



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2007147455/04, 22.05.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.05.2006

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
20.05.2005 US 60/683,554

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2009 Бюл. № 18

(45) Опубликовано: 10.12.2011 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 2004099205 A1, 18.11.2004. WO
2005/013986 A, 17.02.2005. WO 01/02369 A,
11.01.2001. WO 01/81345 A, 01.11.2001. WO
03/000688 A, 03.01.2003. RU 95122760 A,
10.02.1998.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 20.12.2007(86) Заявка РСТ:
US 2006/019711 (22.05.2006)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2006/127587 (30.11.2006)

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

ЛЕДЕБУР Марк В. (US),
ВАННАМЭЙКЕР Мэрион В. (US),
ФАРМЕР Люк Дж. (US),
ВАН Тяньшэн (US),
ПИРС Альберт К. (US),
МАРТИНЕС-БОТЕЛЛА Габриэль (US),
БЕТИЛ Рэнди С. (US),
БЕМИС Гай У. (US),
ВАН Цзянь (US),
САЛИТУРО Франческо Дж. (US),
ЭРНОСТ Майкл Дж. (US),
КАМ Джон Х. (US),
ГРИН Джереми (US),
СТЮАРТ Мишель (US),
МАРХЕФКА Крейг (US)

(73) Патентообладатель(и):

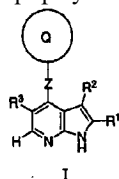
ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(54) ПИРРОЛОПИРИДИНЫ, ПОЛЕЗНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНКИНАЗЫ

(57) Реферат:

Данное изобретение относится к соединению
формулы I:

или его фармацевтически приемлемой

соли, где Q является 2,6-пиримидилом; где Q
необязательно замещен 1-5 заместителями J^Q; Z
является связью или NH; R¹ является H; R²является H; R³ является галогеном или -(U)_m-X,
где m равно 0; X является H или галогеном; J^Q
является галогеном, OCF₃, -(V_n)-R", -(V_n)-CN
или -(V_n)-(C₁₋₄ галогеналифатической группой),
где J^Q не является H; V является
C₁₋₁₀алифатической группой, где вплоть до трех
метиленовых групп заменены G^V, где G^V
выбирают из -NH-, -NR-, -O-, -S-, -CO₂-,
-C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NR-, -C(=N-CN)-
-, -NHCO-, -NRCO-, -NHSO₂-, -NRSO₂-, -NHC(O)NH-
-, -NRC(O)NH-, -NHC(O)NR-, -NRC(O)NR или -

SO₂-; и где V необязательно замещен 1-6 заместителями J^V; R" является H или необязательно замещенной группой, выбранной из C₁₋₆алифатической группы, C₃₋₁₀циклоалифатической группы, C₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила или 5-10-членного гетероцикла; или две R" группы на одном и том же заместителе или различных заместителях вместе с атомом(ами), к которым присоединена каждая группа R", образуют необязательно замещенный 3-8-членный гетероцикл; где каждая необязательно замещенная R" группа независимо и необязательно замещена 1-6 заместителями J^R; R является необязательно замещенной группой, выбранной из C₁₋₆алифатической группы и C₆₋₁₀арила, где каждая группа R независимо и необязательно замещена 1-4 заместителями J^R, J^V и J^R каждый независимо выбирают из галогена, L, -(L_n)-R', -(L_n)-N(R')₂, -(L_n)-OR', C₁₋₄ галогеналкила, -(L_n)-CN, -(L_n)-OH, -CO₂R', -CO₂H или -COR'; или две J^V, J^R группы на одном и том же заместителе или

различных заместителях вместе с атомом(ами), к которым присоединена каждая группа J^V и J^R образуют 5-7-членное насыщенное, ненасыщенное или частично насыщенное кольцо; R' является H или C₁₋₆алифатической группой; L является C₁₋₆алифатической группой, где вплоть до трех метиленовых единиц заменены -C(O)-; n, каждый независимо, равен 0 или 1. Кроме того, изобретение относится к фармацевтической композиции для ингибирования активности ROCK или JAK киназы на основе данных соединений, к способу ингибирования активности ROCK или JAK киназы, а также к применению соединений формулы I, для получения лекарственного средства, где Q, Z, R¹, R² и R³ являются такими, как описано в пункте 1 формулы изобретения, полезного в качестве ингибиторов протеинкиназ, особенно киназ семейства JAK и семейства ROCK. Технический результат: получены и описаны новые соединения, которые могут найти свое применение в медицине. 10 н. и 32 з.п. ф-лы, 6 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)*A61K 31/519* (2006.01)*C07D 487/04* (2006.01)*A61K 31/551* (2006.01)*A61K 31/437* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)*A61K 31/4353* (2006.01)*A61K 31/444* (2006.01)*A61K 31/4545* (2006.01)*A61K 31/4725* (2006.01)*A61K 31/496* (2006.01)*A61K 31/506* (2006.01)*A61K 31/517* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2007147455/04, 22.05.2006**(24) Effective date for property rights:
22.05.2006

Priority:

(30) Priority:
20.05.2005 US 60/683,554(43) Application published: **27.06.2009 Bull. 18**(45) Date of publication: **10.12.2011 Bull. 34**(85) Commencement of national phase: **20.12.2007**(86) PCT application:
US 2006/019711 (22.05.2006)(87) PCT publication:
WO 2006/127587 (30.11.2006)

Mail address:

**129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

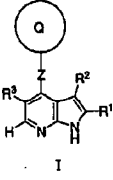
**LEDEBUR Mark V. (US),
VANNAMEhJKER Mehrion V. (US),
FARMER Ljuk Dzh. (US),
VAN Tjan'shehn (US),
PIRS Al'bert K. (US),
MARTINES-BOTELLA Gabriehl' (US),
BETIL Rehndi S. (US),
BEMIS Gaj U. (US),
VAN Tszjan' (US),
SALITURO Franchesko Dzh. (US),
EhRNOSt Majkl Dzh. (US),
KAM Dzhon Kh. (US),
GRIN Dzheremi (US),
STJuART Mishell' (US),
MARKheFKA Krejg (US)**

(73) Proprietor(s):

**VERTEKS FARMAS'JuTIKALZ
INKORPOREJTED (US)**(54) **PYRROLOPYRIDINES EFFECTIVE AS PROTEINKINASE INHIBITORS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention refers to a compound of formula (I):  or its

pharmaceutically acceptable salt where Q is 2,6-pyrimidyl; where Q is optionally substituted by 1-5 substitutes J^Q; Z is a link or NH; R¹ is H; R² is H; R³ is halogen or -(U)_m-X where m is equal to 0; X is H or halogen; J^Q is halogen, OCF₃, -(V_n)-R", -(V_n)-CN or -(V_n)-(C₁₋₄ halogenaliphatic group) where J^Q is not H; V is C₁₋₁₀aliphatic group where up to three methylene groups are substituted by G^V where G^V is selected from -NH-, -NR-, -O-, -S-, -CO₂-, -C(O)CO-, -C(O), -C(O)NH-, -C(O)NR-, -C(=N-CN)-, -NHCO-

, -NRCO-, -NHSO₂-, -NRSO₂-, -NHC(O)NH-, -NRC(O)NH-, -NHC(O)NR-, -NRC(O)NR or -SO₂-; and where V is optionally substituted by 1-6 substitutes J^V; R" is H or an optionally substituted group selected from C₁₋₆aliphatic group, C₃₋₁₀cycloaliphatic group, C₆₋₁₀aryl, 5-10-member heteroaryl or 5-10-member heterocyclyl; or two R" groups on the same substitute or various substitutes together with atom (s) whereto each group R" is attached, form optionally substituted 3-8-member heterocyclyl; where each optionally substituted R" group is independently and optionally substituted by 1-6 substitutes J^R; R is an optionally substituted group selected from C₁₋₆aliphatic group and C₆₋₁₀aryl where each group R is independently and optionally substituted by 1-4 substitutes J^R; each J^V and J^R are independently selected from halogen, L, - (L_n)-R', - (L_n)-N(R')₂, -(L_n)-OR', C₁₋₄haloalkyl, - (L_n)-CN, - (L_n)-OH, -CO₂R', -CO₂H or -COR'; or two

J^V, J^R groups on the same substitute or various substitutes together with atom (s) where to each group J^V and J^R is attached, form a 5-7-member saturated, unsaturated or partially saturated ring; R' is H or C₁₋₆aliphatic group; L is C₁₋₆aliphatic group where up to three methylene units are substituted by -C(O)-; each n is independently equal to 0 or 1. Besides, an invention refers to of a pharmaceutical composition for ROCK or JAK kinase inhibition on the basis of the

given compounds, to a method of ROCK or JAK kinase activity inhibition, and also to application of the compounds of formula I, for preparing a drug where Q, Z, R¹, R² and R³ are those as described in cl. 1 of the patent claim, effective as protein kinase inhibitors, especially JAK and ROCK families kinase inhibitors.

EFFECT: there are prepared and described new compounds which can find the application in medicine.

42 cl, 6 tbl, 5 ex

RU 2 4 3 5 7 6 9 C 2

RU 2 4 3 5 7 6 9 C 2

Область техники

Данное изобретение относится к соединениям, полезным в качестве ингибиторов Янус киназ (JAK) и Rho-ассоциированных образующих биспираль протеинсерин/треонин киназ (ROCK). В данном изобретении также представлены

Уровень техники

Янус киназы (JAK) представляет собой семейство киназ, состоящее из JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. JAK играют основную роль в передаче сигналов цитокинами. Субстраты по ходу сигнального пути семейства JAK киназ включают белки переносчики сигнала и активаторы транскрипции (STAT). JAK3 вовлечена в опосредование многих аномальных иммунных реакций, таких как аллергии, астма, аутоиммунные заболевания, такие как отторжение трансплантата, ревматоидный артрит, боковой амиотрофический склероз и рассеянный склероз, а также солидных и гематологических злокачественных образований, таких как лейкемии и лимфомы. JAK2 вовлечена в миелопролиферативные расстройства, которые включают истинную полицитемию, эссенциальный тромбоцитоз, хронический идиопатический миелофиброз, миелоидную метаплазию с миелофиброзом, хроническую миелоидную лейкемию, хроническую миеломоноцитарную лейкемию, хроническую эозинофильную лейкемию, гиперэозинофильный синдром и системный мастоцитоз.

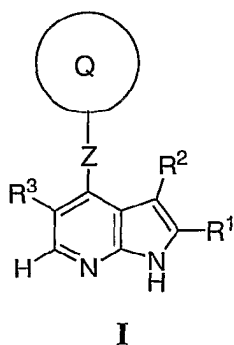
Семейство Rho-ассоциированных образующих биспираль протеинсерин/треонин киназ (ROCK) являются эффекторами Ras-родственных малых GTP-аз Rho.

Семейство ROCK включает p160ROCK (ROCK-1), ROCK α /Rho-киназа/ROCK-II, протеинкиназу PKN и цитрон и цитронкиназу. ROCK вовлечены в различные заболевания и расстройства, включая гипертензию, спазм мозговых сосудов, коронарораспизм, бронхиальную астму, эректильную дисфункцию, глаукому, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, гипертрофию миокарда, малигному, повреждение, вызванное ишемией/реперфузией, эндотелиальная дисфункция, болезнь Крона и колит, разрастание неврита, болезнь Рейно, ангину, болезнь Альцгеймера, атеросклероз, гипертрофию сердца и периваскулярный фиброз.

Следовательно, существует значительная потребность в разработке соединений, полезных в качестве ингибиторов протеинкиназ. В частности, было бы желательно разработать соединения, которые могут применяться в качестве ингибиторов семейства JAK киназ и семейства ROCK киназ.

Сущность изобретения

Было обнаружено, что соединения настоящего изобретения и их фармацевтически приемлемые композиции являются эффективными ингибиторами протеинкиназ, особенно семейства JAK киназ и семейства ROCK киназ. Указанные соединения имеют общую формулу I:



или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 , R^2 , R^3 , Z и Q являются такими, как определено ниже.

Указанные соединения и их фармацевтически приемлемые композиции применяются для лечения или ослабления тяжести различных заболеваний, включая аллергии, астму, аутоиммунные заболевания, такие как отторжение трансплантата, ревматоидный артрит, боковой амиотрофический склероз и рассеянный склероз, солидные и гематологические злокачественные образования, такие как лейкемии и лимфомы, миелопролиферативные расстройства, гипертензию, спазм мозговых сосудов, коронароспазм, бронхиальную астму, эректильную дисфункцию, глаукому, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, гипертрофию миокарда, малигному, повреждение, вызванное ишемией/реперфузией, эндотелиальную дисфункцию, болезнь Крона и колит, разрастание неврита, болезнь Рейно, ангину, болезнь Альцгеймера, атеросклероз, гипертрофию сердца и периваскулярный фиброз.

Соединения настоящего изобретения также полезны для исследования киназ при биологических и патологических явлениях; исследования внутриклеточных путей трансдукции сигнала, опосредованных такими киназами; и для сравнительного анализа новых ингибиторов киназы.

Подробное описание изобретения

Определения и общая терминология

В данном описании применяются следующие определения, если не указано иначе. В целях данного изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, и Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 1994. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Smith, M.B. and March, J., eds. John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в данное описание посредством ссылки.

Как описано в данном описании, соединения настоящего изобретения необязательно могут быть замещены одним или более заместителями, такими как показано выше, или представленными определенными классами, подклассами и видами настоящего изобретения. Должно быть понятно, что фраза «необязательно замещенный» используется взаимозаменяемо с фразой «замещенный или незамещенный». Как правило, термин «замещенный», независимо от того, предваряется ли он термином «необязательно» или нет, относится к замене одного или более водородных радикалов в данной структуре радикалом указанного заместителя. Если не указано иначе, необязательно замещенная группа может иметь заместитель в каждом замещаемом положении группы. Если более одного положения в данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель может быть одинаковым или различным в каждом положении.

В данном описании, если термин «необязательно замещенный» поставлен перед списком, этот термин относится ко всем последующим замещаемым группам в данном списке. Если замещающий радикал или структура не определены или определены как «необязательно замещенные», замещающий радикал или структура не замещены. Например, если X является галогеном; необязательно замещенным C_{1-3} -алкилом или фенилом; X может быть или необязательно замещенным алкилом, или необязательно замещенным фенилом. Таким же образом, если термин «необязательно замещенный» поставлен после списка, указанный термин также

относится ко всем замещаемым группам в представленном выше списке, если не указано иначе. Например, если X является галогеном, C₁₋₃-алкилом или фенилом, где X необязательно замещен J^X, то как C₁₋₃-алкил, так и фенил могут быть
 5 необязательно замещены J^X. Как очевидно специалисту в данной области, группы, такие как H, галоген, NO₂, CN, NH₂, OH или OCF₃ не включены, так как они не являются замещаемыми группами.

Комбинации заместителей, предусмотренные в данном изобретении, предпочтительно включают такие, которые дают стабильные или химически
 10 допустимые соединения. Термин «стабильный» в данном описании относится к соединениям, которые практически не изменяются при попадании в условия, дающих возможность их получения, определения и, предпочтительно, их выделения, очистки и применения для одной или нескольких целей, описанных в данном описании. В
 15 некоторых вариантах осуществления стабильным соединением или химически допустимым соединением является такое, которое практически не изменяется при хранении при температуре 40°C или менее в отсутствие влаги или других химически активных условий по меньшей мере в течение недели.

Термин «алифатический» или «алифатическая группа» в данном описании
 20 означает прямую (т.е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая полностью насыщена или содержит одну или более единиц ненасыщенности. Если не указано иначе, алифатические группы содержат 1-20 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах
 25 осуществления алифатические группы содержат 1-10 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-8 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода, и в других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-4 алифатических атомов углерода.
 30 Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются ими, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные или алкинильные группы. Другие примеры алифатических групп включают метил, этил, пропил, бутил, изопропил, изобутил, винил и втор-бутил.

Термин «циклоалифатический» (или «карбоцикл», или «циклоалкил») относится к
 35 моноциклическому C₃-C₈ углеводороду или бициклическому C₃-C₈ углеводороду, которые полностью насыщены или которые содержат одну или более единиц ненасыщенности, но которые не являются ароматическими, которые имеют одно место присоединения к остатку молекулы, и где любое отдельное кольцо в
 40 указанной бициклической кольцевой системе имеет 3-7 членов. Подходящие циклоалифатические группы включают, но не ограничиваются ими, циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил. Другие примеры алифатических групп включают циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и
 45 циклогептенил.

Термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклоалифатический» или «гетероциклический» в данном описании относятся к моноциклической,
 бициклической или трициклической кольцевым системам, в которых один или более членов кольца являются независимо выбранным гетероатомом, и которые
 50 полностью насыщены или которые содержат одну или более единиц ненасыщенности, но которые не являются ароматическими, которые имеют одно место присоединения к остатку молекулы. В некоторых вариантах осуществления «гетероциклы», «гетероциклилы», «гетероциклоалифатические» или

«гетероциклические» группы имеют от трех до четырнадцати членов в кольце, где одним или более из членов кольца является гетероатомом, независимо выбранным из кислорода, серы, азота или фосфора, и каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 членов в кольце.

Примеры гетероциклических колец включают, но не ограничиваются ими, следующие моноциклы: 2-тетрагидрофуранил, 3-тетрагидрофуранил, 2-тетрагидротииофенил, 3-тетрагидротииофенил, 2-морфолино, 3-морфолино, 4-морфолино, 2-тиоморфолино, 3-тиоморфолино, 4-тиоморфолино, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, 1-тетрагидропиперазинил, 2-тетрагидропиперазинил, 3-тетрагидропиперазинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 1-пиразолинил, 3-пиразолинил, 4-пиразолинил, 5-пиразолинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 2-тиазолидинил, 3-тиазолидинил, 4-тиазолидинил, 1-имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 4-имидазолидинил, 5-имидазолидинил; и следующие бициклы: 3-1Н-бензимидазол-2-он, 3-(1-алкил)бензимидазол-2-он, индолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроихозинолинил, бензотиолан, бензодитиан и 1,3-дигидроимидазол-2-он.

Термин «гетероатом» означает один или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния, включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния, кватернизированную форму любого основного азота, или замещаемый азот гетероциклического кольца, например, N (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролил), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле).

Термин «ненасыщенная» в данном описании означает, что группа имеет одну или более единиц ненасыщенности.

Термин «алкокси» или «тиоалкил» в данном описании относятся к алкильной группе, такой как определено выше, присоединенной к основной углеродной цепи через атом кислорода («алкокси») или серы («тиоалкил»).

Термины «галогеналкил», «галогеналкенил» и «галогеналкокси» означают алкил, алкенил или алкокси, которые могут быть замещены одним или более атомами галогена. Термин «галоген» означает F, Cl, Br или I.

Термин «арил» используемый самостоятельно или как часть большей группы, такой как «аралкил», «аралкокси» или «арилоксиалкил», относится к моноциклической, бициклической и трициклической карбоциклической кольцевой системе, имеющей в общем от шести до четырнадцати членов в кольце, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, где каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 атомов в кольце, и которое имеет одну точку присоединения в остальной части молекулы. Термин «арил» может применяться взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо». Примеры арильных колец включают фенил, нафтил и антрацен.

Термин «гетероарил», используемый самостоятельно или как часть большей группы, такой как «гетероалкил» или «гетероарилалкокси», относится к моноциклической, бициклической и трициклической кольцевым системам, имеющим в общем от пяти до четырнадцати членов в кольце, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, по меньшей мере одно кольцо в системе содержит один или более гетероатомов, где каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 атомов в кольце и имеет одну точку присоединения в остальной части молекулы. Термин «гетероарил» может применяться взаимозаменяемо с термином «гетероарильное кольцо» или термином «гетероароматический».

Примеры гетероарильных колец включают следующие моноциклы: 2-фуранил, 3-

фуранил, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, пиридазинил (например, 3-пиридазинил), 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, тетразолил (например, 5-тетразолил), триазолил (например, 2-триазолил и 5-триазолил), 2-тиенил, 3-тиенил, пиразолил (например, 2-пиразолил), изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, пиразинил, 1,3,5-триазинил, и следующие бициклы: бензимидазолил, бензофурил, бензотиофенил, индолил (например, 2-индолил), пуринил, хинолинил (например, 2-хинолинил, 3-хинолинил, 4-хинолинил) и изохинолинил (например, 1-изохинолинил, 3-изохинолинил или 4-изохинолинил).

В некоторых вариантах осуществления арильные (включая аралкил, аралкокси, арилоксиалкил и подобные) или гетероарильные (включая гетероаралкил, гетероарилалкокси и подобные) группы могут содержать один или более заместителей. Подходящие заместители на ненасыщенном атоме углерода арильной или гетероарильной группы выбирают из перечисленных в определении J^Q , J^R , J^V , J^U и J^X ниже. Другие подходящие заместители включают: галоген; $-R^0$; $-OR^0$; $-SR^0$; 1,2-метилендиокси; 1,2-этилендиокси; фенил (Ph) необязательно замещенный R^0 ; $-O(Ph)$ необязательно замещенный R^0 ; $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$, необязательно замещенный R^0 ; $-CH=CH(Ph)$, необязательно замещенный R^0 ; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R^0)_2$; $-NR^0C(O)R^0$; $-NR^0C(S)R^0$; $-NR^0C(O)N(R^0)_2$; $-NR^0C(S)N(R^0)_2$; $-NR^0CO_2R^0$; $-NR^0NR^0C(O)R^0$; $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$; $-NR^0NR^0CO_2R^0$; $-C(O)C(O)R^0$; $-C(O)CH_2C(O)R^0$; $-CO_2R^0$; $-C(O)R^0$; $-C(S)R^0$; $-C(O)N(R^0)_2$; $-C(S)N(R^0)_2$; $-OC(O)N(R^0)_2$; $-OC(O)R^0$; $-C(O)N(OR^0)R^0$; $-C(NOR^0)R^0$; $-S(O)_2R^0$; $-S(O)_3R^0$; $-SO_2N(R^0)_2$; $-S(O)R^0$; $-NR^0SO_2N(R^0)_2$; $-NR^0SO_2R^0$; $-N(OR^0)R^0$; $-C(=NH)-N(R^0)_2$ или $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^0$; где каждый независимый R^0 выбирают из водорода, необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы, незамещенного 5-6-членного гетероарильного или гетероциклического кольца, фенила, $-O(Ph)$ или $-CH_2(Ph)$, или два независимых R^0 на одном заместителе или различных заместителях, взятые вместе с атомом(ами), к которым каждая группа R^0 присоединена, образуют 5-8-членное гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо, или 3-8-членное циклоалкильное кольцо, где указанное гетероарильное или гетероциклическое кольцо имеет 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Необязательные заместители на алифатической группе R^0 выбирают из NH_2 , $NH(C_{1-4} \text{алифатической группы})_2$, галогена, C_{1-4} алифатической группы, OH , $O(C_{1-4} \text{алифатической группы})$, NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(C_{1-4} \text{алифатической группы})$, $O(\text{галоген}C_{1-4} \text{алифатической группы})$ или галоген C_{1-4} алифатической группы, где каждая из представленных выше C_{1-4} алифатических групп R^0 является незамещенной.

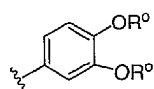
В некоторых вариантах осуществления алифатическая или гетероалифатическая группа или неароматическое гетероциклическое кольцо могут содержать один или более заместителей. Подходящие заместители на насыщенном атоме углерода алифатической или гетероалифатической группы или неароматического гетероциклического кольца выбирают из перечисленных выше для ненасыщенного атома углерода арильной или гетероарильной группы, и дополнительно включают следующие: $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2(\text{алкил})$, $=$

NNHSO₂(алкил) или =NR*, где каждый R* независимо выбирают из водорода или необязательно замещенной C1-6 алифатической группы. Необязательные заместители на алифатической группе R* выбирают из NH₂, NH(C₁₋₄алифатической группы), N(C₁₋₄алифатической группы)₂, галогена, C₁₋₄алифатической группы, OH, O(C₁₋₄алифатической группы), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(C₁₋₄алифатической группы), O(галогенC₁₋₄алифатической группы) или гало(C₁₋₄алифатической группы), где каждая из указанных выше C₁₋₄алифатических групп R* является незамещенной.

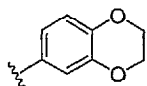
В некоторых вариантах осуществления необязательные заместители на атоме азота неароматического гетероциклического кольца включают -R⁺, -N(-R⁺)₂, -C(O)R⁺, -CO₂R⁺, -C(O)C(O)R⁺, C(O)CH₂C(O)R⁺, -SO₂R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -C(=S)N(R⁺)₂, -C(=NH)-N(R⁺)₂ или -NR⁺SO₂R⁺; где R⁺ является водородом, необязательно замещенной C₁₋₆алифатической группой, необязательно замещенным фенилом, необязательно замещенным -O(Ph), необязательно замещенным -CH₂(Ph), необязательно замещенным -(CH₂)₁₋₂(Ph); необязательно замещенным -CH=CH(Ph) или незамещенным 5-6-членным гетероарильным или гетероциклическим кольцом, имеющим от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота или серы, или два независимых R⁺ на одном заместителе или различных заместителях, взятые вместе с атомом(ами), к которому присоединена каждая группа R⁺, образуют 5-8-членное гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо или 3-8-членное циклоалкильное кольцо, где указанное гетероарильное или гетероциклическое кольцо имеет 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Необязательные заместители на алифатической группе или фенильном кольце R⁺ выбирают из NH₂, NH(C₁₋₄алифатической группы), N(C₁₋₄алифатической группы)₂, галогена, C₁₋₄алифатической группы, OH, O(C₁₋₄алифатической группы), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(C₁₋₄алифатической группы), O(галогенC₁₋₄алифатической группы) или гало(C₁₋₄алифатической группы), где каждая из указанных выше C₁₋₄алифатических групп R⁺ является незамещенной.

Как подробно описано выше, в некоторых вариантах осуществления два независимых R⁰ (или R⁺ или любых других переменных, определенных в данном описании аналогичным образом), могут быть взяты вместе с атомом(ами), с которым каждая переменная связана, образуют 5-8-членное гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо или 3-8-членное циклоалкильное кольцо.

