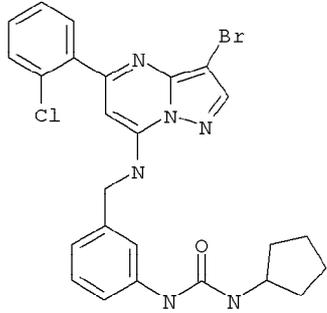
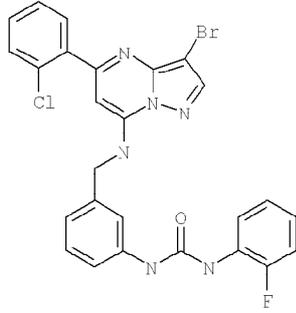
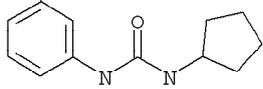
ТАБЛИЦА 73

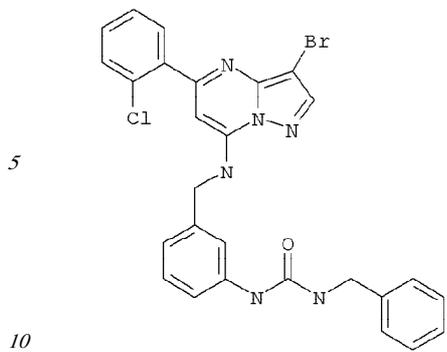
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
20		1. 7301 2. 529.29		1. 7306 2. 567.31		1. 7311 2. 577.32
25						
30		1. 7302 2. 541.3		1. 7307 2. 567.31		1. 7312 2. 577.32
35						
40		1. 7303 2. 563.13		1. 7308 2. 574.32		1. 7313 2. 579.32
45						
50						

5		1. 7304 2. 563.31		1. 7309 2. 574.32		1. 7314 2. 579.32
10		1. 7305 2. 563.31		1. 7310 2. 577.32		1. 7315 2. 579.32
15		1. Пример 2. m/z		1. Пример 2. m/z		1. Пример 2. m/z
20	Продукт	1. 7316 2. 581.32	Продукт	1. 7321 2. 585.32	Продукт	1. 7326 2. 599.33
25		1. 7317 2. 583.32		1. 7322 2. 589.32		1. 7327 2. 591.33
30		1. 7318 2. 583.32		1. 7323 2. 591.33		1. 7328
35						
40						
45						
50						

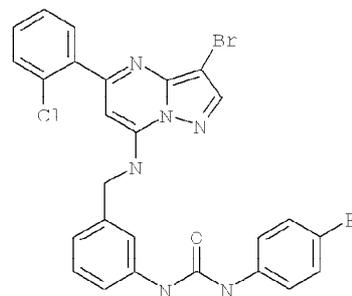
5		1. 7319 2. 583.32		1. 7324 2. 593.33		1.7329 2. 613.34
10		1. 7320 2. 585.32		1. 7325 2. 597.33		1. 7330 2. 617.34
15		1. Пример 2. m/z		1. Пример 2. m/z		1. Пример 2. m/z
20	Продукт	1. 7331 2. 599.33	Продукт	1. 7336 2. 617.34	Продукт	1. 7341 2. 635.35
25		1. 7331 2. 599.33		1. 7336 2. 617.34		1. 7341 2. 635.35
30		1. 7332 2. 591.33		1. 7337 2. 617.34		1. 7342 2. 639.35
35		1. 7332 2. 591.33		1. 7337 2. 617.34		1. 7342 2. 639.35
40		1. 7333 2. 609.33		1. 7338 2. 617.34		1. 7343 2. 639.35
45		1. 7333 2. 609.33		1. 7338 2. 617.34		1. 7343 2. 639.35
50		1. 7333 2. 609.33		1. 7338 2. 617.34		1. 7343 2. 639.35

5		1. 7334 2. 613.34		1. 7339 2. 625.34
10		1. 7335 2. 617.34		1. 7340 2. 631.35

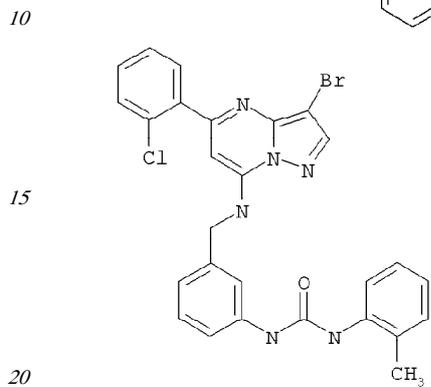
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	ТАБЛИЦА 74 1. Пример 2. m/z
25		1. 7401 2. 515.28		1. 7406 2. 563.31
30				
35		1. 7402 2. 529.29		1. 7407 2. 563.31
40				
45		1. 7403 2. 541.3		1. 7408 2. 567.31
50				



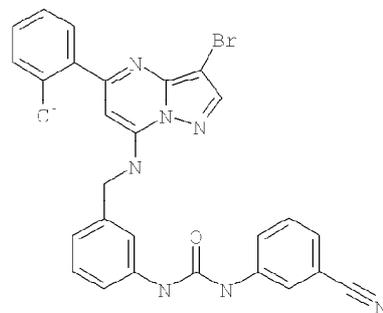
1.7404  
2.  
563.13



1.7409  
2.  
567.31



1.7405  
2.  
563.31



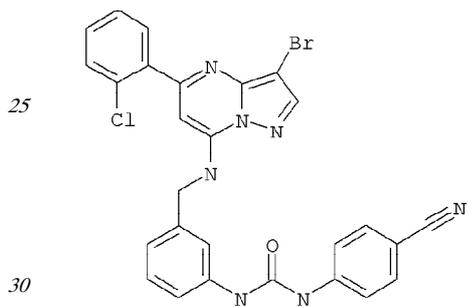
1.7410  
2.  
574.32

Продукт

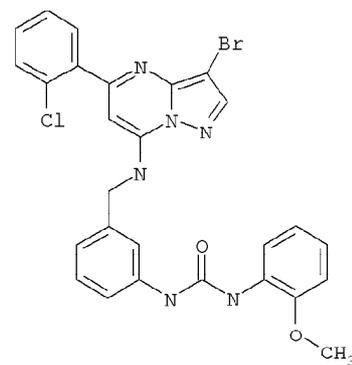
1.  
Пример 2. m/z

Продукт

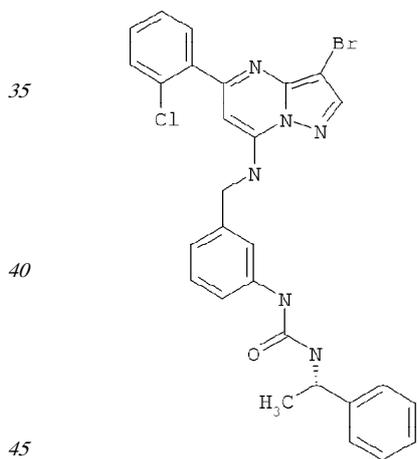
1.  
Пример 2. m/z



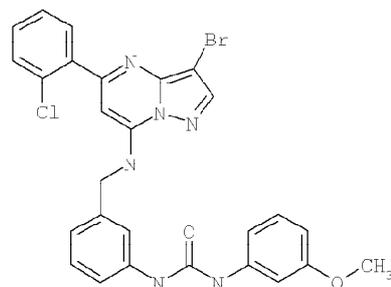
1.  
7411  
2.  
574.32



1.  
7416  
2.  
579.32

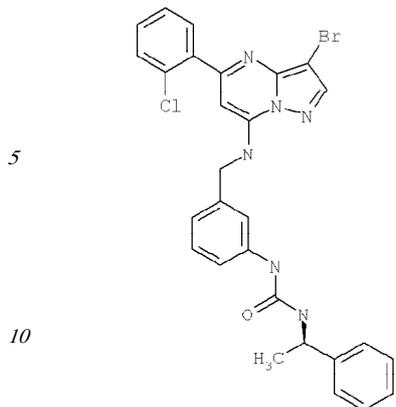


1.  
7412  
2.  
577.14

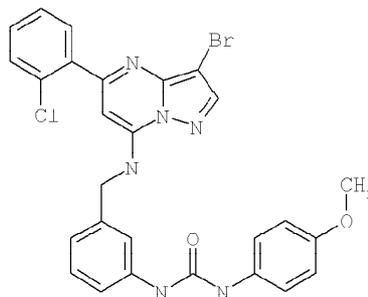


1.7417  
2.  
579.32

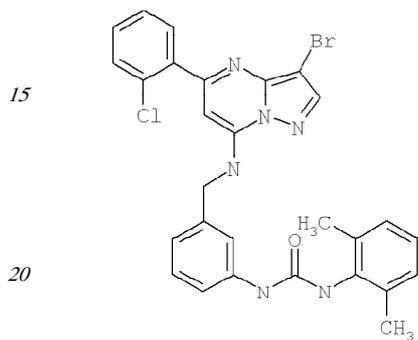
50



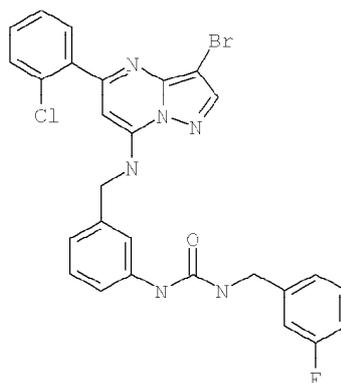
1.  
7413  
2.  
577.32



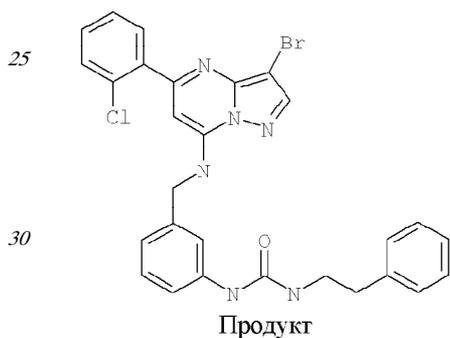
1.  
7418  
2.  
579.32



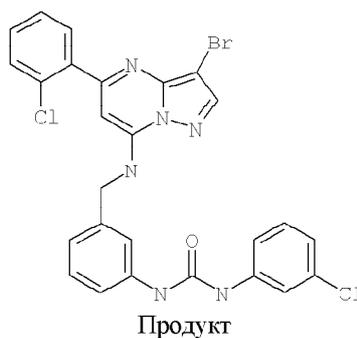
1.  
7414  
2.  
577.32



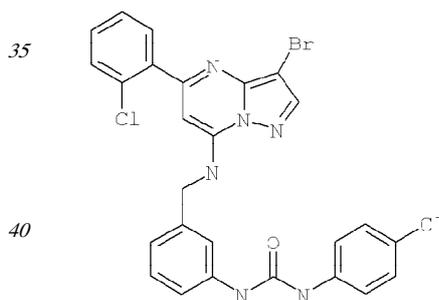
1.  
7419  
2.  
581.32



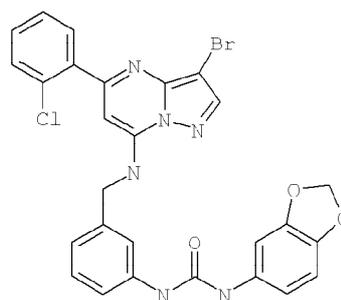
1.  
7415  
2.  
577.32



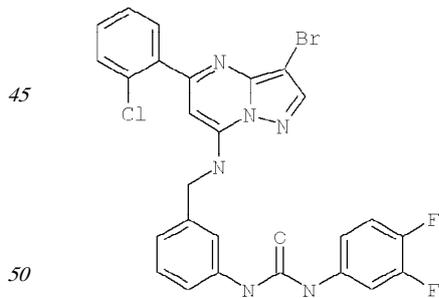
1.  
7420  
2.  
583.32



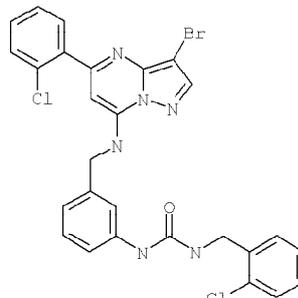
1. Пример  
2. m/z



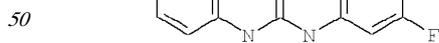
1. Пример  
2. m/z

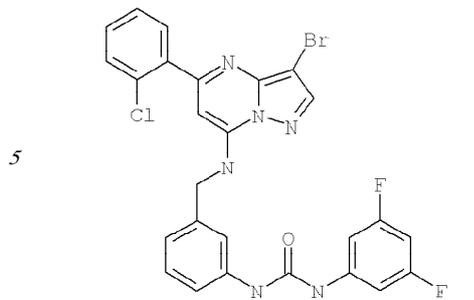


1.  
7422  
2.  
585.32

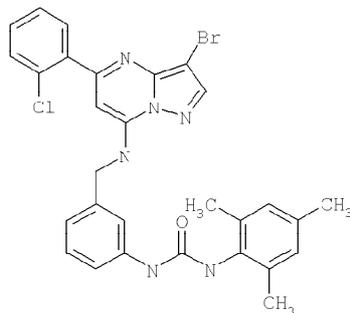


1.  
7427  
2.  
597.33

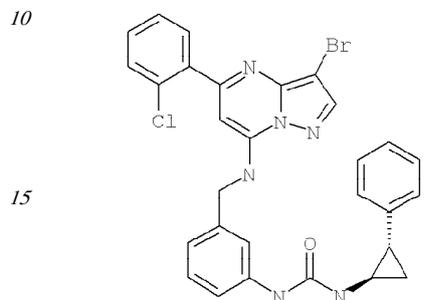




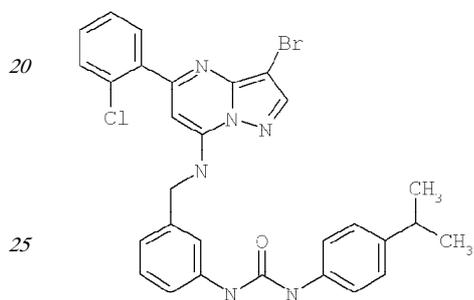
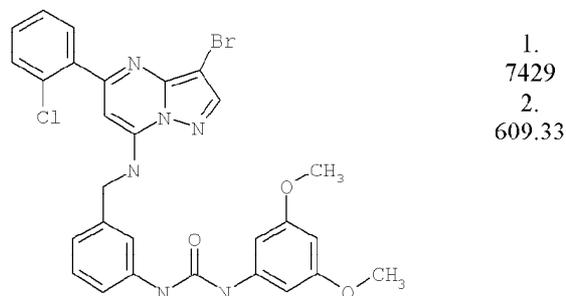
1.  
7423  
2.  
585.32



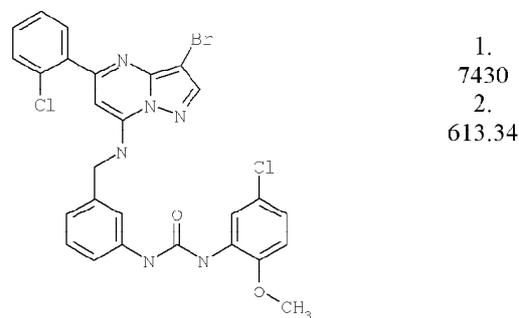
1.  
7428  
2.  
591.33



1.  
7424  
2.  
589.32



1.  
7425  
2.  
591.33

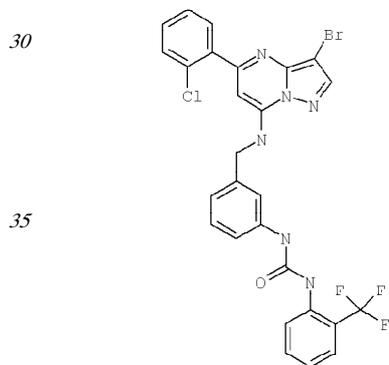


Продукт

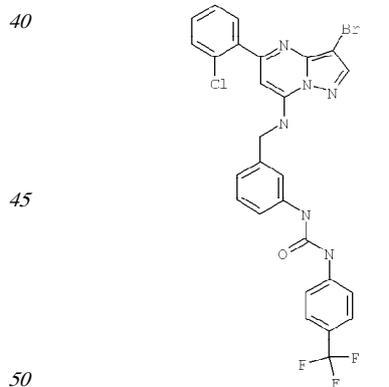
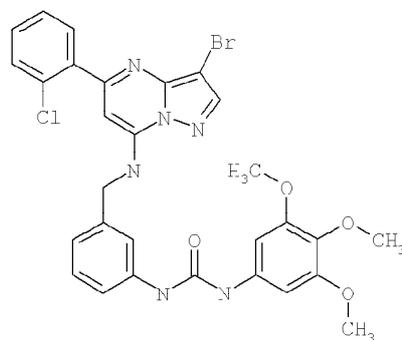
1. Пример  
2. m/z

Продукт

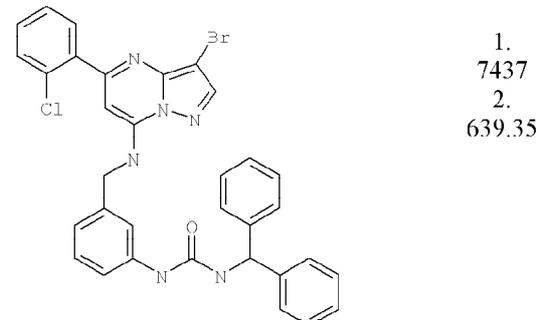
1. Пример  
2. m/z



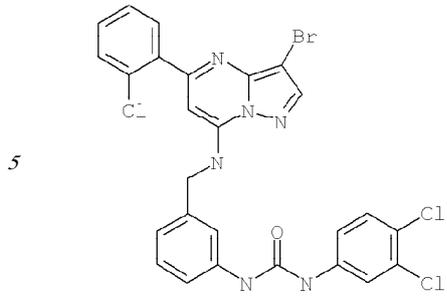
1.  
7431  
2.  
617.34



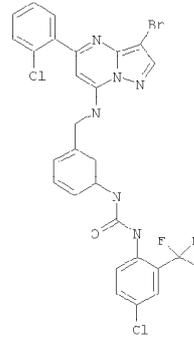
1.  
7432  
2.  
617.34



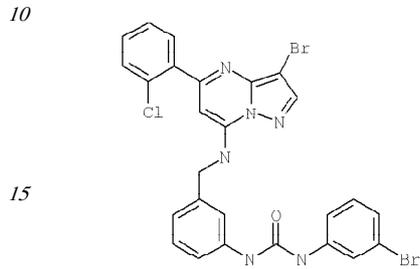
30



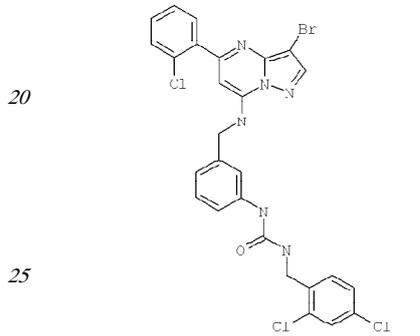
1.  
7433  
2.  
617.34



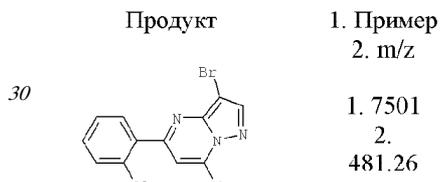
1.  
7438  
2.  
651.36



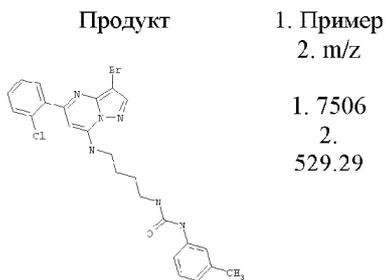
1.  
7434  
2.  
627.34



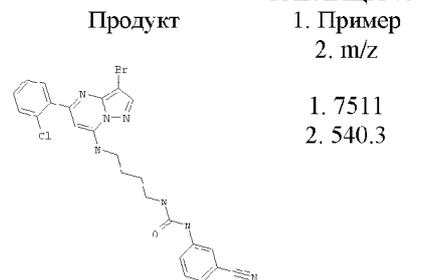
1.  
7435  
2.  
631.35



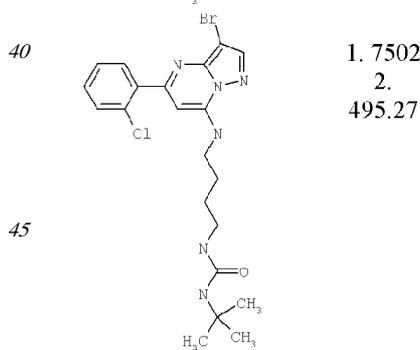
1. 7501  
2.  
481.26



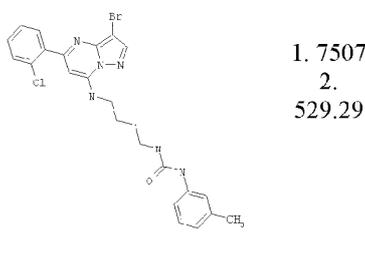
1. 7506  
2.  
529.29



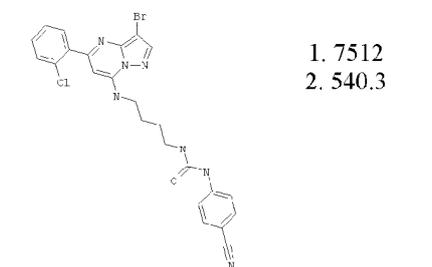
1. 7511  
2. 540.3



1. 7502  
2.  
495.27



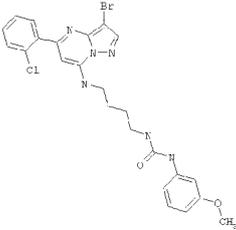
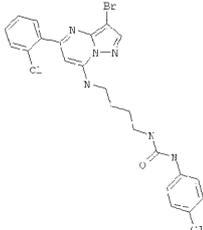
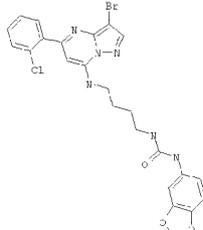
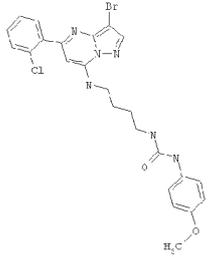
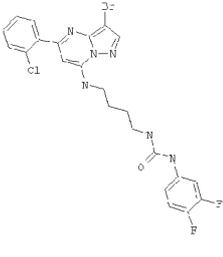
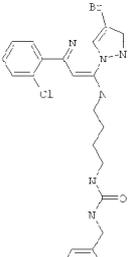
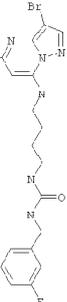
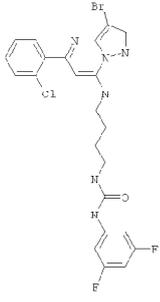
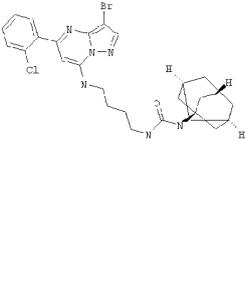
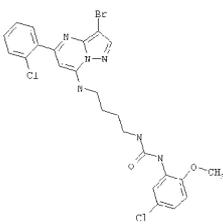
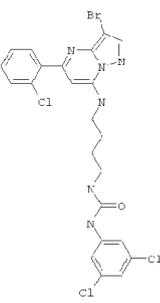
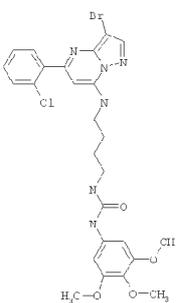
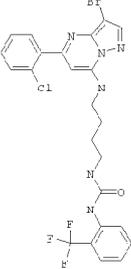
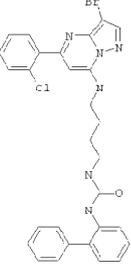
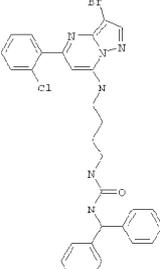
1. 7507  
2.  
529.29

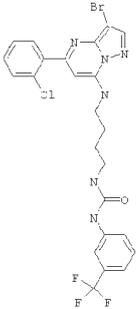
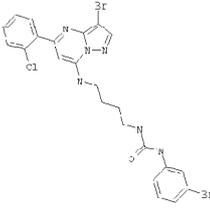
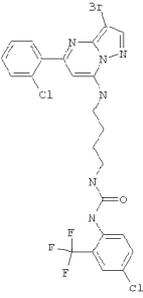
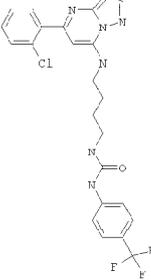
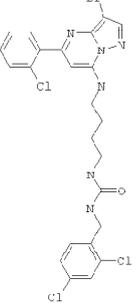
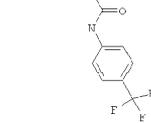
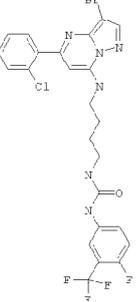
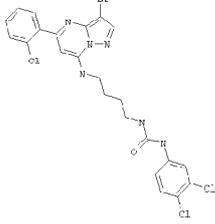


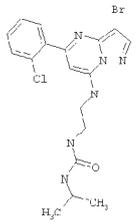
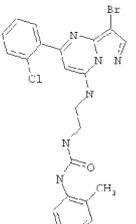
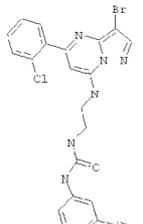
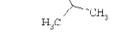
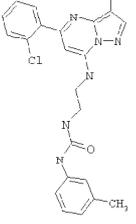
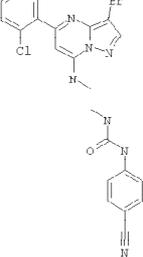
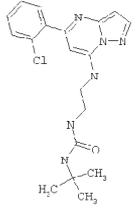
1. 7512  
2. 540.3

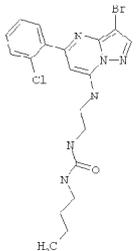
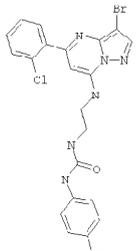
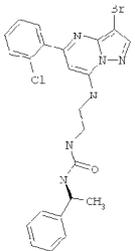
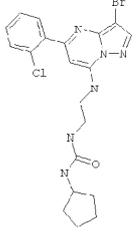
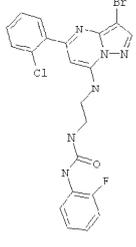
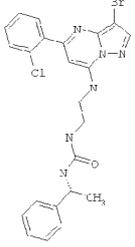
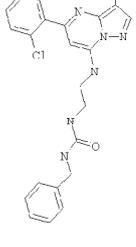
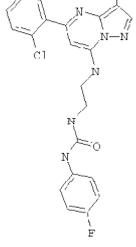
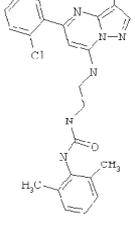
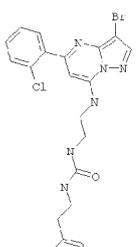
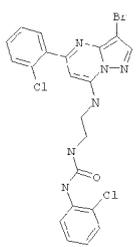
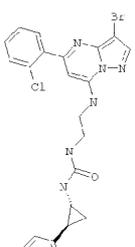
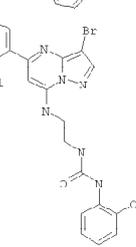
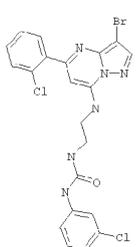
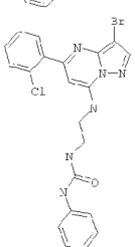
ТАБЛИЦА 75

5		1. 7503 2. 495.27		1. 7508 2. 529.29		1. 7513 2. 543.3
10		1. 7504 2. 507.28		1. 7509 2. 533.29		1. 7514 2. 543.3
15		1. 7505 2. 529.29		1. 7510 2. 533.29		1. 7515 2. 543.3
20		1. 7516 2. 543.3		1. 7521 2. 549.3		1. 7526 2. 555.31
25		1. 7517 2. 545.3		1. 7522 2. 549.3		1. 7527 2. 557.31
30	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
35		1. 7516 2. 543.3		1. 7521 2. 549.3		1. 7526 2. 555.31
40		1. 7517 2. 545.3		1. 7522 2. 549.3		1. 7527 2. 557.31
45		1. 7517 2. 545.3		1. 7522 2. 549.3		1. 7527 2. 557.31
50						

5		1. 7518 2. 545.3		1. 7523 2. 549.3		1. 7528 2. 559.31
10		1. 7519 2. 545.3		1. 7524 2. 551.3		1. 7529 2. 560.31
15		1. 7520 2. 547.3		1. 7525 2. 551.3		1. 7530 2. 573.32
25	<b>Продукт</b>	1. Пример 2. m/z	<b>Продукт</b>	1. Пример 2. m/z	<b>Продукт</b>	1. Пример 2. m/z
30		1. 7531 2. 579.32		1. 7536 2. 583.32		1. 7541 2. 605.33
35		1. 7532 2. 583.32		1. 7537 2. 591.33		1. 7542 2. 605.33
40						
45						
50						

5		<p>1. 7533 2. 583.32</p>		<p>1. 7538 2. 593.33</p>		<p>1. 7543 2. 614.34</p>
10		<p>1. 7534 2. 583.32</p>		<p>1. 7539 2. 597.33</p>		
15				<p>1. 7540 2. 601.33</p>		
20		<p>1. 7535 2. 583.32</p>				
25						

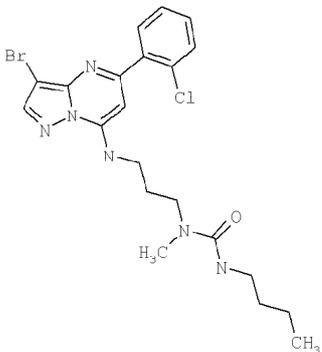
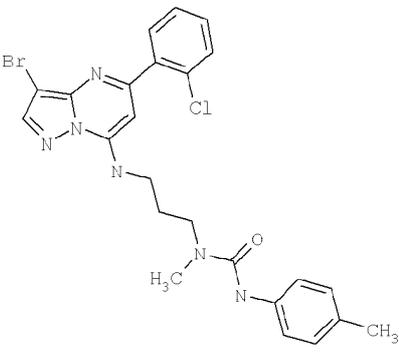
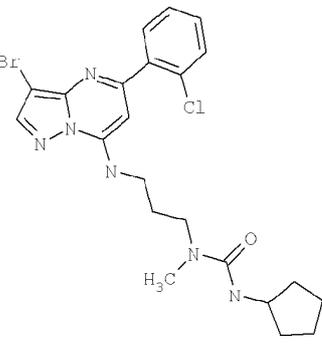
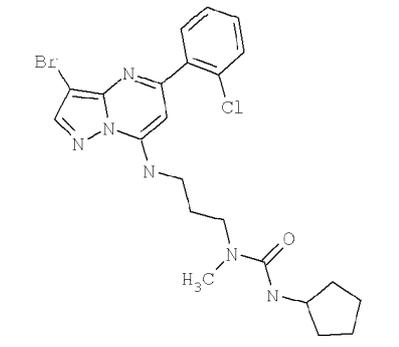
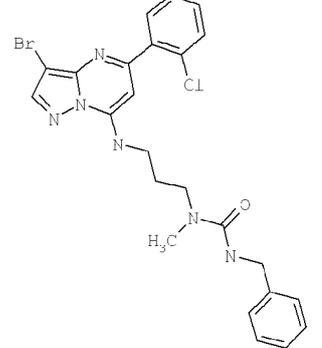
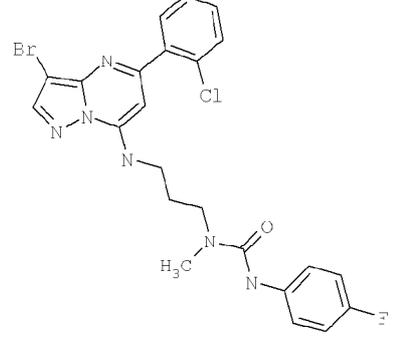
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	ТАБЛИЦА 76 1. Пример 2. m/z
30		<p>1.7601 2. 453.25</p>		<p>1.7606 2. 501.28</p>		<p>1.7611 2. 512.28</p>
35				<p>1.7607 2. 501.28</p>		<p>1.7612 2. 512.28</p>
40		<p>1.7602 2. 467.26</p>				
45						
50						

5	 <p>1. 7603 2. 467.26</p>	 <p>1. 7608 2. 501.28</p>	 <p>1. 7613 2. 515.28</p>
10	 <p>1. 7604 2. 479.26</p>	 <p>1. 7609 2. 505.28</p>	 <p>1. 7614 2. 515.28</p>
15	 <p>1. 7605 2. 501.28</p>	 <p>1. 7610 2. 505.28</p>	 <p>1. 7615 2. 515.28</p>
20	<p>Продукт</p> <p>1. Пример 2. m/z</p>	<p>Продукт</p> <p>1. Пример 2. m/z</p>	<p>Продукт</p> <p>1. Пример 2. m/z</p>
25	 <p>1. 7616 2. 515.28</p>	 <p>1. 7621 2. 521.29</p>	 <p>1. 7626 2. 527.29</p>
30	 <p>1. 7617 2. 517.28</p>	 <p>1. 7622 2. 521.29</p>	 <p>1. 7627 2. 529.29</p>
35			
40			
45			
50			

5		1. 7618 2. 517.28		1. 7623 2. 521.29		1. 7628 2. 541.3
10		1. 7619 2. 517.28		1. 7624 2. 523.29		1. 7629 2. 545.3
15		1. 7620 2. 519.29		1. 7625 2. 523.29		1. 7630 2. 547.3
20		1. Пример 2. m/z		1. Пример 2. m/z		1. Пример 2. m/z
25		1. 7631 2. 551.3		1. 7636 2. 555.31		1. 7641 2. 577.32
30		1. 7632 2. 555.31		1. 7637 2. 563.31		1. 7642 2. 577.32
35						
40						
45						
50						

5		1. 7633 2. 555.31		1. 7638 2. 565.31
10		1. 7634 2. 555.31		1. 7639 2. 569.31
15		1. 7635 2. 555.31		1. 7640 2. 573.32

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	ТАБЛИЦА 77 1. Пример 2. m/z
30		1.7701 2. 481.26		1.7706 2. 529.29
35		1.7702 2. 495.27		1.7707 2. 529.29
40		1.7702 2. 495.27		1.7707 2. 529.29
45		1.7702 2. 495.27		1.7707 2. 529.29
50		1.7702 2. 495.27		1.7707 2. 529.29

5		<p>1. 7703 2. 495.27</p>		<p>1. 7708 2. 529.29</p>
10				
15		<p>1. 7704 2. 507.28</p>		<p>1. 7709 2. 533.29</p>
20				
25		<p>1. 7705 2. 529.29</p>		<p>1. 7710 2. 533.29</p>
30				

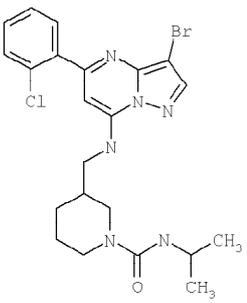
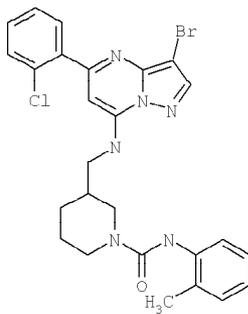
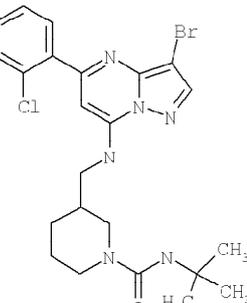
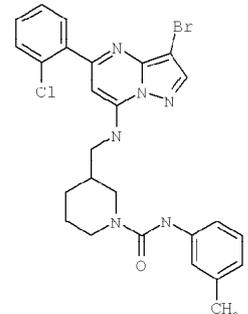
Продукт

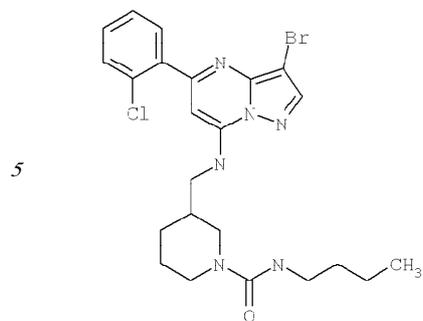
1. Пример  
2. m/z

Продукт

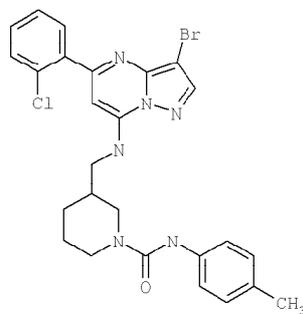
ТАБЛИЦА 78

1. Пример  
2. m/z

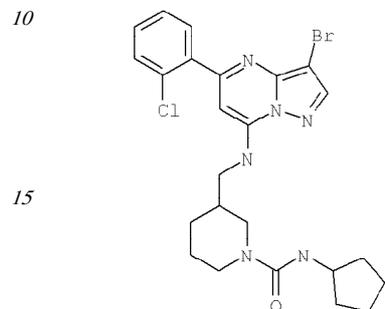
35		<p>1. 7801 2. 507.28</p>		<p>1. 7806 2. 555.31</p>
40				
45		<p>1. 7802 2. 521.29</p>		<p>1. 7807 2. 555.31</p>
50				



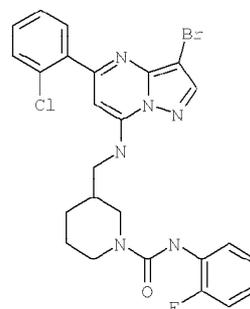
1. 7803  
2.  
521.29



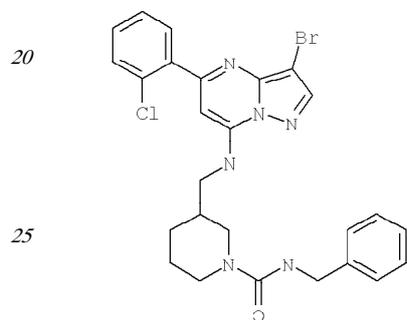
1. 7808  
2.  
555.31



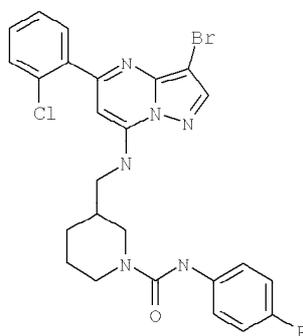
1. 7804  
2.  
533.29



1. 7809  
2.  
559.31



1. 7805  
2.  
555.31



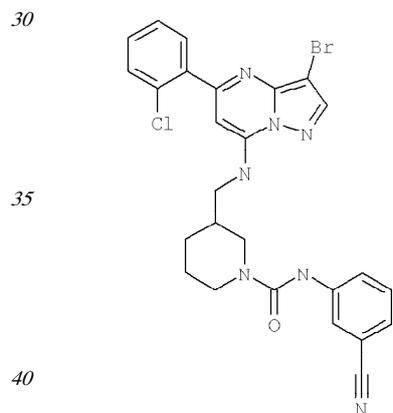
1. 7810  
2.  
559.31

Продукт

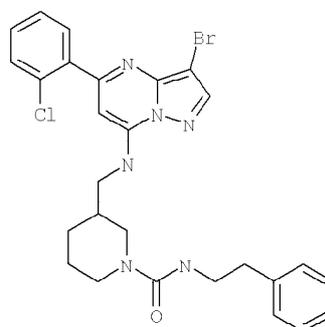
1. Пример  
2. m/z

Продукт

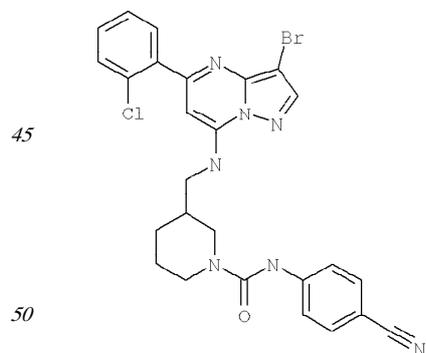
1. Пример  
2. m/z



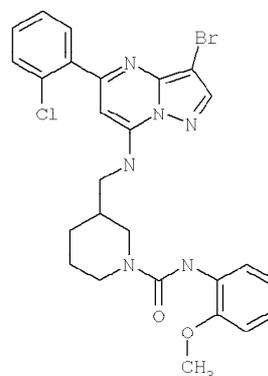
1.  
7811  
2.  
566.31



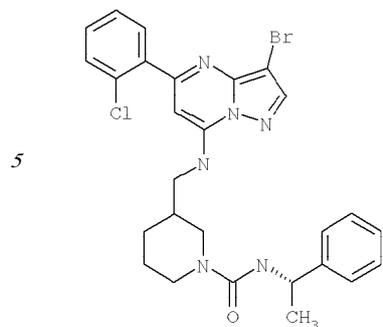
1.  
7816  
2.  
569.31



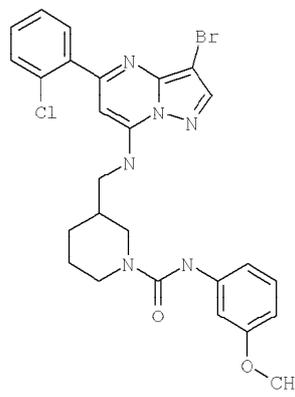
1.  
7812  
2.  
566.31



1.  
7817  
2.  
571.31

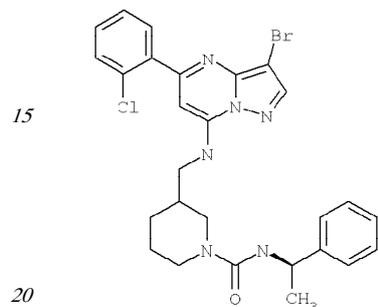


1.  
7813  
2.  
569.31

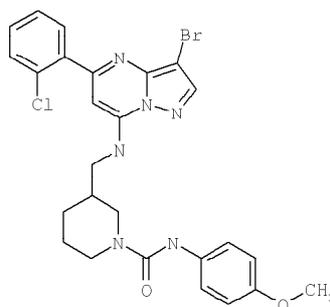


1.  
7818  
2.  
571.31

10

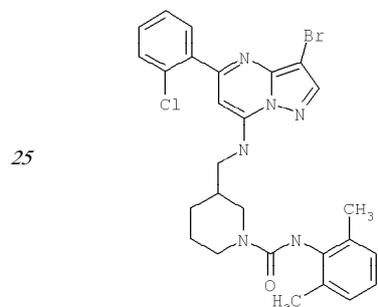


1.  
7814  
2.  
569.31

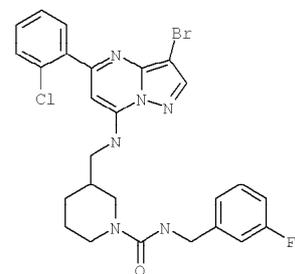


1.  
7819  
2.  
571.31

20



1.  
7815  
2.  
569.31



1.  
7820  
2.  
573.32

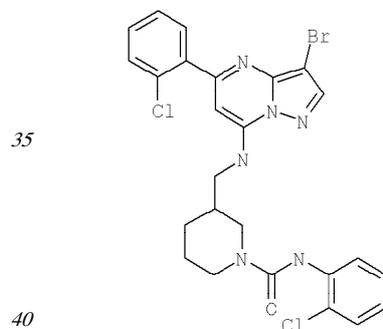
25

30 **Продукт**

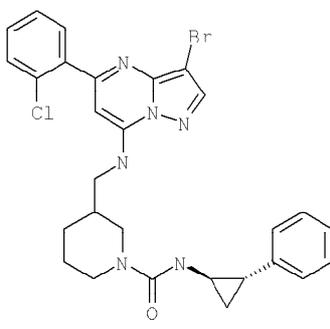
1. Пример  
2. m/z

**Продукт**

1. Пример  
2. m/z

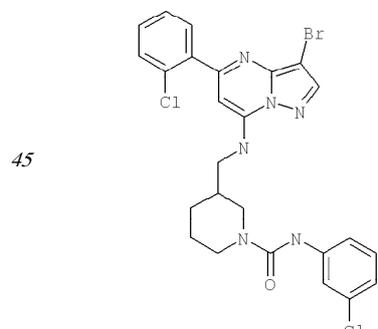


1.  
7821  
2.  
575.32

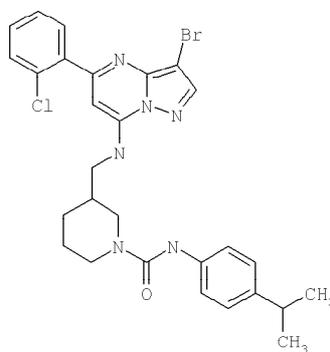


1.  
7826  
2.  
581.32

40



1.  
7822  
2.  
575.32

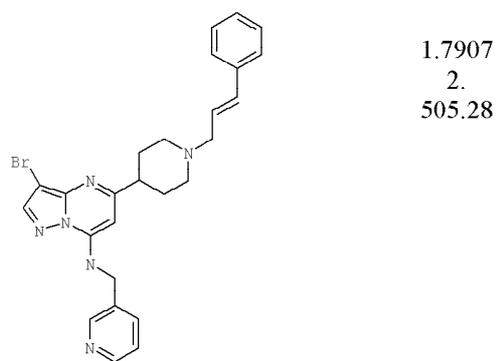
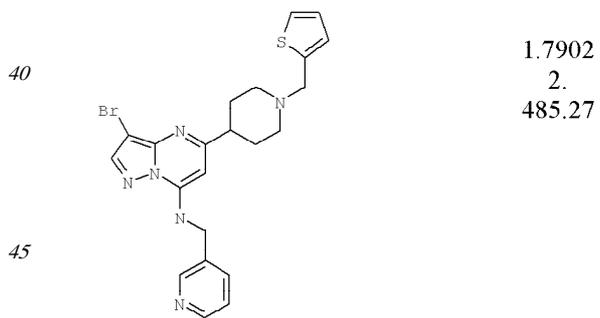
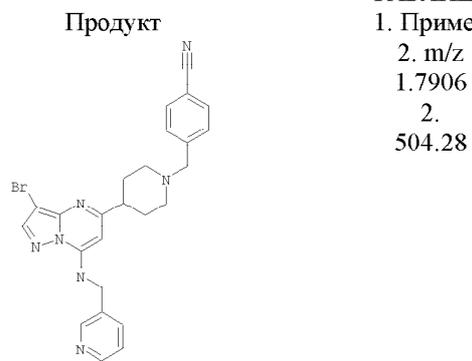
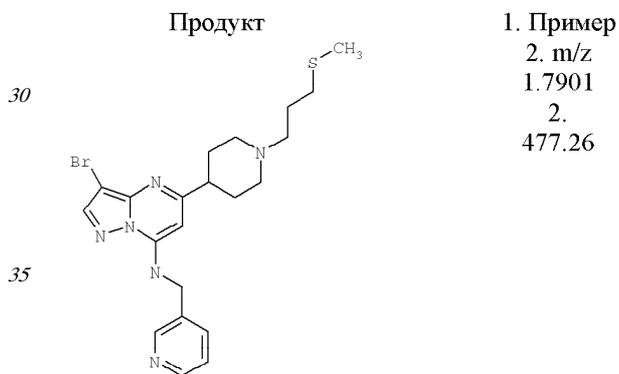
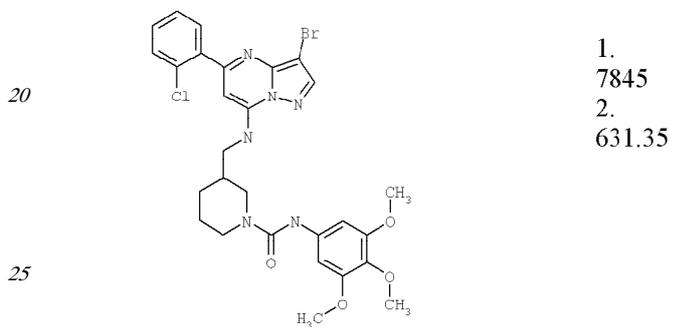
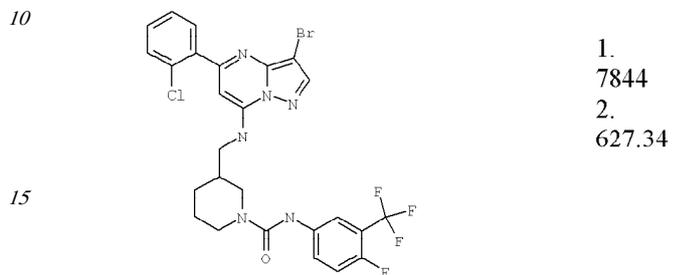
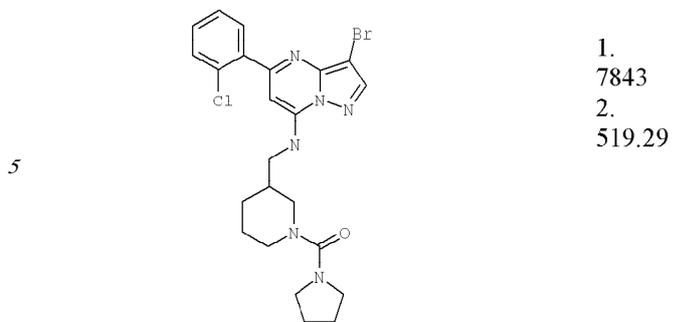


1.  
7827  
2.  
583.32

50

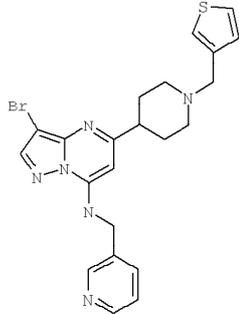
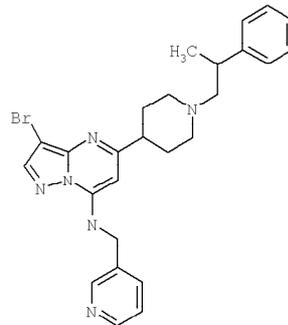
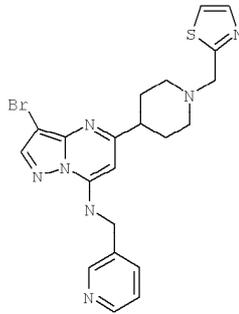
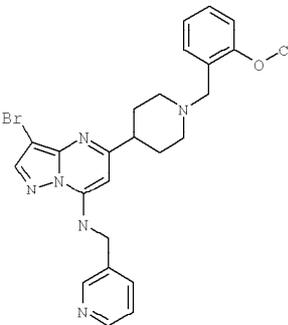
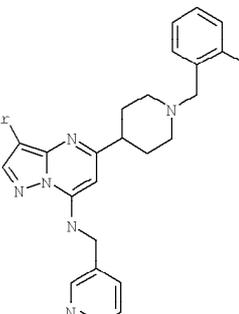
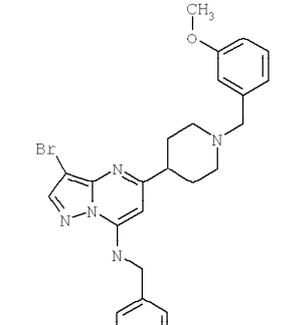
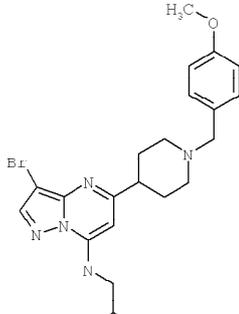
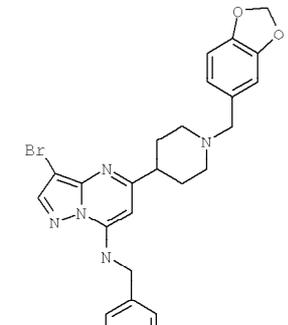
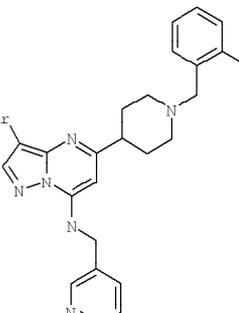
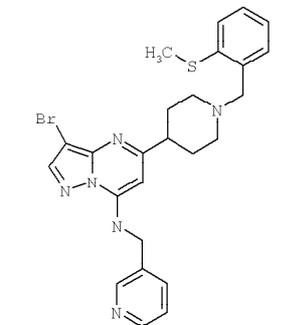
5		<p>1. 7823 2. 575.32</p>		<p>1. 7828 2. 585.32</p>
10		<p>1. 7824 2. 577.32</p>		<p>1. 7829 2. 585.32</p>
15		<p>1. 7825 2. 577.32</p>		<p>1. 7830 2. 589.32</p>
20		<p>1. Пример 2. m/z</p>	<p>Продукт</p>	<p>1. Пример 2. m/z</p>
25		<p>1. 7831 2. 591.33</p>		<p>1. 7836 2. 609.33</p>
30	<p>Продукт</p>	<p>1. 7832 2. 599.33</p>		<p>1. 7837 2. 609.33</p>
35		<p>1. 7832 2. 599.33</p>		<p>1. 7837 2. 609.33</p>
40		<p>1. 7832 2. 599.33</p>		<p>1. 7837 2. 609.33</p>
45		<p>1. 7832 2. 599.33</p>		<p>1. 7837 2. 609.33</p>
50		<p>1. 7832 2. 599.33</p>		<p>1. 7837 2. 609.33</p>

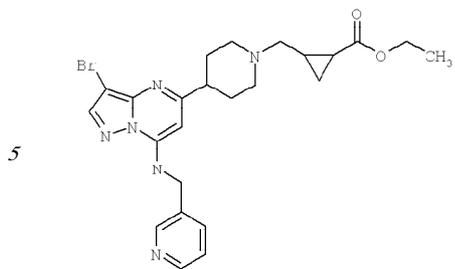
5		<p>1. 7833 2. 601.33</p>		<p>1. 7838 2. 609.33</p>
10		<p>1. 7834 2. 605.33</p>		<p>1. 7839 2. 609.33</p>
15		<p>1. 7835 2. 609.33</p>		<p>1. 7840 2. 617.34</p>
25	<p>Продукт</p>	<p>1. Пример 2. m/z</p>	<p>Продукт</p>	<p>1. Пример 2. m/z</p>
35		<p>1. 7841 2. 619.34</p>		<p>1. 7846 2. 631.35</p>
40		<p>1. 7842 2. 623.34</p>		<p>1. 7847 2. 643.35</p>
50				



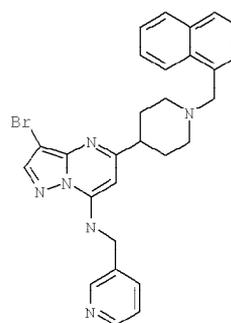
50

ТАБЛИЦА 79

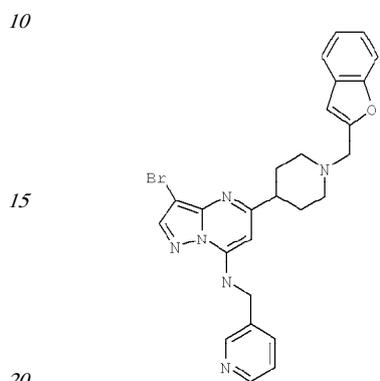
5		1.7903 2. 485.27		1.7908 2. 507.28
10		1.7904 2. 486.27		1.7909 2. 509.28
15		1.7905 2. 495.27		1.7910 2. 509.28
20				
25				
30	<b>Продукт</b>	1. Пример 2. m/z	<b>Продукт</b>	1. Пример 2. m/z
35		1. 7911 2. 509.28		1. 7916 2. 523.29
40				
45		1. 7912 2. 513.28		1. 7917 2. 525.29
50				