Примеры колец, которые образованы двумя независимыми R⁰ (или R⁺ или любыми другими переменными, определенными в данном описании аналогичным образом), взятые вместе с атомом(ами), с которым каждая переменная связана, включают, но не ограничиваются ими: а) два независимых R⁰ (или R⁺ или любых других переменных, определенных в данном описании аналогичным образом), которые связаны с одним атомом и взятые вместе с этим атомом образуют кольцо, например, N(R⁰)₂, где оба R⁰, взятые вместе с атомом азота, образуют пиперидин-1-ильную, пиперазин-1-ильную или морфолин-4-ильную группу; и б) два независимых R⁰ (или R⁺ или любых других переменных, определенных в данном описании аналогичным образом), которые связаны с различными атомами и взятые вместе с обоими этим атомами, образуют кольцо, например, где фенильная группа замещена двумя OR⁰



присоединены, с образованием конденсированного 6-членного кислородсодержащего кольца

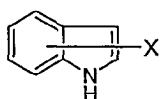


5 образовано множество других колец, если два независимых R^0 (или R^+ , или любых других переменных, определенных в данном описании аналогичным образом) берут вместе с атомом(ами), в которому каждая переменная присоединена, и что представленные выше подробные примеры не являются ограничивающими.

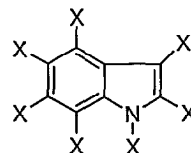
10 В некоторых вариантах осуществления алкильная или алифатическая цепь может быть необязательно прервана другим атомом или группой. Это означает, что метиленовая единица алкильной или алифатической группы необязательно заменена указанным другим атомом или группой. Примеры таких атомов или групп включают, но не ограничиваются ими, $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(=N-CN)$, $-NRCO-$, $-NRC(O)O-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-NRC(O)NR-$, $-OC(O)NR-$, $-OC(O)NR-$, $-NRSO_2NR-$, $-SO-$ или $-SO_2-$, где R является таким, как
15 определено в данном описании. Если не указано иначе, необязательное замещение дает химически стабильное соединение. Необязательные прерывания могут быть как в цепи, так и на любом конце цепи; т.е. в точке присоединения и/или на концах. Два
20 необходимых замещения также могут быть соседними друг относительно друга в цепи, если это дает химически стабильное соединение. Если не указано иначе, если замена или прерывание имеет место на конце цепи, замещающий атом связан с H на конце цепи. Например, если цепь $-CH_2CH_2CH_3$ необязательно прервана $-O-$,
25 полученным соединением может быть $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$ или $-CH_2CH_2OH$.

Как описано выше, связь, изображенная от заместителя к центру одного кольца в многокольцевой системе (как показано ниже), представляет замещение заместителем в любом замещаемом положении любого из колец в многокольцевой системе.

30 Например, на фигуре a представлено возможное замещение в любом из положений, показанных на фигуре b.

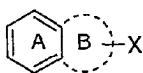


Фигура a



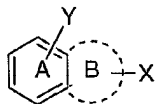
Фигура b

40 Это также применимо к многокольцевой системе, конденсированной с необязательной кольцевой системой (которая представлена пунктирными линиями). Например, на фигуре c X является обязательным заместителем как для кольца A, так и кольца B.



Фигура c

45 Если, однако, каждое из двух колец в многокольцевой системе имеет различные заместители, изображенные из центра каждого кольца, то, если не указано иначе, каждый заместитель только представляет замещение в кольце, к которому он присоединен. Например, на фигуре d H является необязательным заместителем только для кольца A, и X является необязательным заместителем только для кольца B.



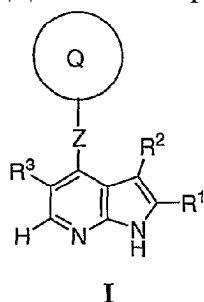
Фигура d

Если не указано иначе, изображенные в данном описании структуры также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (конформационные)) формы структуры; например, R и S конфигурации для каждого асимметричного центра, (Z) и (E) изомеры двойной связи и (Z) и (E) конформационные изомеры. Поэтому отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси соединений настоящего изобретения включены в объем данного изобретения.

Если не указано иначе, все таутомерные формы соединений настоящего изобретения включены в объем данного изобретения. Дополнительно, если не указано иначе, изображенные в данном описании структуры также включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или более меченных изотопами атомов. Например, соединения, имеющие данные структуры, за исключением замены водорода дейтерием или тритием, или замены углерода на ^{13}C -или ^{14}C -обогащенный углерод, включены в объем данного изобретения. Такие соединения полезны, например, в качестве аналитического инструмента или проб в биологических анализах.

Описание соединений настоящего изобретения

Данное изобретение относится к соединению формулы **I**:



или его фармацевтически приемлемой соли
где

Q является 3-8-членным насыщенным, частично насыщенным или ненасыщенным моноциклическим кольцом, имеющим 0-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы; или 8-12-членным бициклическим кольцом, имеющим 0-6 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы; где Q необязательно замещен 1-10 заместителями J^Q ;

Z является связью, NH, $\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{алифатической группой})$ или $\text{C}=\text{CH}_2$;

R^1 является $-(\text{C}_{1-2}\text{алифатической группой})_p\text{-R}^4$, где каждый R^1 необязательно замещен 1-3 заместителями J;

R^2 является $-(\text{C}_{1-2}\text{алифатической группой})_d\text{-R}^5$, где каждый R^1 необязательно замещен 1-3 заместителями J;

R^3 является галогеном, -CN, $-\text{NO}_2$ или $-(\text{U})_m\text{-X}$, где

U является $\text{C}_{1-6}\text{алифатической группой}$, где вплоть до двух метиленовых единиц необязательно и независимо заменены G^U , и где U необязательно замещен 1-4 J^U ;

X является H, галогеном, CN, NO_2 , $\text{S}(\text{O})\text{R}$, SO_2R , $\text{C}_{1-4}\text{галогеналифатической}$

группой или группой, выбранной из C_{1-6} алифатической группы, C_{3-10} циклоалифатической группы, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 5-10-членного гетероциклила; где указанная группа необязательно замещена 1-4 J^X ;

G^U является -NH-, -NR-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NR-, -C(=N-CN)-, -NHCO-, -NRCO-, -NHC(O)O-, -NRC(O)O-, -SO₂NH-, -SO₂NR-, -NHSO₂-, -NRSO₂-, -NHC(O)NH-, -NRC(O)NH-, -NHC(O)NR-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NH-, -OC(O)NR-, -NHSO₂NH-, -NRSO₂NH-, -NHSO₂NR-, -NRSO₂NR-, -SO- или -SO₂-;

R^4 является H, галогеном, CN, NH₂, NO₂, CF₃, C_{1-3} алифатической группой, циклопропил, NCH₃, OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)CH₃, -NC(=O)CH₃ или OH;

R^5 является H, галогеном, CN, NH₂, NO₂, CF₃, C_{1-3} алифатической группой, циклопропил, NCH₃, OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)CH₃, -NC(=O)CH₃ или OH;

J^Q является галогеном, OCF₃, -(V_n)-R'', -(V_n)-CN, -(V_n)-NO₂ или -(V_n)-(C_{1-4} галогеналифатической группой), если J^Q не является H;

V является C_{1-10} алифатической группой, где вплоть до трех метиленовых групп заменены G^V , где G^V выбирают из -NH-, -NR-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NR-, -C(=N-CN)-, -NHCO-, -NRCO-, -NHC(O)O-, -NRC(O)O-, -SO₂NH-, -SO₂NR-, -NHSO₂-, -NRSO₂-, -NHC(O)NH-, -NRC(O)NH-, -NHC(O)NR-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NH-, -OC(O)NR-, -NHSO₂NH-, -NRSO₂NH-, -NHSO₂NR-, -NRSO₂NR-, -SO- или -SO₂-; и где V необязательно замещен 1-6 заместителями J^V ;

R'' является H или необязательно замещенной группой, выбранной из C_{1-6} алифатической группы, C_{3-10} циклоалифатической группы, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила или 5-10-членного гетероциклила; или две R'' группы на одном и том же заместителе или различных заместителях вместе с атомом(ами), к которым присоединена каждая группа R'', образуют необязательно замещенный 3-8-членный гетероциклил; где каждая необязательно замещенная R'' группа независимо и необязательно замещена 1-6 заместителями J^R ;

R является необязательно замещенной группой, выбранной из C_{1-6} алифатической группы, C_{3-10} циклоалифатической группы, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила или 5-10-членного гетероциклила; или две R группы на одном и том же заместителе или различных заместителях вместе с атомом(ами), к которым присоединена каждая группа R, образуют необязательно замещенный 3-8-членный гетероциклил; где каждая необязательно замещенная R группа независимо и необязательно замещена 1-4 заместителями J^R ;

J^V , J^U , J^X и J^R каждый независимо выбирают из галогена, L, -(L_n)-R', -(L_n)-N(R')₂, -(L_n)-SR', -(L_n)-OR', -(L_n)-(C₃₋₁₀циклоалифатической группы), -(L_n)-(C₆₋₁₀арила), -(L_n)-(5-10-членного гетероарила), -(L_n)-(5-10-членного гетероциклила), оксо, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, -(L_n)-NO₂, -(L_n)-CN, -(L_n)-OH, -(L_n)-CF₃, -CO₂R', -CO₂H, -COR', -CONH-, -OC(O)R' или -NC(O)R'; или две J^V , J^U , J^X , или J^R группы на одном и том же заместителе или различных заместителях вместе с атомом(ами), к которым присоединена каждая группа J^V , J^U , J^X и J^R , образуют 5-7-членное насыщенное, ненасыщенное или частично насыщенное кольцо;

R' является H или C_{1-6} алифатической группой; или две R' группы, вместе с атомом, к которому они присоединены, необязательно образуют 3-6-членную циклоалифатическую группу или гетероциклил, где указанная алифатическая группа, циклоалифатическая группа или гетероциклил необязательно

замещены R^* , $-OR^*$, $-SR^*$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^*$, $-COR^*$, $OCOR^*$, $NHCOR^*$, где R^* является H или C_{1-6} алифатической группой;

L является C_{1-6} алифатической группой, где вплоть до трех метиленовых единиц
 5 заменены $-NH-$, $-NR^6-$, $-O-$, $-S-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NR^6-$,
 $-C(=N-CN)-$, $-NHCO-$, $-NR^6CO-$, $-NHC(O)O-$, $-NR^6C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2NR^6-$, $-NHSO_2-$,
 $-NR^6SO_2-$, $-NHC(O)NH-$, $-NR^6C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^6-$, $-NR^6C(O)NR^6-$, $-OC(O)NH-$,
 $-OC(O)NR^6-$, $-NHSO_2NH-$, $-NR^6SO_2NH-$, $-NHSO_2NR^6-$, $-NR^6SO_2NR^6-$, $-SO-$ или $-SO_2-$;

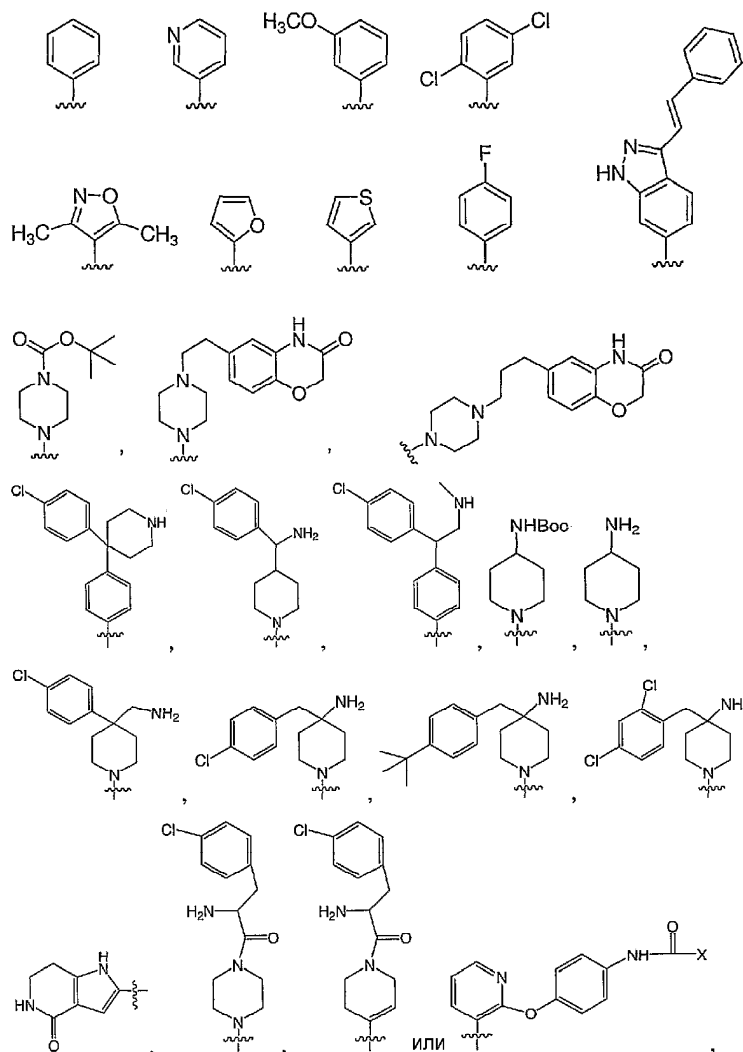
R^6 выбирают из C_{1-6} алифатической группы, C_{3-10} циклоалифатической группы,
 C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила или 5-10-членного гетероцикла; или две R^6
 группы на одном и том же заместителе или различных заместителях вместе с
 атомом(ами), к которым присоединена каждая группа R^6 , образуют необязательно
 15 замещенный 3-8-членный гетероцикл;

J является галогеном, OCH_3 , OH, NO_2 , NH_2 , SCH_3 , NCH_3 , CN, незамещенной
 C_{1-2} алифатической группы; две группы J вместе с атомом углерода, к которому они
 присоединены, образуют циклопропильное кольцо или $C=O$;

m, n, d и p каждый независимо равен 0 или 1;

при условии, что

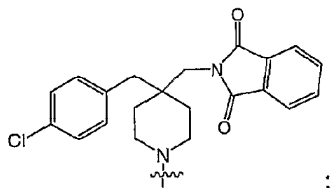
если R^1 , R^2 и R^3 являются H и Z является связью, тогда Q не является



где X является $-NH-tBu$, $-NH$ -фенилом или фенилом;

если R^1 и R^2 являются H, R^3 является H, COOEt или COOH и Z является связью, тогда Q не является

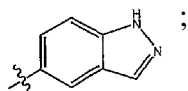
5



;

10

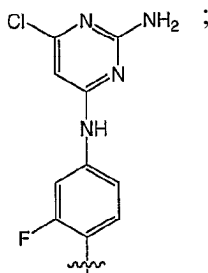
если R^1 является I, R^2 является H, R^3 является Br и Z является NH, тогда Q не является



;

15

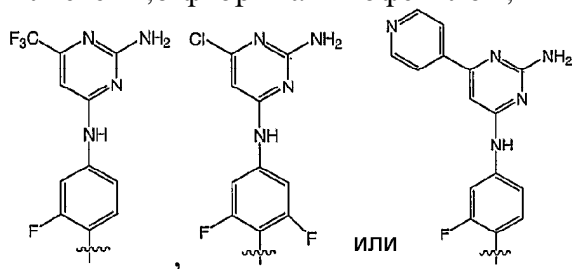
если R^1 и R^3 являются H, R^2 является H, Cl, F, Me или CF₃ и Z является NH, тогда Q не является 2-фтор-4-аминофенилом, 2-фтор-4-нитрофенилом или



20

если R^1 и R^3 являются H, R^2 является H или Me и Z является NH, тогда Q не является 2,6-фтор-4-аминофенилом,

25

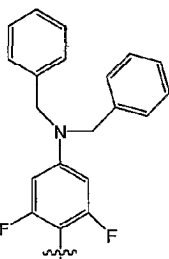


30

, или ;

если R^1 и R^3 являются H, R^2 является Me и Z является NH, тогда Q не является

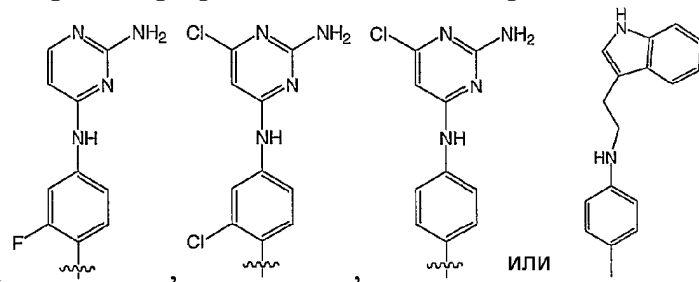
35



40

если R^1 , R^2 и R^3 являются H и Z является NH, тогда Q не является 3,5-дифторфенилом, 4-аминофенилом, 4-нитрофенилом, 2-хлор-4-аминофенилом, 2-хлор-4-нитрофенилом, 3,4-метоксифенилом,

45



50

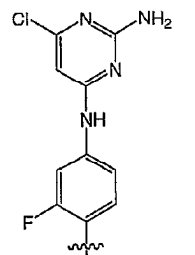
, или ;

если R^1 и R^2 являются H, R^3 является C(=O)NH₂ и Z является NH, тогда Q не

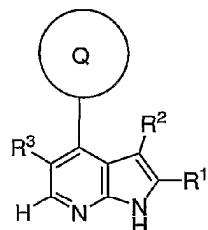
является 2-этилфенилом;

и

если R^1 , R^2 и R^3 являются H и Z является NCH_3 , тогда Q не является незамещенным
 5 фенилом, 2-фтор-4-аминофенилом, 2-фтор-4-нитрофенилом или



В другом варианте осуществления в данном изобретении представлено
 10 соединение формулы I-a



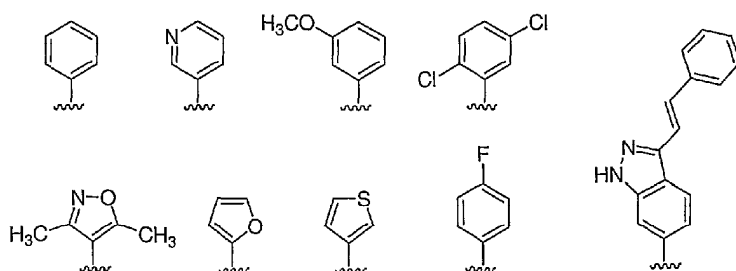
I-a

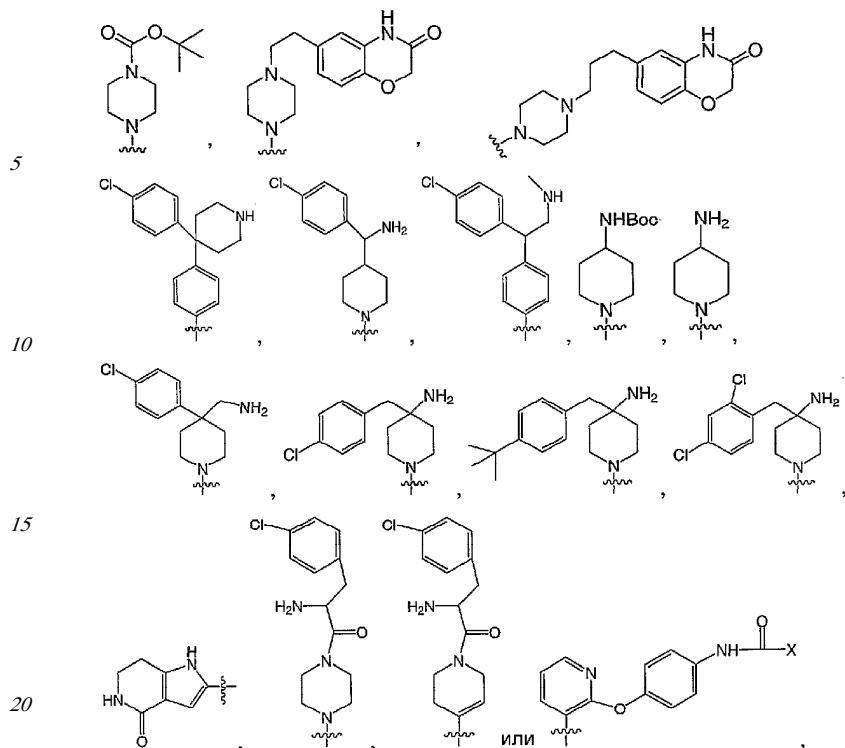
или его фармацевтически приемлемая соль,

где Q, R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено для формулы I выше,

при условии, что

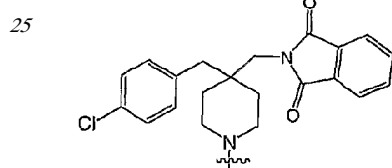
если R^1 , R^2 и R^3 являются H, тогда Q не является



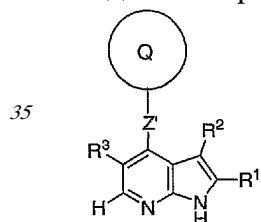


где X является -NH-tBu, -NH-фенилом или фенилом;

если R¹ и R² являются H, R³ является H, COOEt или COOH, тогда Q не является



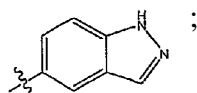
30 В другом варианте осуществления в данном изобретении представлено соединение формулы I-b



I-b

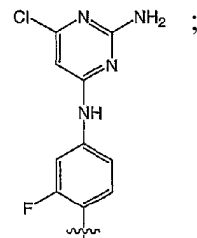
40 или его фармацевтически приемлемая соль,
где Q, R¹, R² и R³ являются такими, как определено выше,
и Z' является NH, N(C₁₋₃алифатической группой) или C=CH₂;
при условии, что

45 если R¹ является I, R² является H, R³ является Br и Z' является NH, тогда Q не является

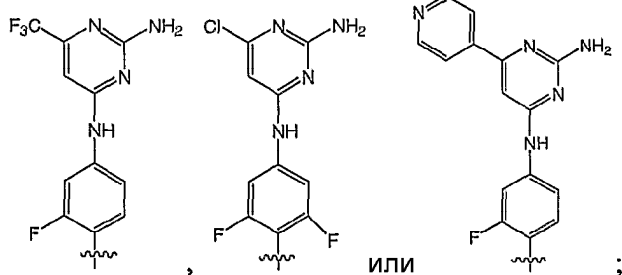


50 если R¹ и R³ являются H, R² является H, Cl, F, Me или CF₃ и Z' является NH, тогда Q

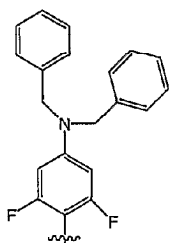
не является 2-фтор-4-аминофенилом, 2-фтор-4-нитрофенилом или



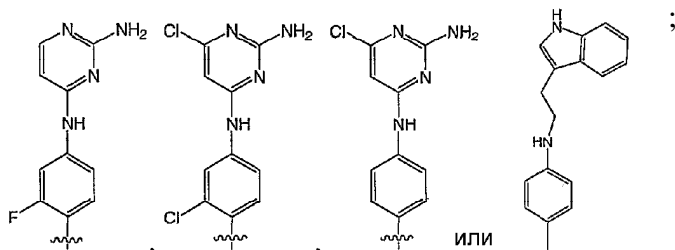
если R^1 и R^3 являются H, R^2 является H или Me и Z' является NH, тогда Q не является 2,6-фтор-4-аминофенилом,



если R^1 и R^3 являются H, R^2 является Me и Z' является NH, тогда Q не является



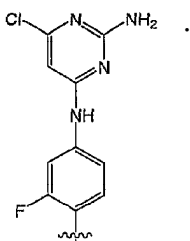
если R^1 , R^2 и R^3 являются H и Z' является NH, тогда Q не является 3,5-дифторфенилом, 4-аминофенилом, 4-нитрофенилом, 2-хлор-4-аминофенилом, 2-хлор-4-нитрофенилом, 3,4-метоксифенилом,



если R^1 и R^2 являются H, R^3 является $C(=O)NH_2$ и Z' является NH, тогда Q не является 2-этилфенилом;

и

если R^1 , R^2 и R^3 являются H и Z' является NCH_3 , тогда Q не является незамещенным фенилом, 2-фтор-4-аминофенилом, 2-фтор-4-нитрофенилом или



В одном варианте осуществления изобретения r равно 0. В другом варианте осуществления R^1 является H, галогеном, CN, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CH_3 , NCH_3 , OCH_3 или OH. В еще одном варианте осуществления R^1 является H, галогеном или CF_3 . В

другом варианте осуществления R^1 является Н.

В одном варианте осуществления d равно 0. В другом варианте осуществления R^2 является Н, галогеном, CN, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CH_3 , NCH_3 , OCH_3 или OH. В еще одном варианте осуществления R^2 является Н, галогеном или CF_3 . В другом варианте осуществления R^2 является Н.

В другом варианте осуществления как R^1 , так и R^2 является Н.

В другом варианте осуществления m равно 0 и R^3 является Н, галогеном, -CN, - NO_2 или X. В еще одном варианте осуществления R^3 является Н, галогеном или C_{1-3} -алифатической группой. В другом варианте осуществления R^3 является Н или Cl.

В другом варианте осуществления m равно 1 и U является необязательно замещенной C_{1-3} -алифатической группой, в которой вплоть до двух метиленовых единиц необязательно заменены 0-2 группами G^U . В другом варианте осуществления G^U выбирают из -NH-, -NR-, -O-, -CO₂-, -OC(O)- или -C(O)-. В другом варианте осуществления X выбирают из Н, C_{1-6} -алифатической группы, CN, NO_2 , $S(O)_{0-2}R$ или C_{1-4} -галогеналкила. В еще одном варианте осуществления X является Н, C_{1-6} -алкилом или галогеном. В другом варианте осуществления X является Н или Cl. В еще одном варианте осуществления R^1 и R^2 являются Н и R^3 является Н или Cl.