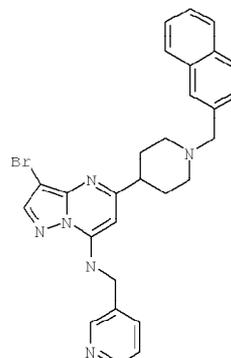
1.  
7913  
2.  
515.28



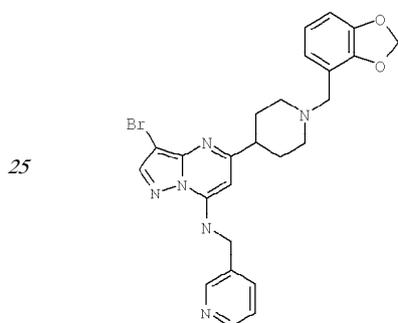
1.  
7918  
2.  
529.29



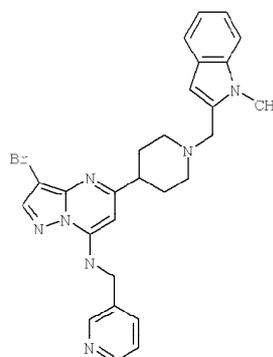
1.  
7914  
2.  
519.29



1.  
7919  
2.  
529.29



1.  
7915  
2.  
523.29



1.  
7920  
2.  
530.29

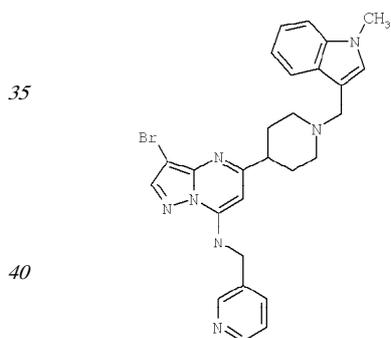
30

Продукт

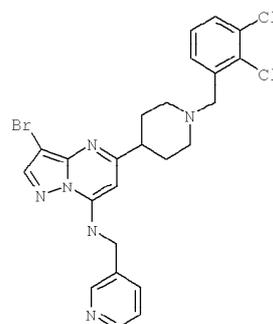
1. Пример  
2. m/z

Продукт

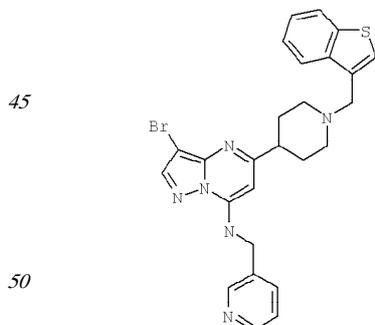
1. Пример  
2. m/z



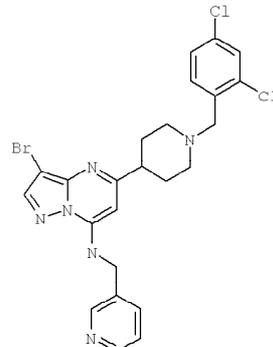
1.  
7921  
2.  
530.29



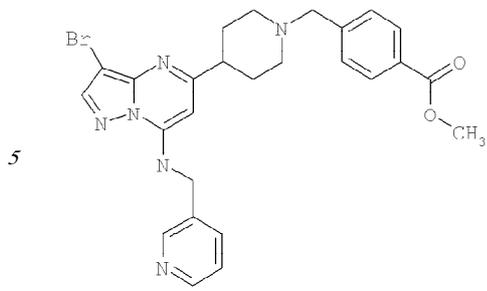
1.  
7926  
2.  
547.3



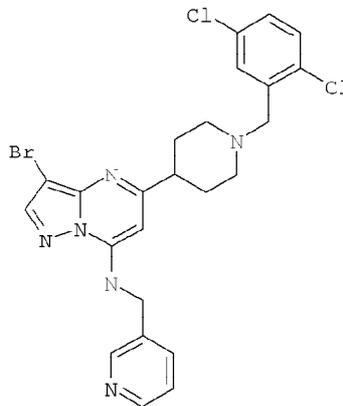
1.  
7922  
2.  
535.29



1.  
7927  
2.  
547.3

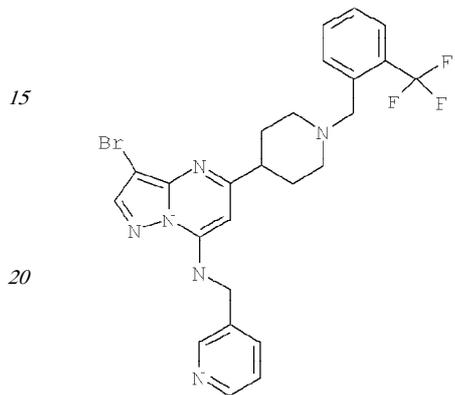


1.  
7923  
2.  
537.3

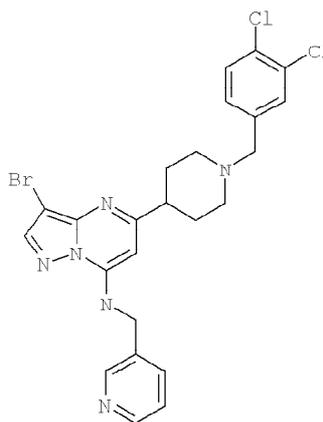


1.  
7928  
2.  
547.3

10

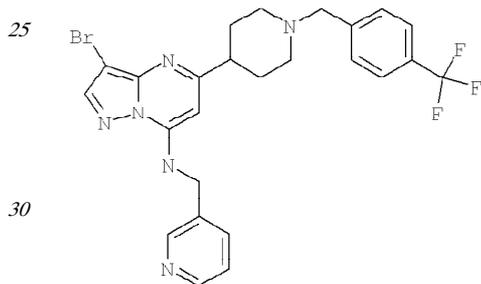


1.  
7924  
2.  
547.3

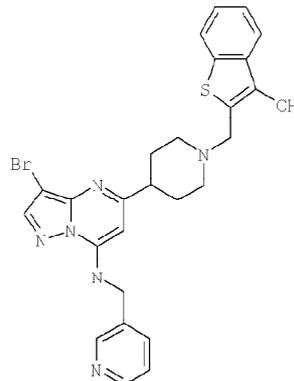


1.  
7929  
2.  
547.3

20



1.  
7925  
2.  
547.3



1.  
7930  
2.  
549.3

30

35

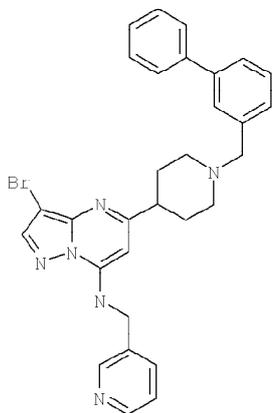
Продукт

1. Пример  
2. m/z

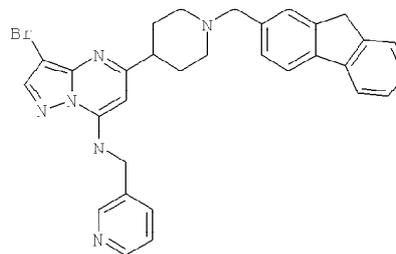
Продукт

1. Пример  
2. m/z

40



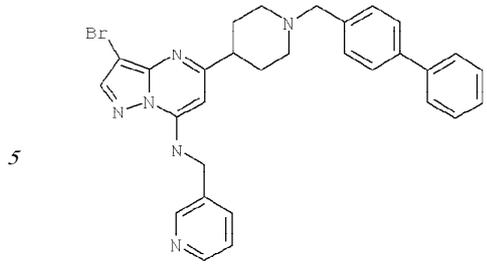
1.  
7931  
2.  
555.31



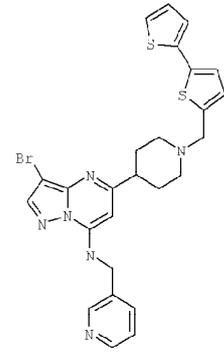
1.  
7936  
2.  
567.31

45

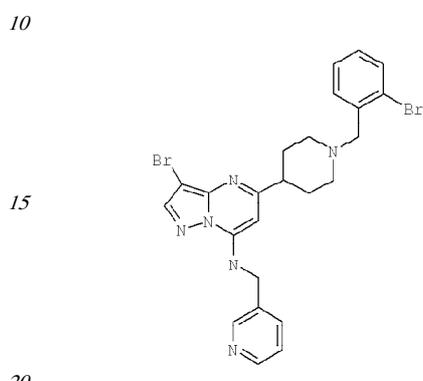
50



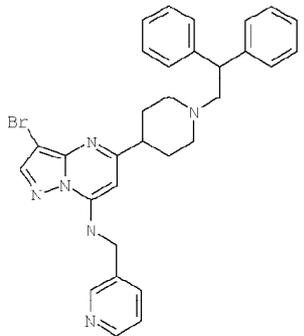
1.  
7932  
2.  
555.31



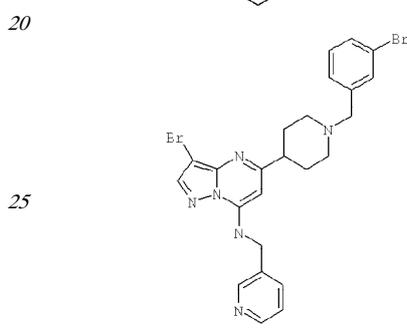
1.  
7937  
2.  
567.31



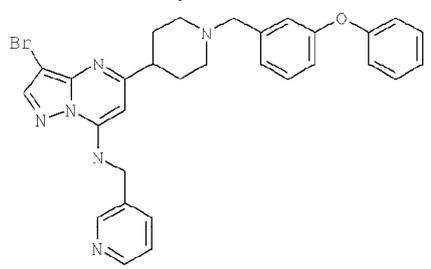
1.  
7933  
2.  
557.31



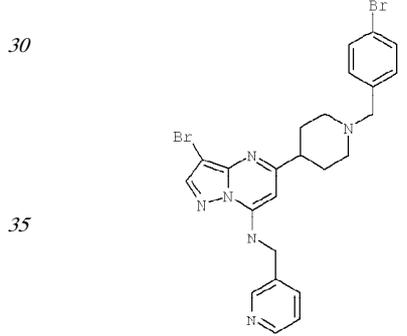
1.  
7938  
2.  
569.31



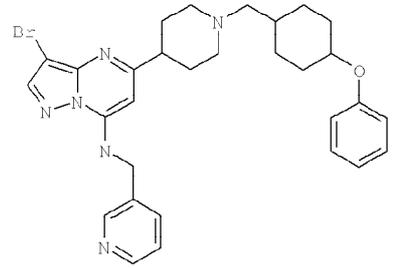
1.  
7934  
2.  
557.31



1.  
7939  
2.  
571.31



1.  
7935  
2.  
557.31



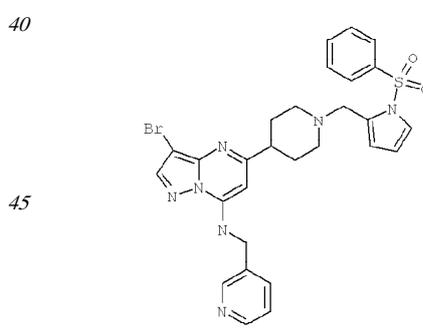
1.  
7940  
2.  
571.31

Продукт

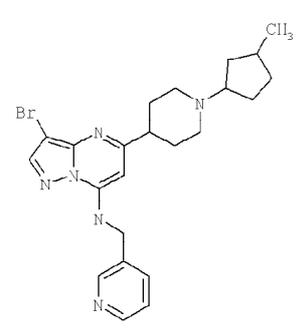
1. Пример  
2. m/z

Продукт

1. Пример  
2. m/z

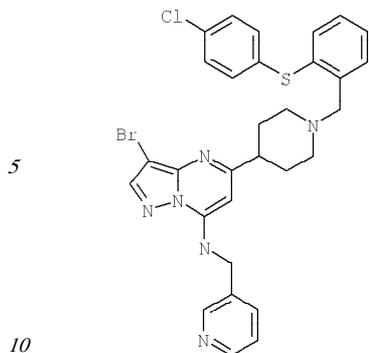


1.  
7941  
2.  
608.33

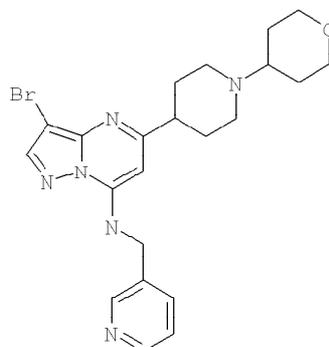


1.  
7946  
2.  
471.26

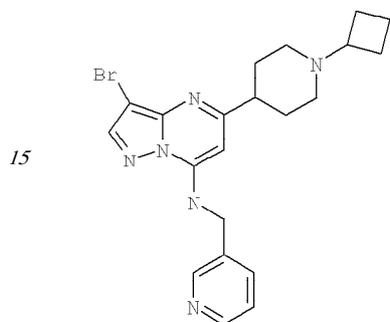
50



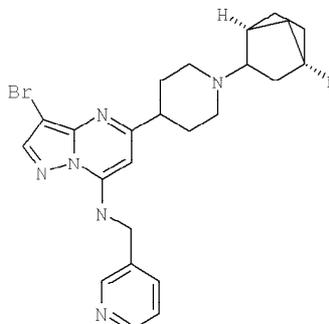
1.  
7942  
2.  
621.34



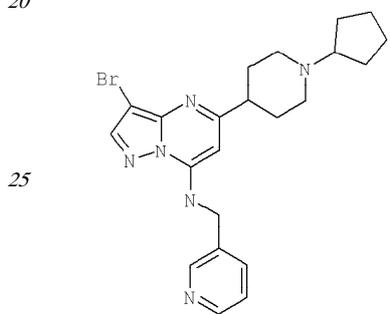
1.  
7947  
2.  
473.26



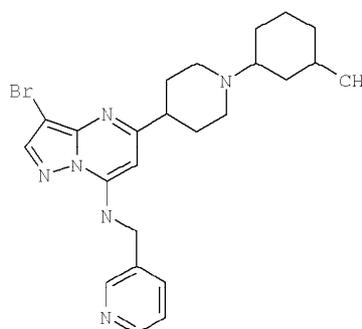
1.  
7943  
2.  
443.24



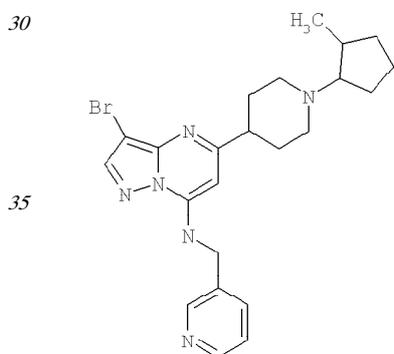
1.  
7948  
2.  
483.27



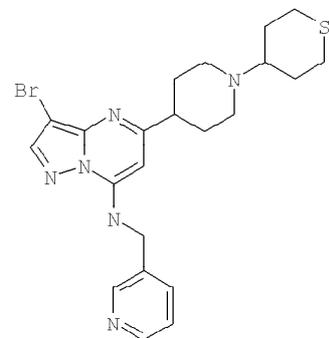
1.  
7944  
2.  
457.25



1.  
7949  
2.  
485.27



1.  
7945  
2.  
471.26



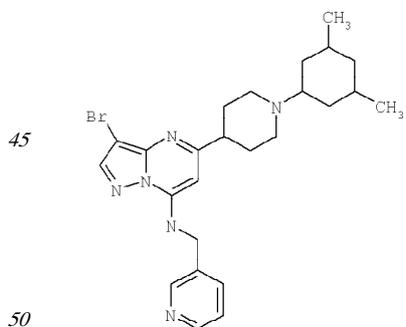
1.  
7950  
2.  
489.27

Продукт

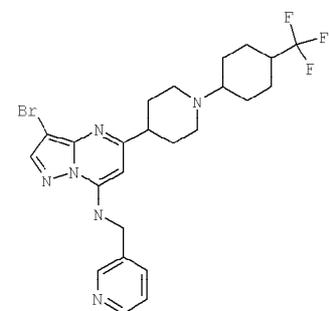
1. Пример  
2. m/z

Продукт

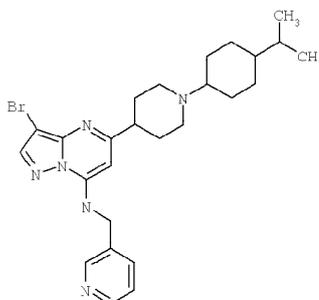
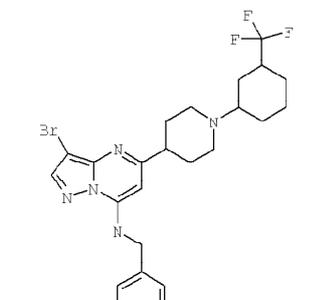
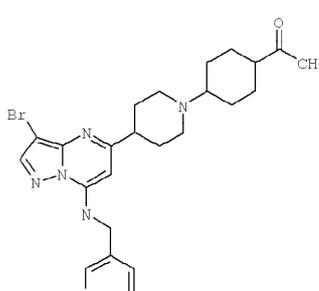
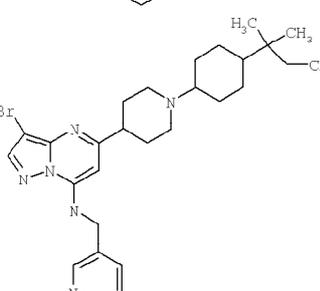
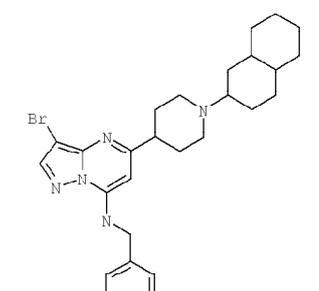
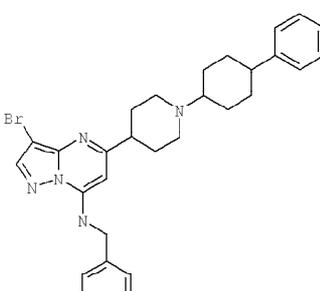
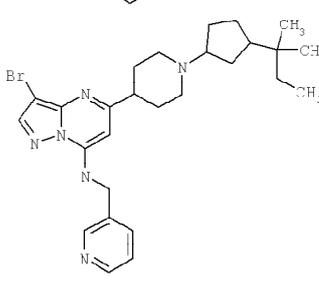
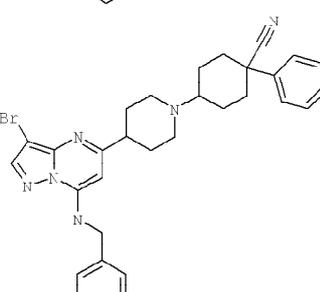
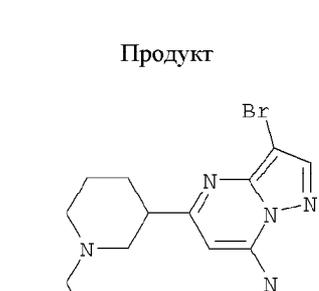
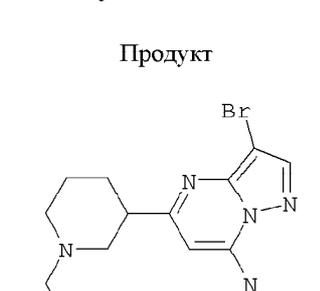
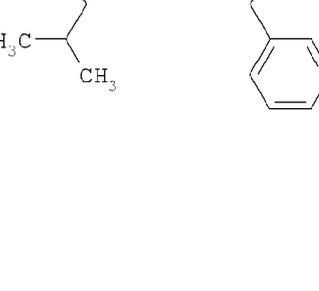
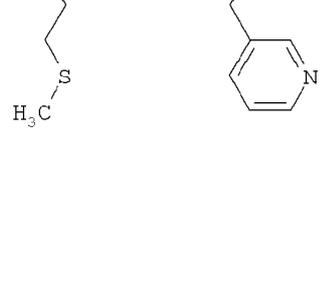
1. Пример  
2. m/z



1.  
7951  
2.  
499.27



1.  
7956  
2.  
536.29

5		1. 7952 2. 513.28		1. 7957 2. 539.3
10		1. 7953 2. 514.28		1. 7958 2. 541.3
15		1. 7954 2. 525.29		1. 7959 2. 547.3
20		1. 7955 2. 525.29		1. 7960 2. 572.31
25		1. Пример 2. m/z  1. 8001 2. 459.25		ТАБЛИЦА 80 1. Пример 2. m/z  1. 8006 2. 477.26
30		1. Пример 2. m/z  1. 8001 2. 459.25		ТАБЛИЦА 80 1. Пример 2. m/z  1. 8006 2. 477.26
35		1. Пример 2. m/z  1. 8001 2. 459.25		ТАБЛИЦА 80 1. Пример 2. m/z  1. 8006 2. 477.26

Продукт

1. Пример  
2. m/z

Продукт

ТАБЛИЦА 80

1. Пример  
2. m/z

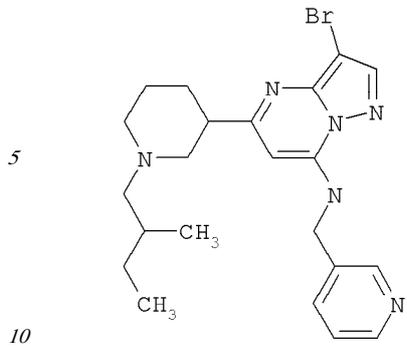
40

1. 8001  
2. 459.25

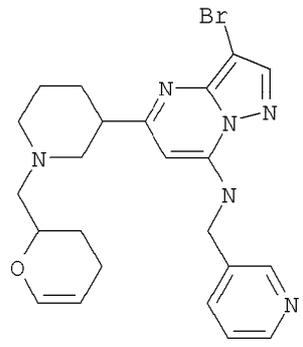
1. 8006  
2. 477.26

45

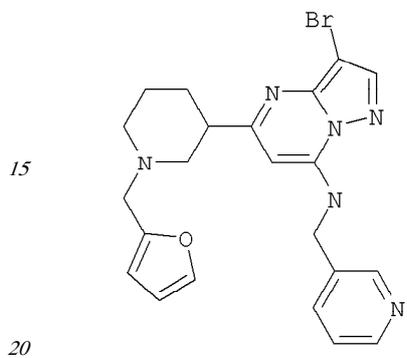
50



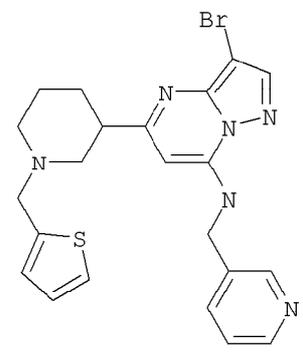
1. 8002  
2.  
459.25



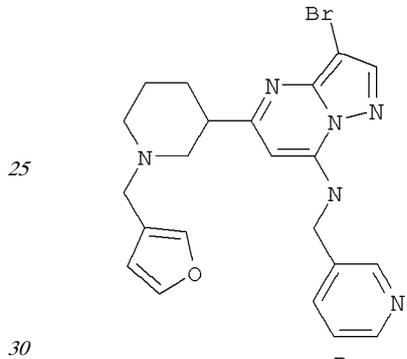
1. 8007  
2.  
485.27



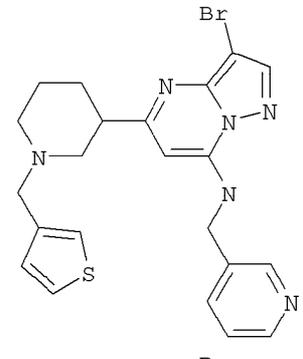
1. 8003  
2.  
469.26



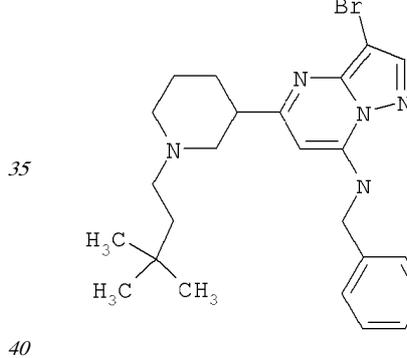
1. 8008  
2.  
485.27



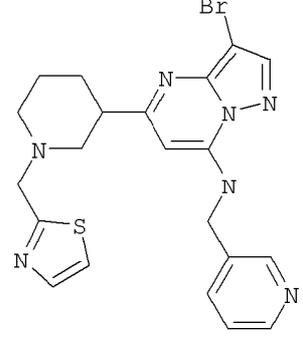
1. 8004  
2.  
469.26



1. 8009  
2.  
485.27



1. 8005  
2.  
473.26



1. 8010  
2.  
486.27

40

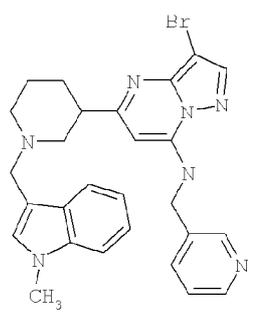
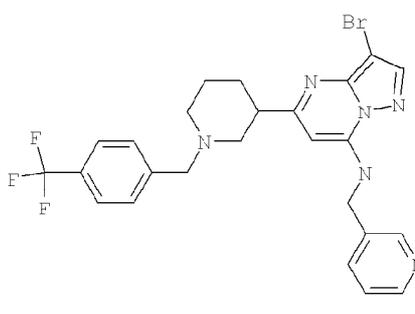
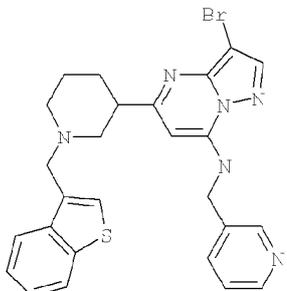
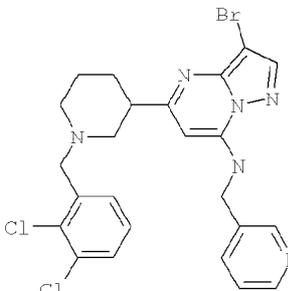
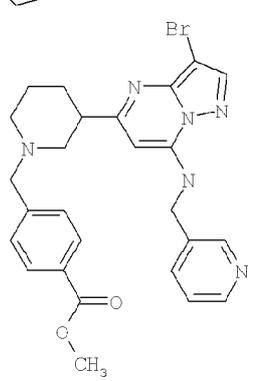
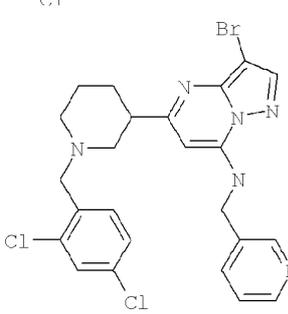
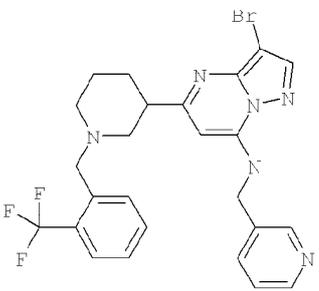
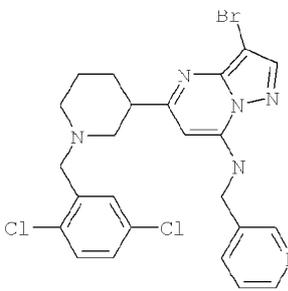
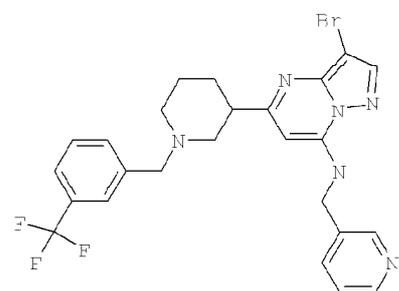
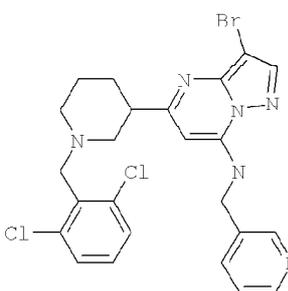
45

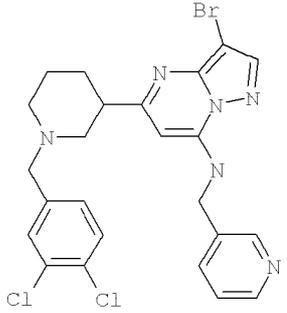
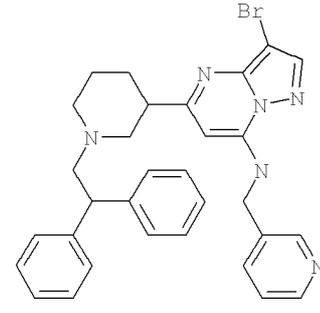
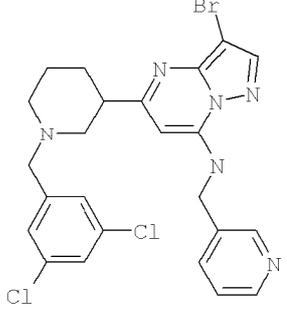
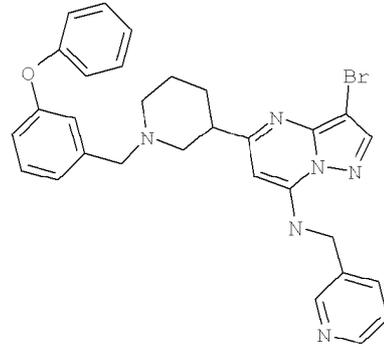
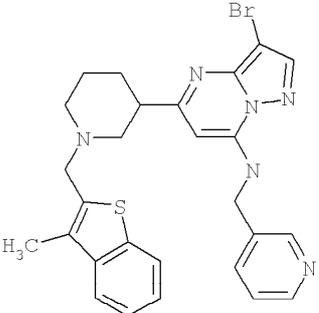
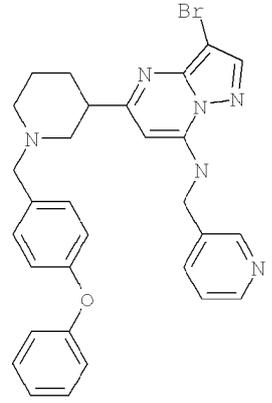
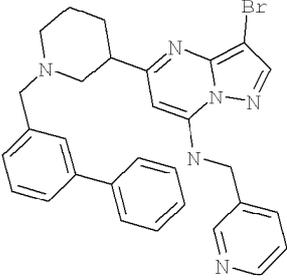
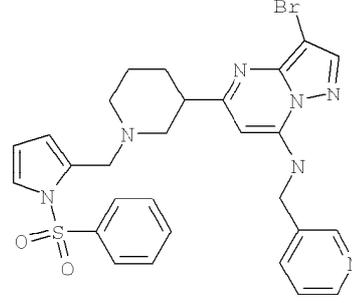
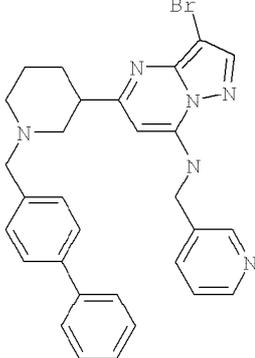
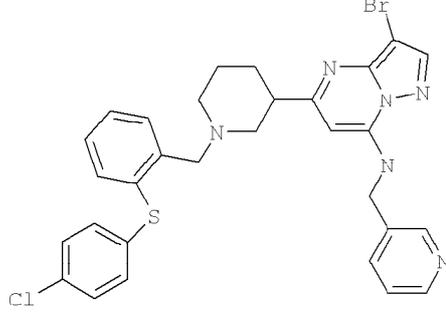
50

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 8011 2. 493.27		1. 8016 2. 495.27
10				
15		1. 8012 2. 495.27		1. 8017 2. 495.27
20				
25		1. 8013 2. 495.27		1. 8018 2. 502.28
30				
35		1. 8014 2. 495.27		1. 8019 2. 502.28
40				
45		1. 8015 2. 495.27		1. 8020 2. 502.28
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 8021 2. 505.28		1. 8026 2. 509.28
10				
15		1. 8022 2. 505.28		1. 8027 2. 509.28
20				
25		1. 8023 2. 507.28		1. 8028 2. 513.28
30				
35		1. 8024 2. 507.28		1. 8029 2. 513.28
40				
45		1. 8025 2. 507.28		1. 8030 2. 513.28
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 8031 2. 515.28		1. 8036 2. 523.29
10				
15		1. 8032 2. 519.29		1. 8037 2. 525.29
20				
25		1. 8033 2. 521.29		1. 8038 2. 529.29
30				
35		1. 8034 2. 523.29		1. 8039 2. 529.29
40				
45		1. 8035 2. 523.29		1. 8040 2. 530.29
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 8041 2. 530.29		1. 8046 2. 547.3
10				
15		1. 8042 2. 535.29		1. 8047 2. 544.3
20				
25		1. 8043 2. 537.3		1. 8048 2. 547.3
30				
35		1. 8044 2. 547.3		1. 8049 2. 547.3
40				
45		1. 8045 2. 547.3		1. 8050 2. 547.3
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 8051 2. 548.3		1. 8056 2. 569.31
10				
15		1. 8052 2. 548.3		1. 8057 2. 569.31
20				
25		1. 8053 2. 547.3		1. 8058 2. 571.31
30				
35		1. 8054 2. 555.31		1. 8059 2. 608.33
40				
45		1. 8055 2. 553.3		1. 8060 2. 621.34
50				

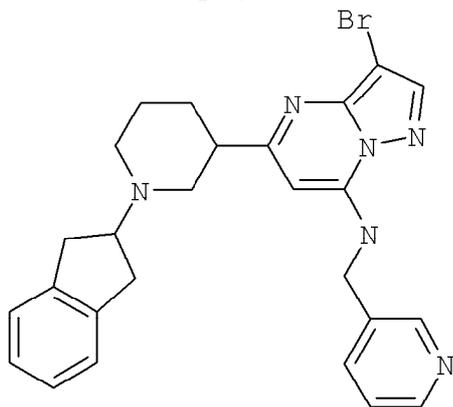
	Продукт	1.Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 8061 2. 443.24		1. 8066 2. 473.26
10				
15		1. 8062 2. 457.25		1. 8067 2. 483.27
20				
25		1. 8063 2. 471.26		1. 8068 2. 485.27
30				
35		1. 8064 2. 471.26		1. 8069 2. 483.27
40				
45		1. 8065 2. 469.26		1. 8070 2. 499.27

50

Продукт

1.Пример  
2. m/z

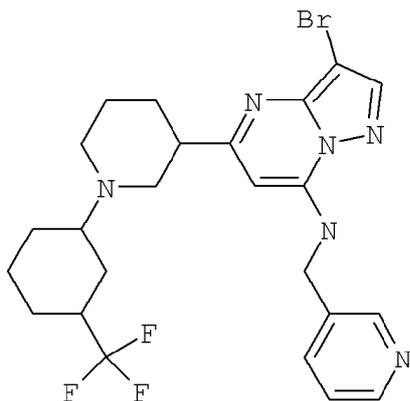
5



1.  
8071  
2.  
505.28

10

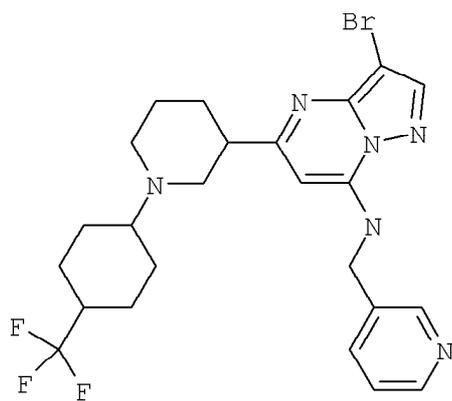
15



1.  
8072  
2.  
537.3

20

25

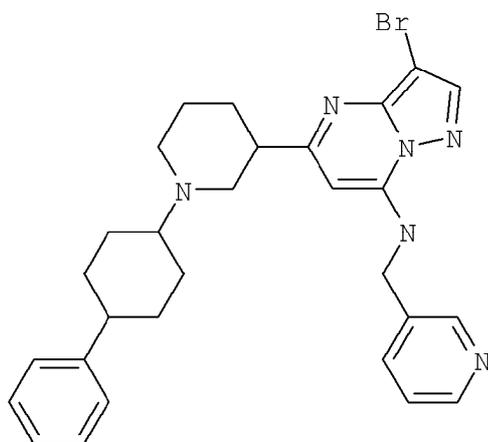


1.  
8073  
2.  
537.3

30

35

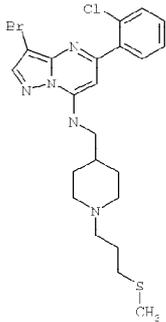
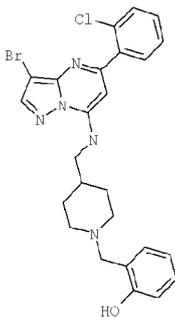
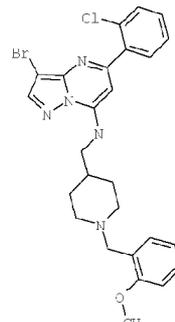
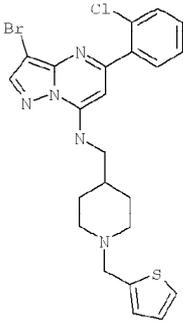
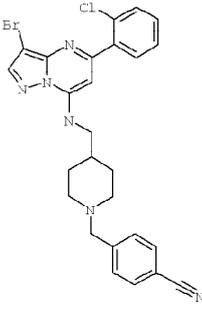
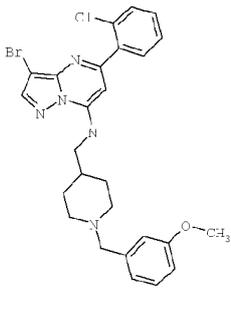
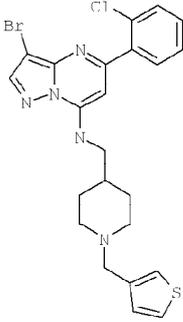
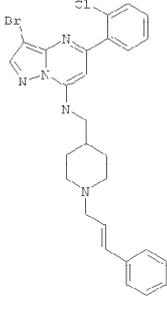
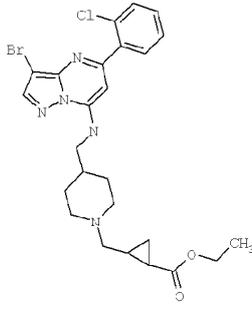
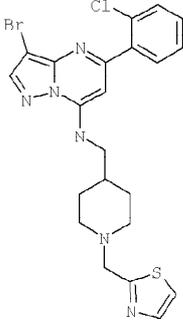
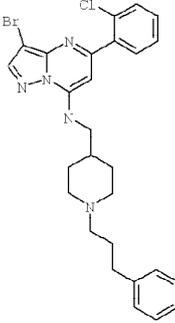
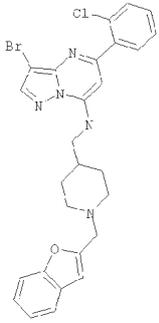
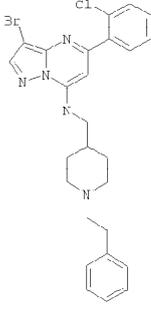
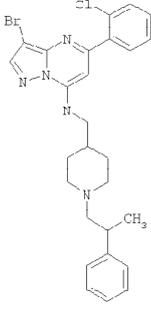
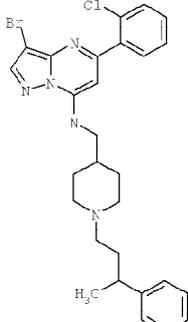
40

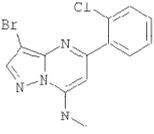
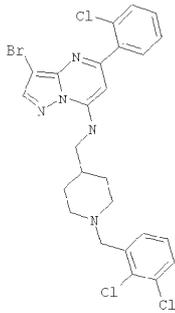
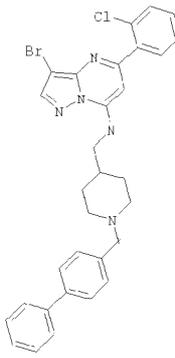
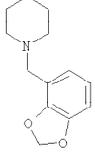
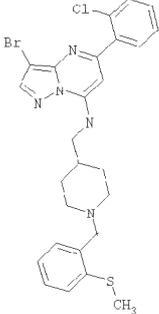
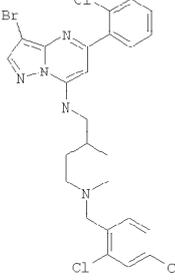
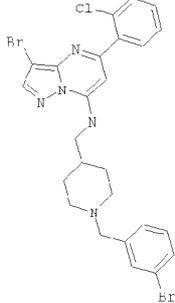
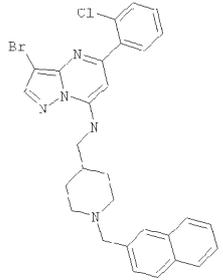
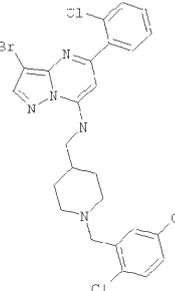
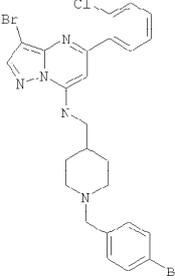
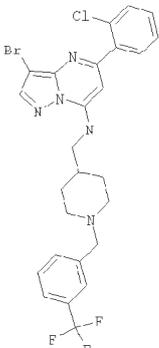
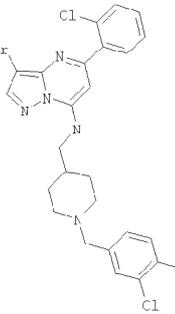
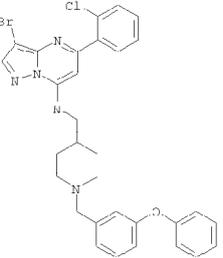
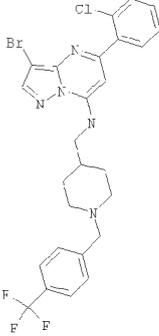
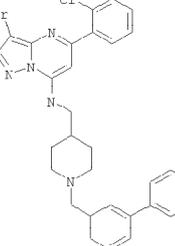
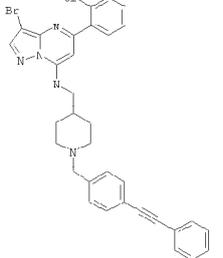


1.  
8074  
2.  
547.3

45

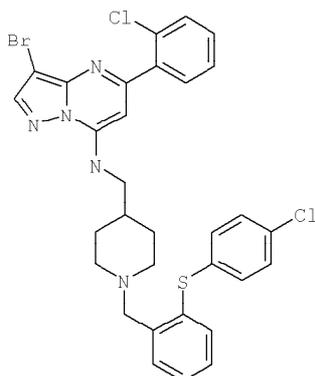
50

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 8101 2. 510.28		1. 8106 2. 528.29		1. 8111 2. 542.3
10						
15		1. 8102 2. 518.28		1. 8107 2. 537.3		1. 8112 2. 542.3
20						
25		1. 8103 2. 518.28		1. 8108 2. 538.3		1. 8113 2. 548.3
30						
35		1. 8104 2. 519.29		1. 8109 2. 540.3		1. 8114 2. 552.3
40						
45		1. 8105 2. 526.29		1. 8110 2. 540.3		1. 8115 2. 554.3
50						

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 8116 2. 556.31		1. 8121 2. 580.32		1. 8126 2. 588.32
10						
15		1. 8117 2. 558.31		1. 8122 2. 580.32		1. 8127 2. 590.32
20						
25		1. 8118 2. 562.31		1. 8123 2. 580.32		1. 8128 2. 590.32
30						
35		1. 8119 2. 580.32		1. 8125 2. 580.32		1. 8129 2. 604.33
40						
45		1. 8120 2. 580.32		1. 8126 2. 588.32		1. 8130 2. 612.34
50						

Продукт

5

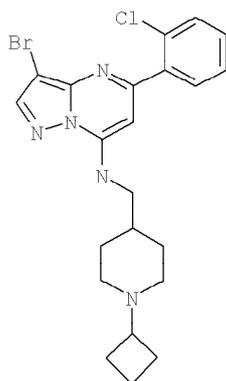


1. Пример  
2. m/z

1.  
8131  
2.  
654.36

10

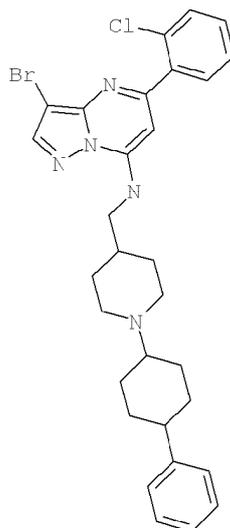
15



1.  
8132  
2.  
476.26

20

25

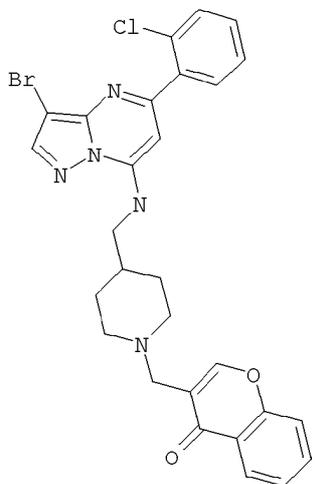


1.  
8133  
2.  
580.32

30

35

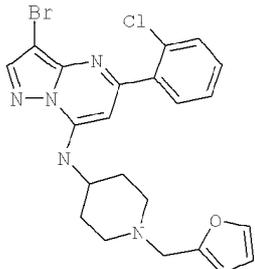
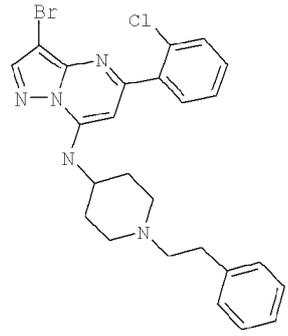
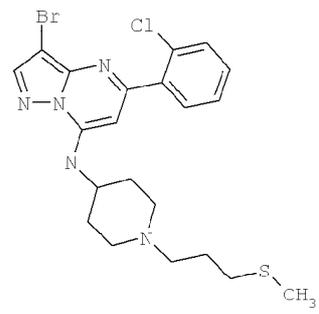
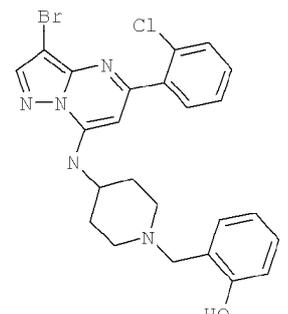
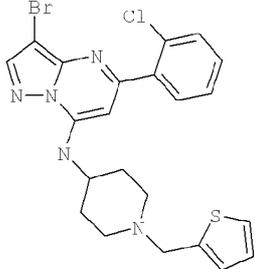
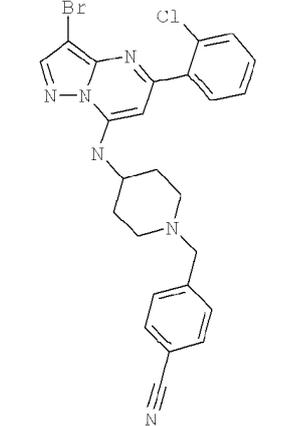
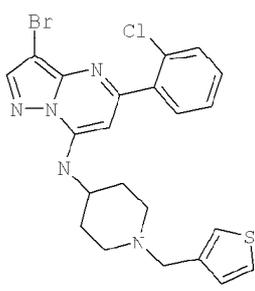
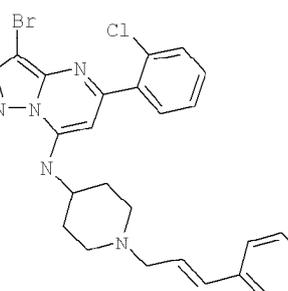
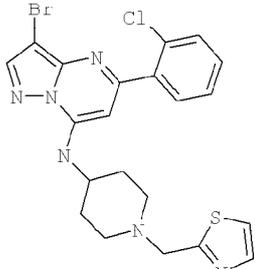
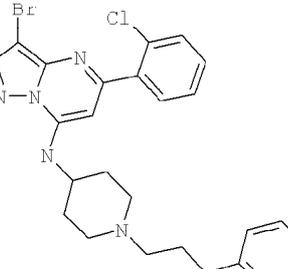
40

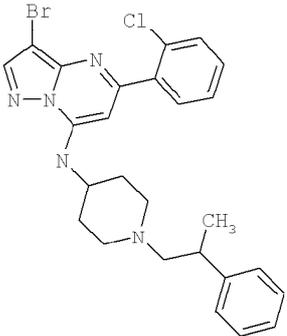
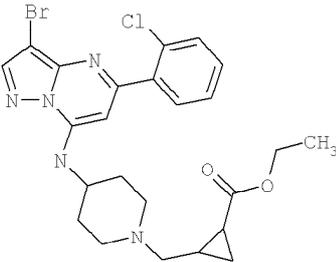
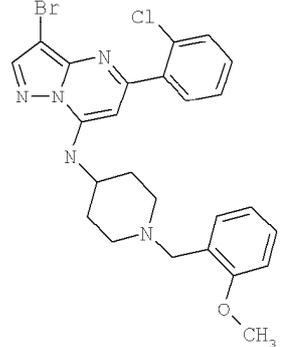
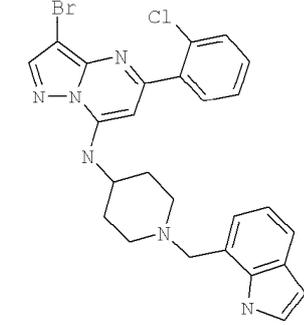
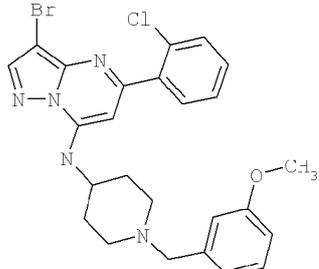
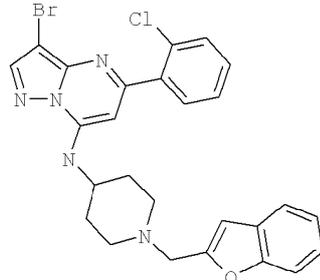
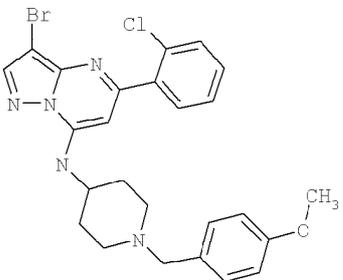
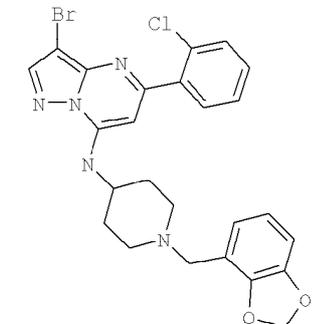
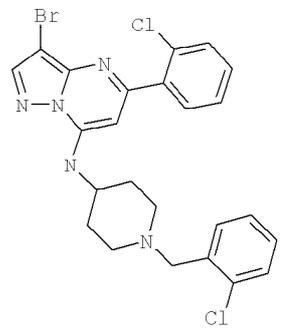
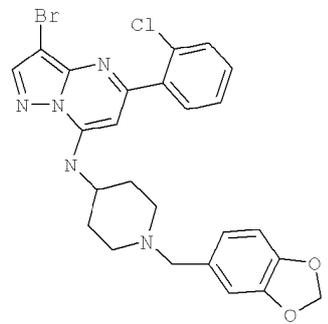


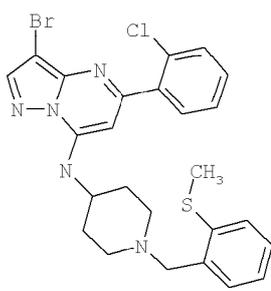
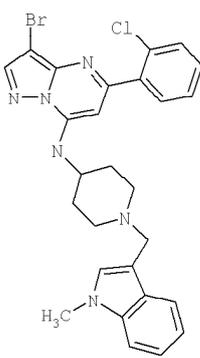
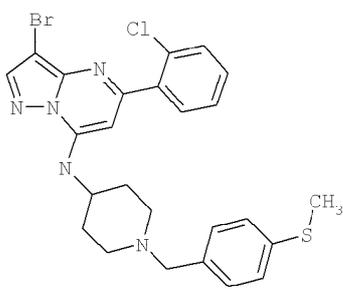
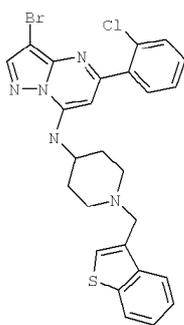
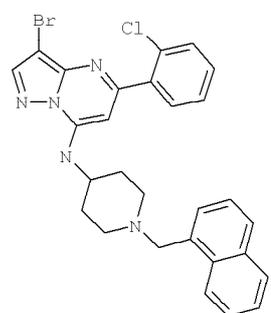
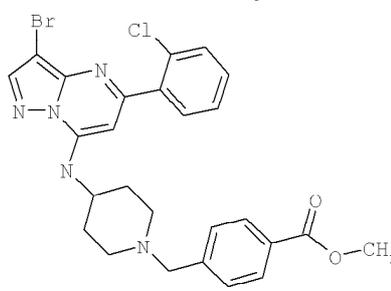
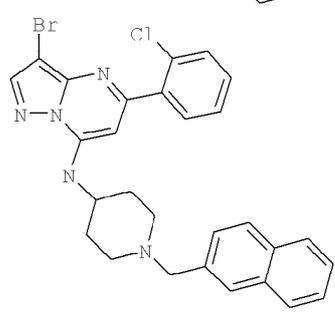
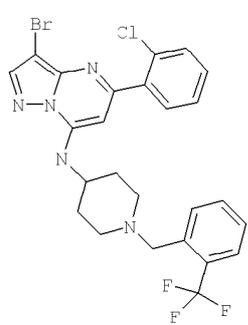
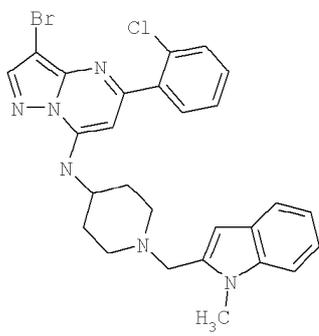
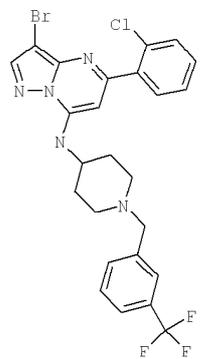
1.  
8134  
2.  
580.32

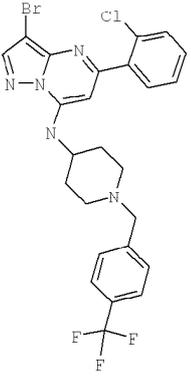
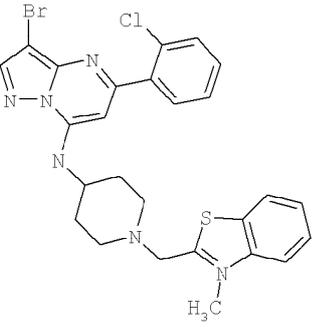
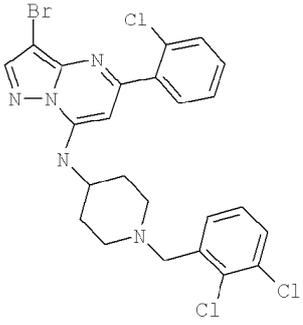
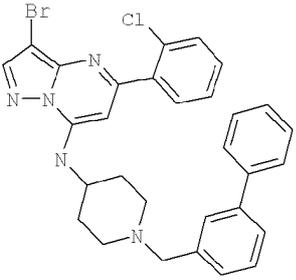
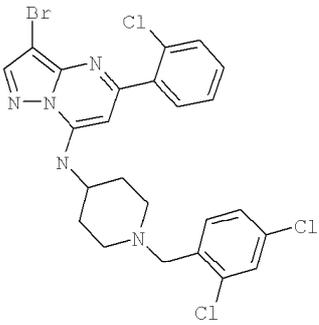
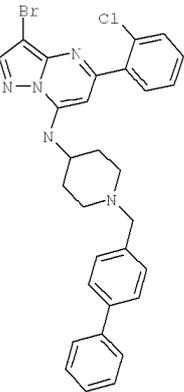
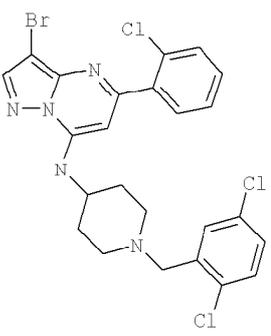
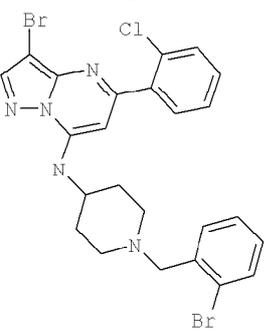
45

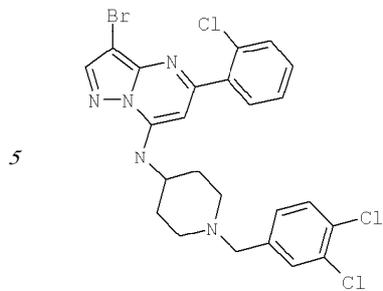
50

Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
<p>5</p>  <p>10</p>	<p>1. 8201 2. 488.27</p>		<p>1. 8206 2. 512.28</p>
 <p>15</p> <p>20</p>	<p>1. 8202 2. 496.27</p>		<p>1. 8207 2. 514.28</p>
 <p>25</p> <p>30</p>	<p>1. 8203 2. 504.28</p>		<p>1. 8208 2. 523.29</p>
 <p>35</p> <p>40</p>	<p>1. 8204 2. 504.28</p>		<p>1. 8209 2. 524.29</p>
 <p>45</p> <p>50</p>	<p>1. 8205 2. 505.28</p>		<p>1. 8210 2. 526.29</p>