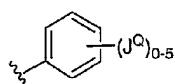
В одном варианте осуществления Z является связью и R^3 выбирают из Н, Cl, Br, F, -CN, -COOH, -COOMe, -NH₂, -N(R')₂, -NO₂, -OR', -CON(R')₂, -COOR', -OH, -SR', -C(R')₂OR₂, -N(R')COR', -N(R')C(O)OR', -SO₂NH₂, -SO₂N(R')₂ или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-4} -алифатической группы, C_{1-4} -алкилокси или -C≡C- C_{1-4} -алифатической группы. В другом варианте осуществления R^3 выбирают из Н, Cl, Br, -CN, -COOH, -COOMe, -CONHR', -CON(Me)₂, -CH₂OH, -NO₂, -NH₂ или необязательно замещенной C_{1-4} -алифатической группы. В еще одном варианте осуществления R^3 выбирают из Cl, Br, -CN или необязательно замещенной C_{1-4} -алифатической группы. Дополнительно, R^3 является Cl.

В другом варианте осуществления J^U выбирают из галогена, CN, NO_2 , C_{1-2} -галогеналкила, OH, C_{1-3} -алкила, -O-(C_{1-2} -алкила), NH_2 , -NH-(C_{1-2} -алкила), -N(C_{1-2} -алкила)₂, -O-(C_{1-2} -галогеналкила) или оксо.

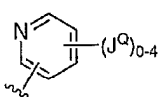
В другом варианте осуществления J^X выбирают из галогена, CN, NO_2 , C_{1-2} -галогеналкила, OH, C_{1-3} -алкила, -O-(C_{1-2} -алкила), NH_2 , -NH-(C_{1-2} -алкила), -N(C_{1-2} -алкила)₂, -O-(C_{1-2} -галогеналкила) или оксо.

В другом варианте осуществления Q является 5-10-членным арильным или гетероарильным кольцом, необязательно замещенным 1-5 группами J^Q . В другом варианте осуществления Q является 5-6-членным арильным или гетероарильным кольцом, необязательно замещенным 1-5 группами J^Q .

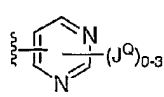
В другом варианте осуществления Q является 5-6-членным кольцом, выбранным из:



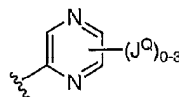
a



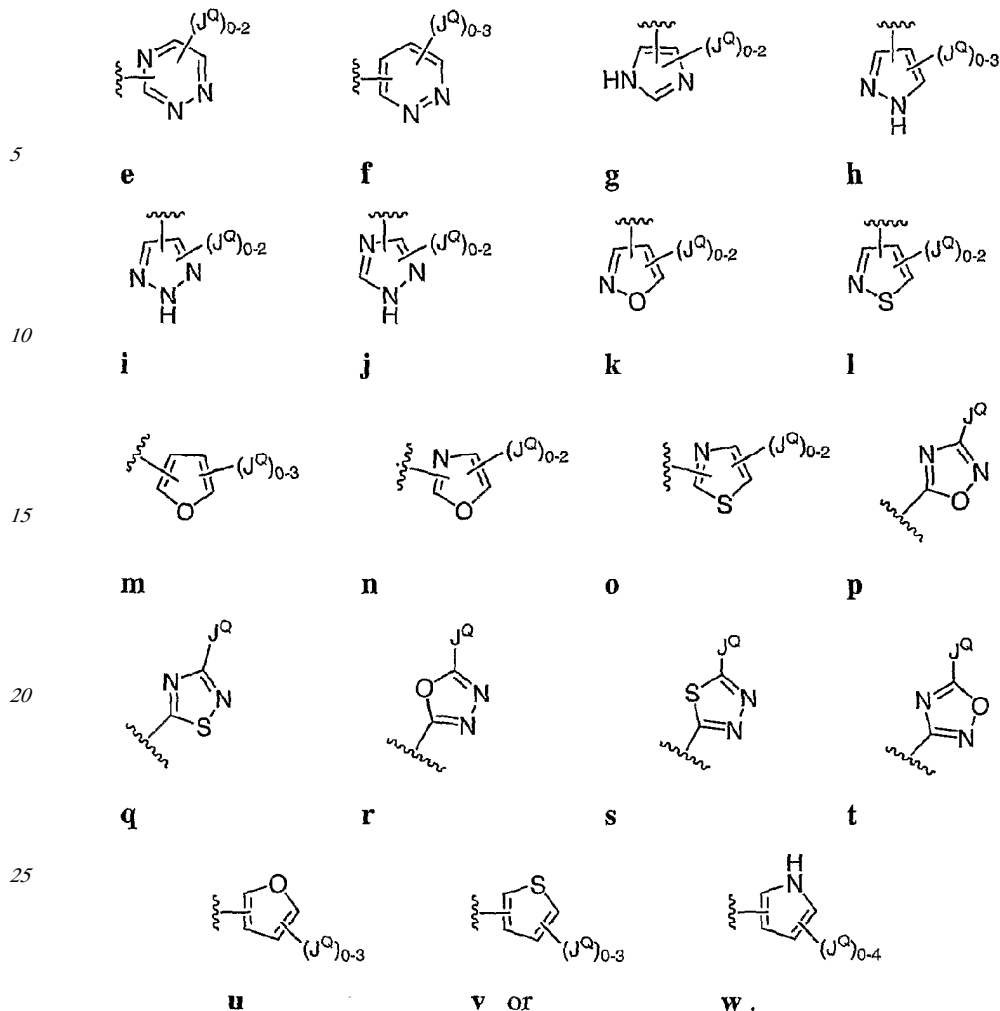
b



c



d



30 В другом варианте осуществления Q является 6-членным кольцом, выбранным из фенила (a), пиридила (b), пиримидила (c), пиазанила (d), триазила (e) или пиридазинила (f). В другом варианте осуществления Q является фенилом (a), пиридилом (b) или пиримидилом (c). В еще одном варианте осуществления Q является 2-пиридилом, 4-пиридилом, 2,6-пиримидилом или фенилом. В другом

35 варианте осуществления, если Q является таким, как описано выше, R¹ и R² являются H. В другом варианте осуществления, если Q является таким, как описано выше, R³ является H, галогеном или C₁₋₆-алифатической группой. В еще одном варианте осуществления R³ является H или Cl. В еще одном варианте осуществления, если Q является таким, как описано выше, Z является связью. В другом варианте

40 осуществления, если Q является таким, как описано выше, Z является NH.

В другом варианте осуществления Q является 5-членным кольцом, выбранным из пиазолила (h), тиофенила (v), фурилла (u) или пирролила (w). В другом варианте

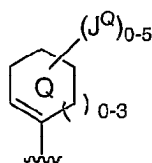
45 осуществления выбраны из пиазолила (h) или тиофенила (v). В еще одном варианте осуществления, если Q является таким, как описано выше, R¹ и R² являются H. В другом варианте осуществления, если Q является таким, как описано выше, R³ является H, галогеном или C₁₋₆-алифатической группой. В еще одном варианте осуществления R³ является H или Cl. В еще одном варианте осуществления, если Q является таким, как описано выше, Z является связью. В другом варианте

50 осуществления, если Q является таким, как описано выше, Z является NH.

В другом варианте осуществления Q является 5-12-членной насыщенной или

частично насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую системой, необязательно замещенной 1-5 группами J^Q . В другом варианте осуществления Q является 5-12-членной полностью насыщенной или частично насыщенной моноциклической или бициклической кольцевой системой.

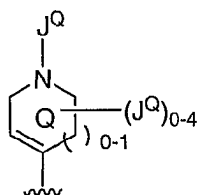
В другом варианте осуществления Q является мононенасыщенным кольцом, представленным формулой II:



II

В другом варианте осуществления Q является 5-6-членной полностью насыщенной или частично насыщенной моноциклической циклоалифатической кольцевой системой.

В другом варианте осуществления Q является 5-8-членным частично насыщенным гетероциклическим кольцом. В другом варианте осуществления Q является 5-6-членным гетероциклическим, содержащим 1-2 атома азота. В еще одном варианте осуществления Q содержит 1 атом азота. В еще одном варианте осуществления Q является кольцом, представленным формулой III:



Формула III

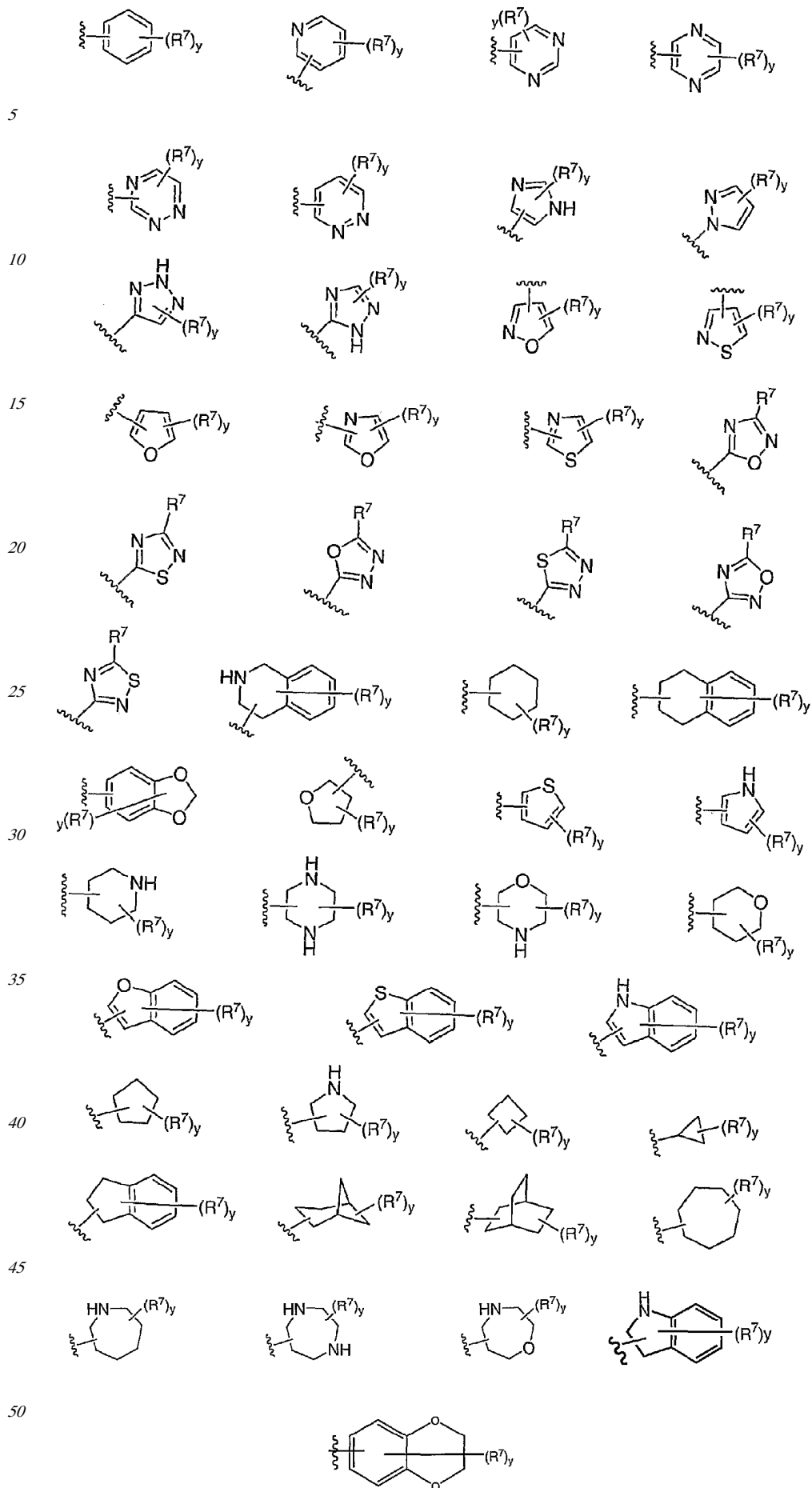
В другом варианте осуществления данного изобретения Z является связью или NH . В другом варианте осуществления R^1 и R^2 являются H . В еще одном варианте осуществления R^3 является H , галогеном или C_{1-6} алифатической группой. В еще одном варианте осуществления R^3 является H или Cl . В другом варианте осуществления данного изобретения заместитель J^Q , присоединенный к атому азота кольца Q , является $-(V_n)-R''$, $-(V_n)-CN$, $-(V_n)-NO_2$ или $-(V_n)-(C_{1-4} \text{галогеналифатической группой})$, где V является $C(=O)$ или $C(=O)O$ и n равно 1.

В другом варианте осуществления данного изобретения каждый заместитель J^Q независимо выбирают из R'' , $-CH_2R''$, галогена, CN , NO_2 , $-COR''$, $-COR^8R''$, $-N(R')R''$, $-CH_2N(R')R''$, $-OR''$, $-CH_2OR''$, $-SR''$, $-CH_2SR''$, $-C(O)OR''$, $-NR'COR''$, $-NR'COR^8R''$, $-NR'COOR''$, $-NR'COOR^8R''$, $-CON(R')R''$, $-CON(R')R^8R''$, $-SO_2N(R')R''$, $-SO_2N(R')R^8R''$, $-CON(R')R^8N(R')R''$, $-OR^8OR''$, $-OR^8N(R')R''$, $-NR'CH(R^8)R''$, $-NR'CH(R^8)C(O)OR''$, $-N(R')R^8R''$, $-N(R')R^8R''$, $-N(R')R^8N(R')R''$, $-N(R')R^8OR''$, $-NR'CH(R^8)R''$, $-NR'CH_2C(O)N(R')R''$ или $-NR'CH(R^8)C(O)N(R')R''$, где R^8 является H или C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным 1-4 заместителями J^V .

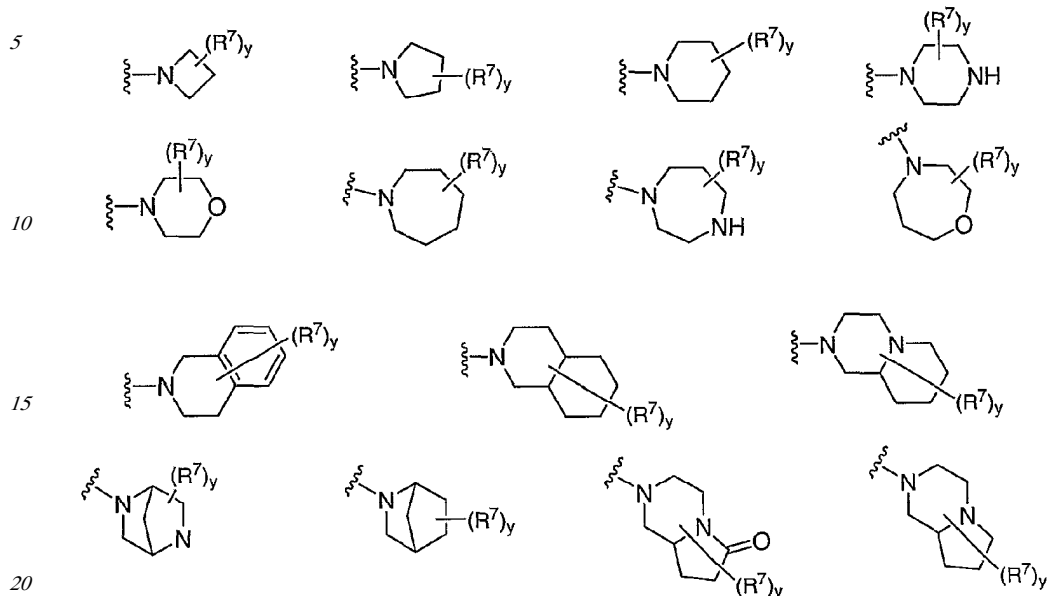
В другом варианте осуществления каждый заместитель J^Q независимо выбирают из R'' , $-CH_2R''$, галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R')R''$, $-CH_2N(R')R''$, $-OR''$, $-CH_2OR''$, $-SR''$, $-CH_2SR''$, $-COOR''$, $-NR'COR''$, $-NR'COCH_2R''$, $-NR'CO(CH_2)_2R''$, $-NR'COOR''$, $-CON(R')R''$, $-SO_2N(R')R''$, $-CONR'(CH_2)_2N(R')R''$, $-CONR'(CH_2)_3N(R')R''$, $-CONR'(CH_2)_4N(R')R''$, $-O(CH_2)_2OR''$, $O(CH_2)_3OR''$, $O(CH_2)_4OR''$, $-O(CH_2)_2N(R')R''$, $-O(CH_2)_3N(R')R''$, $-$

$O(CH_2)_4N(R')R''$, $-NR'CH(CH_2OR^8)R'$, $-NR'CH(CH_2CH_2OR^8)R''$, $-NR'CH(CH_3)R'$,
 $NR'CH(CF_3)R''$, $-NR'CH(CH_3)C(O)OR''$, $-NR'CH(CF_3)C(O)OR''$, $-NR'(CH_2)R''$, -
 $NR'(CH_2)_2R''$, $-NR'(CH_2)_3R''$, $-NR'(CH_2)_4R''$, $-NR'(CH_2)N(R')R''$, -
 $NR'(CH_2)_2N(R')R''$, $-NR'(CH_2)_3N(R')R''$, $-NR'(CH_2)_4N(R')R''$, $-NR'(CH_2)OR''$, -
 $NR'(CH_2)_2OR''$, $-NR'(CH_2)_3OR''$, $-NR'(CH_2)_4OR''$, $-NR'CH(CH_2CH_3)R''$, -
 $NR'CH_2C(O)N(R')R''$, $-NR'CH(CH_3)C(O)N(R')R''$, $NR'CH(CF_3)C(O)N(R')R''$, -
 $NR'CH(CH_2CH_3)C(O)N(R')R''$, $-NR'CH(CH(CH_3)_2)C(O)N(R')R''$, -
 $NR'CH(C(CH_3)_3)C(O)N(R')R''$, $-NR'CH(CH_2CH(CH_3)_2)C(O)N(R')R''$, -
 $NR'CH(CH_2OR^8)C(O)N(R')R''$ или $-NR'CH(CH_2CH_2N(Me)_2)C(O)N(R')R''$.

В другом варианте осуществления R'' выбирают из водорода, C_{1-6} алифатической
 группы, необязательно замещенной вплоть до шести заместителями R^7 , или R''
 является кольцом, выбранным из:



или два заместителя R', взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-10-членное моноциклическое или бициклическое гетероциклическое кольцо, выбранное из:



где у равно 0, 1, 2 или 3 и каждый заместитель R⁷ независимо является R', -CH₂R', галогеном, CH₂CH, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -COR', -NR⁹COR', -NR⁹COOR', -CON(R')₂, -SO₂N(R')₂, -NR⁹SO₂R', -CONR⁹(CH₂)₂N(R⁹)R', -CONR⁹(CH₂)₃N(R⁹)R', -CONR⁹(CH₂)₄N(R⁹)R', -O(CH₂)₂OR', O(CH₂)₃OR', O(CH₂)₄OR', -O(CH₂)₂N(R⁹)R', -O(CH₂)₃N(R⁹)R', -O(CH₂)₄N(R⁹)R', -NR⁹CH(CH₂OH)R', -NR⁹CH(CH₂CH₂OH)R', -NR⁹(CH₂)R', -NR⁹(CH₂)₂R', -NR⁹(CH₂)₃R', -NR⁹(CH₂)₄R', -NR⁹(CH₂)N(R⁹)R', -NR⁹(CH₂)₂N(R⁹)R', -NR⁹(CH₂)₃N(R⁹)R'', -NR⁹(CH₂)₄N(R⁹)R', -NR⁹(CH₂)OR', -NR⁹(CH₂)₂OR', -NR⁹(CH₂)₃OR' или -NR⁹(CH₂)₄OR'; где R⁹ является H или R⁶.

В другом варианте осуществления J^Q является H, галогеном, OCF_3 , R'' , CN, NO_2 или C_{1-4} галогеналифатической группой. В еще одном варианте осуществления J^Q является $-V-R''$, $-V-CN$, $-V-NO_2$ или $-V-(C_{1-4}$ галогеналифатической группой). В другом варианте осуществления V является C_{1-6} алкилом, где вплоть до двух метиленовых единиц заменены G^V , где G^V выбирают из $-NH-$, $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NR-$, $-NHCO-$ или $-NRCO-$. В еще одном варианте осуществления V является C_{1-6} алкилом, где ноль метиленовых единиц заменены G^V . В еще одном варианте осуществления V является CH_2 . В еще одном варианте осуществления V замещен 2 группами J^V ; где J^V является C_{1-3} алкилом, или две группы J^V вместе с метиленовой единицей, к которой они присоединены, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо.

В другом варианте осуществления одна метиленовая единица V заменена G^V . В другом варианте осуществления V является C_1 алкилом, где одна метиленовая единица заменена G^V . В другом варианте осуществления G^V связан непосредственно с R".

В другом варианте осуществления J^V выбирают из галогена, NH₂, NO₂, CN, OH, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃галогеналкокси, -O-(C₁₋₃алкила), -NH-(C₁₋₃алкила), -N(C₁₋₃алкила)₂, -C(=O)O(C₁₋₃алкила), -C(=O)OH, -C(=

O)(C₁₋₃алкила), -C(=O)H, -OC(=O)(C₁₋₃алкила), -NC(=O)(C₁₋₃алкила) или оксо.

В другом варианте осуществления изобретения, если Z является O, R¹ и R³ являются H и R² является H или CH₃, тогда Q не является необязательно замещенным фенилом.

В другом варианте осуществления изобретения Z является C=O.

В другом варианте осуществления изобретения NH, C=O, Q выбирают из незамещенного 5-7-членного циклоалкильного кольца. В другом варианте осуществления Z является NH. В еще одном варианте осуществления Q является циклопентильным или циклогексильным кольцом.

В другом варианте осуществления Z является NH, C=O или O, Q является 5-8-членным насыщенным, частично насыщенным или ненасыщенным моноциклом, необязательно замещенным 0-4 заместителями J^Q. В другом варианте осуществления Z является NH.

В другом варианте осуществления Q является 5-10-членным арилом или гетероарилом, необязательно замещенным 0-4 заместителями J^Q, J^Q является галогеном, OCF₃, -(V_n)-CN, -(V_n)-NO₂ или -(V_n)-(C₁₋₄галогеналифатической группой).

В другом варианте осуществления J^Q является -(V_n)-R'' и V является

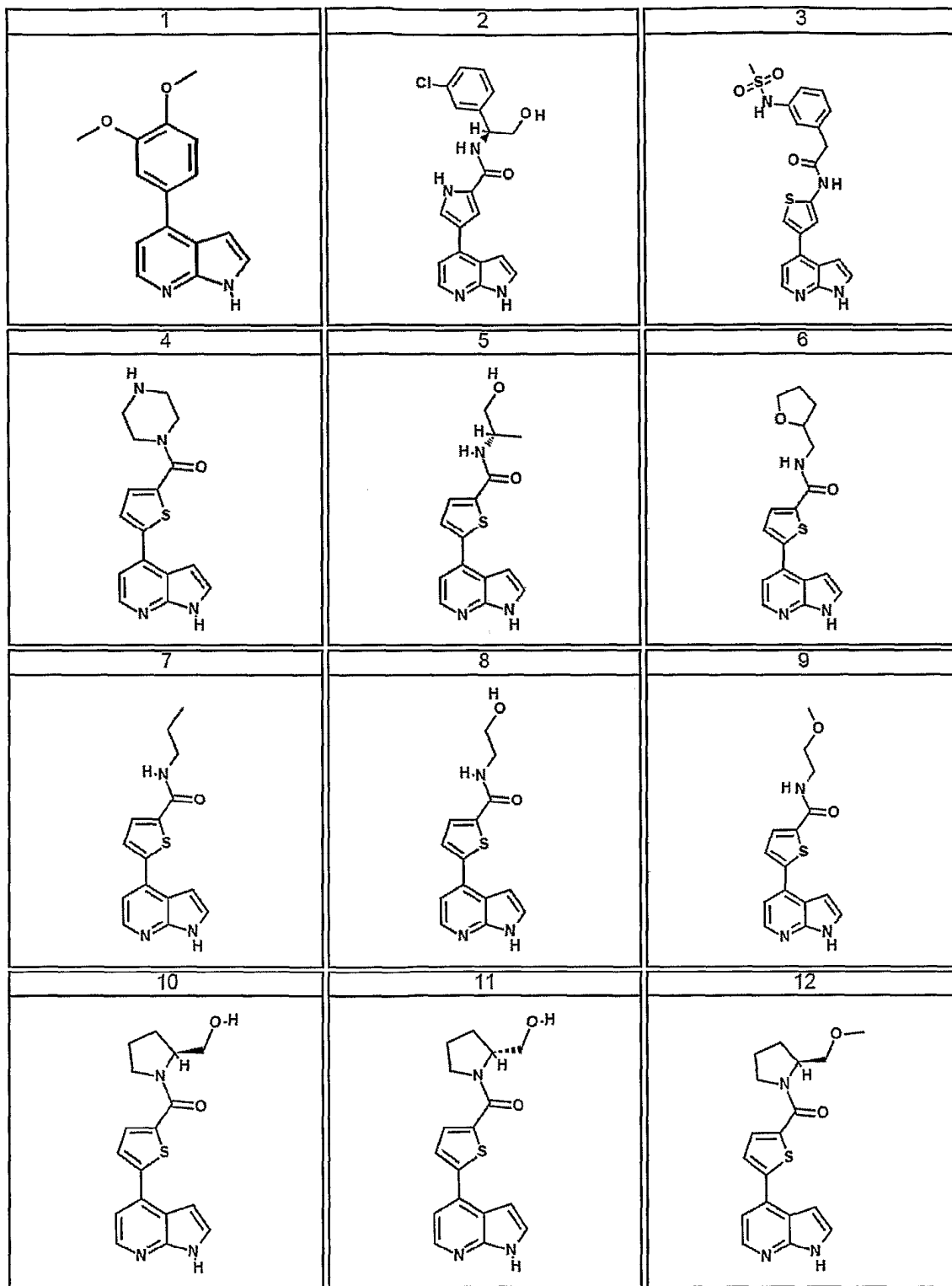
C₂₋₁₀алифатической группой, где вплоть до трех метиленовых единиц заменены G^V, где G^V выбирают из -NH-, -NR-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NR-, -C(=N-CN)-, -NHCO-, -NRCO-, -NHC(O)O-, -NRC(O)O-, -SO₂NH-, -SO₂NR-, -NHSO₂-, -NRSO₂-, -NHC(O)NH-, -NRC(O)NH-, -NHC(O)NR-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NH-, -OC(O)NR-, -NHSO₂NH-, -NRSO₂NH-, -NHSO₂NR-, -NRSO₂NR-, -SO- или -SO₂- и где V необязательно замещен 1-4 заместителями J^V. В другом варианте осуществления V является C₁алифатической группой, где вплоть до двух метиленовых единиц заменены G^V, где G^V выбирают из -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NR-, -C(=N-CN)-, -NHCO-, -NRCO-, -NHC(O)O-, -NRC(O)O-, -SO₂NH-, -SO₂NR-, -NHSO₂-, -NRSO₂-, -NHC(O)NH-, -NRC(O)NH-, -NHC(O)NR-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NH-, -OC(O)NR-, -NHSO₂NH-, -NRSO₂NH-, -NHSO₂NR-, -NRSO₂NR-, -SO- или -SO₂-.