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 8211 2. 526.29		1. 8216 2. 534.29
10				
15		1. 8212 2. 528.29		1. 8217 2. 537.3
20				
25		1. 8213 2. 528.29		1. 8218 2. 538.3
30				
35		1. 8214 2. 528.29		1. 8219 2. 542.3
40				
45		1. 8215 2. 532.29		1. 8220 2. 542.3
50				

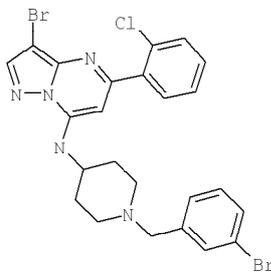
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 8221 2. 544.3		1. 8226 2. 551.3
10				
15		1. 8222 2. 544.3		1. 8227 2. 554.3
20				
25		1. 8223 2. 548.3		1. 8228 2. 556.31
30				
35		1. 8224 2. 548.3		1. 8229 2. 566.31
40				
45		1. 8225 2. 551.3		1. 8230 2. 566.31
50				

	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
5		1. 8231 2. 566.31		1. 8236 2. 568.31
10				
15		1. 8232 2. 566.31		1. 8237 2. 574.32
20				
25		1. 8233 2. 566.31		1. 8238 2. 574.32
30				
35		1. 8243 2. 566.31		1. 8239 2. 576.32
40				
45				
50				



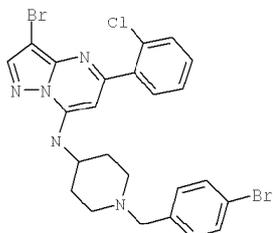
Продукт

1.  
8235  
2.  
566.31



1.  
8240  
2.  
576.32

10



1. Пример  
2. m/z

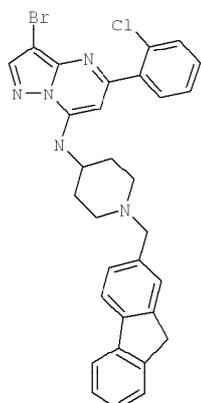
1.  
8241  
2.  
576.32

Продукт

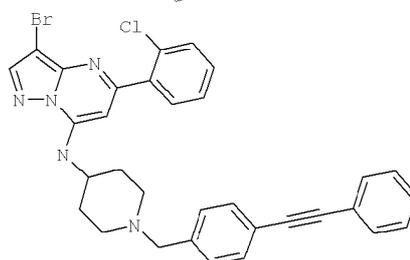
1. Пример  
2. m/z

1.  
8246  
2.  
590.32

15



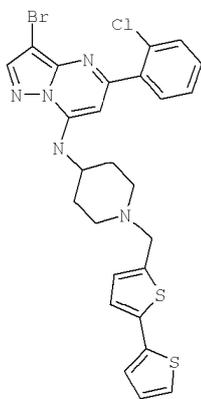
1.  
8242  
2.  
586.32



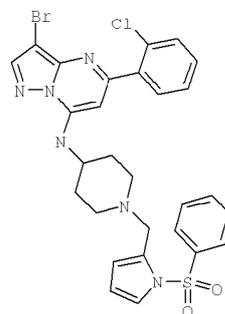
1.  
8247  
2.  
598.33

25

30



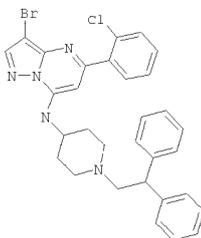
1.  
8243  
2.  
586.32



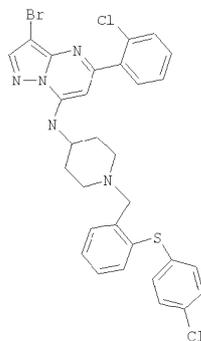
1.  
8248  
2.  
627.34

35

40



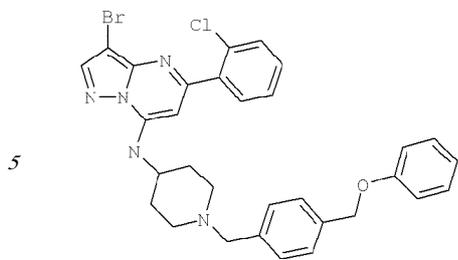
1.  
8244  
2.  
588.32



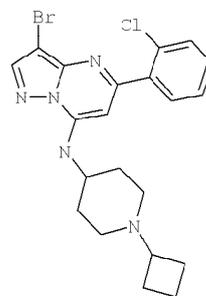
1.  
8249  
2.  
640.35

45

50



1.  
8245  
2.  
590.32



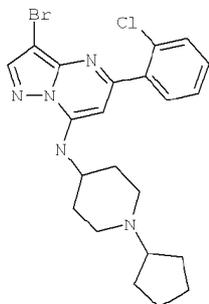
1.  
8250  
2.  
462.25

10  
Продукт

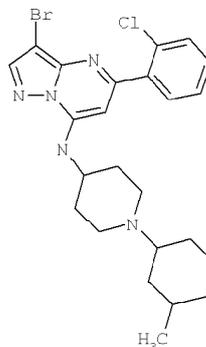
1. Пример  
2. m/z

Продукт

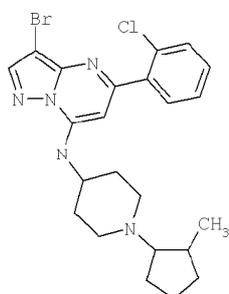
1. Пример  
2. m/z



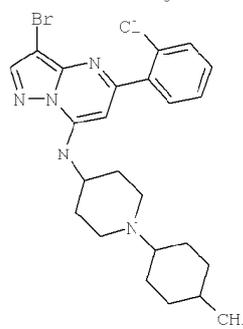
1.  
8251  
2.  
476.26



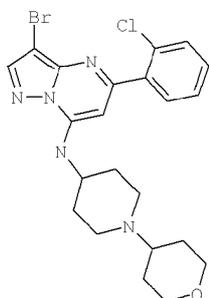
1.  
8256  
2.  
504.28



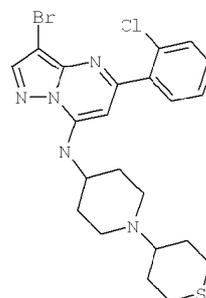
1.  
8252  
2.  
490.27



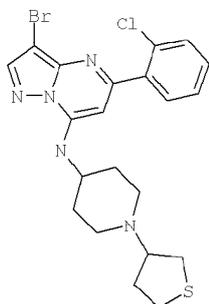
1.  
8257  
2.  
504.28



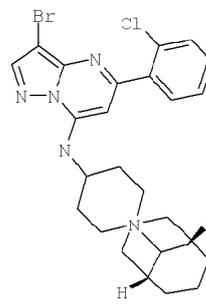
1.  
8253  
2.  
492.27



1.  
8258  
2.  
508.28

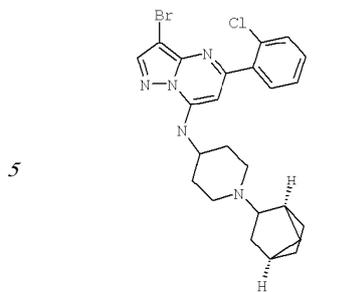


1.  
8254  
2.  
492.27

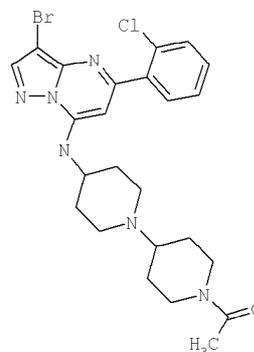


1.  
8259  
2.  
530.29

45



1.  
8255  
2.  
502.28



1.  
8260  
2.  
533.29

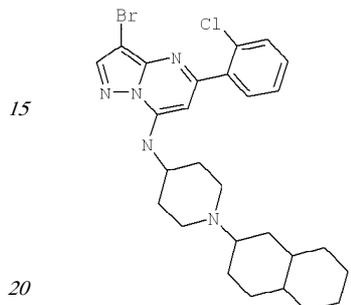
10

Продукт

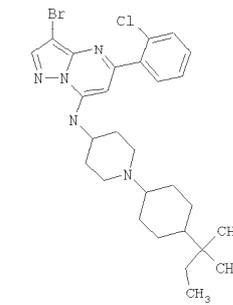
1. Пример  
2. m/z

Продукт

1. Пример  
2. m/z

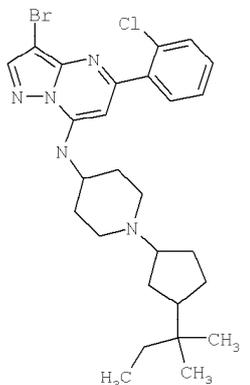


1.  
8261  
2.  
544.3

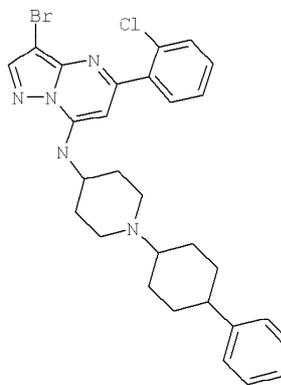


1.  
8266  
2.  
560.31

20

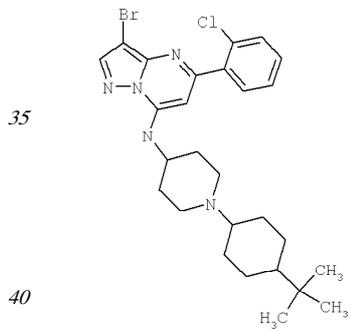


1.  
8262  
2.  
546.3

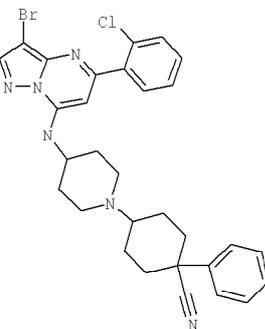


1.  
8267  
2.  
566.31

25



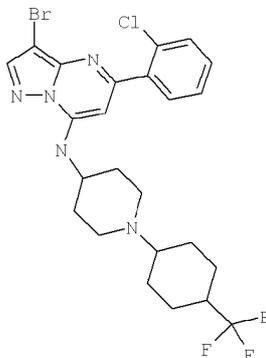
1.  
8263  
2.  
546.3



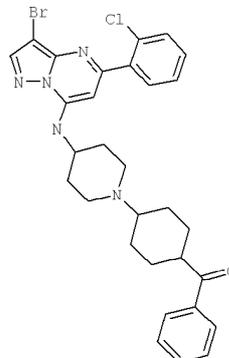
1.  
8268  
2.  
591.33

35

40

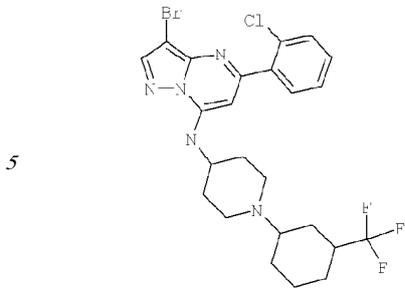


1.  
8264  
2.  
558.31

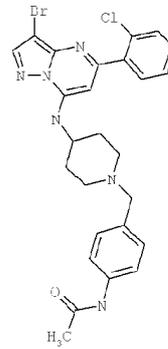


1.  
8269  
2.  
595.33

50



1.  
8265  
2.  
558.31

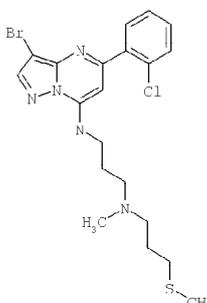
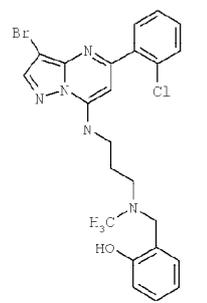
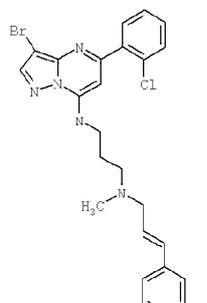
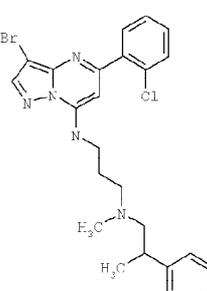
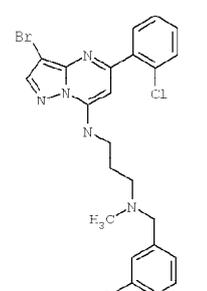
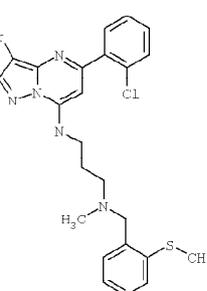
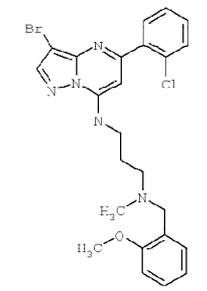
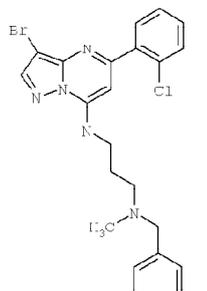
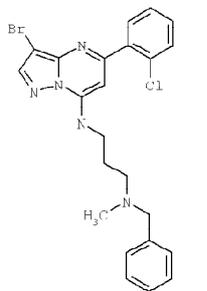
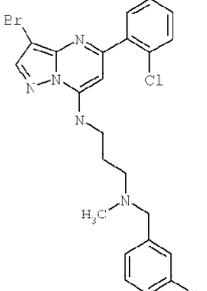
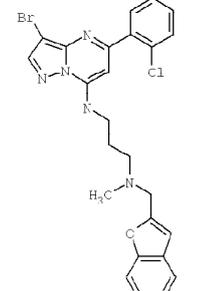
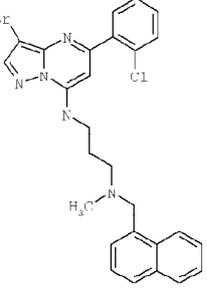
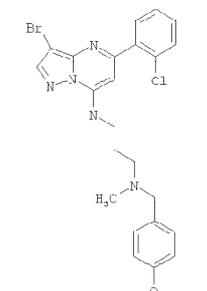
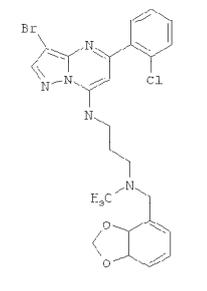
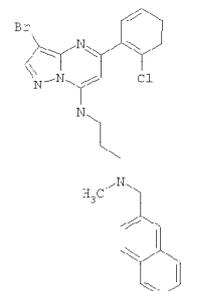
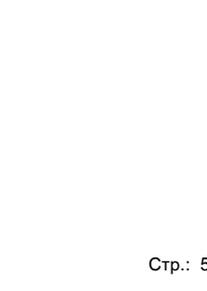


1.  
8270  
2.  
555.31

10

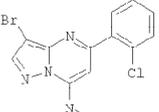
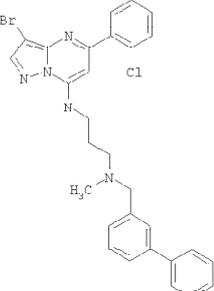
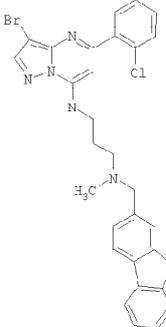
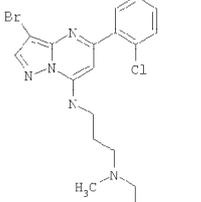
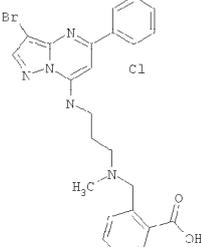
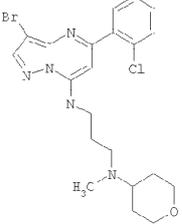
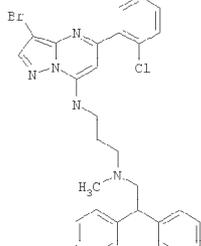
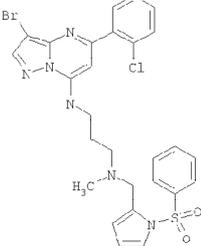
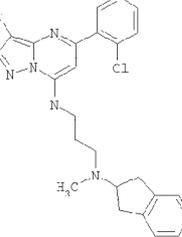
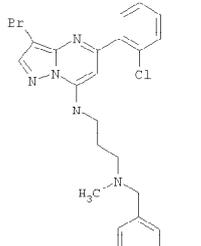
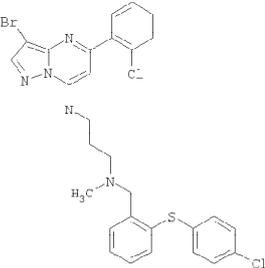
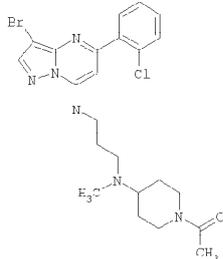
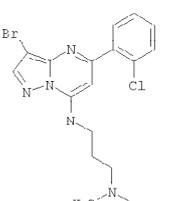
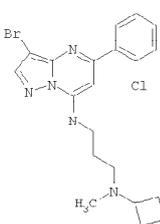
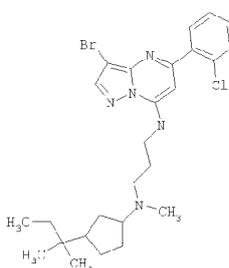
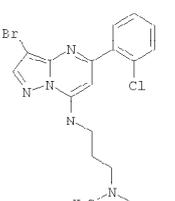
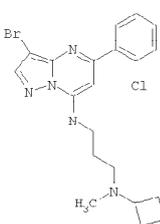
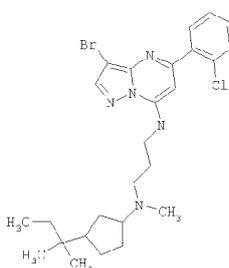
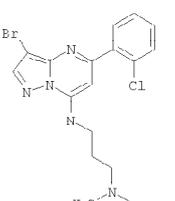
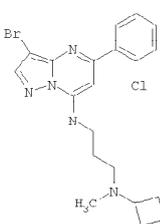
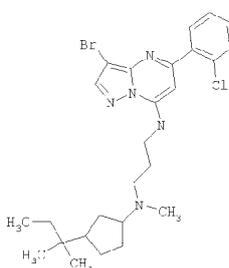
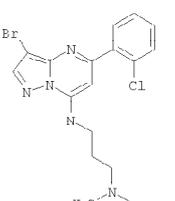
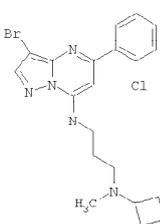
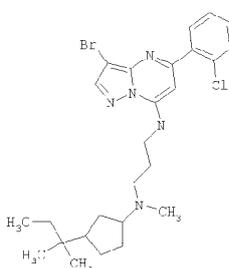
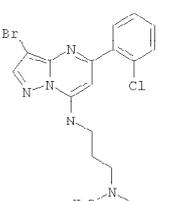
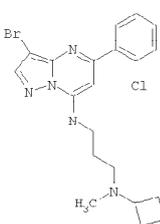
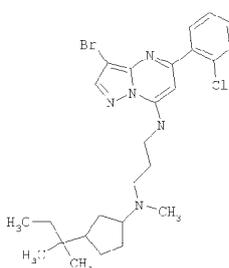
ТАБЛИЦА 83

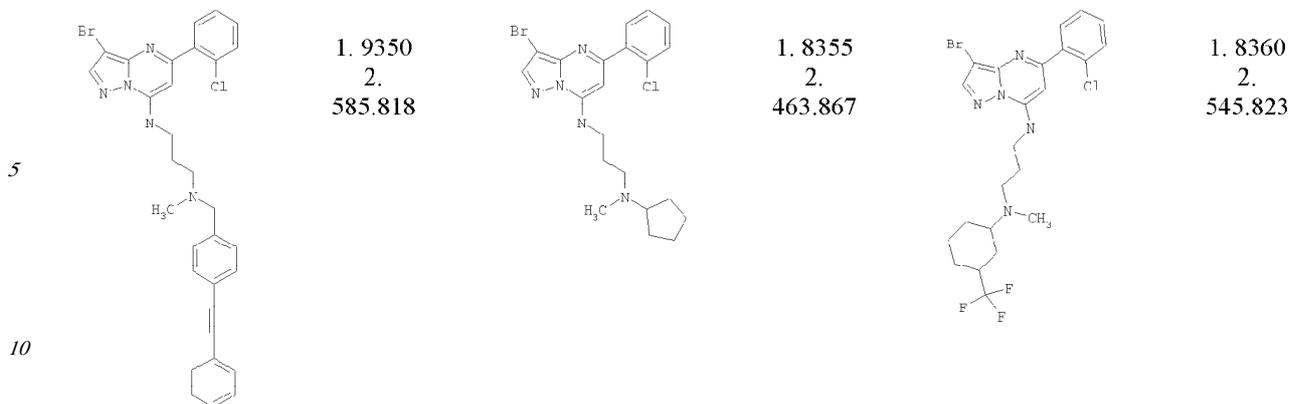
Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
<p>15</p>	<p>1. 8301 2. 465.882</p>		<p>1. 8306 2. 491.79</p>		<p>1. 8311 2. 501.825</p>
<p>20</p>	<p>1. 8302 2. 465.885</p>		<p>1. 8307 2. 491.792</p>		<p>1. 8312 2. 501.833</p>
<p>25</p>	<p>1. 8303 2. 475.827</p>		<p>1. 8308 2. 492.787</p>		<p>1. 8313 2. 510.822</p>
<p>30</p>	<p>1. 8304 2. 479.89</p>		<p>1. 8309 2. 499.846</p>		<p>1. 8314 2. 510.821</p>
<p>35</p>					
<p>40</p>					
<p>45</p>					
<p>50</p>					

5		1. 8305 2. 483.829		1. 8310 2. 501.826		1. 8315 2. 511.841
10	Продукт 	1. Пример 2. m/z 1. 8316 2. 513.855	Продукт 	1. Пример 2. m/z 1. 8321 2. 519.783	Продукт 	1. Пример 2. m/z 1. 8326 2. 531.804
15		1. 8317 2. 515.832		1. 8322 2. 519.781		1. 8327 2. 531.812
20		1. 8318 2. 515.832		1. 8323 2. 525.813		1. 8328 2. 535.83
25		1. 8319 2. 515.837		1. 8324 2. 529.806		1. 8329 2. 535.831
30						
35						
40						
45						
50						

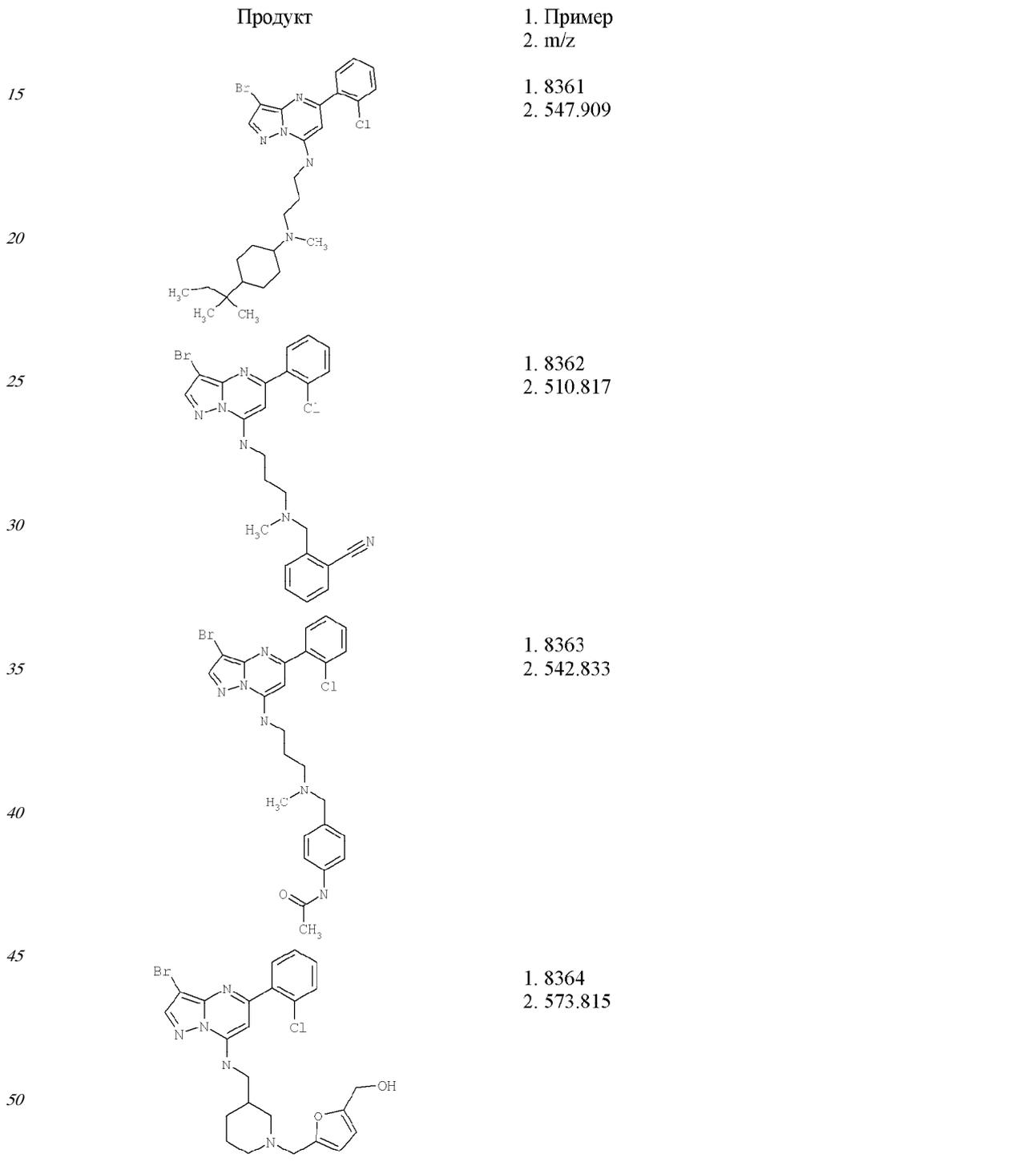
5		1.8320 2. 519.782		1.8325 2. 529.81		1.8330 2. 541.788
10	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
15		1. 8331 2. 543.821		1. 8336 2. 554.727		1. 8341 2. 561.838
20		1. 8332 2. 553.797		1. 8337 2. 554.738		1. 8342 2. 564.714
25		1. 8333 2. 553.796		1. 8338 2. 554.738		1. 8343 2. 564.704
30		1. 8334 2. 553.795		1. 8339 2. 554.727		1. 8344 2. 564.72
35						
40						
45						

50

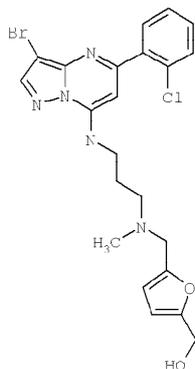
5	 <p>1. 8335 2. 554.73</p>	 <p>1. 8340 2. 561.836</p>	 <p>1. 8345 2. 573.823</p>
10	<p>Продукт</p> <p>1. Пример 2. m/z</p>	<p>Продукт</p> <p>1. Пример 2. m/z</p>	<p>Продукт</p> <p>1. Пример 2. m/z</p>
15	 <p>1. 8346 2. 573.735</p>	 <p>1. 8351 2. 529.808</p>	 <p>1. 8356 2. 479.856</p>
20	 <p>1. 8347 2. 575.839</p>	 <p>1. 8352 2. 614.763</p>	 <p>1. 8357 2. 511.842</p>
25	 <p>1. 8348 2. 577.818</p>	 <p>1. 8353 2. 628.727</p>	 <p>1. 8358 2. 520.859</p>
30	 <p>1. 8349 2. 577.814</p>	 <p>1. 8354 2. 449.857</p>	 <p>1. 8359 2. 533.903</p>
35	 <p>1. 8349 2. 577.814</p>	 <p>1. 8354 2. 449.857</p>	 <p>1. 8359 2. 533.903</p>
40	 <p>1. 8349 2. 577.814</p>	 <p>1. 8354 2. 449.857</p>	 <p>1. 8359 2. 533.903</p>
45	 <p>1. 8349 2. 577.814</p>	 <p>1. 8354 2. 449.857</p>	 <p>1. 8359 2. 533.903</p>
50	 <p>1. 8349 2. 577.814</p>	 <p>1. 8354 2. 449.857</p>	 <p>1. 8359 2. 533.903</p>