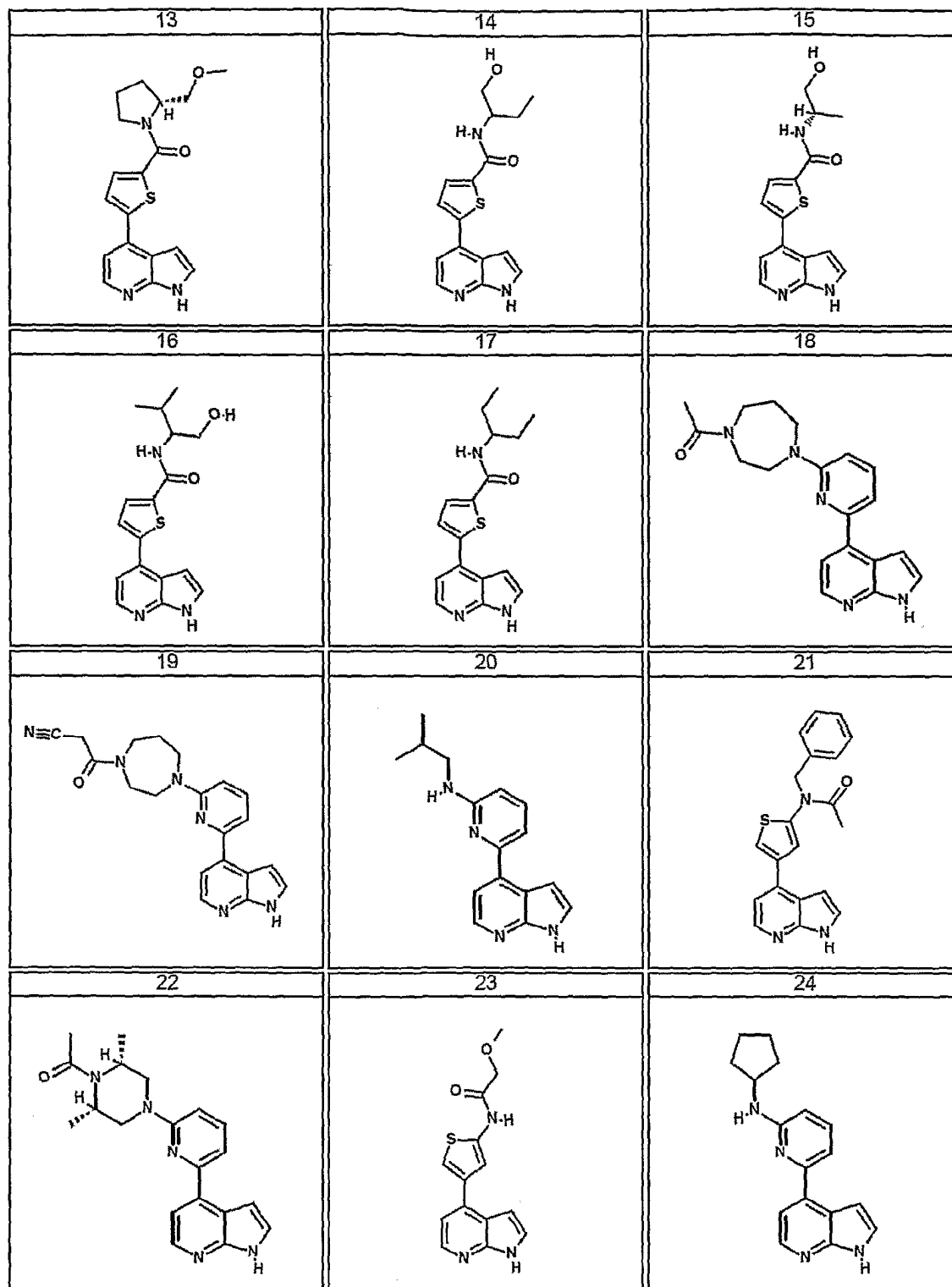
В другом варианте осуществления R'' является H или необязательно замещенной группой, выбранной из C₁₋₆алифатической группы, C₃₋₁₀циклоалифатической группы, нафтила, 5-членного гетероарила, пиридинила, пиридазинила, пиразинила, 3,5-пиримидинила, триазинила, 8-10-членного гетероарила или 5-10-членного гетероциклила; или две группы R'' на одном и том же заместителе или различных заместителях, вместе с атомом(ами), к которым присоединена каждая группа R'', образуют необязательно замещенный 3-8-членный гетероцикл; где каждая необязательно замещенная группа R'' независимо и необязательно замещена 1-4 заместителями J^R.

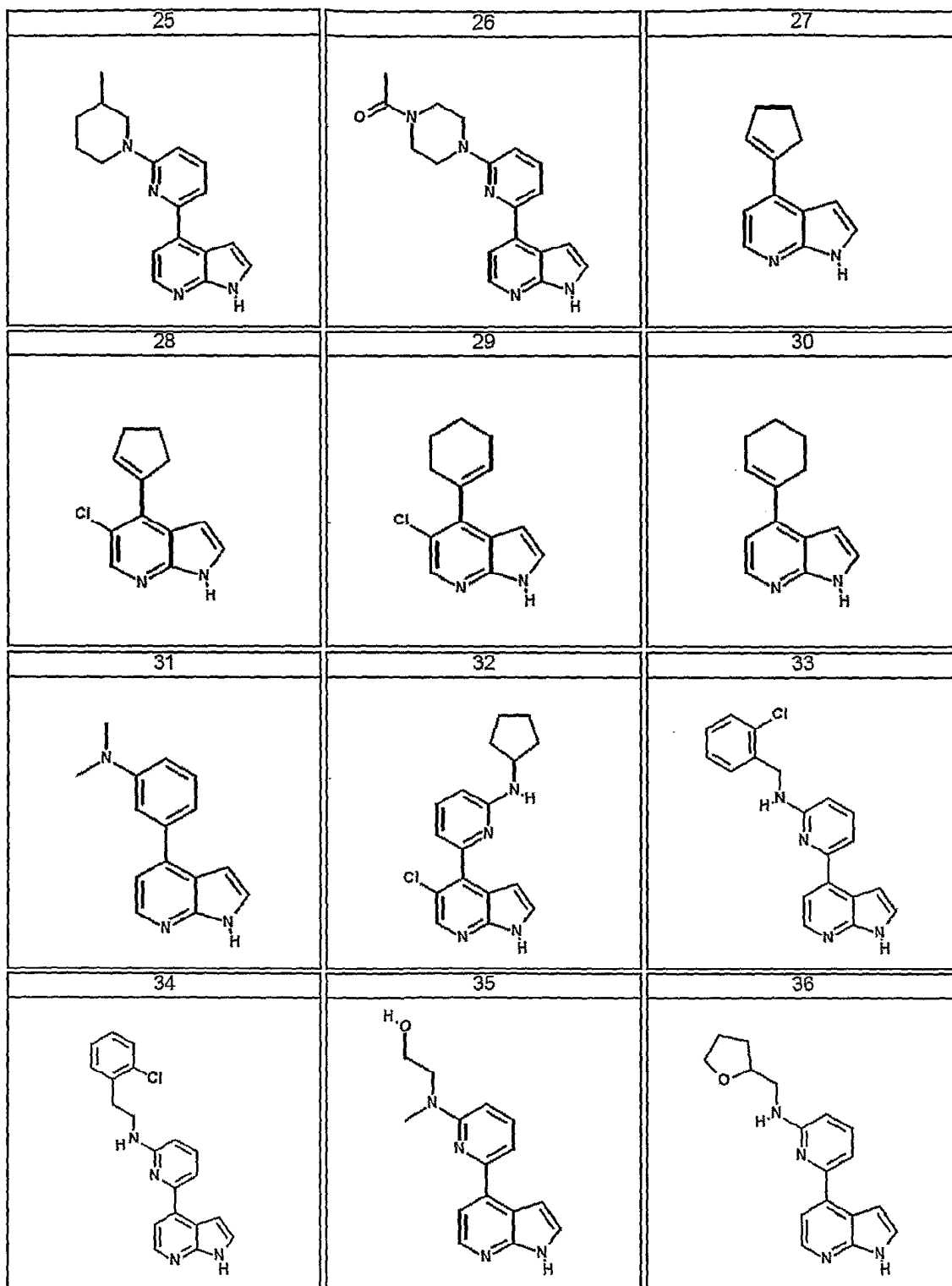
В другом варианте осуществления Z является O, NH, N(C₁₋₃алифатической группой), S, CH₂, C=CH₂ или C=O; Q выбирают из 3-8-членного насыщенного или частично насыщенного моноциклического кольца, имеющего 0-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, где Q необязательно замещен 1-5 J^Q.

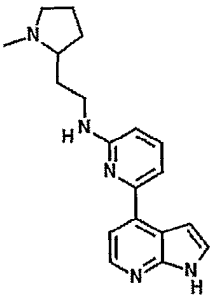
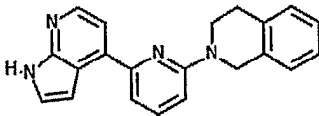
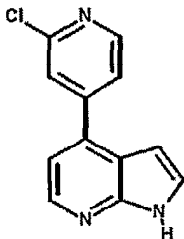
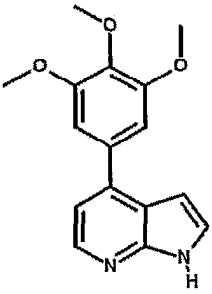
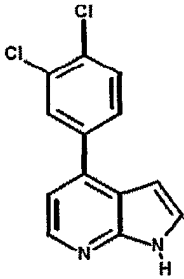
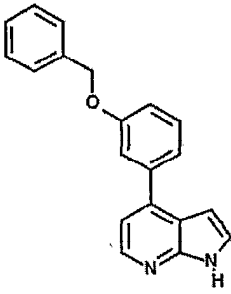
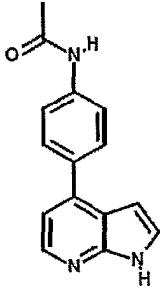
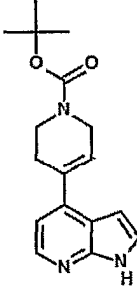
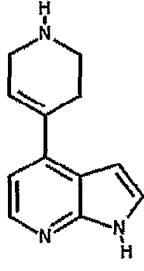
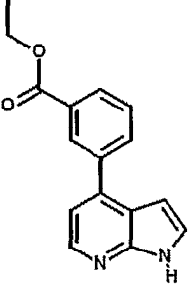
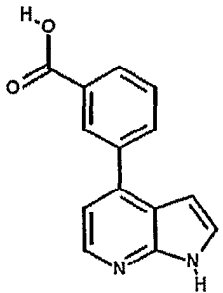
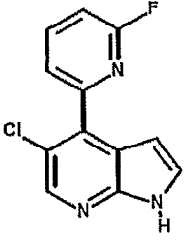
В другом варианте осуществления соединение настоящего изобретения выбирают из таблиц 1 или 2.

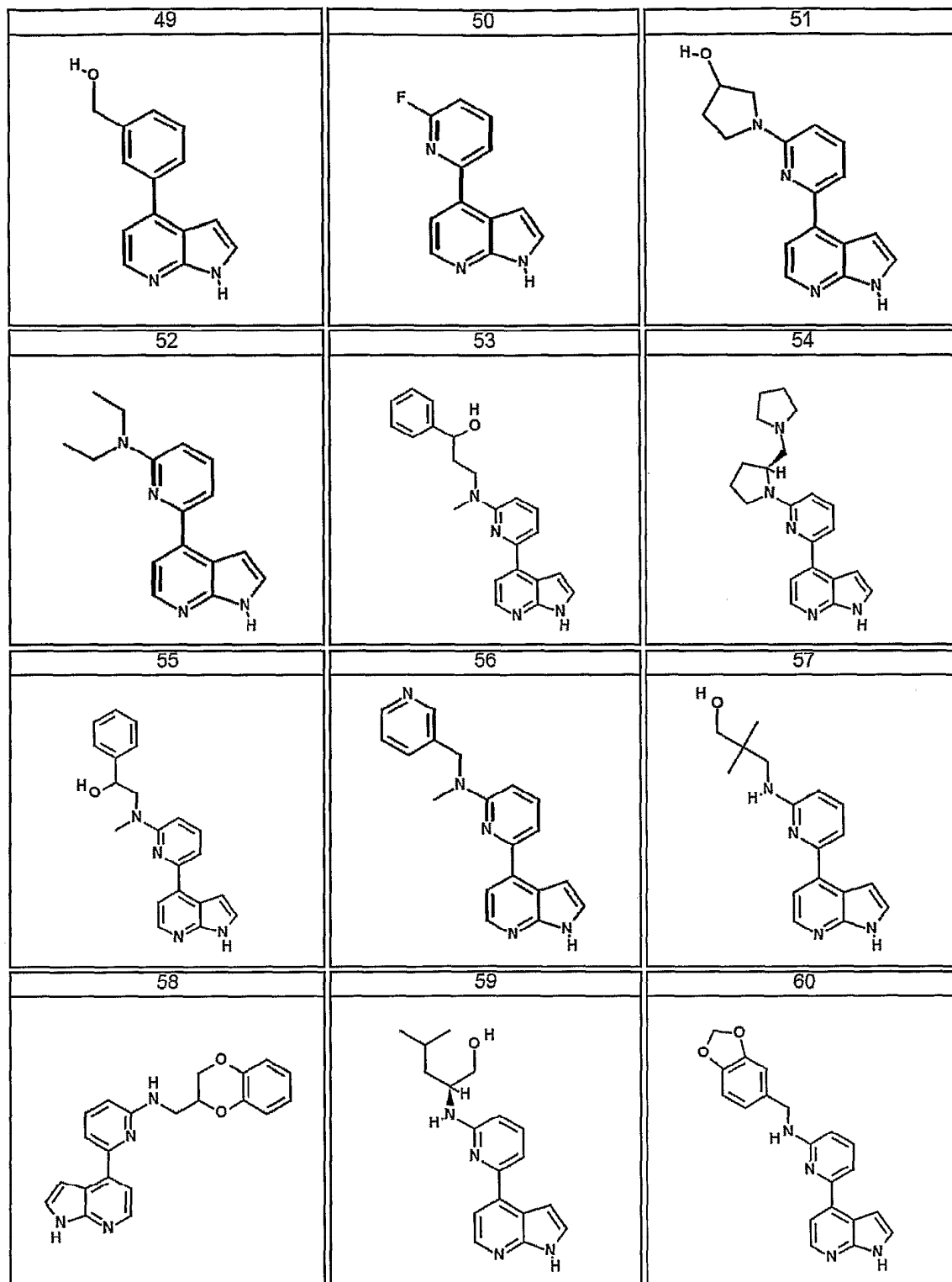
Таблица 1

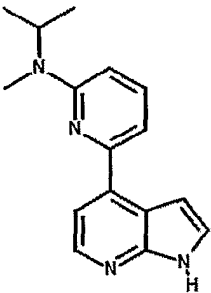
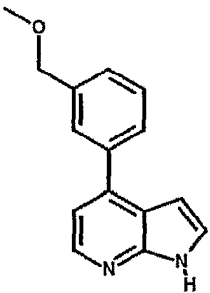
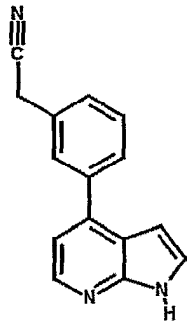
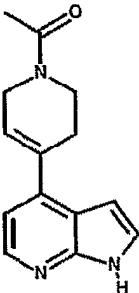
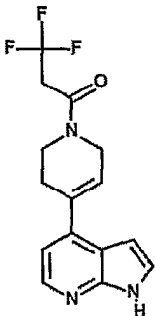
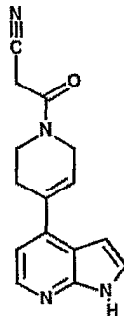
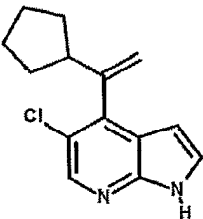
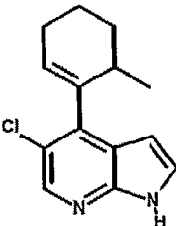
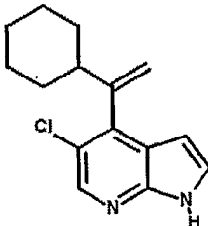
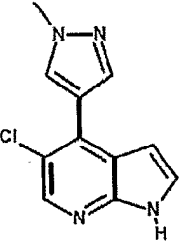
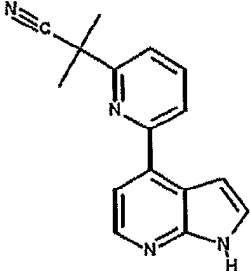
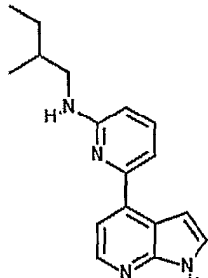


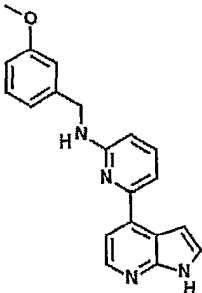
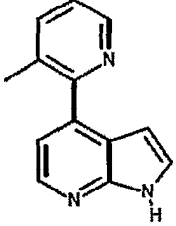
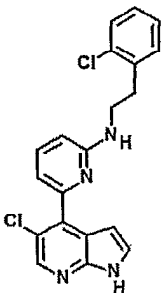
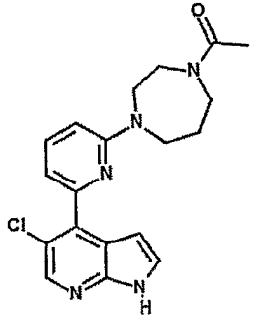
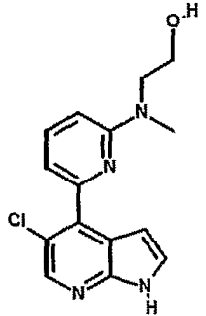
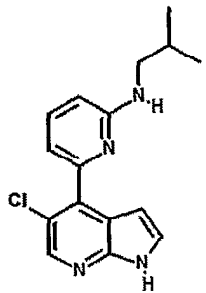
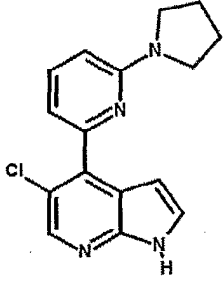
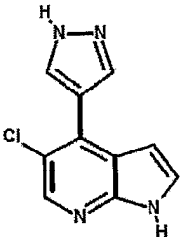
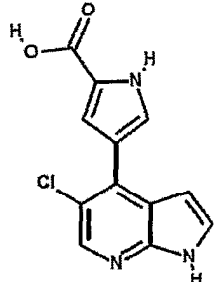
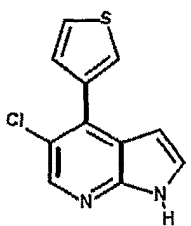
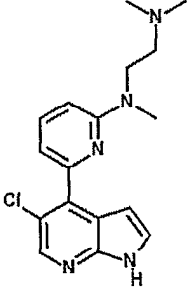
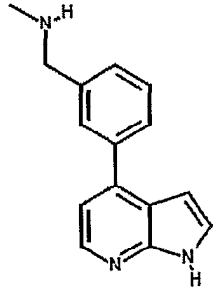


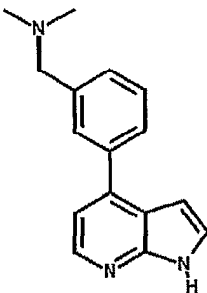
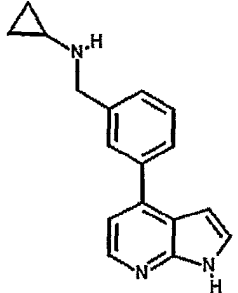
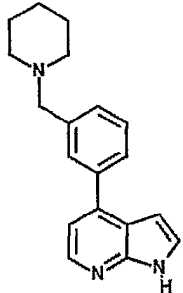
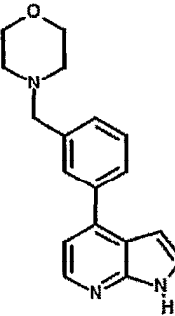
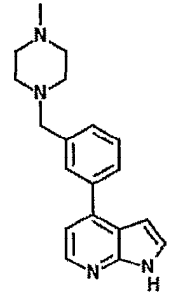
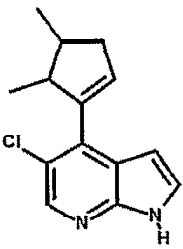
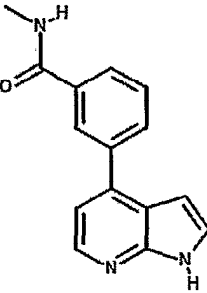
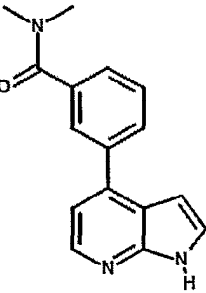
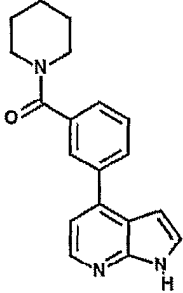
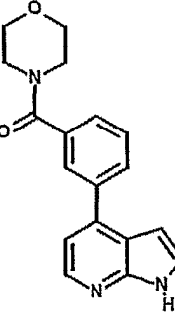
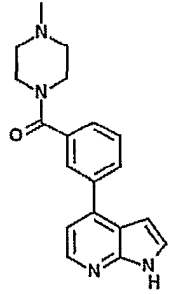
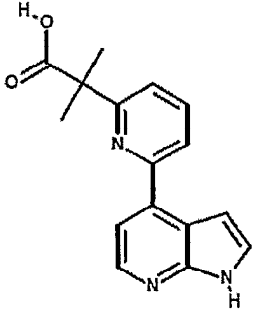


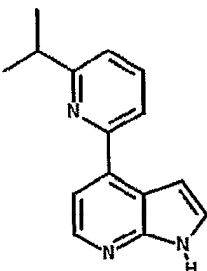
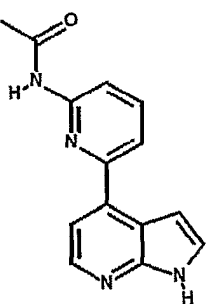
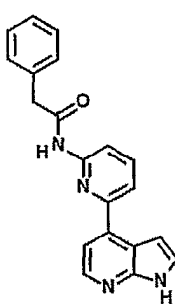
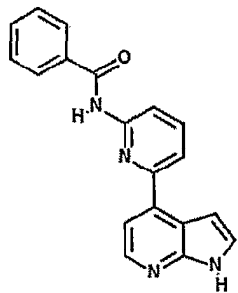
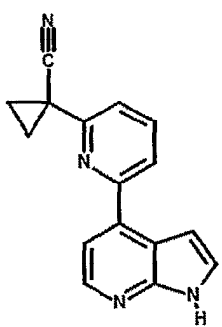
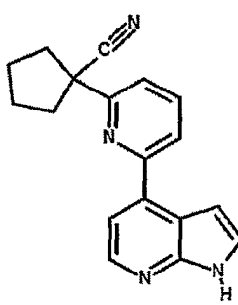
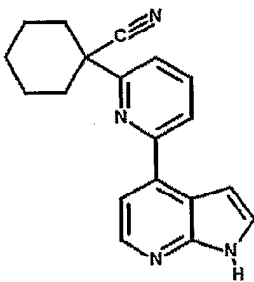
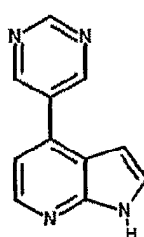
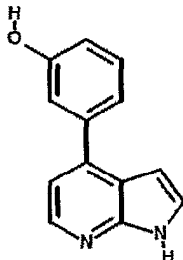
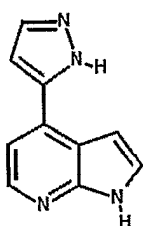
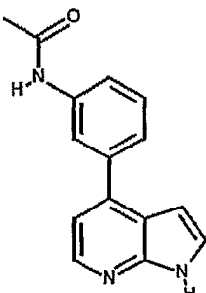
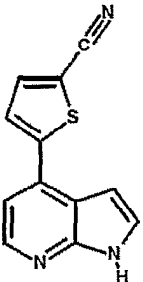
37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		

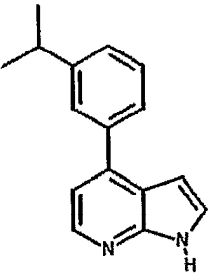
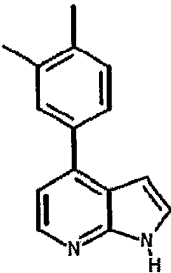
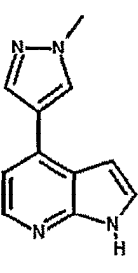
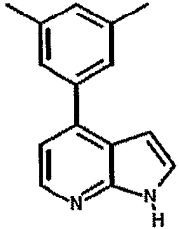
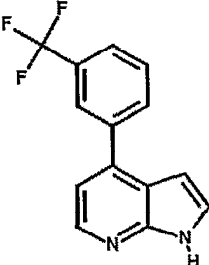
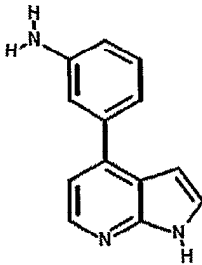
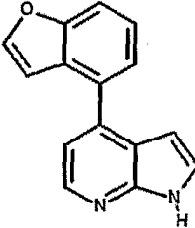
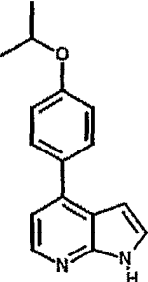
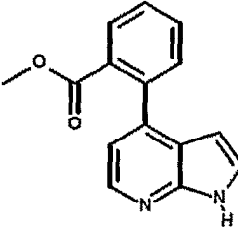
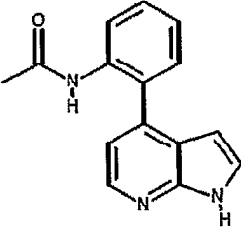
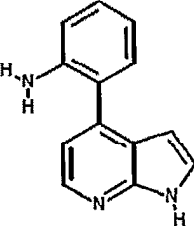
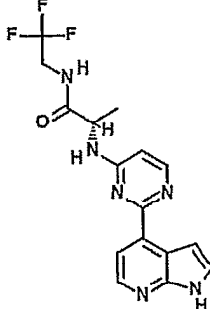


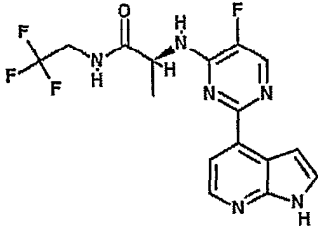
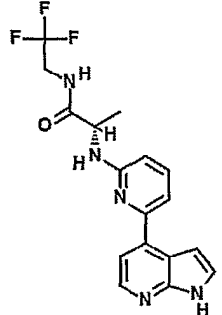
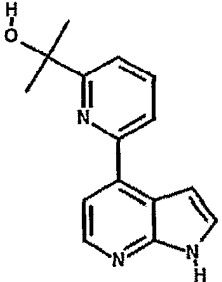
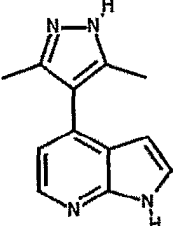
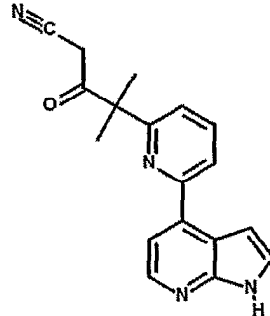
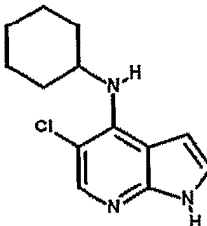
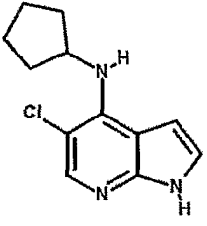
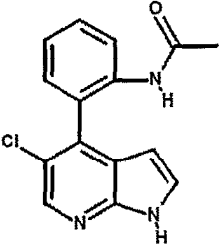
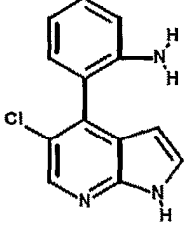
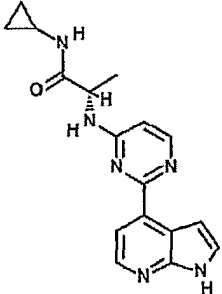
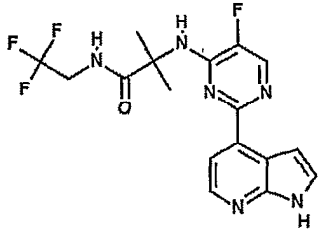
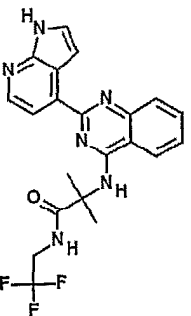
5	61	62	63
10			
15	64	65	66
20			
25	67	68	69
30			
35	70	71	72
40			

73	74	75
		
76	77	78
		
79	80	81
		
82	83	84
		

5	85	86	87
10			
15	88	89	90
20			
25	91	92	93
30			
35	94	95	96
40			

97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108
		

109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117
		
118	119	120
		

121	122	123
		
124	125	126
		
127	128	129
		
130	131	132
		

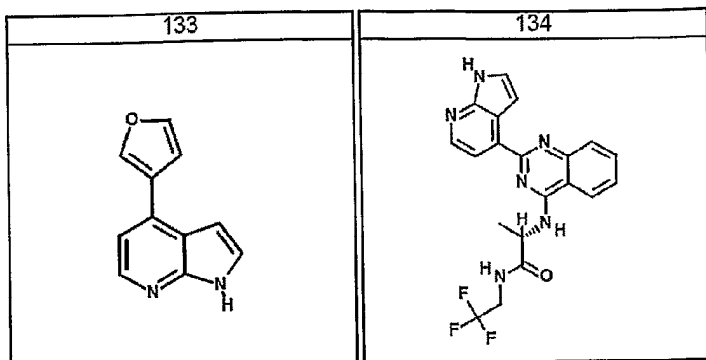
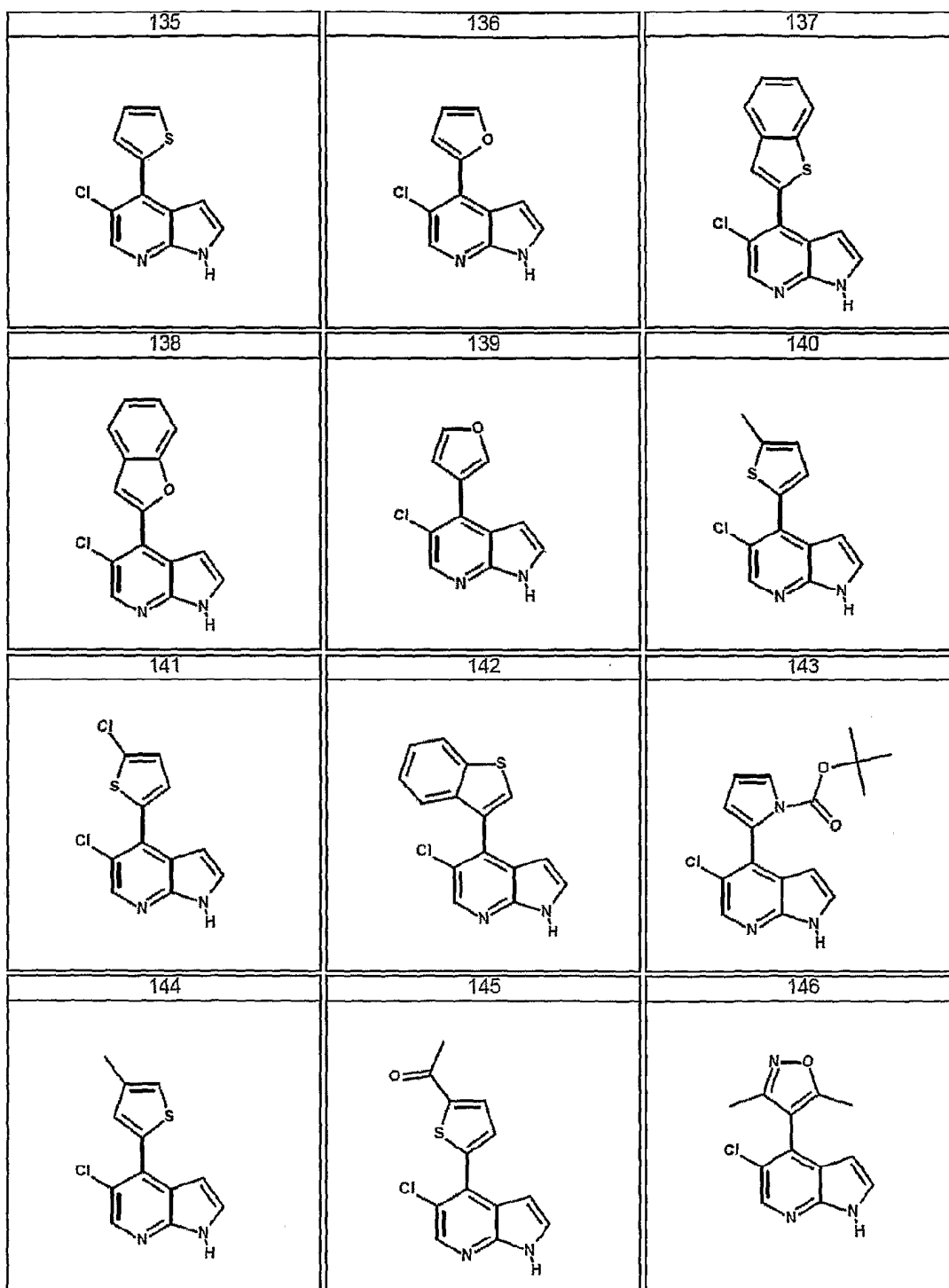
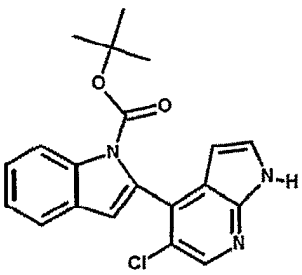
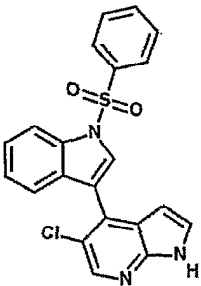
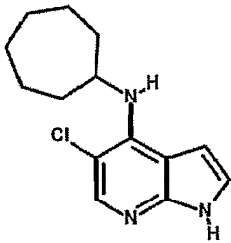
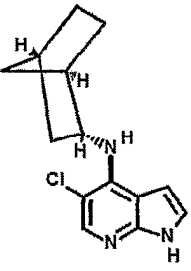
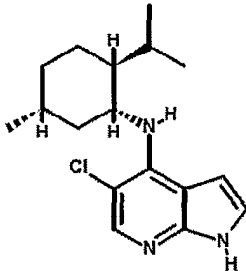
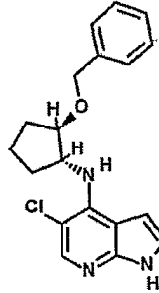
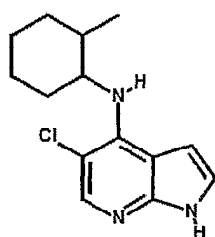
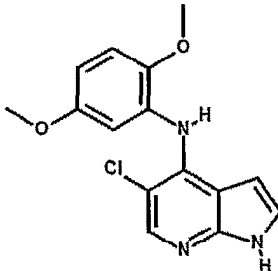
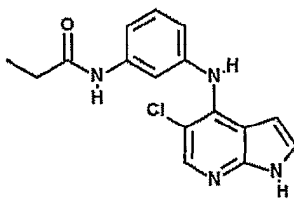
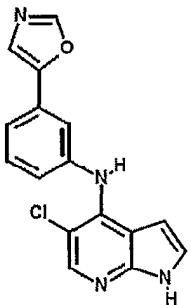
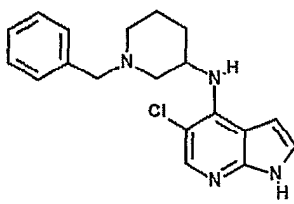
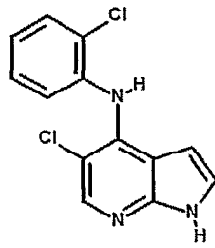


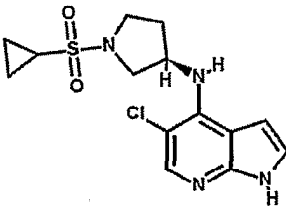
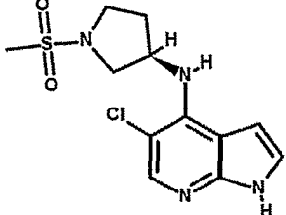
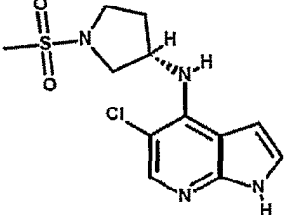
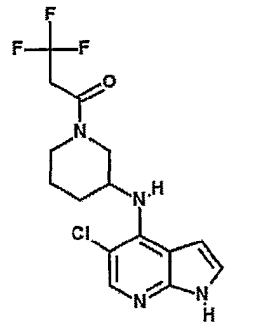
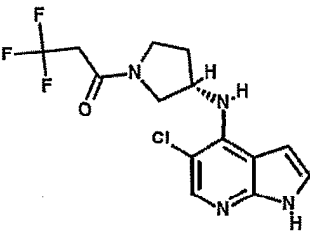
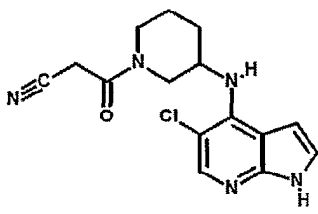
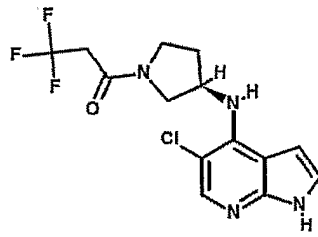
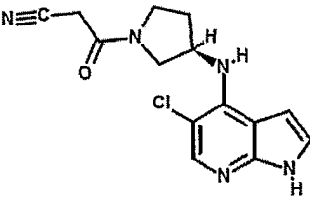
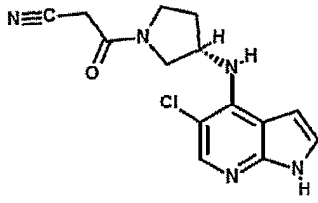
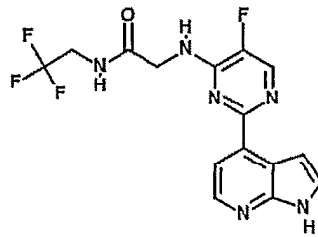
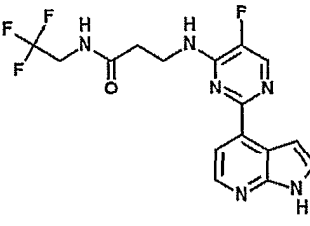
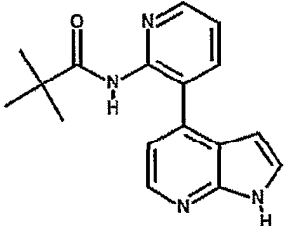
Таблица 2

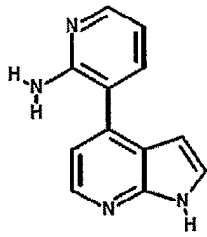
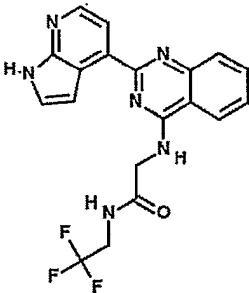
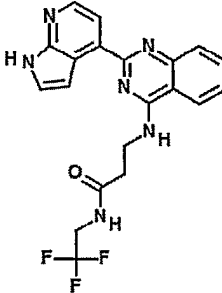
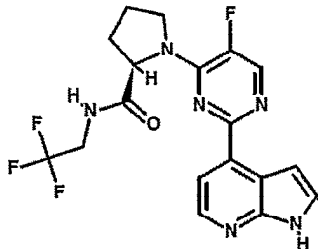
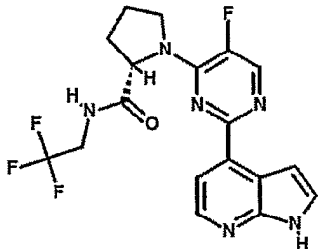
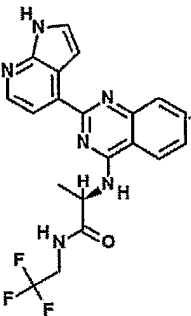
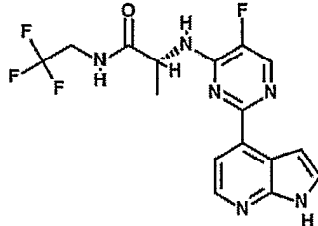
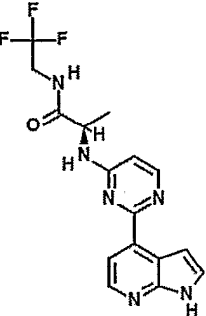
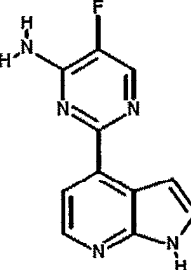
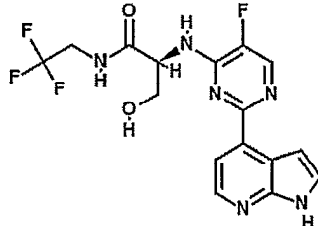
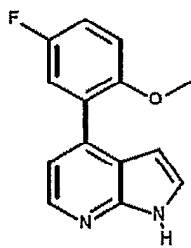
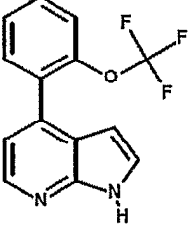


147	148	149
		
150	151	152
		
153	154	155
		
156	157	158
		

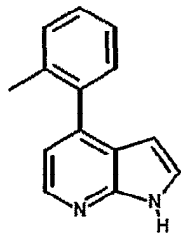
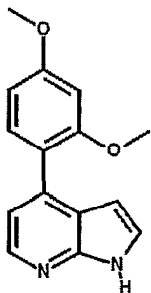
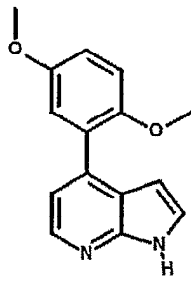
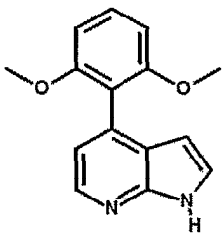
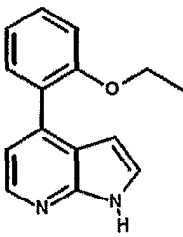
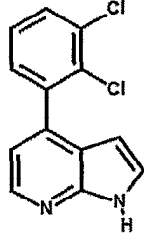
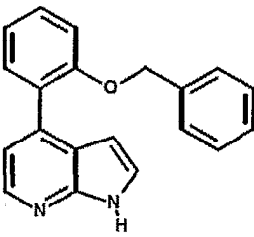
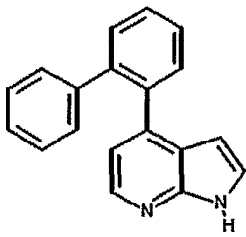
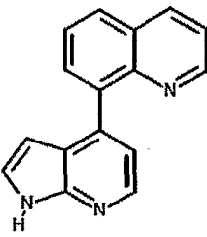
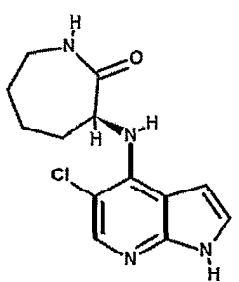
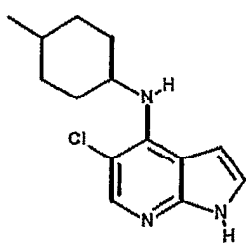
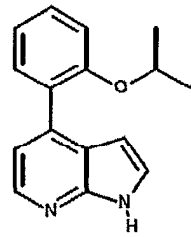
5	159	160	161
10			
15	162	163	164
20			
25	165	166	167
30			
35	168	169	170
40			

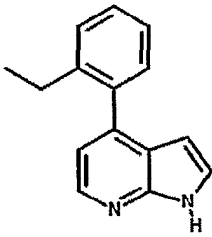
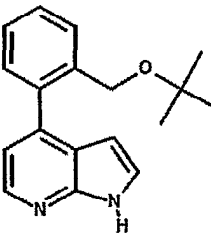
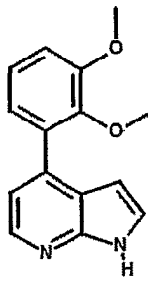
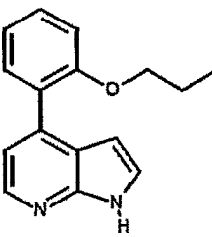
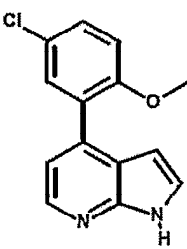
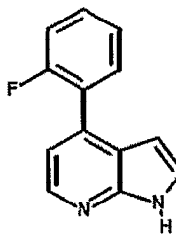
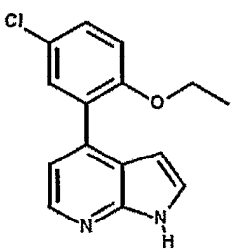
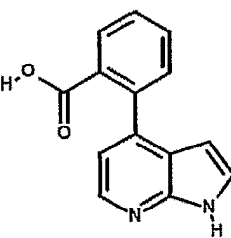
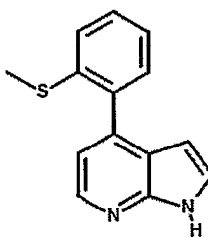
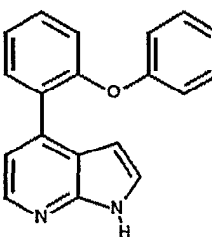
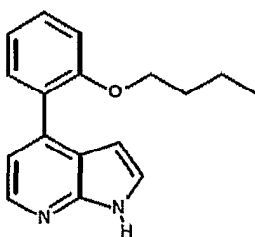
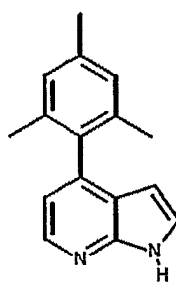
171	172	173
174	175	176
177	178	179
180	181	182

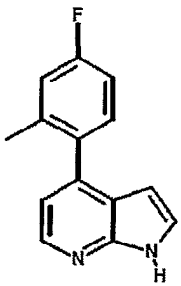
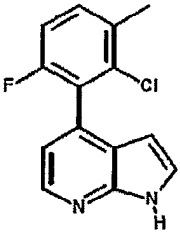
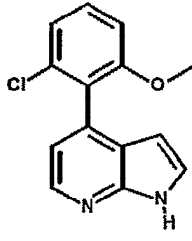
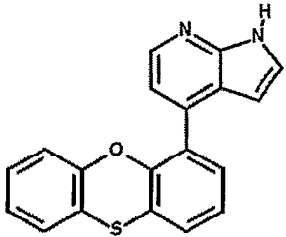
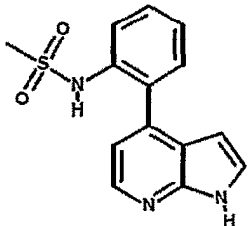
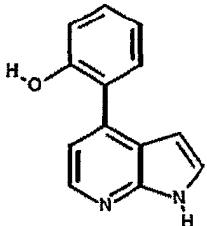
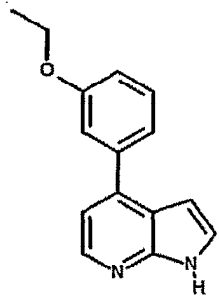
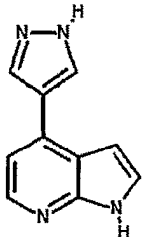
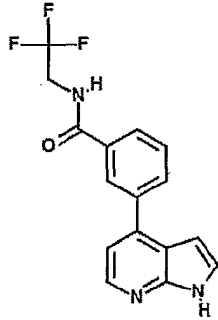
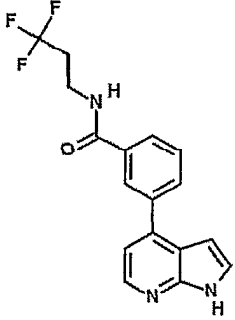
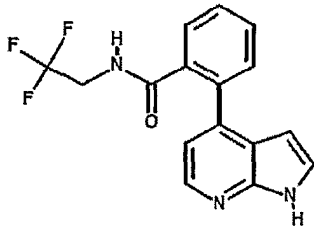
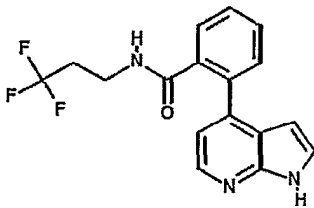
183	184	185
		
186	187	188
		
189	190	191
		
192	193	194
		

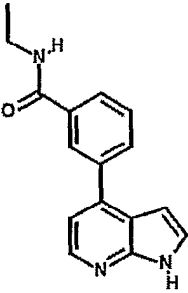
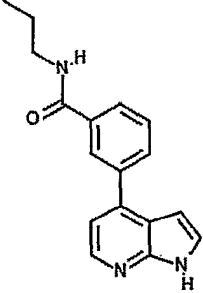
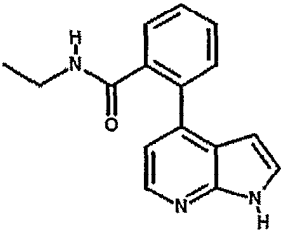
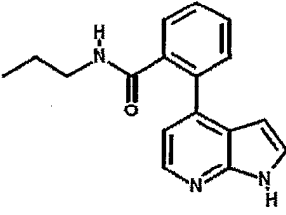
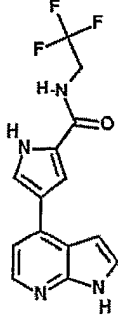
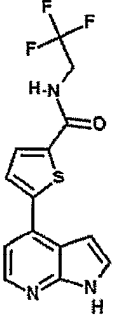
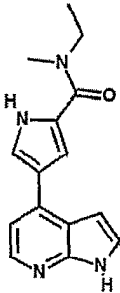
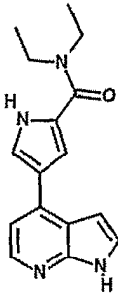
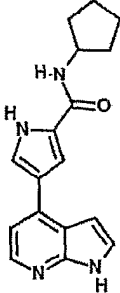
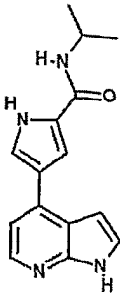
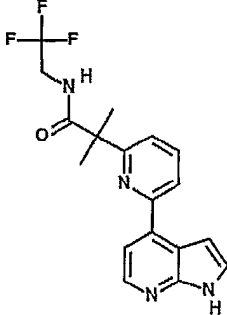
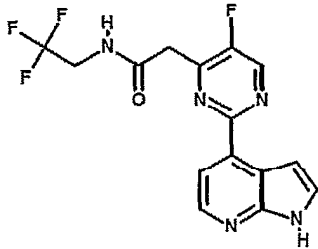
195	196	197
		