**Продукт**



5



1. 8365  
2. 547.798

10

Продукт

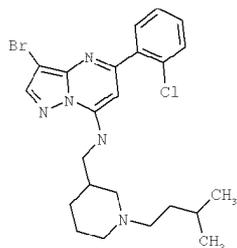
1. Пример  
2. m/z

Продукт

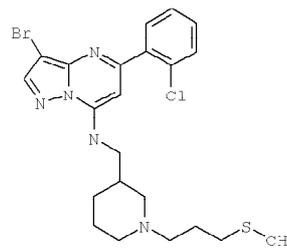
ТАБЛИЦА 84

1. Пример  
2. m/z

15

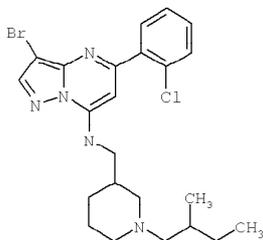


1. 8401  
2. 491.883

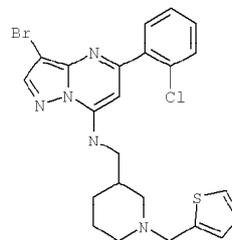


1. 8406  
2. 509.829

20



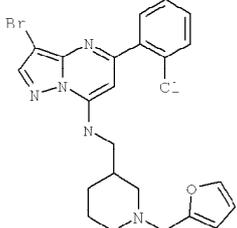
1. 8402  
2. 491.883



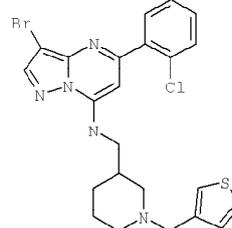
1. 8407  
2. 517.795

25

30

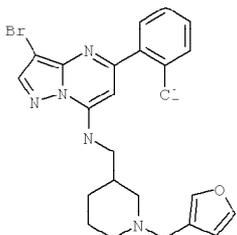


1. 8403  
2. 501.823

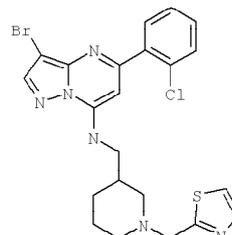


1. 8408  
2. 517.799

35



1. 8404  
2. 501.827

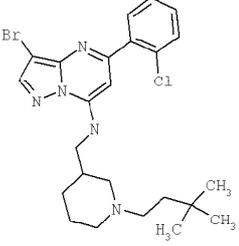
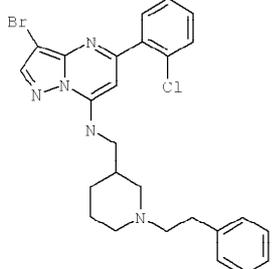
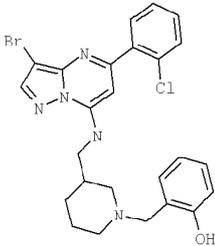
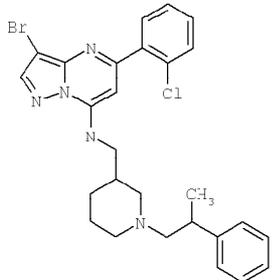
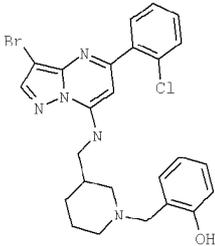
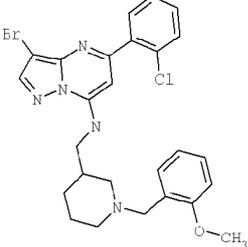
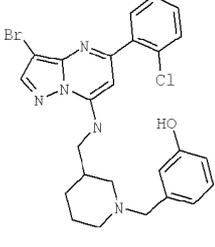
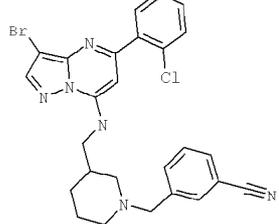
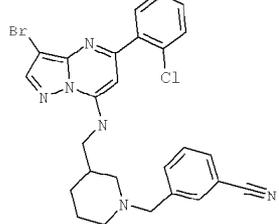
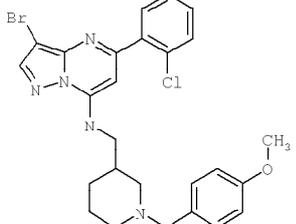
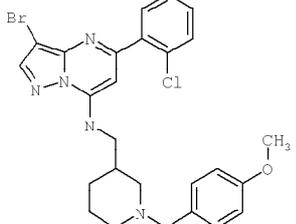
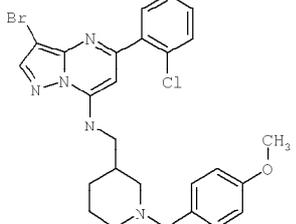
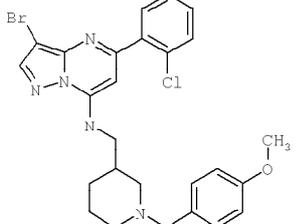
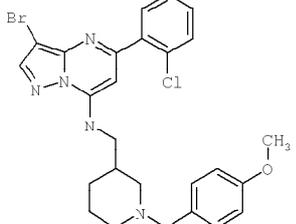
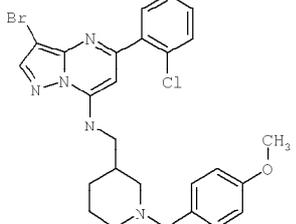
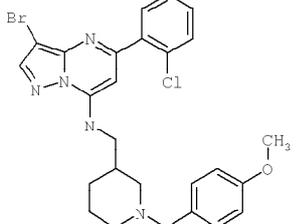
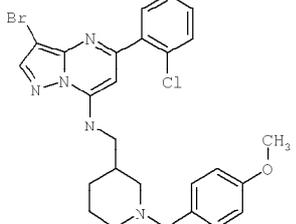
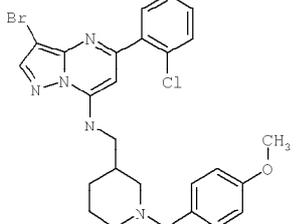
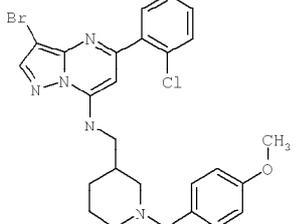
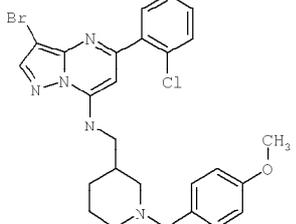


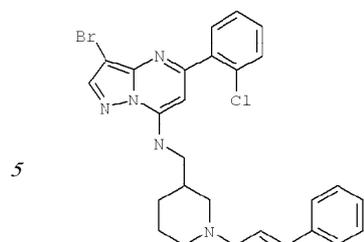
1. 8409  
2. 518.796

40

45

50

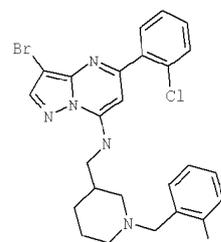
5		<p>1. 8405 2. 505.89</p>		<p>1.8410 2. 525.851</p>
10	<p>Продукт</p> 	<p>1. Пример 2. m/z</p> <p>1. 8411 2. 527.831</p>	<p>Продукт</p> 	<p>1. Пример 2. m/z</p> <p>1. 8416 2. 539.859</p>
15		<p>1. 8412 2. 527.833</p>		<p>1. 8417 2. 541.84</p>
20		<p>1. 8413 2. 536.833</p>		<p>1. 8418 2. 541.843</p>
25		<p>1. 8414 2. 536.829</p>		<p>1. 8419 2. 541.843</p>
30		<p>1. 8414 2. 536.829</p>		<p>1. 8419 2. 541.843</p>
35		<p>1. 8414 2. 536.829</p>		<p>1. 8419 2. 541.843</p>
40		<p>1. 8414 2. 536.829</p>		<p>1. 8419 2. 541.843</p>
45		<p>1. 8414 2. 536.829</p>		<p>1. 8419 2. 541.843</p>
50		<p>1. 8414 2. 536.829</p>		<p>1. 8419 2. 541.843</p>



Продукт

1. 8415  
2.  
537.845

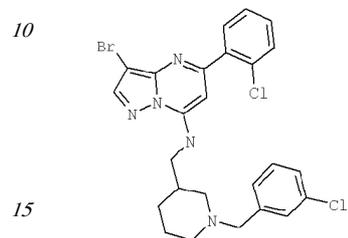
1. Пример  
2. m/z



Продукт

1. 8420  
2.  
546.786

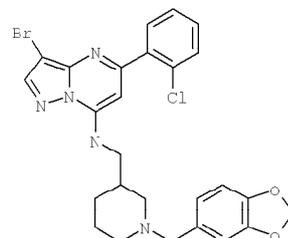
1. Пример  
2. m/z



Продукт

1. 8421  
2.  
546.792

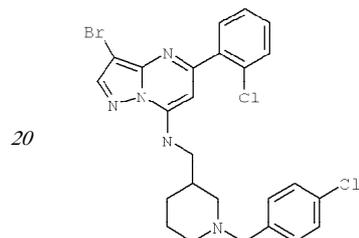
1. Пример  
2. m/z



Продукт

1. 8426  
2.  
555.817

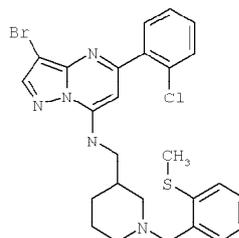
1. Пример  
2. m/z



Продукт

1. 8422  
2.  
546.79

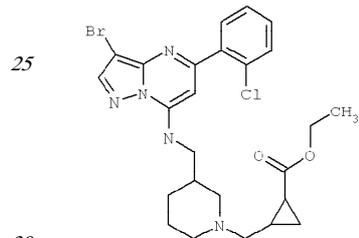
1. Пример  
2. m/z



Продукт

1. 8427  
2.  
557.81

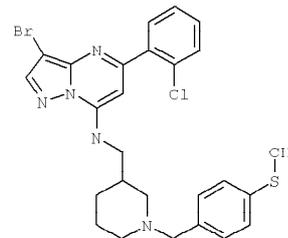
1. Пример  
2. m/z



Продукт

1. 8423  
2.  
547.854

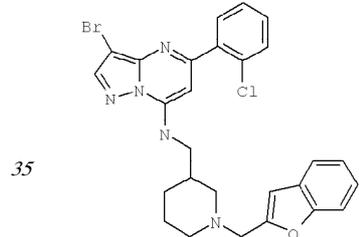
1. Пример  
2. m/z



Продукт

1. 8428  
2.  
557.813

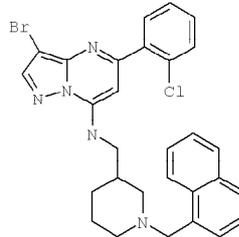
1. Пример  
2. m/z



Продукт

1. 8424  
2.  
551.826

1. Пример  
2. m/z



Продукт

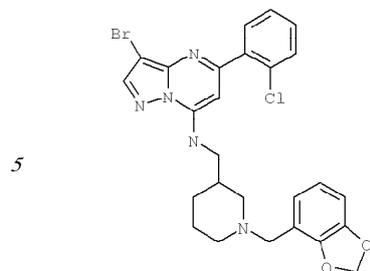
1. 8429  
2.  
561.839

1. Пример  
2. m/z

40

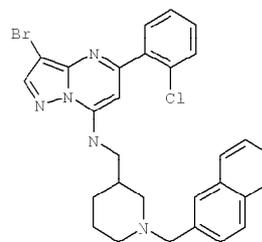
45

50



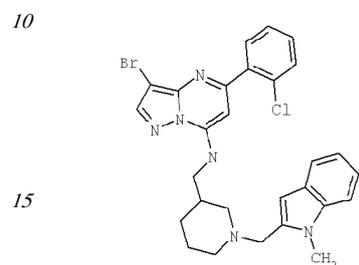
Продукт

1. 8425  
2.  
555.819



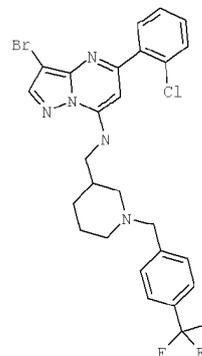
Продукт

1. 8430  
2.  
561.833



1. Пример  
2. m/z

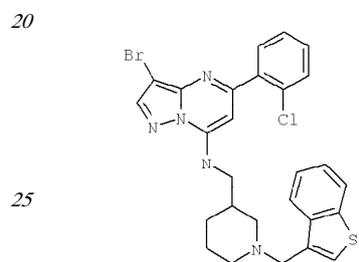
1. 8431  
2.  
564.841



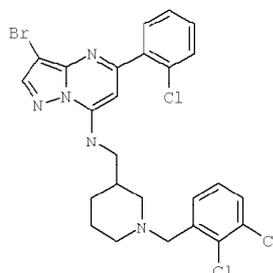
Продукт

1. Пример  
2. m/z

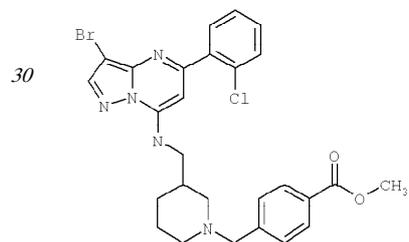
1. 8436  
2.  
579.794



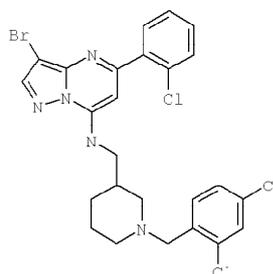
1. 8432  
2.  
567.795



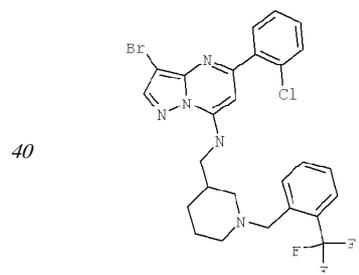
1. 8437  
2.  
580.738



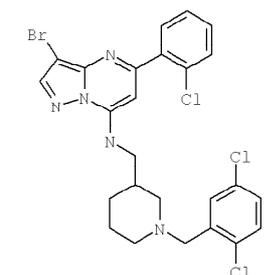
1. 8433  
2.  
569.823



1. 8438  
2.  
580.732



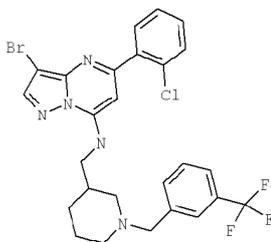
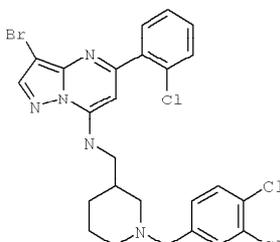
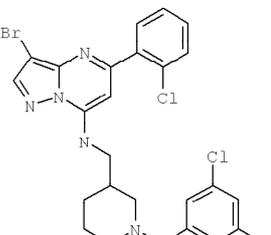
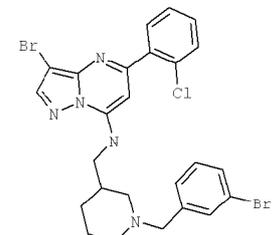
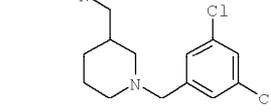
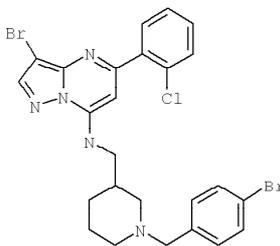
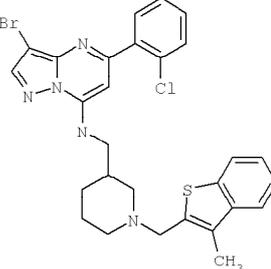
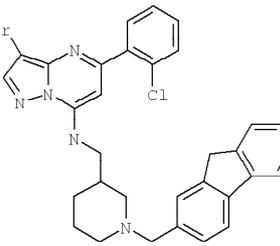
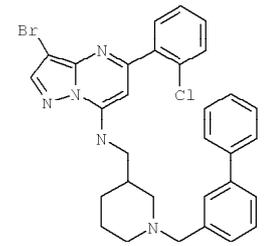
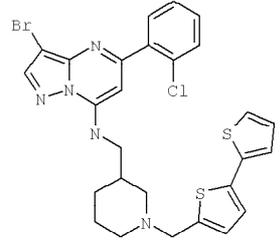
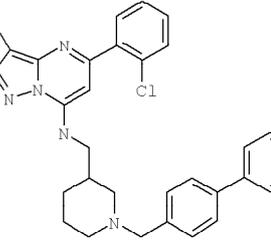
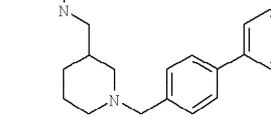
1. 8434  
2.  
579.797

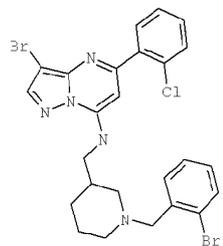
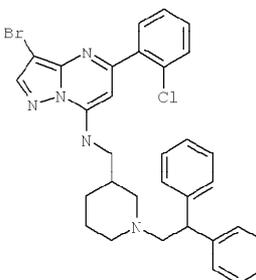
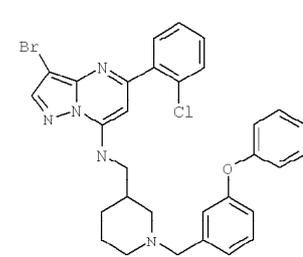
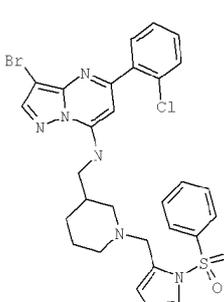
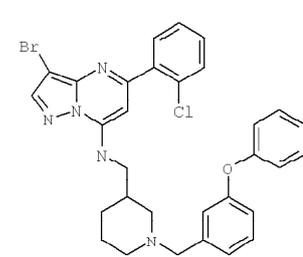
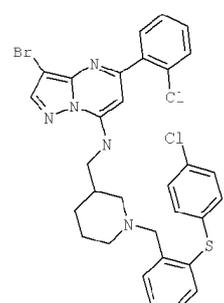
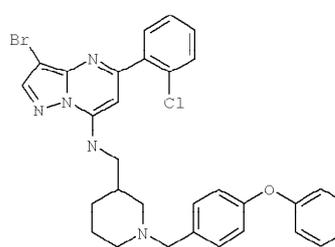
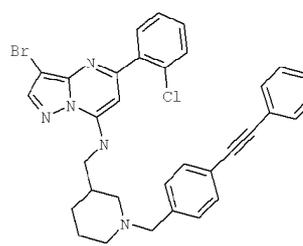
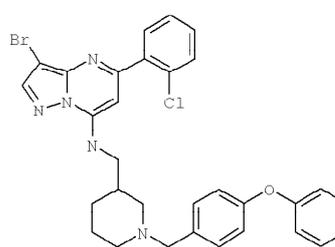
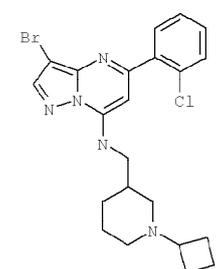
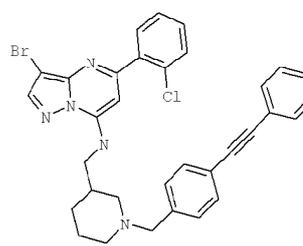
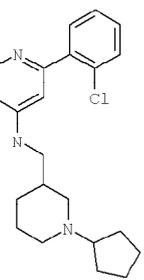
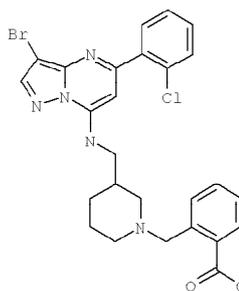
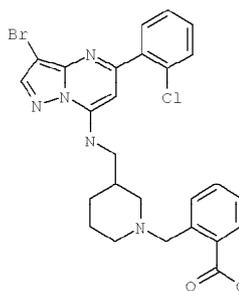
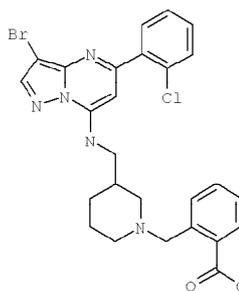
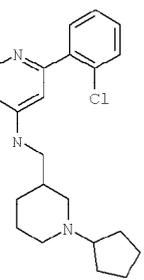


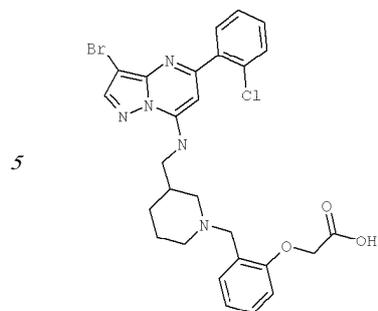
1. 8439  
2.  
580.733

45

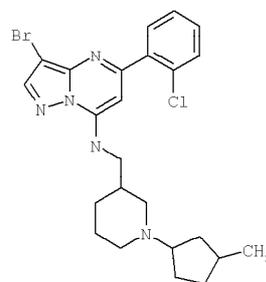
50

5	 <p>Продукт</p>	<p>1.8435 2. 579.796</p> <p>1. Пример 2. m/z</p>	 <p>Продукт</p>	<p>1.8440 2. 580.734</p> <p>1. Пример 2. m/z</p>
10		<p>1.8441 2. 580.726</p>		<p>1.8446 2. 590.726</p>
15		<p>1.8442 2. 581.805</p>		<p>1.8447 2. 590.724</p>
20		<p>1.8443 2. 587.844</p>		<p>1.8448 2. 599.834</p>
25		<p>1.8444 2. 587.835</p>		<p>1.8449 2. 599.749</p>
30				
35				
40				
45				
50				

5		<p>1. 8445 2. 590.723</p>		<p>1.8450 2. 601.854</p>
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
10		<p>1. 8451 2. 603.831</p>		<p>1. 8456 2. 640.779</p>
15		<p>1. 8452 2. 603.83</p>		<p>1. 8457 2. 654.746</p>
20		<p>1. 8453 2. 611.83</p>		<p>1. 8458 2. 475.871</p>
25		<p>1. 8454 2. 555.824</p>		<p>1. 8459 2. 489.879</p>
30		<p>1. 8454 2. 555.824</p>		<p>1. 8459 2. 489.879</p>
35		<p>1. 8454 2. 555.824</p>		<p>1. 8459 2. 489.879</p>
40		<p>1. 8454 2. 555.824</p>		<p>1. 8459 2. 489.879</p>
45				
50				