198	199	200
		
201	202	203
		
204	205	206
		

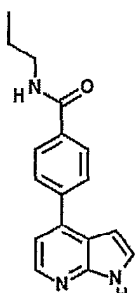
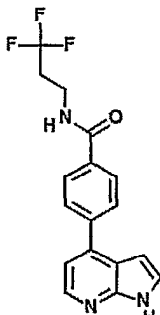
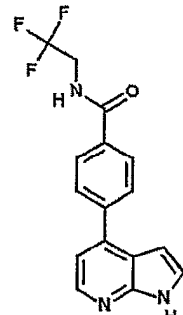
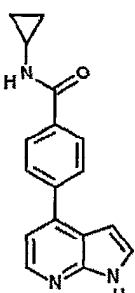
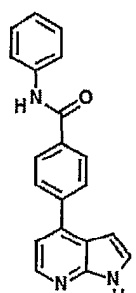
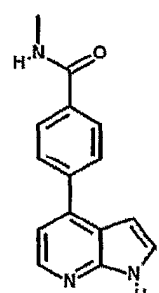
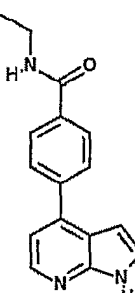
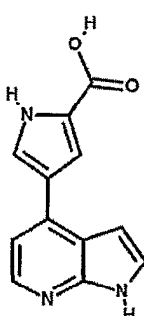
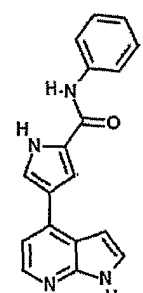
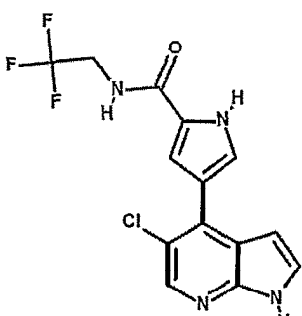
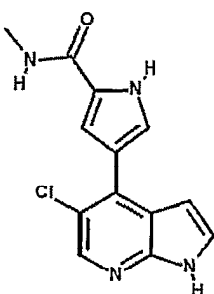
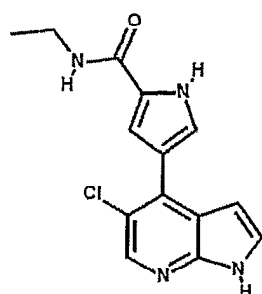
Стр.: 43

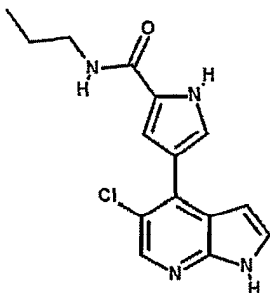
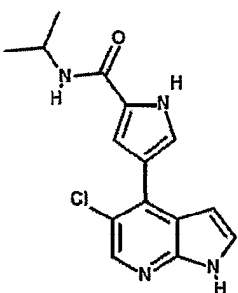
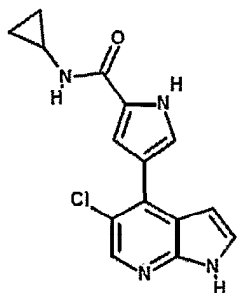
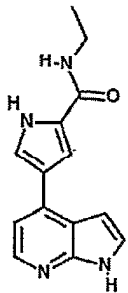
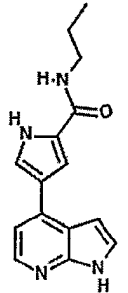
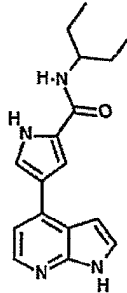
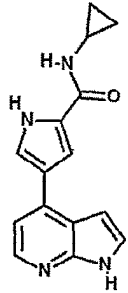
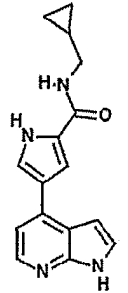
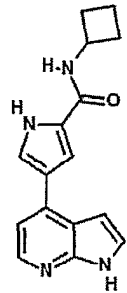
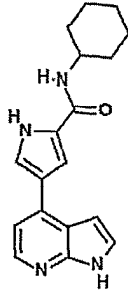
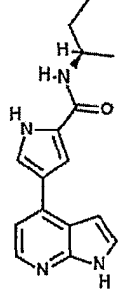
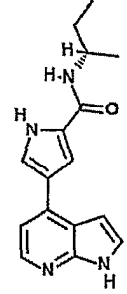
219	220	221
		
222	223	224
		
225	226	227
		
228	229	230
		

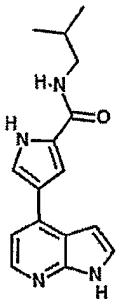
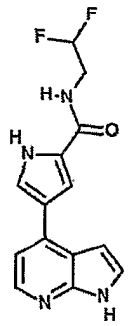
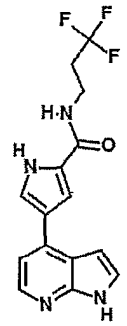
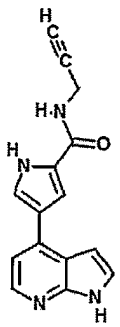
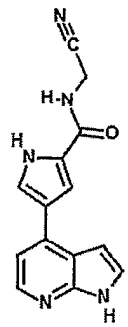
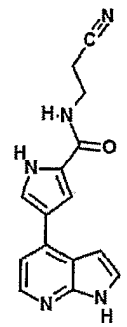
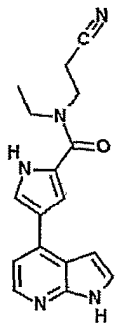
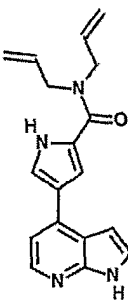
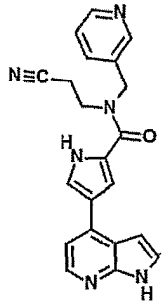
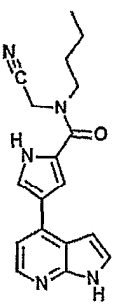
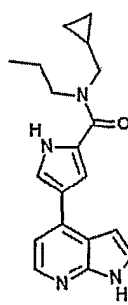
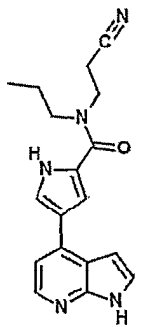
231	232	233
		
234	235	236
		
237	238	239
		
240	241	242
		

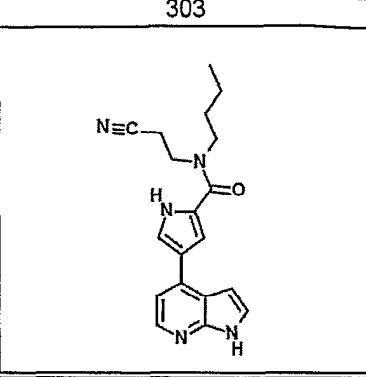
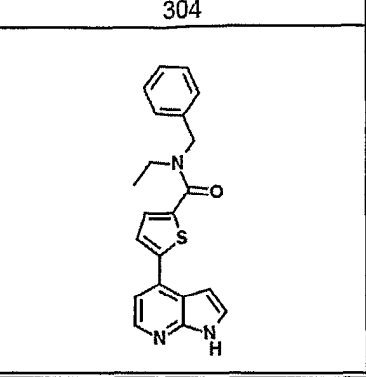
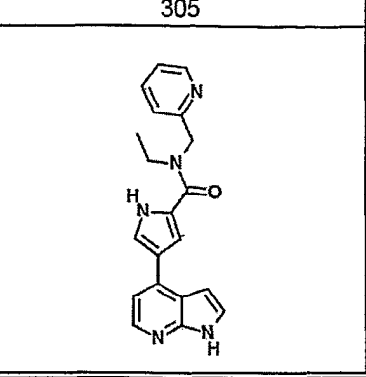
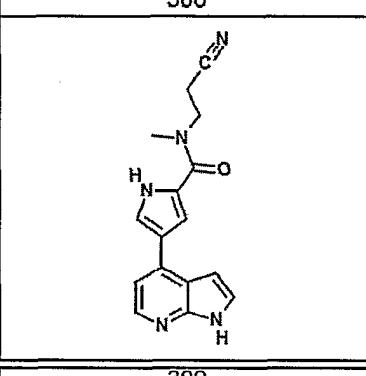
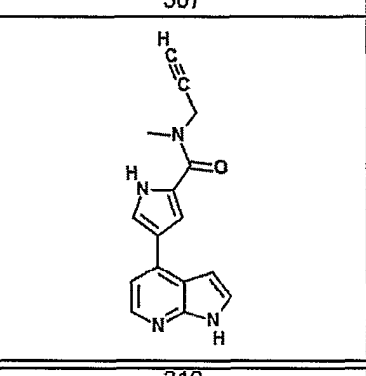
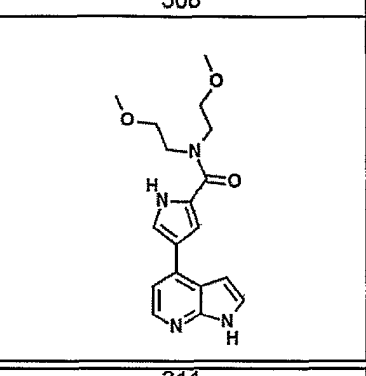
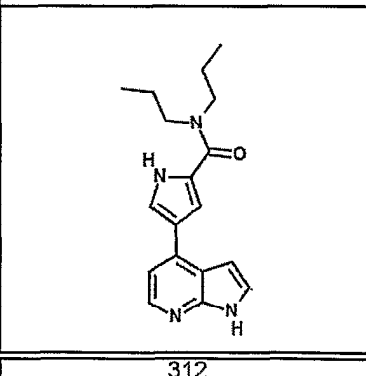
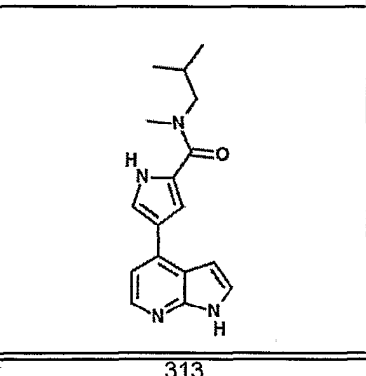
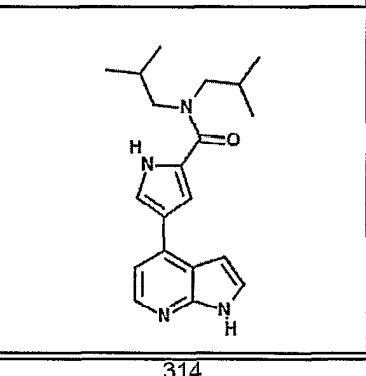
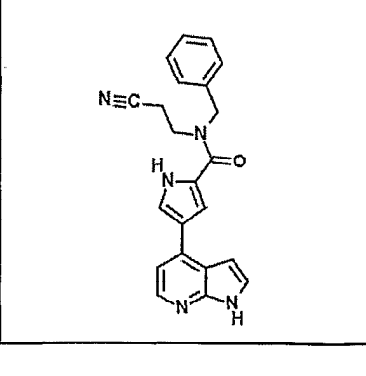
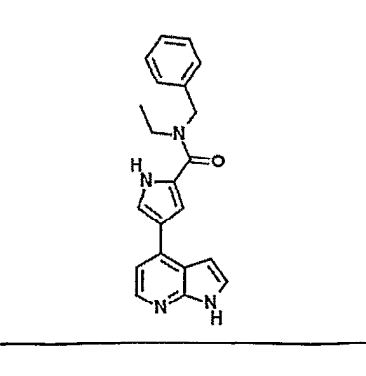
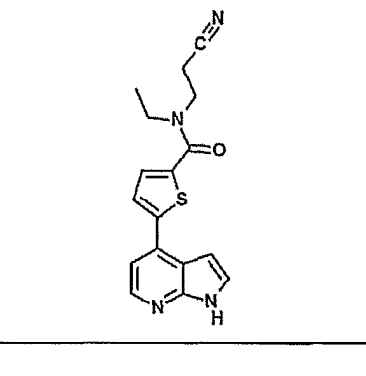
243	244	245
		
246	247	248
		
249	250	251
		
252	253	254
		

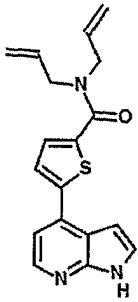
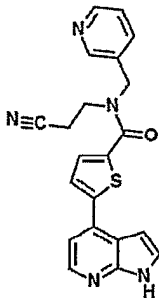
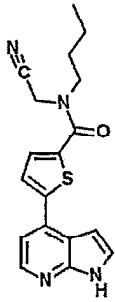
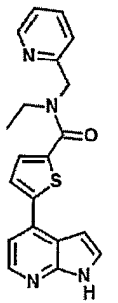
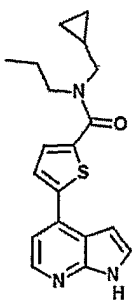
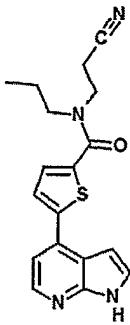
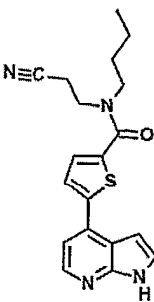
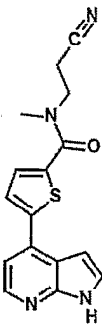
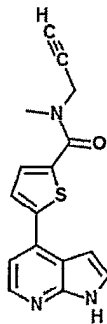
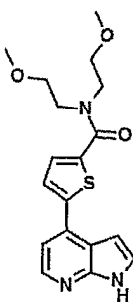
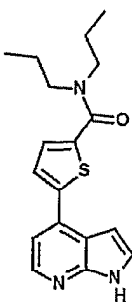
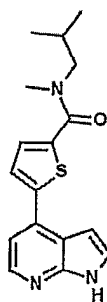
255	256	257
		
258	259	260
		
261	262	263
		
264	265	266
		

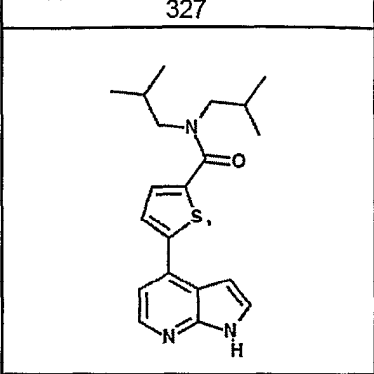
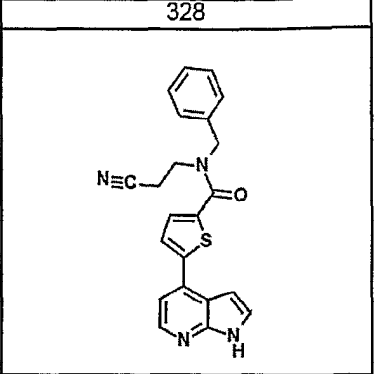
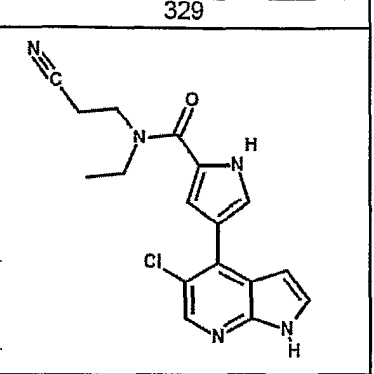
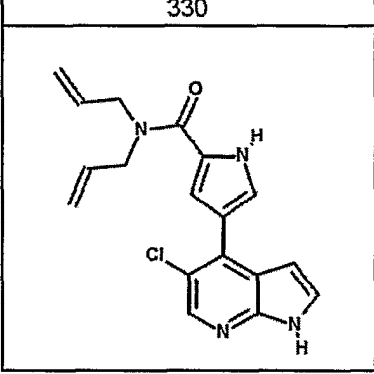
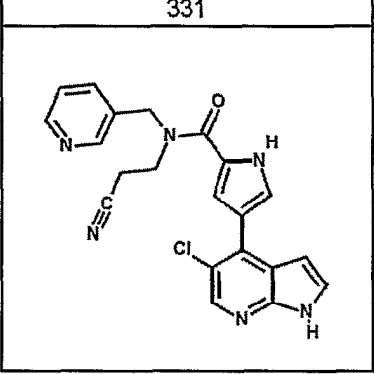
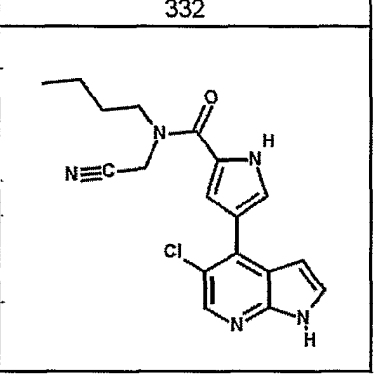
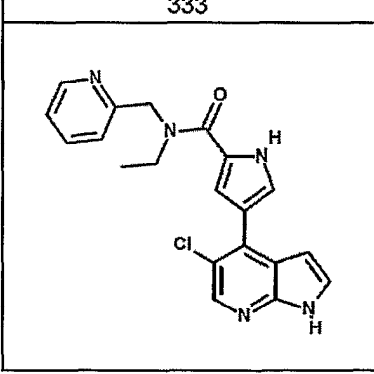
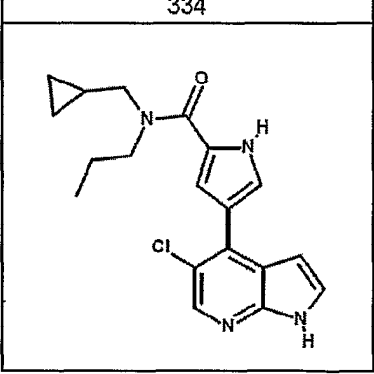
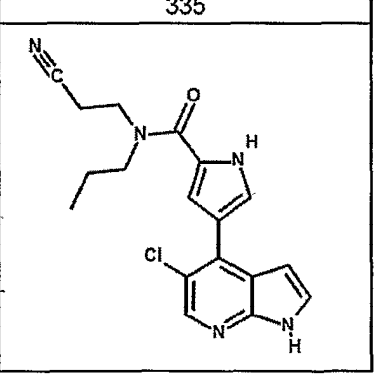
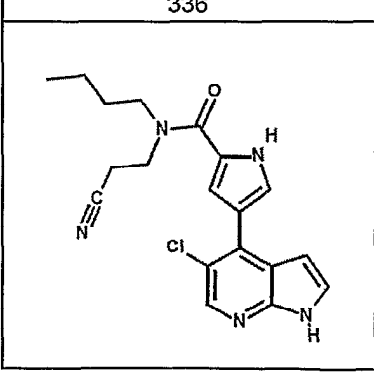
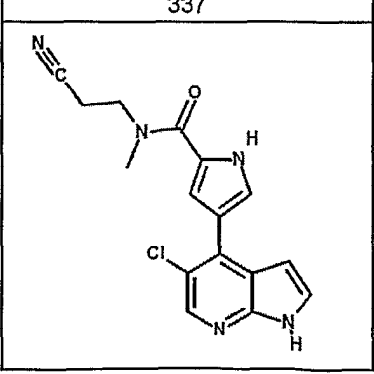
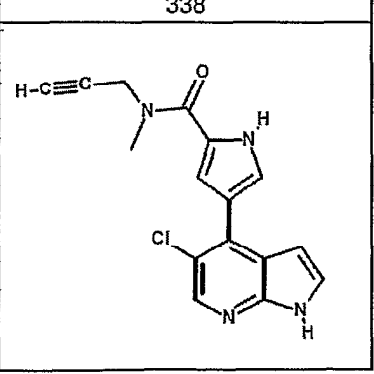
267	268	269
		
270	271	272
		
273	274	275
		
276	277	278
		

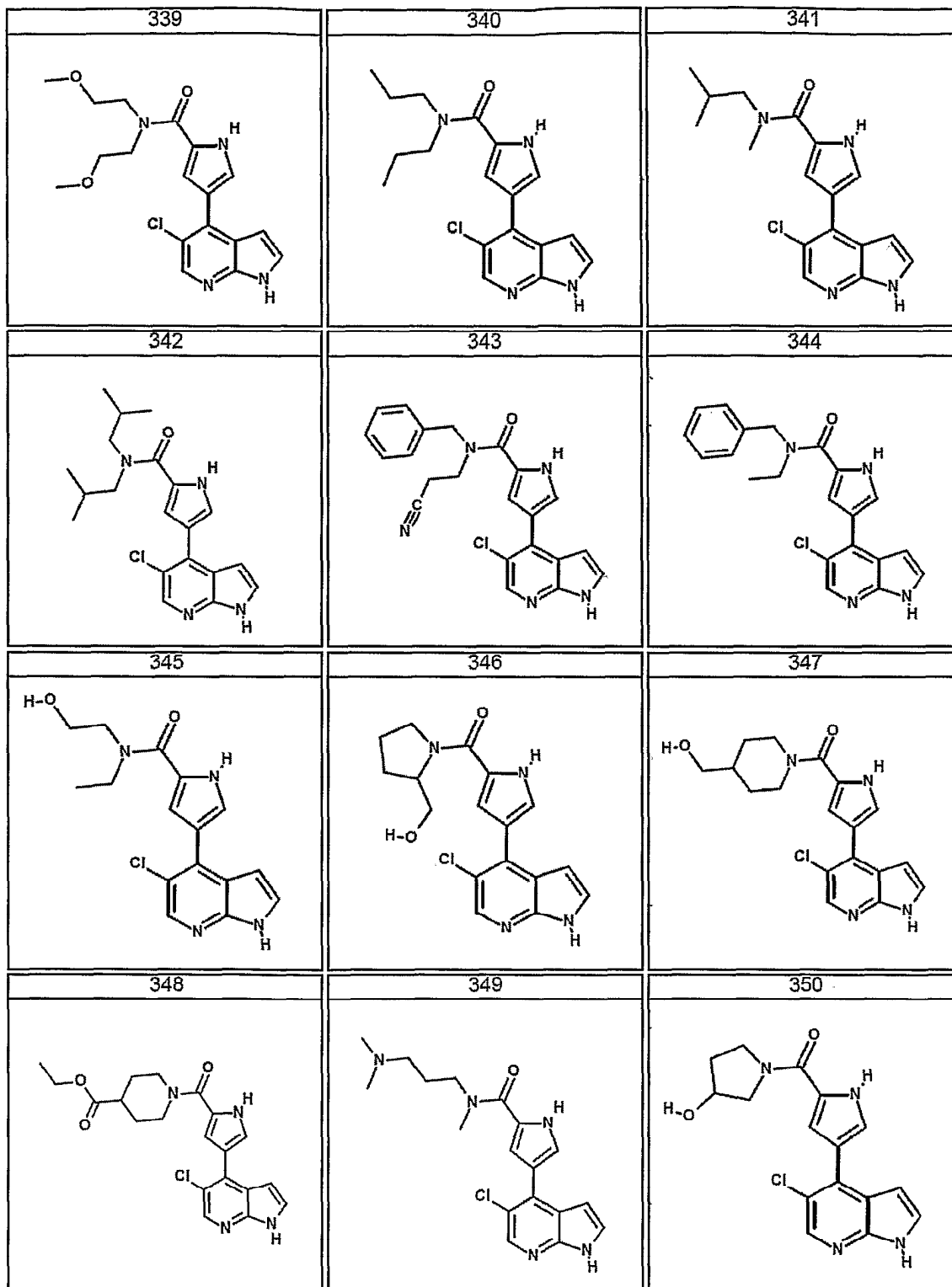
279	280	281
		
282	283	284
		
285	286	287
		
288	289	290
		

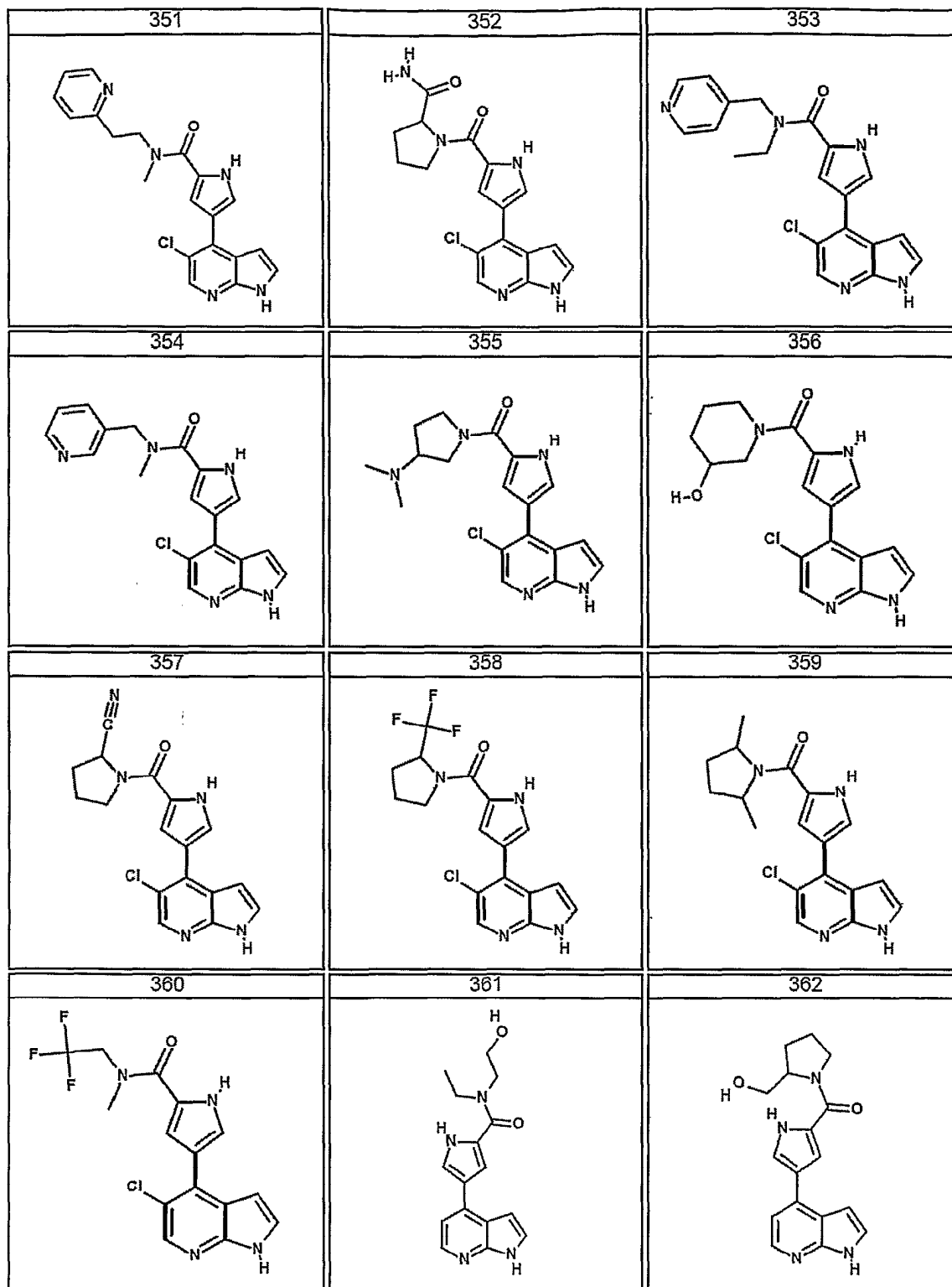
291	292	293
		
294	295	296
		
297	298	299
		
300	301	302
		

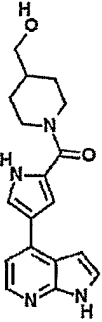
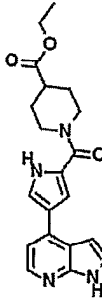
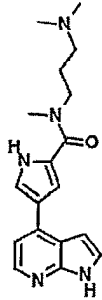
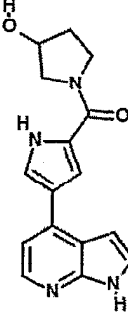
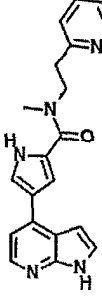
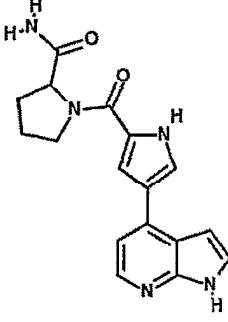
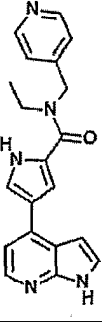
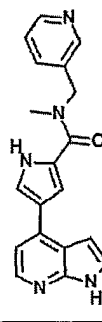
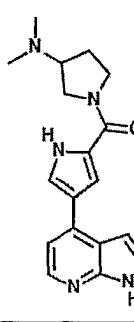
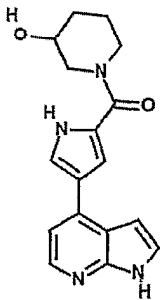
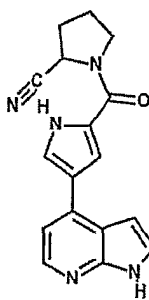
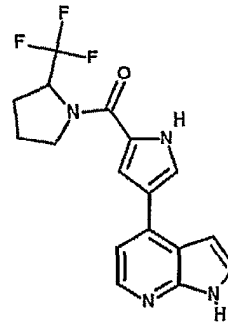
303	304	305
		
306	307	308
		
309	310	311
		
312	313	314
		

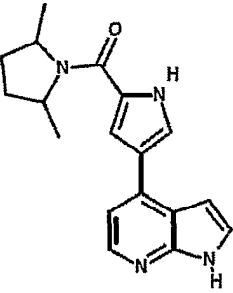
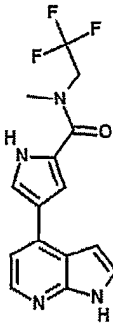
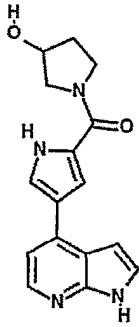
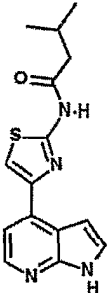
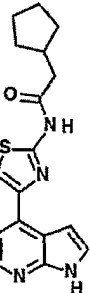
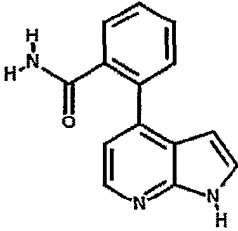
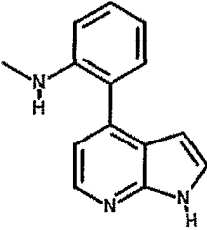
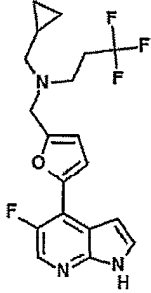
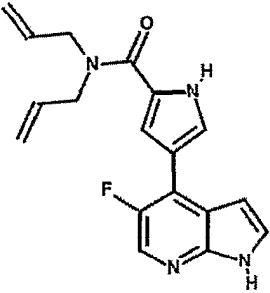
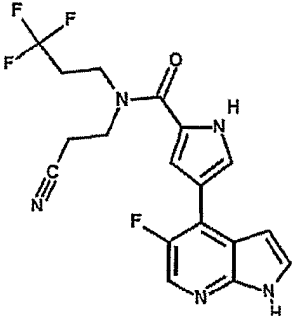
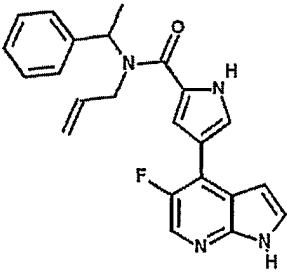
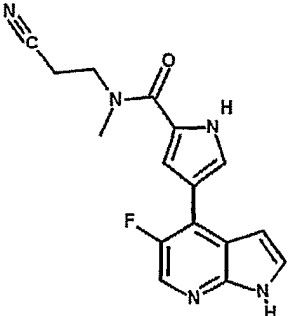
315	316	317
		
318	319	320
		
321	322	323
		
324	325	326
		

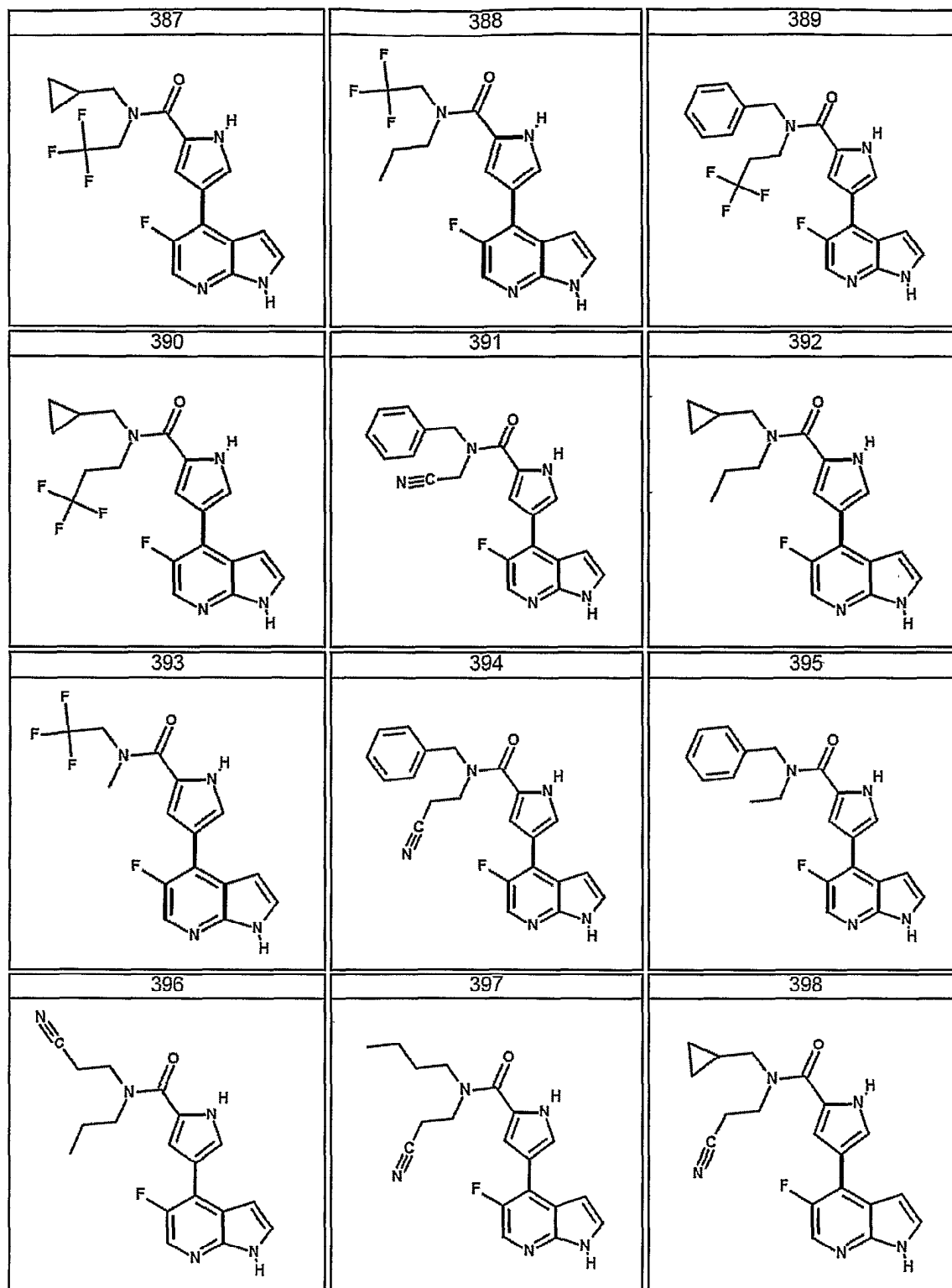
327	328	329
		
330	331	332
		
333	334	335
		
336	337	338
		

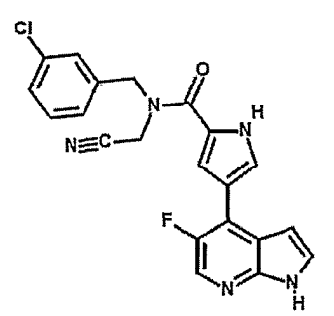
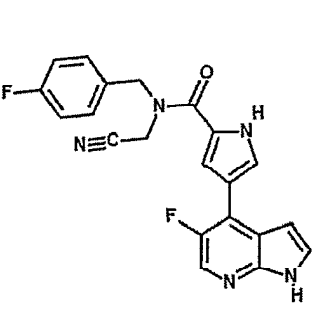
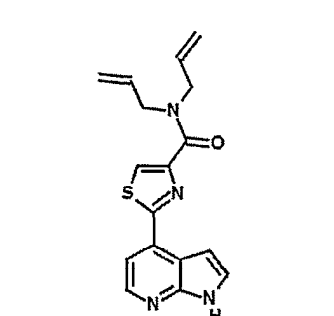
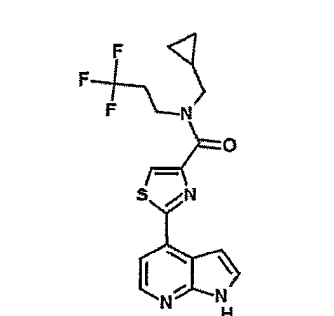
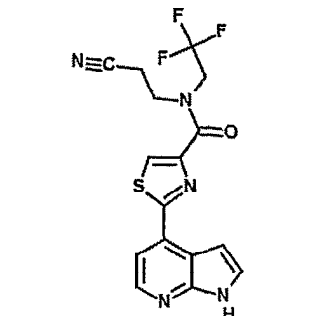
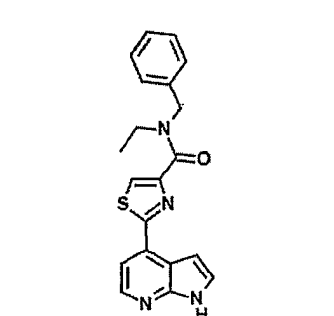
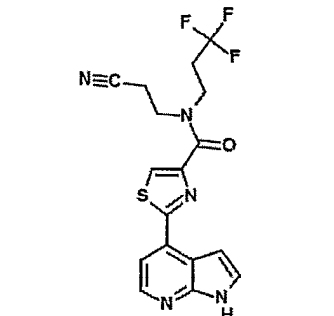
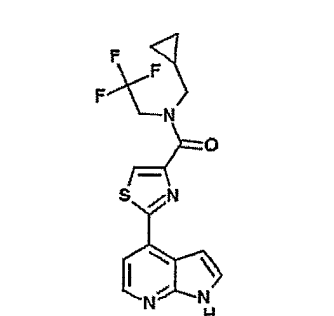
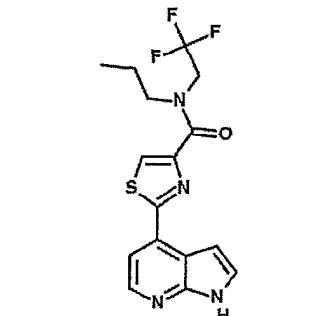
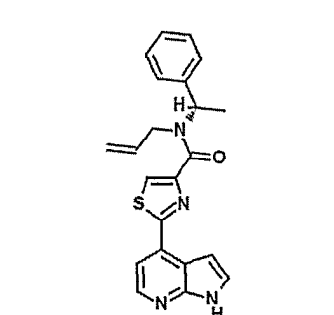
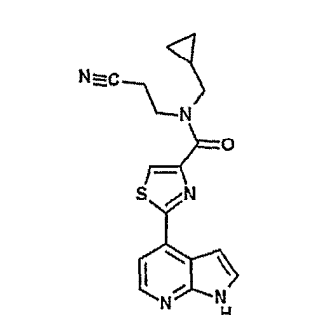
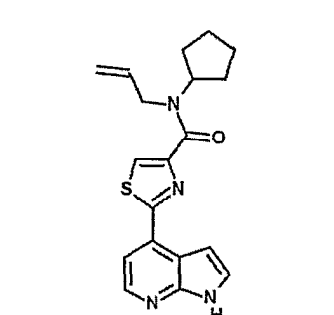


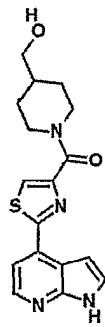
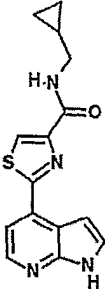
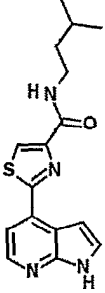
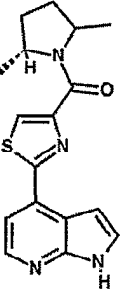
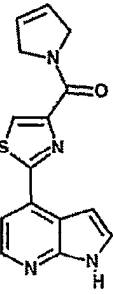
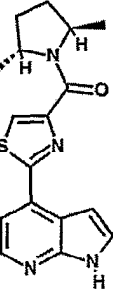
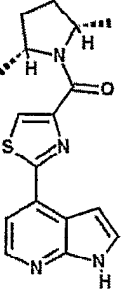
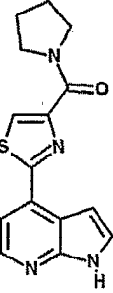
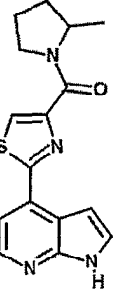
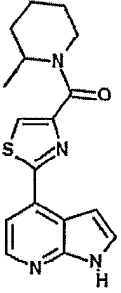
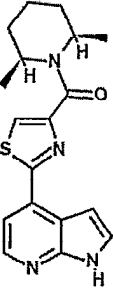
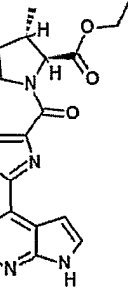


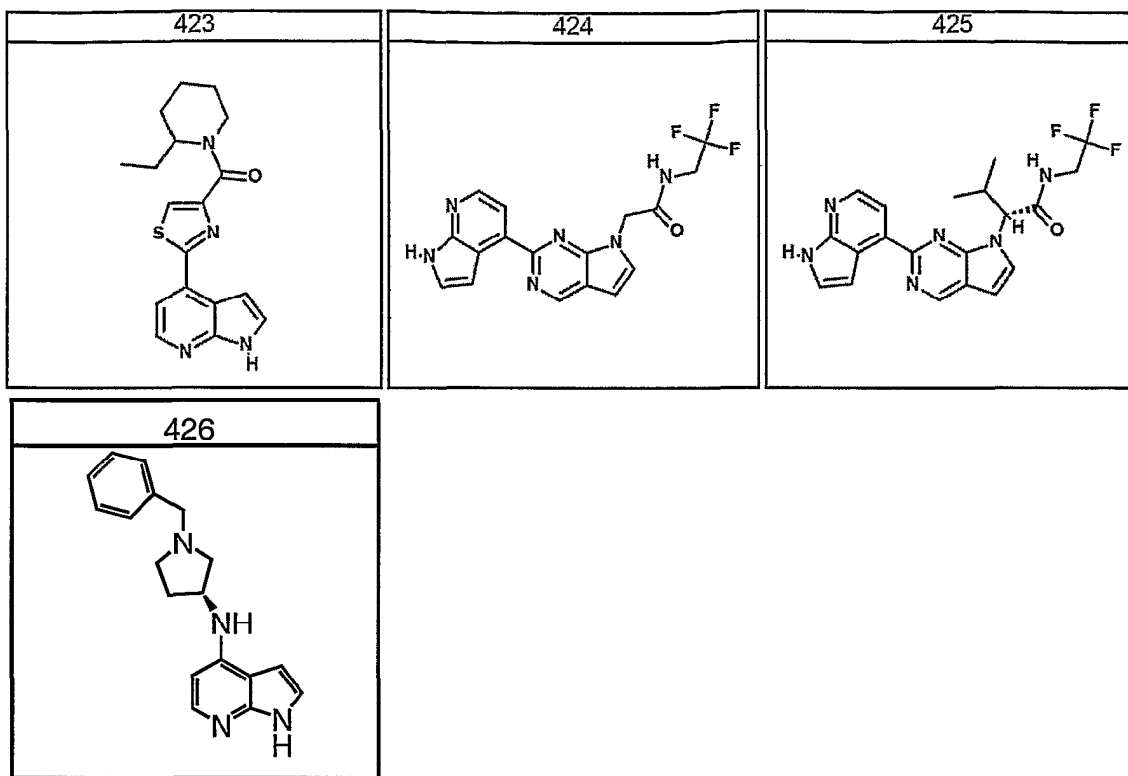
363 	364 	365 
366 	367 	368 
369 	370 	371 
372 	373 	374 

375	376	377
		
378	379	380
		
381	382	383
		
384	385	386
		



399 	400 	401 
402 	403 	404 
405 	406 	407 
408 	409 	410 

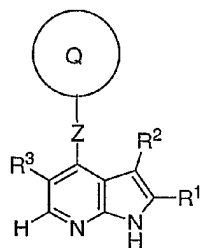
411	412	413
		
414	415	416
		
417	418	419
		
420	421	422
		



Применение, композиции и введение

Фармацевтически приемлемые композиции

В другом варианте осуществления в данном изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемую соль,
где

Q является 3-8-членным насыщенным, частично насыщенным или ненасыщенным моноциклическим кольцом, имеющим 0-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы; или 8-12-членным бициклическим кольцом, имеющим 0-6 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы; где Q необязательно замещен 1-10 заместителями J^Q;

Z является связью, O, NH, N(C₁₋₃алифатической группой), S, CH₂, C=CH₂, C=O, SO или SO₂;

R¹ является -(C₁₋₂алифатической группой)_p-R⁴, где каждый R¹ необязательно замещен 1-3 заместителями J;

R² является -(C₁₋₂алифатической группой)_d-R⁵, где каждый R¹ необязательно замещен 1-3 заместителями J;

R³ является галогеном, -CN, -NO₂ или -(U)_m-X, где

U является C₁₋₆алифатической группой, где вплоть до двух метиленовых единиц

необязательно и независимо заменены G^U и где U необязательно замещен 1-4 J^U ;

X является H, галогеном, CN, NO₂, S(O)R, SO₂R, C₁₋₄галогеналифатической группой или группой, выбранной из C₁₋₆алифатической группы,

С₃₋₁₀циклоалифатической группы, C₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, 5-10-членного гетероциклила; где указанная группа необязательно замещена 1-4 J^X ;

G^U является -NH-, -NR-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NR-, -C(=N-CN)-, -NHCO-, -NRCO-, -NHC(O)O-, -NRC(O)O-, -SO₂NH-, -SO₂NR-, -NHSO₂-, -NRSO₂-, -NHC(O)NH-, -NRC(O)NH-, -NHC(O)NR-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NH-, -OC(O)NR-, -NHSO₂NH-, -NRSO₂NH-, -NHSO₂NR-, -NRSO₂NR-, -SO- или -SO₂-;

R^4 является H, галогеном, CN, NH₂, NO₂, CF₃, C₁₋₃алифатической группой, циклопропиллом, NCH₃, OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)CH₃, -NC(=O)CH₃ или OH;

R^5 является H, галогеном, CN, NH₂, NO₂, CF₃, C₁₋₃алифатической группой, циклопропиллом, NCH₃, OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)CH₃, -NC(=O)CH₃ или OH;

J^Q является галогеном, OCF₃, -(V_n)-R'', -(V_n)-CN, -(V_n)-NO₂ или -(V_n)-(C₁₋₄галогеналифатической группой), где J^Q не является H;

V является C₁₋₁₀алифатической группой, где вплоть до трех метиленовых групп заменены G^V , где G^V выбирают из -NH-, -NR-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NR-, -C(=N-CN)-, -NHCO-, -NRCO-, -NHC(O)O-, -NRC(O)O-, -SO₂NH-, -SO₂NR-, -NHSO₂-, -NRSO₂-, -NHC(O)NH-, -NRC(O)NH-, -NHC(O)NR-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NH-, -OC(O)NR-, -NHSO₂NH-, -NRSO₂NH-, -NHSO₂NR-, -NRSO₂NR-, -SO- или -SO₂-; где V необязательно замещен 1-6 заместителями J^V ;

R'' является H или необязательно замещенной группой, выбранной из C₁₋₆алифатической группы, C₃₋₁₀циклоалифатической группы, C₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила или 5-10-членного гетероциклила; или две R'' группы на одном и том же заместителе или различных заместителях вместе с атомом(ами), к которым присоединена каждая группа R'', образуют необязательно замещенный 3-8-членный гетероциклил; где каждая необязательно замещенная R'' группа независимо и необязательно замещена 1-6 заместителями J^R ;

R является необязательно замещенной группой, выбранной из C₁₋₆алифатической группы, C₃₋₁₀циклоалифатической группы, C₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила или 5-10-членного гетероциклила; или две R группы на одном и том же заместителе или различных заместителях вместе с атомом(ами), к которым присоединена каждая группа R, образуют необязательно замещенный 3-8-членный гетероциклил; где каждая необязательно замещенная R группа независимо и необязательно замещена 1-4 заместителями J^R ;

J^V , J^U , J^X и J^R каждый независимо выбирают из галогена, L, -(L_n)-R', -(L_n)-N(R')₂, -(L_n)-SR', -(L_n)-OR', -(L_n)-(C₃₋₁₀циклоалифатической группы), -(L_n)-(C₆₋₁₀арила), -(L_n)-(5-10-членного гетероарила), -(L_n)-(5-10-членного гетероциклила), оксо, C₁₋₄галогеналкокси, C₁₋₄галогеналкила, -(L_n)-NO₂, -(L_n)-CN, -(L_n)-OH, -(L_n)-CF₃, -CO₂R', -CO₂H, -COR', -CONH-, -OC(O)R' или -NC(O)R'; или две J^V , J^U , J^X или J^R группы на одном и том же заместителе или различных заместителях вместе с атомом(ами), к которым присоединена каждая группа J^V , J^U , J^X и J^R , образуют 5-7-членное насыщенное, ненасыщенное или частично насыщенное кольцо;

R' является H или C₁₋₆алифатической группой; или две R' группы, вместе с атомом, к которому они присоединены, необязательно образуют 3-6-членную

циклоалифатическую группу или гетероцикл, где указанная алифатическая группа, циклоалифатическая группа или гетероцикл необязательно замещены R^* , $-OR^*$, $-SR^*$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^*$, $-COR^*$, $OCOR^*$, $NHCOR^*$, где R^* является H или C_{1-6} алифатической группой;

L является C_{1-6} алифатической группой, где вплоть до трех метиленовых единиц заменены $-NH-$, $-NR^6-$, $-O-$, $-S-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NR^6-$, $-C(=N-CN)-$, $-NHCO-$, $-NR^6CO-$, $-NHC(O)O-$, $-NR^6C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2NR^6-$, $-NHSO_2-$, $-NR^6SO_2-$, $-NHC(O)NH-$, $-NR^6C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^6-$, $-NR^6C(O)NR^6-$, $-OC(O)NH-$, $-OC(O)NR^6-$, $-NHSO_2NH-$, $-NR^6SO_2NH-$, $-NHSO_2NR^6-$, $-NR^6SO_2NR^6-$, $-SO-$ или $-SO_2-$;

R^6 выбирают из C_{1-6} алифатической группы, C_{3-10} циклоалифатической группы, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила или 5-10-членного гетероцикла; или две R^6 группы на одном и том же заместителе или различных заместителях вместе с атомом(ами), к которым присоединена каждая группа R^6 , образуют необязательно замещенный 3-8-членный гетероцикл;

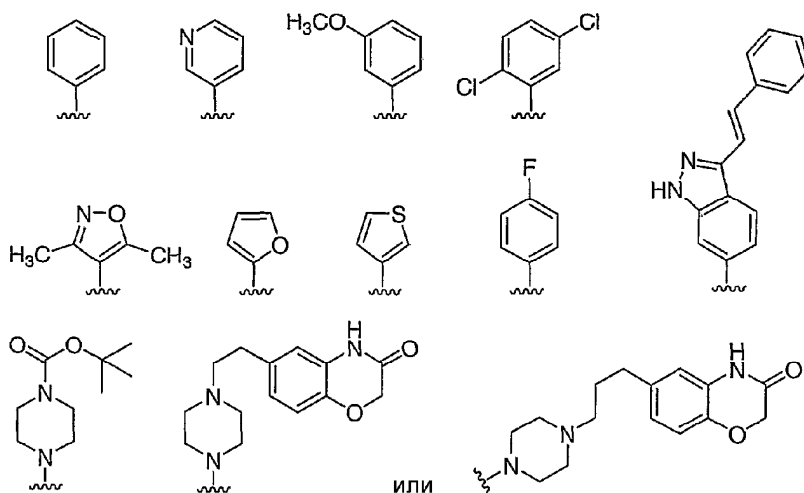
J является галогеном, OCH_3 , OH, NO_2 , NH_2 , SCH_3 , NCH_3 , CN, незамещенной C_{1-2} алифатической группы; две группы J вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо или $C=O$;

m, n, d и p каждый независимо равен 0 или 1;

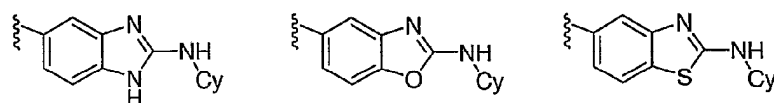
где если R^1 и R^2 каждый является H, R^3 является $C(=O)NH_2$ и Z является NH, тогда Q не является 2-этилфенилом;

и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

В другом варианте осуществления соединения не включает соединения, в котором если R^1 , R^2 и R^3 являются H и Z является связью, тогда Q не является

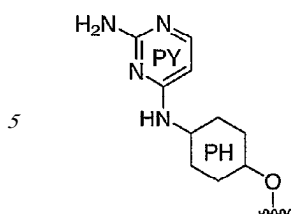


В другом варианте осуществления композиция не содержит соединения, в котором если R^1 , R^2 и R^3 являются H и Z является O, тогда Q не является 3,4-диаминофенилом, 4-бензилоксифенилом, 3-амино-4-гидроксифенилом, 4-гидроксифенилом, 2-фтор-4-аминофенилом, 3-фтор-4-аминофенилом, 2,6-дифтор-4-аминофенилом, 4-нитрофенилом, 4-аминофенилом; необязательно замещенной группой, выбранной из



где Cy является необязательно замещенной группой, выбранной из фенила или

пиперидина; или соединением формулы X



Формула X

10 где PY является необязательно замещенной аминопиримидиновой группой и PH является фенилом, моно- или дизамещенным фтором.