1. 8455  
2.  
585.817



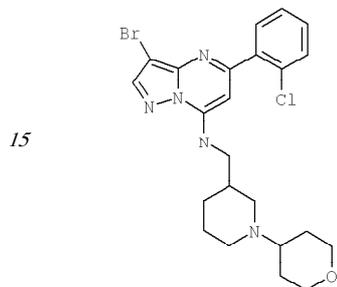
1. 8460  
2.  
503.885

10 **Продукт**

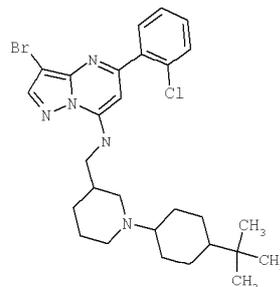
1. Пример  
2. m/z

**Продукт**

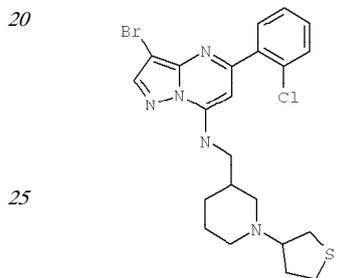
1. Пример  
2. m/z



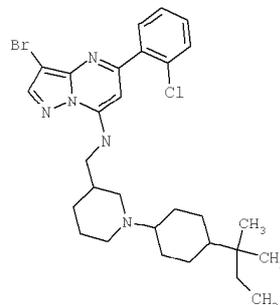
1. 8461  
2.  
505.866



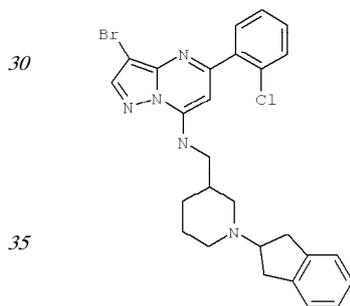
1. 8466  
2.  
559.919



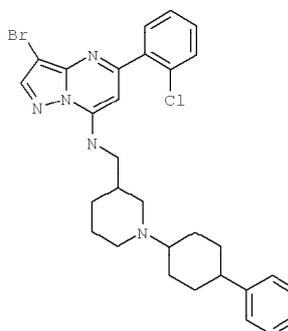
1. 8462  
2.  
507.828



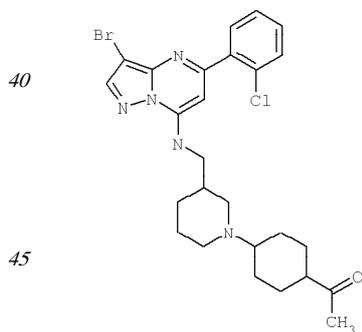
1. 8467  
2.  
573.925



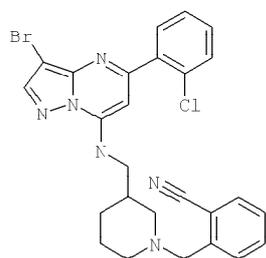
1. 8463  
2.  
537.859



1. 8468  
2.  
579.876

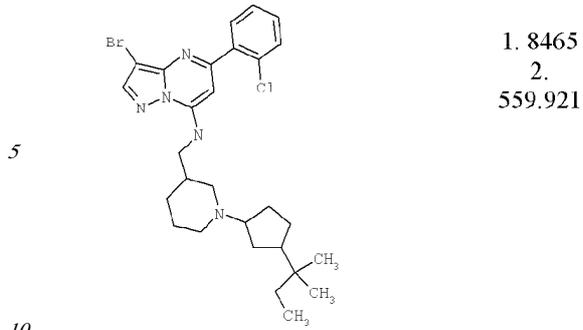


1. 8464  
2.  
546.877

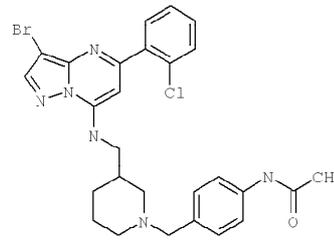


1. 8469  
2.  
536.831

50



1. 8465  
2. 559.921



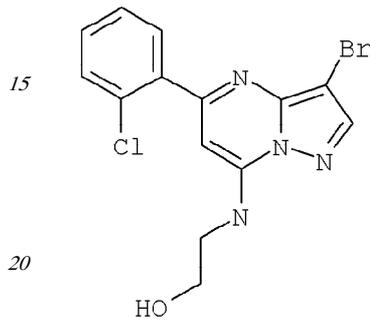
1. 8470  
2. 568.843

Продукт

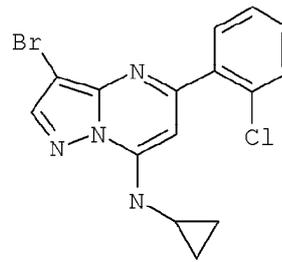
1. Пример  
2. m/z

Продукт

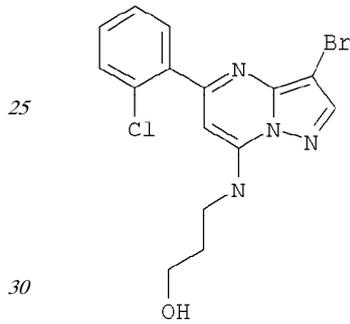
ТАБЛИЦА 85  
1. Пример  
2. m/z



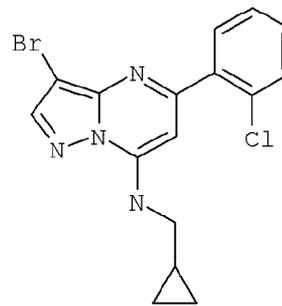
1. 8501  
2. 367.2



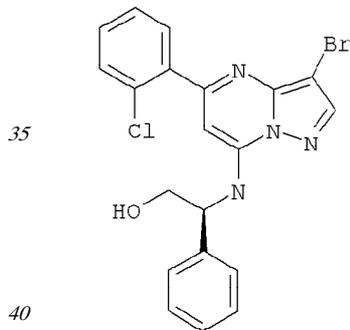
1. 8506  
2. 443.1



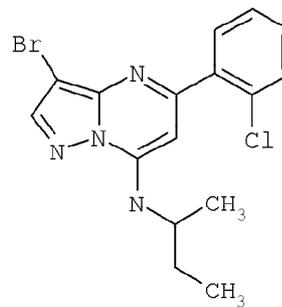
1. 8502  
2. 381.2



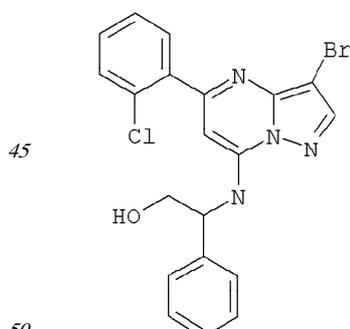
1. 8507  
2. 323.1



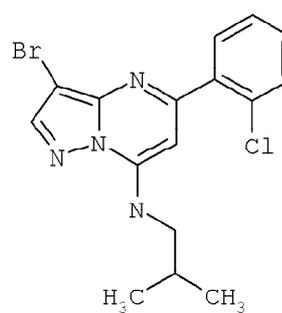
1. 8503  
2. 443.2



1. 8508  
2. 365.2

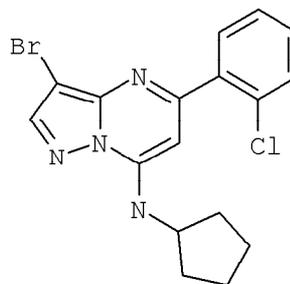


1. 8504  
2. 457.3



1. 8509  
2. 379.21

5



1. 8510  
2. 381.21

10

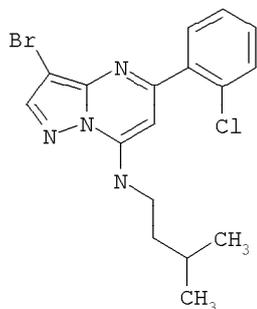
Продукт

1. Пример  
2. m/z

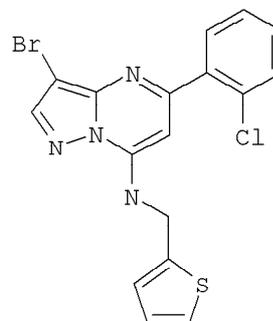
Продукт

1. Пример  
2. m/z

15

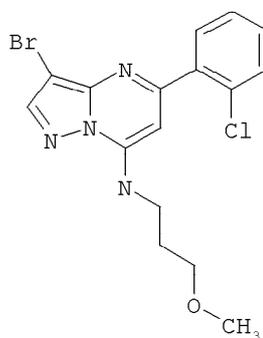


1. 8511  
2. 381.21

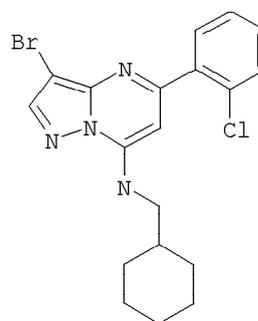


1. 8516  
2. 409.22

20



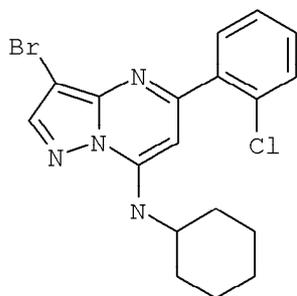
1. 8512  
2. 393.22



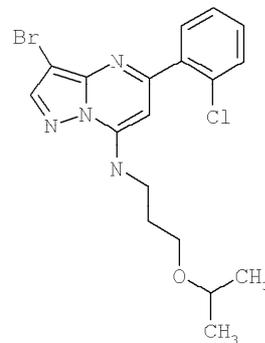
1. 8517  
2. 411.23

25

30



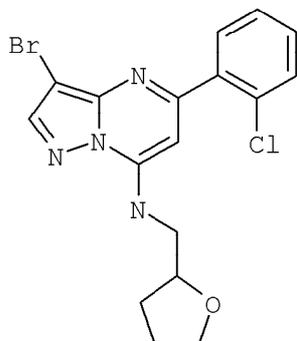
1. 8513  
2. 395.22



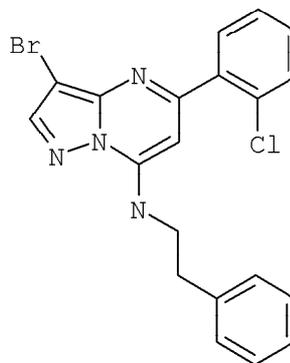
1. 8518  
2. 421.23

35

40



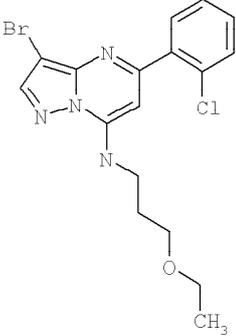
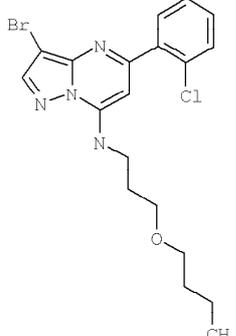
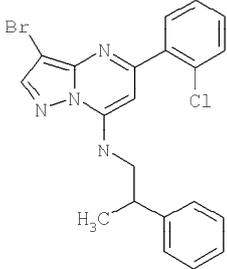
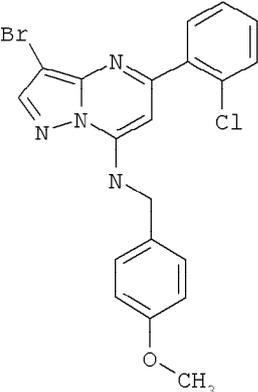
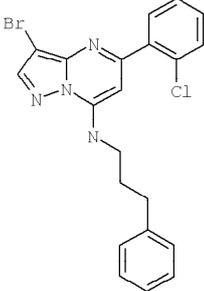
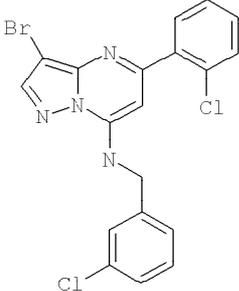
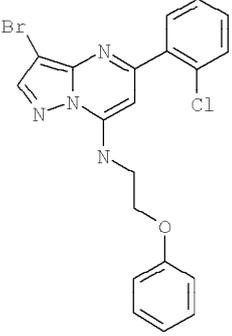
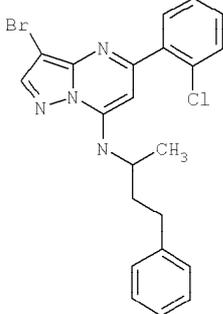
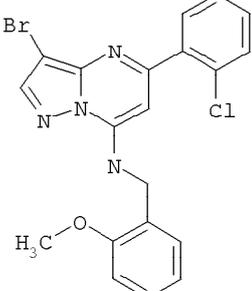
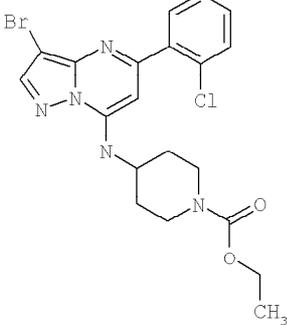
1. 8514  
2. 397.22

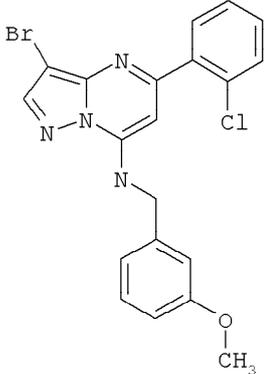
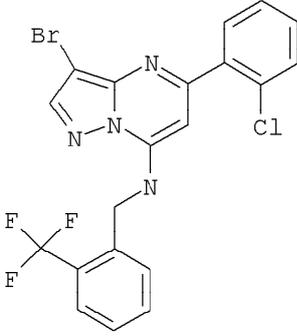
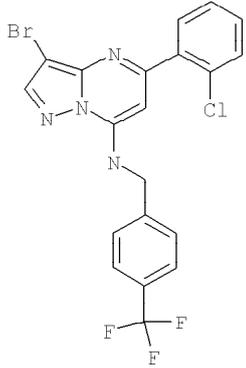
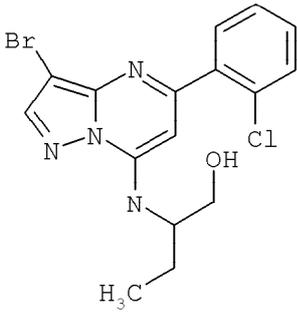
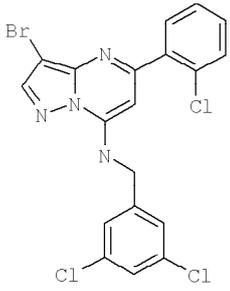
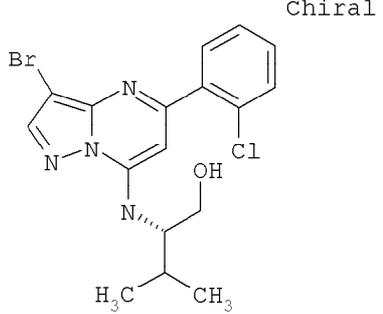
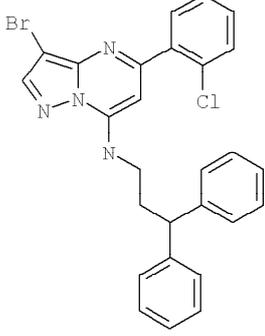
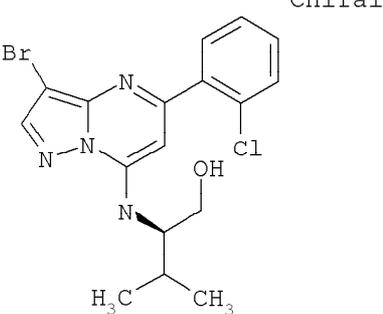
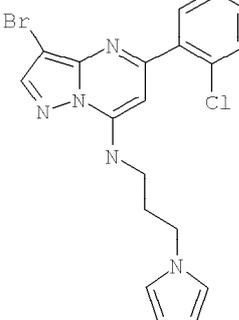


1. 8519  
2. 421.23

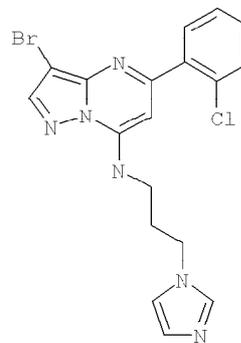
45

50

5		<p>1. 8515 2. 407.22</p>		<p>1. 8520 2. 425.23</p>
	<b>Продукт</b>	1. Пример 2. m/z	<b>Продукт</b>	1. Пример 2. m/z
15		<p>1. 8521 2. 429.24</p>		<p>1. 8526 2. 445.24</p>
20				
25		<p>1. 8522 2. 439.24</p>		<p>1. 8527 2. 444.24</p>
30				
35		<p>1. 8523 2. 443.24</p>		<p>1. 8528 2. 444.24</p>
40				
45		<p>1. 8524 2. 443.24</p>		<p>1.8529 2. 446.25</p>
50				

5		<p>1. 8525 2. 445.24</p>		<p>1. 8530 2. 457.25</p>
	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
15		<p>1. 8531 2. 480.26</p>		<p>1. 8536 2. 431.24</p>
20				
25		<p>1. 8532 2. 483.27</p>	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	<p>1. 8537 2. 429.24</p>
30				
35		<p>1. 8533 2. 483.27</p>	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	<p>1. 8538 2. 397.22</p>
40				
45				<p>1. 8539 2. 411.23</p>
50				

5



1.  
8540  
2.  
411.23

10

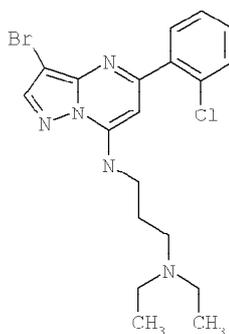
Продукт

1. Пример  
2. m/z

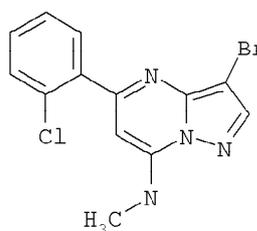
Продукт

1. Пример  
2. m/z

15

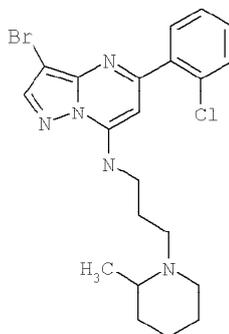


1.  
8541  
2.  
432.24

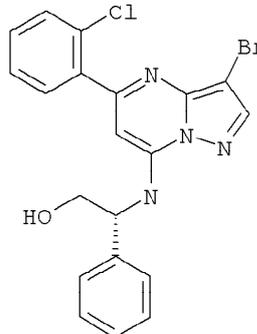


1.  
8547  
2.  
478.26

20

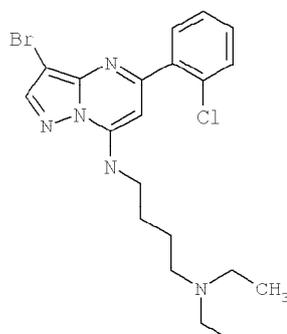


1.  
8542  
2.  
433.24

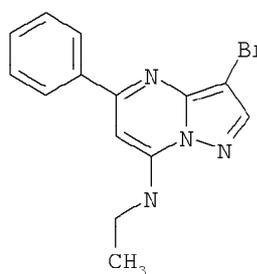


1.  
8548  
2.  
498.27

30

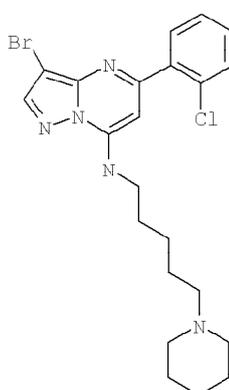


1.  
8543  
2.  
438.24

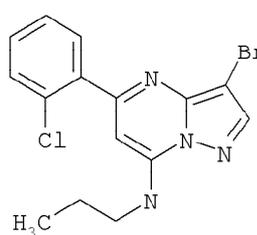


1.  
8549  
2.  
365.1

40

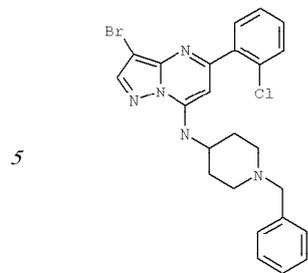


1.  
8545  
2.  
464.26

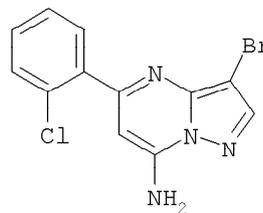


1.  
8549  
2.  
337.1

50



1.  
8546  
2.  
466.26



1.  
8550  
2.  
351.1

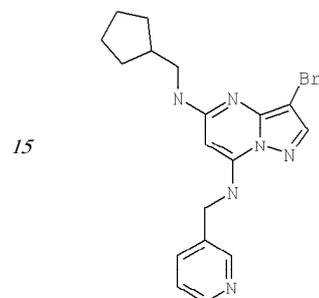
10 **Продукт**

1. Пример  
2. m/z

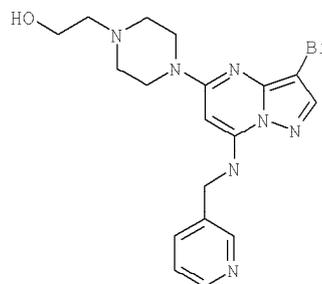
**Продукт**

ТАБЛИЦА 86

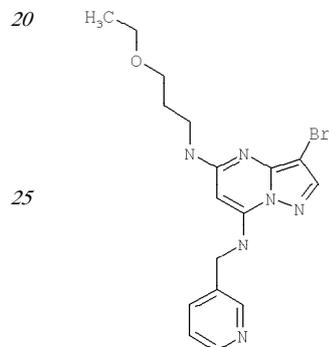
1. Пример  
2. m/z



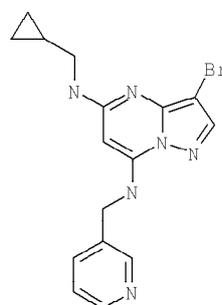
1. 8601  
2.  
403.22



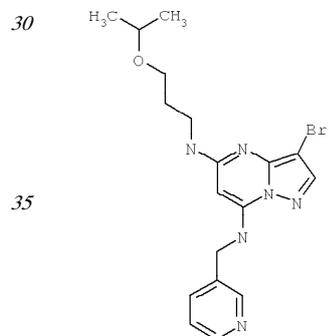
1. 8606  
2.  
434.24



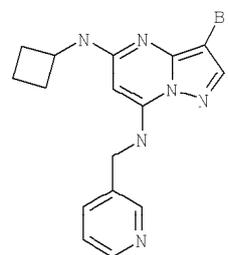
1. 8602  
2.  
407.22



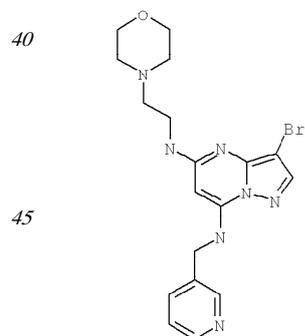
1. 8607  
2.  
375.21



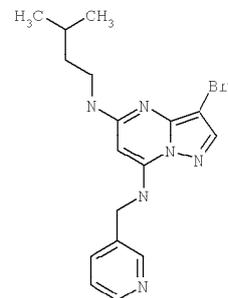
1. 8603  
2.  
421.23



1. 8608  
2.  
375.21

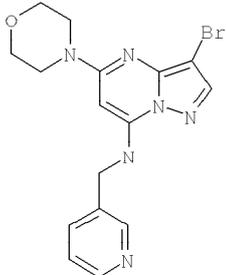
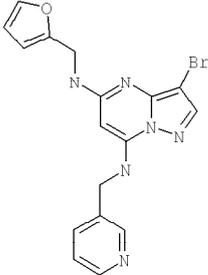
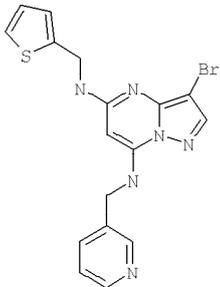
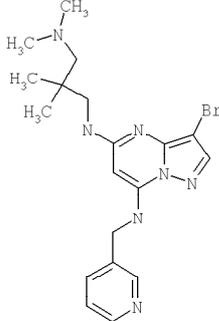
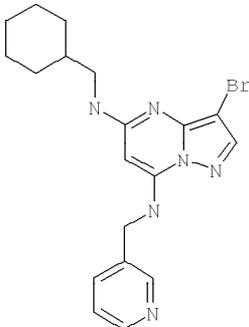
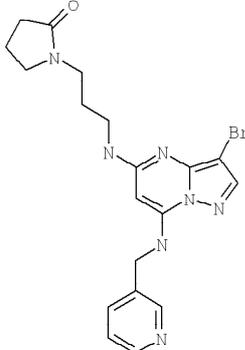
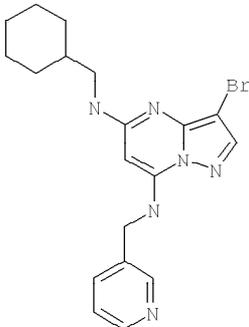
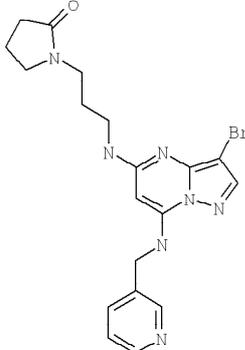
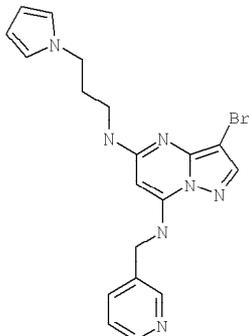
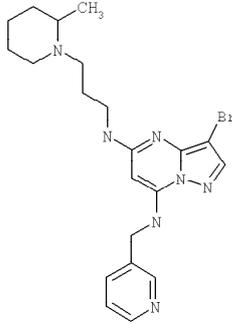
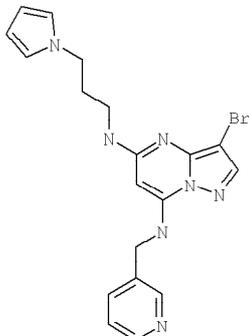
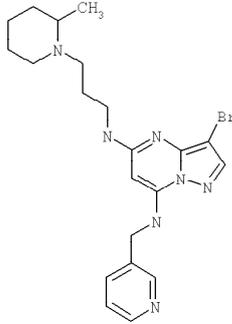
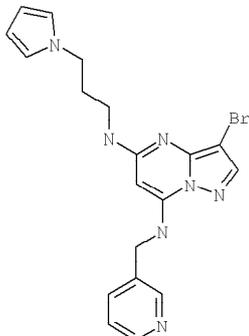
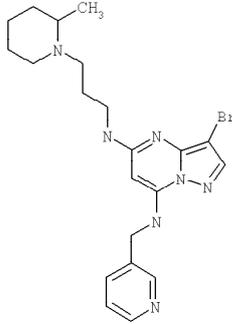
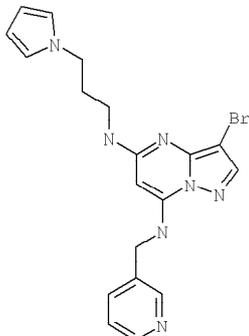
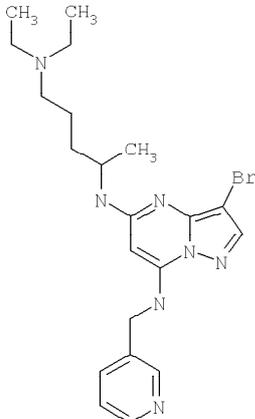
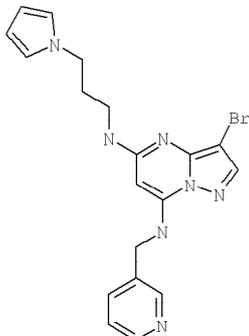
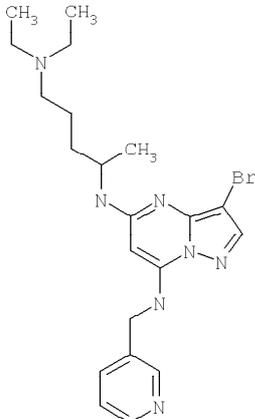


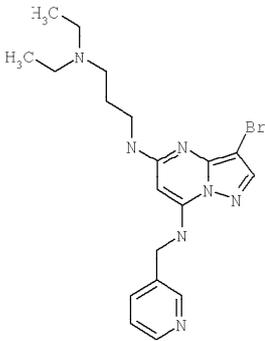
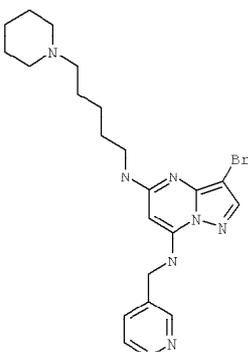
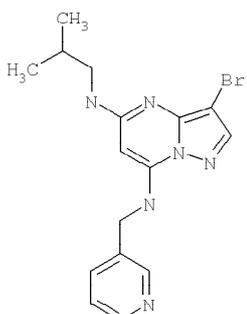
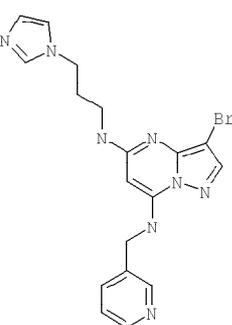
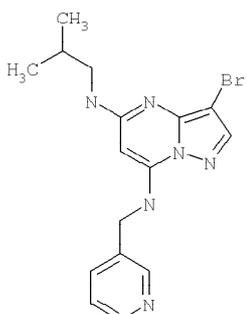
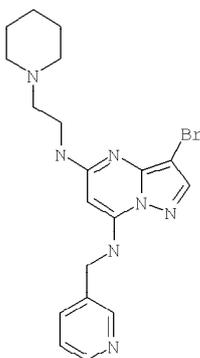
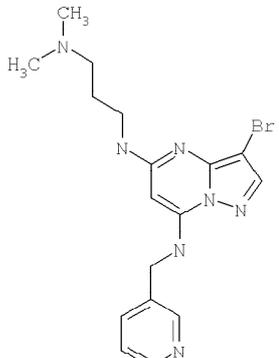
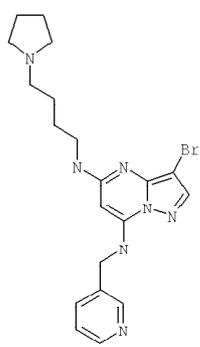
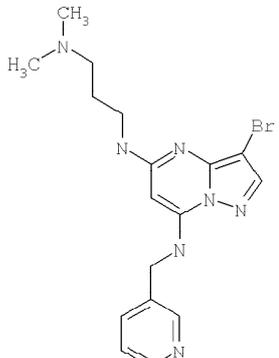
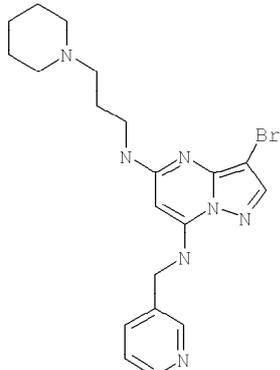
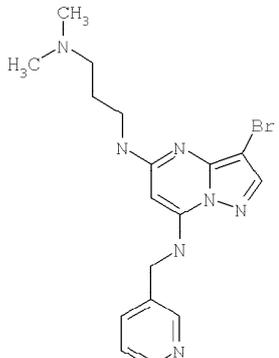
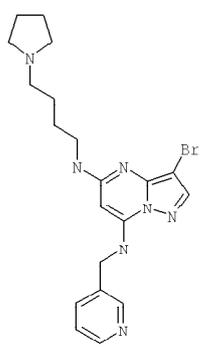
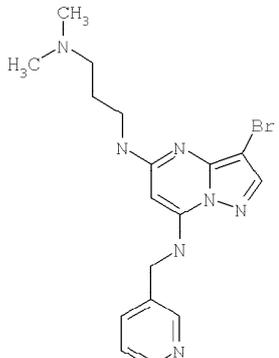
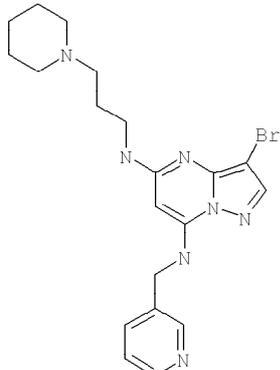
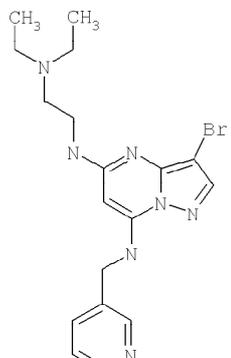
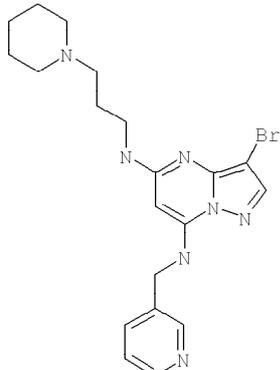
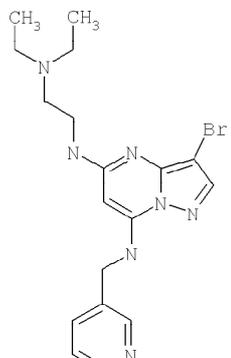
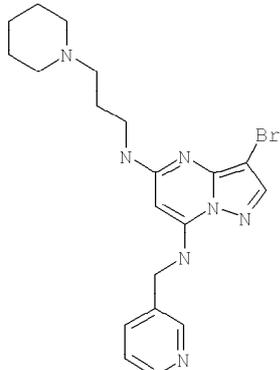
1. 8604  
2.  
434.24

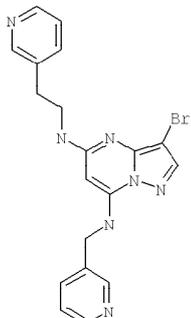
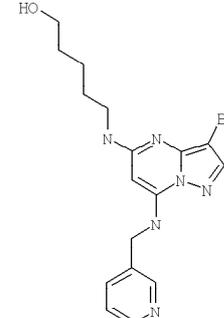
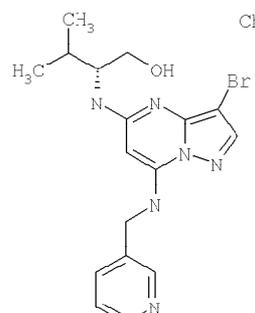
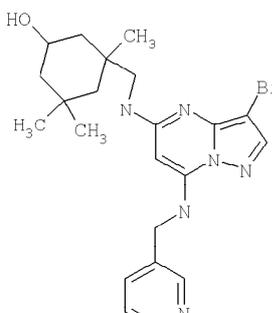
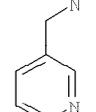
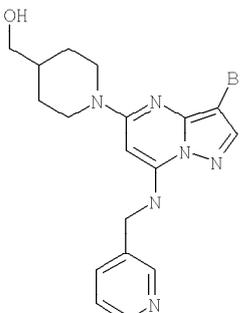
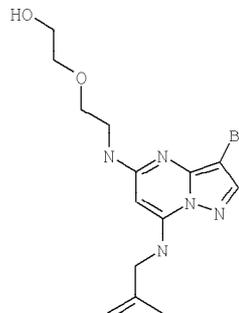
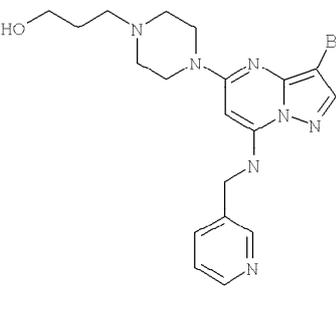
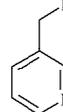
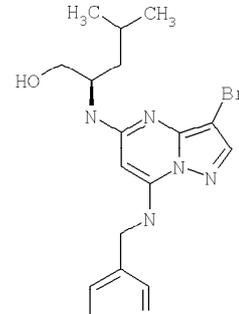
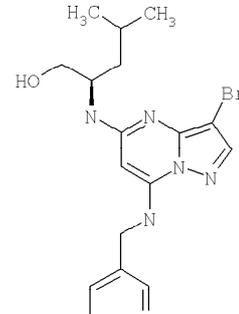
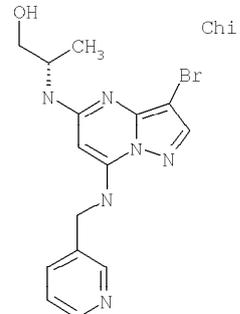
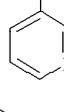
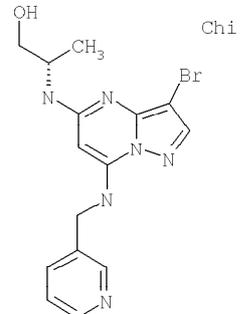
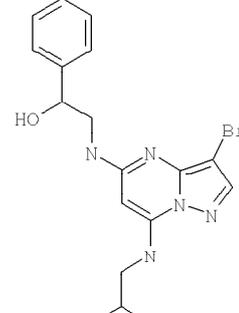
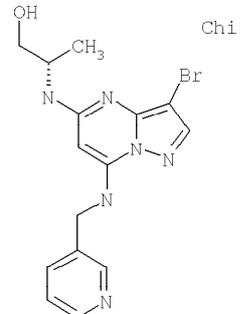
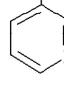
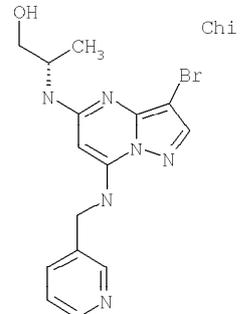


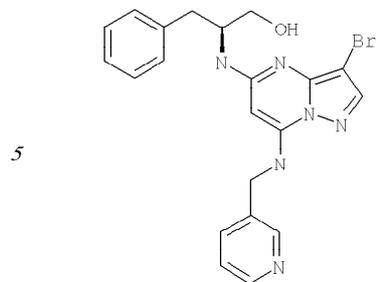
1. 8609  
2.  
391.22

50

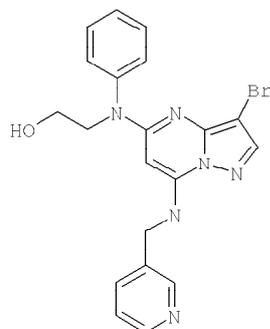
5		<p>1. 8605 2. 391.22</p>		<p>1. 8610 2. 399.22</p>
10	Продукт	1. Пример 2. m/z	Продукт	1. Пример 2. m/z
15		<p>1. 8611 2. 417.23</p>		<p>1. 8616 2. 434.24</p>
20		<p>1. 8612 2. 415.23</p>		<p>1. 8617 2. 446.25</p>
25		<p>1. 8612 2. 415.23</p>		<p>1. 8617 2. 446.25</p>
30		<p>1. 8613 2. 428.24</p>		<p>1. 8618 2. 460.25</p>
35		<p>1. 8613 2. 428.24</p>		<p>1. 8618 2. 460.25</p>
40		<p>1. 8613 2. 428.24</p>		<p>1. 8618 2. 460.25</p>
45		<p>1. 8614 2. 430.24</p>		<p>1. 8619 2. 459.25</p>
50		<p>1. 8614 2. 430.24</p>		<p>1. 8619 2. 459.25</p>

5		<p>1. 8615 2. 434.24</p>		<p>1. 8620 2. 474.26</p>
10	<p><b>Продукт</b></p>	<p>1. Пример 2. m/z</p>	<p><b>Продукт</b></p>	<p>1. Пример 2. m/z</p>
15		<p>1. 8621 2. 377.21</p>		<p>1. 8626 2. 427.23</p>
20		<p>1. 8622 2. 406.22</p>		<p>1. 8627 2. 431.24</p>
25		<p>1. 8623 2. 412.23</p>		<p>1. 8628 2. 446.25</p>
30		<p>1. 8624 2. 420.23</p>		<p>1. 8629 2. 446.25</p>
35		<p>1. 8623 2. 412.23</p>		<p>1. 8628 2. 446.25</p>
40		<p>1. 8624 2. 420.23</p>		<p>1. 8629 2. 446.25</p>
45		<p>1. 8624 2. 420.23</p>		<p>1. 8629 2. 446.25</p>
50		<p>1. 8624 2. 420.23</p>		<p>1. 8629 2. 446.25</p>

5		<p>1. 8625 2. 426.23</p>		<p>1. 8630 2. 407.2</p>
10	<p><b>Продукт</b></p>	<p>1. Пример 2. m/z</p>	<p><b>Продукт</b></p>	<p>1. Пример 2. m/z</p>
15	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	<p>1. 8631 2. 407.2</p>		<p>1. 8636 2. 475.3</p>
20		<p>1. 8632 2. 409.2</p>		<p>1. 8637 2. 419.2</p>
25		<p>1. 8633 2. 421.2</p>		<p>1. 8638 2. 448.2</p>
30		<p>1. 8634 2. 439.2</p>	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	<p>1. 8639 2. 379.2</p>
35		<p>1. 8634 2. 439.2</p>	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	<p>1. 8639 2. 379.2</p>
40		<p>1. 8634 2. 439.2</p>	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	<p>1. 8639 2. 379.2</p>
45		<p>1. 8634 2. 439.2</p>	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	<p>1. 8639 2. 379.2</p>
50		<p>1. 8634 2. 439.2</p>	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	<p>1. 8639 2. 379.2</p>



1.  
8635  
2.  
455.3



1.  
8640  
2.  
437.2

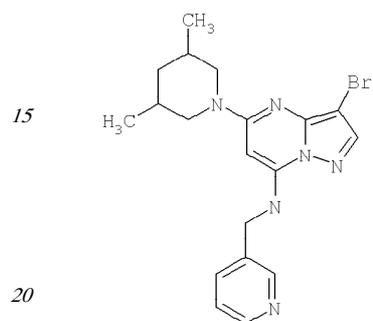
10

Продукт

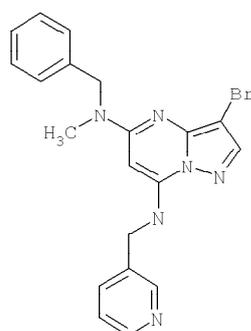
1. Пример  
2. m/z

Продукт

1. Пример  
2. m/z

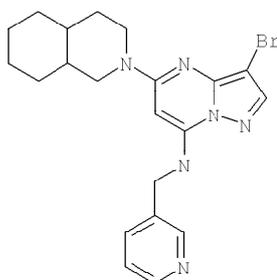


1.  
8641  
2.  
415.23

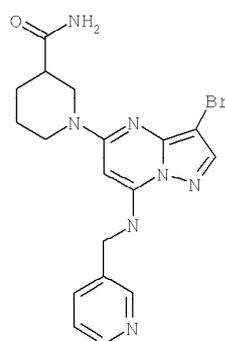


1.  
8646  
2.  
423.23

20

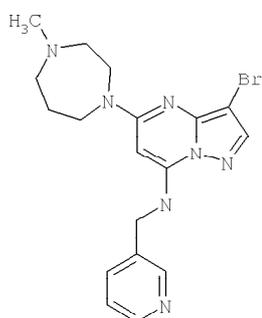


1.  
8642  
2.  
443.24

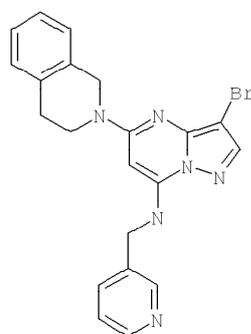


1.  
8647  
2.  
430.24

30



1.  
8643  
2.  
416.23

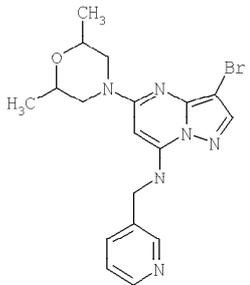
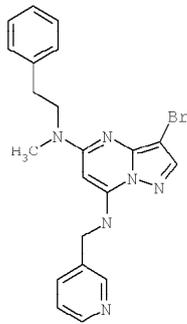
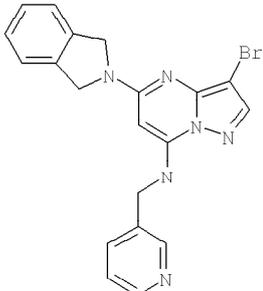
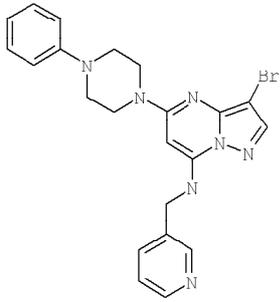
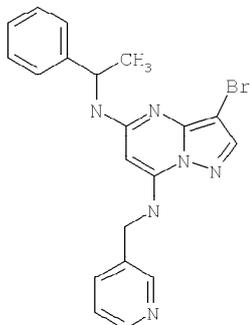
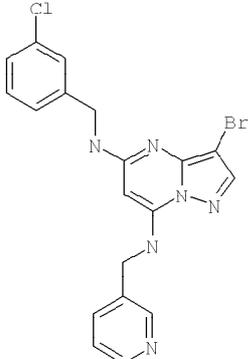
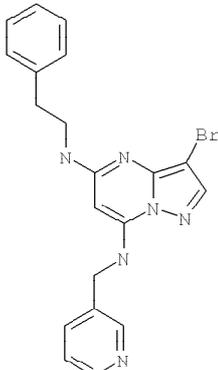
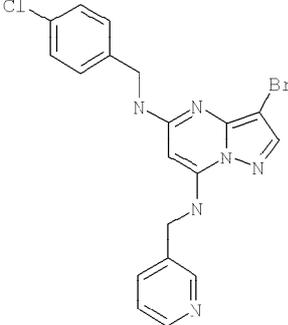
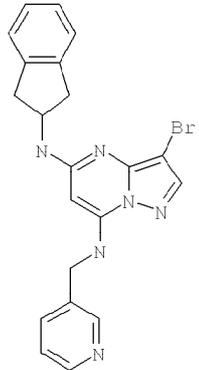
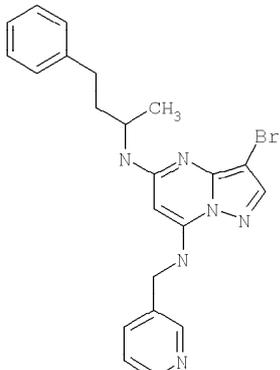


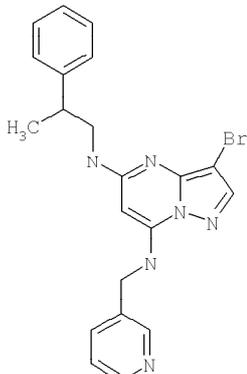
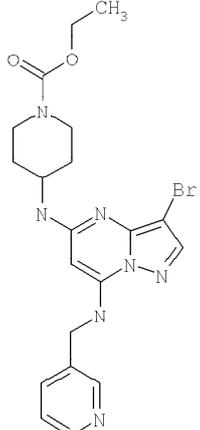
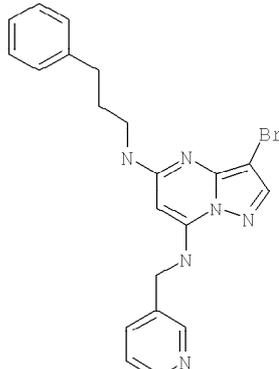
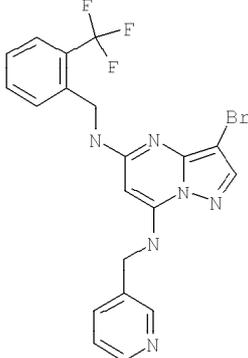
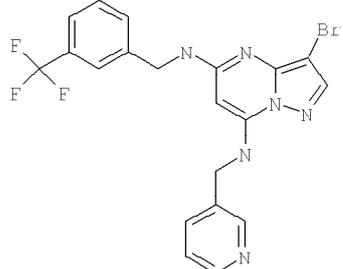
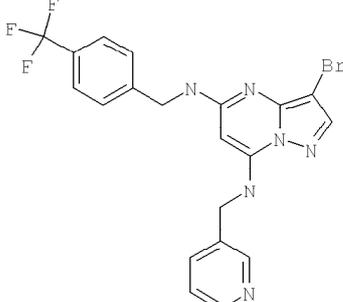
1.  
8648  
2.  
437.24

40

45

50

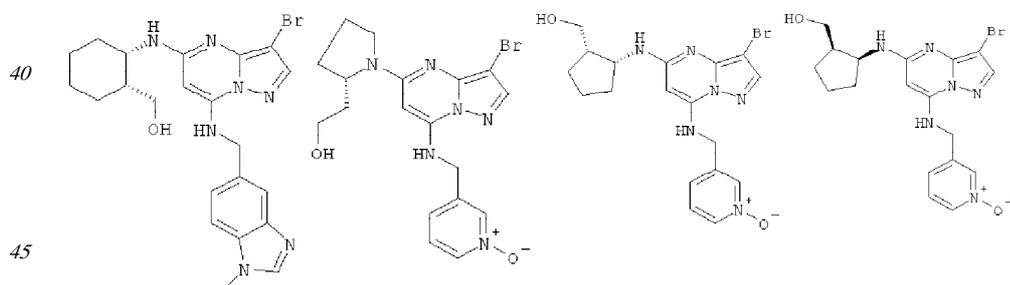
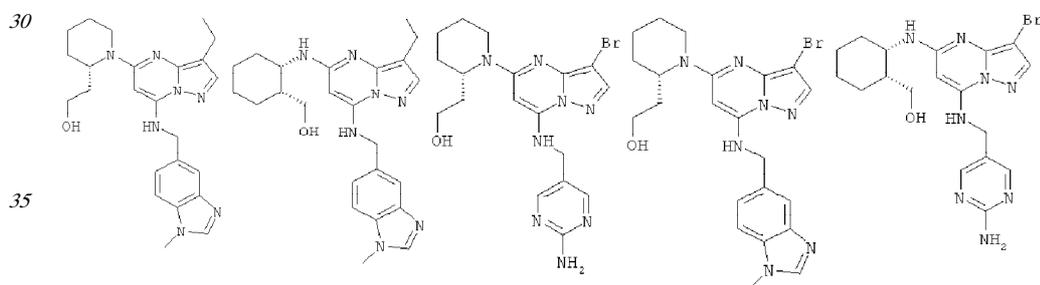
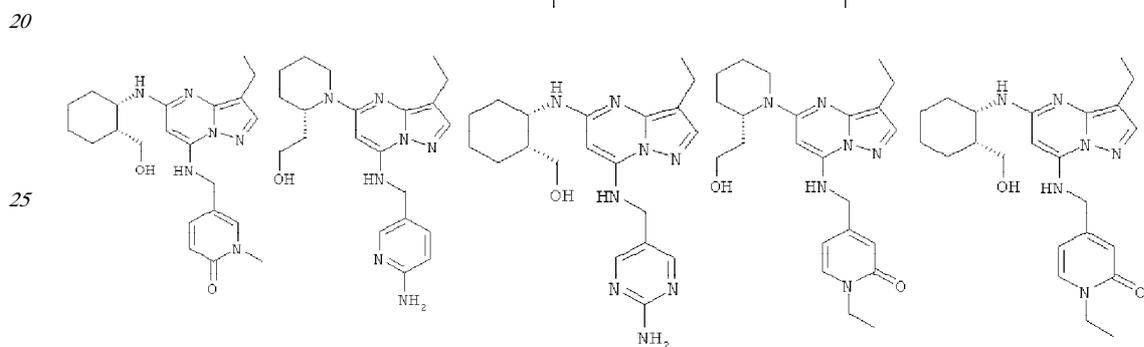
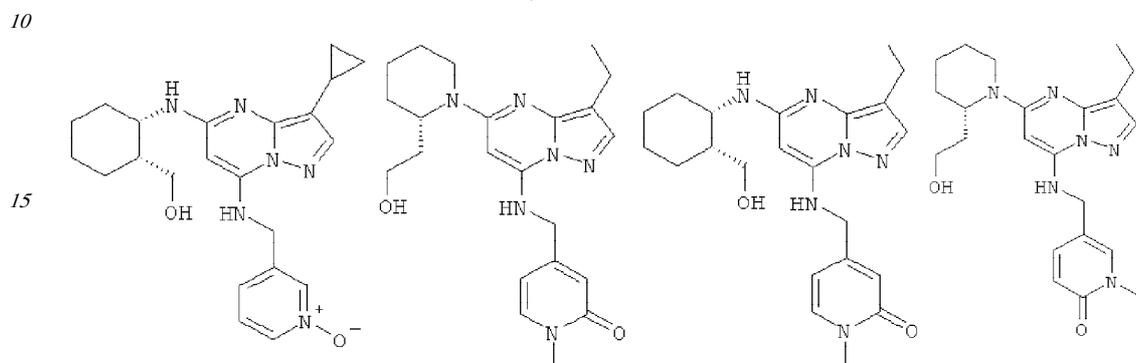
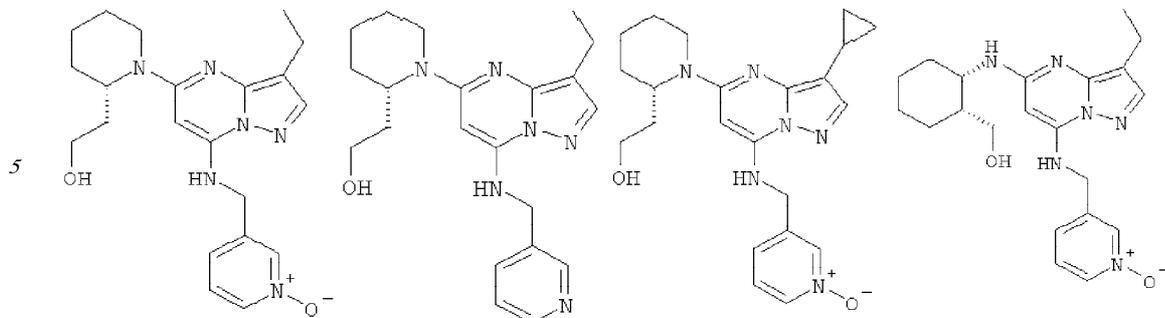
5		<p>1. 8644 2. 417.23</p>		<p>1. 8649 2. 439.24</p>
10		<p>1. 8645 2. 423.23</p>		<p>1. 8650 2. 466.26</p>
	<b>Продукт</b>	1. Пример 2. m/z	<b>Продукт</b>	1. Пример 2. m/z
20		<p>1. 8651 2. 423.23</p>		<p>1. 8656 2. 445.24</p>
25				
30				
35		<p>1. 8652 2. 425.23</p>		<p>1. 8657 2. 445.24</p>
40				
45		<p>1. 8653 2. 437.24</p>		<p>1. 8658 2. 451.25</p>
50				

5		1. 8654 2. 437.24		1. 8659 2. 476.26
10				
15		1. 8655 2. 437.24		1. 8660 2. 479.26
20				
25	<p>Продукт</p>	1. Пример 2. m/z		
30		1. 8661 2. 477.26		
35				
40		1. 8662 2. 479.26		

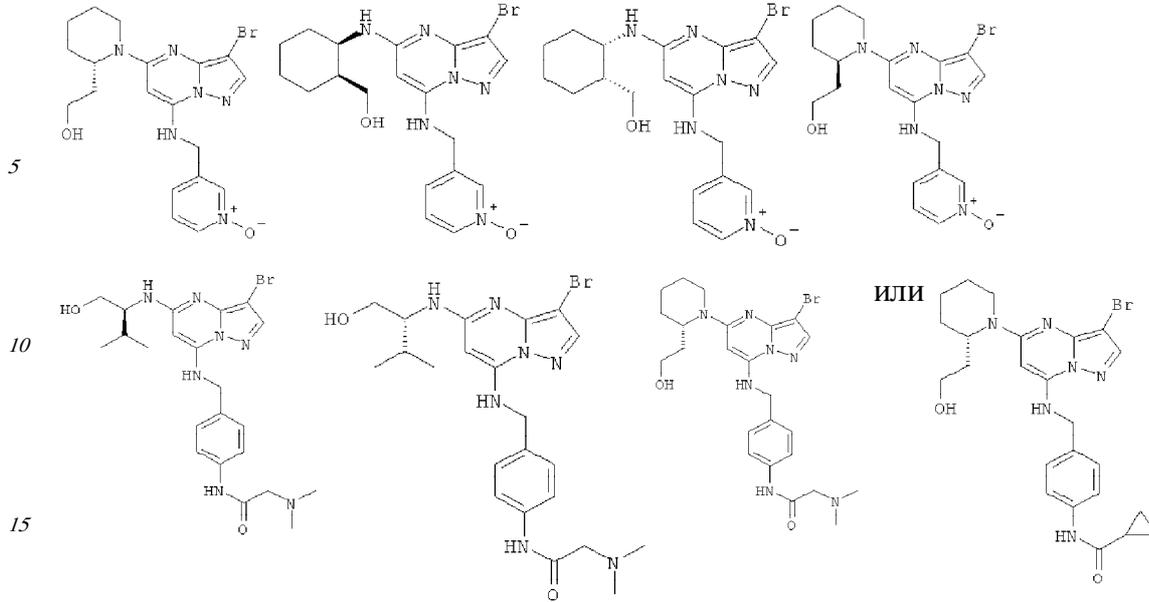
Формула изобретения

1. Производные пиразолпиримидина, выбранные из группы, включающей следующие формулы:

50

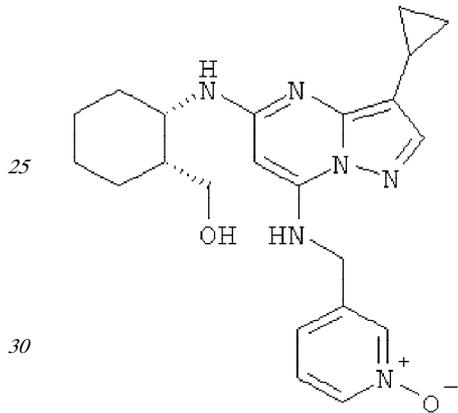


50



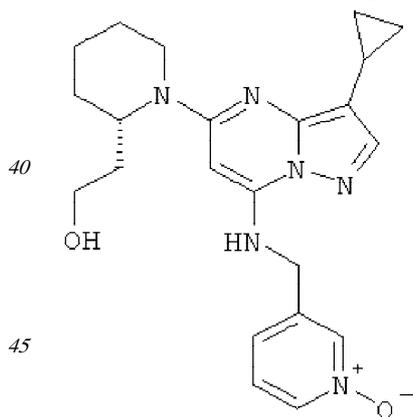
или их фармацевтически приемлемая соль или сольват.

20 2. Производное пиразолпиримидина по п.1, имеющее следующую формулу



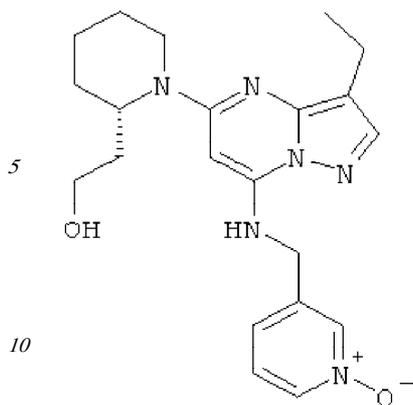
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

35 3. Производное пиразолпиримидина по п.1, имеющее следующую формулу



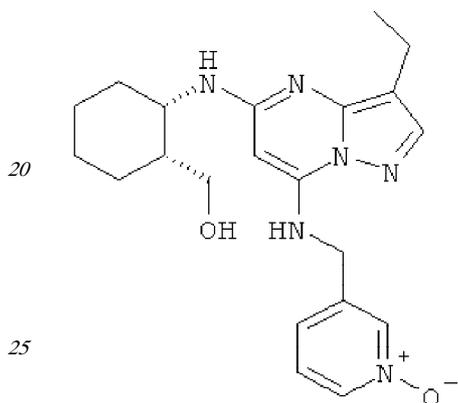
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

50 4. Производное пиразолпиримидина по п.1, имеющее следующую формулу



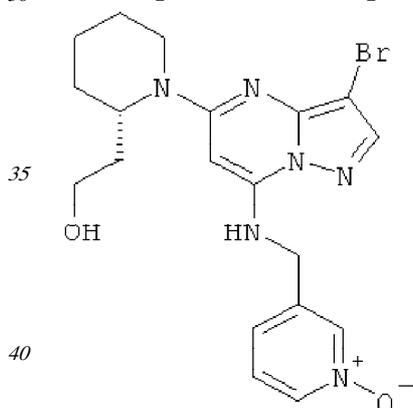
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

15 5. Производное пиразолпиримидина по п.1, имеющее следующую формулу



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

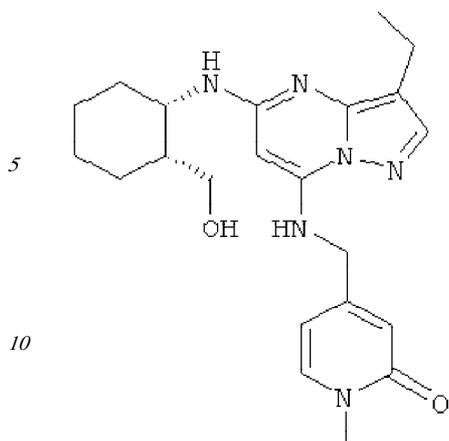
30 6. Производное пиразолпиримидина по п.1, имеющее следующую формулу



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

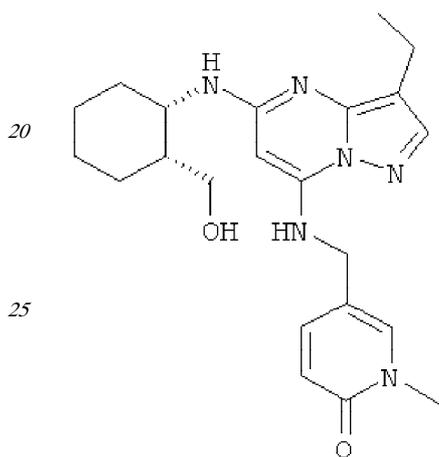
45 7. Производное пиразолпиримидина по п.1, имеющее следующую формулу

50



15 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

8. Производное пиразолпиримидина по п.1, имеющее следующую формулу



30 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

9. Способ ингибирования циклинзависимых киназ, включающий введение терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения по п.1.

35 10. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для получения лекарственного средства, ингибирующего заболевания, связанные с циклинзависимой киназой.

40 11. Применение по п.10, при котором указанная циклинзависимая киназа представляет собой CDK2.

45 12. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами ингибитора циклинзависимых киназ, включающая эффективное количество, по меньшей мере, одного соединения по п.1 в комбинации, по меньшей мере, с одним фармацевтически приемлемым носителем.

50