В другом варианте осуществления композиция не содержит соединение, в котором если R^1 и R^3 являются H, R^2 является метилом и Z является O, тогда Q не является 2-фтор-4-аминофенилом.

15 В другом варианте осуществления композиция не содержит соединение, в котором если R^1 , R^2 и R^3 являются H и Z является NCH_3 , тогда Q не является незамещенным фенилом.

В другом варианте осуществления композиция дополнительно содержит
20 терапевтический агент, выбранный из химиотерапевтического или антипролиферативного агента, противовоспалительного агента, иммуномодулятора или иммунодепрессанта, нейротрофического фактора, агента для лечения сердечно-сосудистого заболевания, агента для лечения деструктивных расстройств костей,
25 агента для лечения заболеваний печени, противовирусного агента, агента для лечения заболеваний крови, агента для лечения диабета, агента для лечения нарушений иммунодефицита.

Согласно другому варианту осуществления в данном изобретении представлена композиция, содержащая соединение настоящего изобретения или его
30 фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель. Количество соединения в композициях настоящего изобретения является таким, чтобы быть эффективным для заметного ингибирования протеинкиназы, особенно семейства JAK или семейства ROCK, в биологическом образце или у пациента. Предпочтительно, композиция настоящего изобретения составлена для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции.
35 Более предпочтительно, композиция настоящего изобретения составлена для орального введения пациенту.

Термин «пациент» в данном описании означает животного, предпочтительно
40 млекопитающего и наиболее предпочтительно человека.

Соответственно, в другом аспекте данного изобретения представлены фармацевтически приемлемые композиции, где указанные композиции содержат любое из описанных в данном описании соединений и необязательно содержат
45 фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель. В определенных вариантах осуществления такие композиции необязательно дополнительно содержат один или более дополнительных терапевтических агентов.

Также должно быть понятно, что определенные соединения настоящего изобретения могут существовать в свободной форме для лечения или, где это
50 применимо, в виде фармацевтически приемлемых производных настоящего изобретения. Фармацевтически приемлемое производное включает, но не ограничено ими, фармацевтически приемлемые пролекарства, соли, сложные эфиры, соли таких сложных эфиров или любой другой продукт присоединения или

производное, которые при введении пациенту, нуждающемуся в этом, способны обеспечить, прямо или косвенно, описанное в данном описании соединение или его метаболит, или остаток.

В данном описании термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к таким солям, которые, в свете тщательного медицинского исследования, подходят для применения в контакте с тканями человека и низших животных, не вызывая токсичности, повреждения, аллергической реакции и подобного, и которые соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. «Фармацевтически приемлемая соль» включает любую нетоксичную соль или соль сложного эфира соединения настоящего изобретения, которая при введении пациенту способна давать, прямо или косвенно, соединение настоящего изобретения или его метаболит, или остаток с ингибирующей активностью. В данном описании фраза «его метаболит или остаток с ингибирующей активностью» означает, что его метаболит или остаток также является ингибитором киназы семейства JAK или семейства ROCK.

Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, S.M. Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, включенном в данное описание посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений настоящего изобретения включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примеры фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей включают соли аминокислот, полученные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других методов, применяемых в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканат, валерат и подобные. Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4} \text{алкила})_4$. Данное изобретение также предусматривает кватернизацию любых основных азотсодержащих групп, описанных в данном описании соединений. Такой кватернизацией могут быть получены растворимые или диспергируемые в воде или масле продукты. Характерные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и подобных. Дополнительно, фармацевтически приемлемые соли включают, там где это применимо, нетоксичные аммониевые, четвертичные аммониевые и аминовые катионы, полученные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

Как описано выше, фармацевтически приемлемые композиции настоящего

изобретения дополнительно содержат фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель, который в данном описании включает любые и все растворители, разбавители или другие жидкие эксципиенты, добавки для улучшения дисперсии или суспензии, поверхностно-активные агенты, изотонические агенты, загущающие или эмульгирующие агенты, консерванты, твердые связующие агенты, лубриканты и подобные, подходящие для конкретной желаемой дозированной формы. В Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) описаны различные носители, применяемые для составления фармацевтически приемлемых композиций, и известные методики их получения. За исключением случаев, когда любой обычный носитель несовместим с соединениями настоящего изобретения, то есть дает какой-либо нежелательный биологический эффект или другим образом нежелательно взаимодействует с любыми другими компонентами фармацевтически приемлемой композиции, причем их применение включено в объем данного изобретения.

Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают, но не ограничиваются ими, ионообменные вещества, окись алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферирующие вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота или сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминасульфат, динатрийгидрофосфат, калийгидрофосфат, хлорид натрия, соли цинка, коллоидную двуокись кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блоксополимеры полиэтилена-полиоксипропилена, ланолин, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошковый трагакант; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и воск для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло; конопляное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферирующие агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и растворы фосфатного буфера, а также другие нетоксичные совместимые лубриканты, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, средства, способствующие высвобождению, покрывающие вещества, подсластители, вкусовые добавки и отдушки, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композиции на усмотрение составителя рецептуры.

Термин «заметно ингибирует» в данном описании означает заметное изменение активности киназы, в частности, активности семейства JAK или семейства ROCK, между образцом, содержащим соединение настоящего изобретения и JAK или ROCK киназу и эквивалентным образцом, содержащим JAK или ROCK киназу соответственно в отсутствие указанного соединения.

Композиции настоящего изобретения могут вводиться орально, парентерально, ингаляцией, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Термин «парентерально» в данном описании включает подкожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные,

надчревные, подбололочные, внутриглазные, внутripеченочные, внутрирубцовые и внутричерепные инъекции или вливания. Предпочтительно, композиции вводят орально, внутрибрюшинно или внутpивенно. Стерильные формы для инъекций композиций настоящего изобретения могут быть водными или масляными суспензиями. Такие суспензии могут быть составлены по методикам, известным в данной области, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильные препараты для инъекций также могут представлять собой растворы или суспензии для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут использоваться, присутствуют вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно применяются в качестве растворителя или суспендирующей среды.

Для этой цели может использоваться любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее триглицеридные производные, используют для получения композиций для инъекций, такие как природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных формах. Такие масляные растворы или суспензии также могут содержать разбавители или диспергаторы на основе спиртов с длинной цепью, такие как карбоксиметилцеллюлоза или подобные диспергирующие агенты, которые широко применяют при приготовлении фармацевтически приемлемых дозированных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие широко известные поверхностно-активные вещества, такие как Tweens, Spans и другие эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые обычно применяют при изготовлении фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других дозированных форм, также могут использоваться для целей композиции.

Фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения могут вводиться орально в орально приемлемой дозированной форме, включая, но, не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. Для таблеток для орального применения, используемые обычно носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют лубриканты, такие как стеарат магния. Для орального введения в форме капсул используемые разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Если для орального применения требуются водные суспензии, активный ингредиент объединяют с эмульгирующим и суспендирующим агентами. При желании могут быть добавлены определенные подсластители, вкусовые добавки или красители.

Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения могут вводиться в виде суппозиторий для ректального введения. Они могут быть получены смешиванием агента с подходящим не раздражающим эксципиентом, который является твердым при комнатной температуре, но становится жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие материалы включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения также могут вводиться местно, особенно если цель лечения включает области или органы, легко доступные для местного введения, включая заболевания глаз, кожи или нижней части желудочно-кишечного тракта. Подходящие местные композиции легко

получают для каждой из указанных областей или органов.

Местное введение для нижней части желудочно-кишечного тракта может быть осуществлено в виде ректального суппозитория (см. выше) или с помощью подходящей композиции для клизмы. Также могут применяться местные чрезокожные пластыри.

Для местного введения фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений настоящего изобретения включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, вазелиновое масло, медицинский вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, соединение полиоксипропилена, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в подходящий лосьон или крем, содержащий активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, моностеарат сорбита, полисорбат 60, парафин на основе сложных эфиров цетила, цетилариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Для офтальмологического применения фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены, например, в виде микроизмельченных суспензий в изотоническом, pH отрегулированном стерильном физиологическом растворе или другом водном растворе, или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом, pH отрегулированном стерильном физиологическом растворе или другом водном растворе, с консервантами или без, таких как бензалконийхлорид. Альтернативно, для офтальмологического применения, фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в мази, такие как вазелин. Фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения также могут вводиться с помощью назального аэрозоля или ингаляций. Такие композиции получают по методикам, хорошо известным в области фармацевтических композиций, и могут быть приготовлены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензинового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для улучшения биодоступности, фторуглеводородов и/или других подходящих солюбилизующих или диспергирующих агентов.

Наиболее предпочтительно, фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения изготавливают для орального введения.

Жидкие дозированные формы для орального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирной кислоты сорбита, и их смеси. Кроме инертных разбавителей оральные композиции также могут включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые

добавки и ароматизирующие добавки.

Препараты для инъекций, например стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, могут быть составлены в соответствии с известным в данной области с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильные препараты для инъекций также могут включать стерильный раствор, суспензию или эмульсию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут использоваться, присутствуют вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может использоваться любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в композициях для инъекций используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Композиции для инъекций могут быть стерилизованы, например, фильтрацией через улавливающий бактерии фильтр или добавлением стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций перед применением.

Для пролонгирования действия соединения настоящего изобретения часто желательно замедлять абсорбцию соединения из подкожной или внутримышечной инъекции. Эта цель может быть достигнута при использовании жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Скорость абсорбции соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. Альтернативно, замедленная абсорбция парентерально вводимого соединения достигается растворением или суспендированием соединения в масляном носителе. Формы «депо» для инъекций получают образованием микроинкапсулированных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения к полимеру и природы конкретного используемого полимера, скорость выделения соединения может контролироваться. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Композиции для инъекций «депо» также получают включением соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Композициями для ректального или вагинального введения предпочтительно являются суппозитории, которые могут быть получены смешиванием соединений настоящего изобретения с подходящими не раздражающими эксципиентами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела, и поэтому плавятся в прямой кишке или влагалище и выделяют активное соединение.

Твердые дозированные формы для орального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или а) наполнители или эксципиенты, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, манит и кремниевая кислота, б) связующие

агенты, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, с) увлажнители, такие как глицерин, d) дезинтегрирующие агенты, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные
 5 силикаты и карбонат натрия, e) замедлители растворения, такие как парафин, f) усилители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония, g) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат, h) абсорбенты, такие как каолин и бентонит и i) лубриканты, такие как тальк, стеарат
 10 кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированные формы также могут содержать буферизирующие агенты.

Твердые композиции подобного типа также могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких
 15 эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и подобных. Твердые дозированные формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть получены с использованием покрытий и оболочек, таких как энтеросоллюбильные покрытия и
 20 другие покрытия, хорошо известные в области составления фармацевтических композиций. Они могут необязательно содержать опалесцирующие агенты, а также могут быть композицией, которая высвобождает только активный ингредиент(ы), или, предпочтительно, в определенной части желудочно-кишечного тракта необязательно замедленным образом. Примеры применяемых заливочных
 25 композиций включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного типа также могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и
 30 подобных.

Активные соединения также могут быть в микроинкапсулированной форме с одним или более эксципиентами, как отмечено выше. Твердые дозированные формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть получены с использованием покрытий и оболочек, таких как энтеросоллюбильные покрытия и
 35 другие покрытия, хорошо известные в области составления фармацевтических композиций. В таких твердых дозированных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие дозированные формы также могут содержать, как это
 40 практикуется, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например лубриканты для таблеток и другие добавки для таблеток, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. При получении капсул, таблеток и пилюль дозированные формы также могут содержать буферизирующие агенты. Они необязательно могут содержать опалесцирующие агенты, а также могут
 45 быть композицией, которая высвобождает только активный ингредиент(ы), или, предпочтительно, в определенной части желудочно-кишечного тракта необязательно замедленным образом. Примеры используемых заливочных композиций включают полимерные вещества и воски.

Дозированные формы для местного или чрескожного введения соединения настоящего изобретения включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и

любыми необходимыми консервантами или буферами, при необходимости.

Офтальмологические композиции, ушные капли и глазные капли также включены в объем данного изобретения. Кроме того, данное изобретение охватывает применение

чрезкожных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие дозированные формы могут быть получены растворением или диспергированием соединения в подходящей среде. Усилители абсорбции также могут использоваться для повышения проникновения соединения через кожу.

Скорость может контролироваться либо с помощью мембраны, контролирующей скорость, либо диспергированием соединения в полимерной матрице или геле.

Соединения настоящего изобретения предпочтительно составляют в единичные дозированные формы для простоты введения и равномерности дозирования.

Выражение «единичная дозированная форма» в данном описании относится к физически дискретной единице агента, подходящей для подвергаемого лечению пациента. Должно быть понятно, однако, что общая суточная доза соединений и композиций настоящего изобретения определяется лечащим врачом после тщательного медицинского обследования. Конкретная эффективная дозировка для любого конкретного пациента или организма зависит от множества факторов, включая подвергаемое лечению расстройство и тяжесть расстройства; активность определенного применяемого соединения; конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания пациента; время введения, способ введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, применяемые в сочетании или совместно с определенным применяемым соединением, и подобные факторы, известные в области медицины.

Количество соединений настоящего изобретения, которые могут быть объединены с носителями с получением композиции в единичной дозированной форме, варьируется в зависимости от подвергаемого лечению пациента, конкретного способа введения. Предпочтительно, композиции должны быть составлены таким образом, чтобы было возможно вводить дозу ингибитора от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/сутки пациенту, получающему такие композиции.

В зависимости от конкретного состояния или заболевания, которое подвергают лечению или предупреждают, дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения или профилактики данного состояния, также могут присутствовать в композициях настоящего изобретения. В данном описании дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения или профилактики конкретного заболевания или состояния, обозначены как «подходящие для подвергаемого лечению заболевания или состояния».

Например, химиотерапевтические агенты или другие антипролиферативные агенты могут быть объединены с соединениями настоящего изобретения для лечения пролиферативных заболеваний и рака. Примеры известных химиотерапевтических агентов включают, но не ограничиваются ими, Gleevec™, адриамицин, дексаметазон, винкристин, циклофосфамид, фторурацил, топотекан, таксол, интерфероны и производные платины.

Другие примеры агентов, с которыми могут быть объединены ингибиторы настоящего изобретения, включают, без ограничений: лекарственные средства от болезни Альцгеймера, такие как Aricept® и Exelon®; лекарственные средства от болезни Паркинсона, такие как L-DOPA/карбидопа, энтакапон, ропинрол,

прамипексол, бромокриптин, перголид, тригексефендиил и амантадин; агенты для лечения рассеянного склероза (РС), такие как бета-интерферон (например, Avonex® и Rebif®), Сорахоне® и митоксантрон; лекарственные средства для лечения астмы, такие как албутерол и Singulair®; агенты для лечения шизофрении, такие как zipрекс, 5
риспердал, сероквел и галоперидол; противовоспалительные агенты, такие как кортикостероиды, блокаторы TNF, IL-1 RA, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодуляторы и иммунодепрессанты, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолят мофетил, интерфероны, кортикостероиды, 10
циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофические факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, ингибиторы MAO, интерфероны, противосудорожные средства, блокаторы ионного канала, рилузол и анти-паркинсонические агенты; агенты для лечения сердечно-сосудистого заболевания, такие как бета-блокаторы, ингибиторы ACE, диуретики, нитраты, блокаторы 15
кальциевого канала и статины; агенты для лечения заболеваний печени, такие как кортикостероиды, холестирамин, интерфероны и противовирусные агенты; агенты для лечения заболеваний крови, такие как кортикостероиды, противолейкемические агенты и факторы роста; и агенты для лечения нарушений иммунодефицита, такие 20
как гаммаглобулин.

Количество дополнительного терапевтического агента, присутствующего в композициях настоящего изобретения, не должно превышать того количества, которое обычно вводят в композиции, содержащей данный терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно, количество 25
дополнительного терапевтического агента в описываемых в данном описании композициях варьируется примерно от 50% до 100% от количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей данный терапевтический агент в качестве единственного активного агента.

Применение соединений и композиций

В другом варианте осуществления данное изобретение включает способ ингибирования активности ROCK киназы в биологическом образце, включающий контактирование указанного биологического образца с соединением или 30
композицией настоящего изобретения.

В другом варианте осуществления данное изобретение включает способ ингибирования активности ROCK киназы у пациента, включающий введение 35
указанному пациенту соединения или композиции настоящего изобретения.

В другом варианте осуществления изобретение включает способ лечения или 40
снижения тяжести опосредованного ROCK киназой состояния или заболевания у пациента. Термин «опосредованное ROCK киназой состояние или заболевание» в данном описании означает любое заболевание или другое болезненное состояние при котором, как известно, ROCK играет роль. Термин «опосредованное ROCK киназой состояние или заболевание» также означает заболевания или состояния, 45
которые облегчаются лечением ингибитором ROCK. Такие состояния включают, без ограничений, гипертензию, стенокардию, цереброваскулярное сокращение, астму, расстройство периферического кровообращения, преждевременные роды, рак, эректильную дисфункцию, атеросклероз, спазм (церебральный вазоспазм и коронарный вазоспазм), ретинопатию (например, глаукому), воспалительные 50
расстройства, аутоиммунные расстройства, СПИД, остеопороз, гипертрофию миокарда, повреждение, вызванное ишемией/реперфузией и эндотелиальную дисфункцию. В другом варианте осуществления данное изобретение относится к

способу лечения или снижения тяжести доброкачественной гиперплазии простаты или диабета.

В другом варианте осуществления данное изобретение включает способ лечения или снижения тяжести заболевания, состояния или расстройства, выбранного из пролиферативного расстройства, сердечного расстройства, нейродегенеративного расстройства, психотического расстройства, аутоиммунного расстройства, состояния, связанного с трансплантатом органа, воспалительного расстройства, иммунологически опосредуемого расстройства, вирусного заболевания или нарушения костей, включающий стадию введения указанному пациенту соединения или композиции настоящего изобретения.

В другом варианте осуществления способ включает дополнительную стадию введения указанному пациенту дополнительного терапевтического агента, выбранного из химиотерапевтического или антипролиферативного агента, противовоспалительного агента, иммуномодулятора или иммунодепрессанта, нейротрофического фактора, антипсихотического агента, агента для лечения сердечно-сосудистого заболевания, агента для лечения деструктивного нарушения костей, агента для лечения заболевания печени, противовирусного агента, агента для лечения заболеваний крови, агента для лечения диабета или агента для лечения иммунодефицитных расстройств, где указанный дополнительный терапевтический агент подходит для подвергаемого лечению заболевания, и указанный дополнительный терапевтический агент вводят вместе с указанной композицией в виде одной дозированной формы или отдельно от указанной композиции в виде части составной дозированной формы.

В другом варианте осуществления указанным заболеванием, состоянием или расстройством является аллергия, астма, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), диабет, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, связанное со СПИД слабоумие, боковой амиотрофический склероз (БАС), рассеянный склероз (РС), шизофрения, гипертрофия кардиомиоцита, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, реперфузия/ишемия, удар, облысение, рак, гепатомегалия, гипертензия, сердечно-сосудистое заболевание, кардиомегалия, кистозный фиброз, вирусное заболевание, аутоиммунные заболевания, рестеноз, псориаз, воспаление, стенокардия, цереброваскулярная контракция, расстройство периферического кровообращения, преждевременные роды, атеросклероз, вазоспазм, церебральный вазоспазм, коронарный вазоспазм, ретинопатия, глаукома, эректильная дисфункция (ЭД), СПИД, остеопороз, болезнь Крона, колит, разрастание неврита или болезнь Рейно.

В другом варианте осуществления указанным заболеванием, состоянием или расстройством является гипертензия, церебральный вазоспазм, коронарный вазоспазм, бронхиальная астма, преждевременные роды, эректильная дисфункция, глаукома, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, гипертрофия миокарда, малиignoма, повреждение, вызванное ишемией/реперфузией, эндотелиальная дисфункция, болезнь Крона, колит, разрастание неврита, болезнь Рейно, стенокардия, болезнь Альцгеймера, доброкачественная гиперплазия простаты, сердечная гипертрофия, околососудистый фиброз или атеросклероз. В другом варианте осуществления указанным заболеванием, состоянием или расстройством является атеросклероз, гипертензия, эректильная дисфункция (ЭД), реперфузия/ишемия, удар, церебральный вазоспазм, коронарный вазоспазм, сердечная гипертрофия или глаукома.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к способу лечения гипертензии. В другом варианте осуществления данное изобретение относится к способу лечения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). В другом варианте осуществления данное изобретение относится к способу
5 лечения глаукомы. В другом варианте осуществления данное изобретение относится к способу лечения сердечной гипертрофии и/или околососудистого фиброза.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение относится к способу лечения или снижения тяжести рака. В других вариантах осуществления данное
10 изобретение относится к способу лечения или снижения тяжести рака, выбранного из рака мозга (глиомы), груди, толстой кишки, головы и шеи, почек, легких, печени, меланомы, яичников, поджелудочной железы, простаты, саркомы или щитовидной железы. В других вариантах осуществления данное изобретение относится к способу лечения или снижения тяжести рака поджелудочной железы, простаты или яичников.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к способу ингибирования активности JAK киназы в биологическом образце, включающий
15 контактирование указанного биологического образца с соединением или композицией настоящего изобретения.

В другом варианте осуществления данное изобретение включает способ ингибирования активности JAK киназы у пациента, включающий введение
20 указанному пациенту соединения или композиции настоящего изобретения.

В другом варианте осуществления изобретение включает способ лечения или снижения тяжести опосредованного JAK киназой состояния или заболевания у
25 пациента. Термин «опосредованное JAK киназой состояние или заболевание» в данном описании означает любое заболевание или другое болезненное состояние, в котором, как известно, семейство JAK киназ, в частности JAK2 или JAK3, играет роль. Такие состояния включают, без ограничений, иммунные реакции, такие как
30 аллергические или реакции гиперчувствительности I типа, астму, аутоиммунные заболевания, такие как отторжение трансплантата, заболевание «трансплантат против хозяина», ревматоидный артрит, боковой амиотрофический склероз и рассеянный склероз, нейродегенеративные заболевания, такие как наследственный
35 боковой амиотрофический склероз (НБАС), а также солидные и гематологические злокачественные образования, такие как лейкомии и лимфомы.

В другом варианте осуществления данное изобретение включает способ лечения или снижения тяжести заболевания, состояния или расстройства, выбранного из
40 пролиферативного расстройства, сердечного расстройства, нейродегенеративного расстройства, аутоиммунного расстройства, состояния, связанного с трансплантатом органа, воспалительного расстройства, иммунного расстройства или иммунологически опосредуемого расстройства, включающий введение
указанному пациенту соединения или композиции настоящего изобретения.

В другом варианте осуществления способ включает дополнительную стадию
45 введения указанному пациенту дополнительного терапевтического агента, выбранного из химиотерапевтического или антипролиферативного агента, противовоспалительного агента, иммуномодулятора или иммунодепрессанта, нейротрофического фактора, агента для лечения сердечно-сосудистого заболевания
50 или агента для лечения иммунодефицитных расстройств, где указанный дополнительный терапевтический агент подходит для заболевания, которое подвергают лечению, и указанный дополнительный терапевтический агент вводят вместе с указанной композицией в виде единичной дозированной формы или отдельно

от указанной композиции в виде части множественной дозированной формы.

В одном варианте осуществления заболеванием или расстройством является аллергическая реакция или реакция гиперчувствительности I типа, астма, диабет, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, связанное со СПИД слабоумие, боковой амиотрофический склероз (БАС, болезнь Лу Герига), рассеянный склероз (РС), шизофрения, гипертрофия кардиомиоцита, реперфузия/ишемия, удар, облысение, отторжение трансплантата, заболевание «трансплантат против хозяина», ревматоидный артрит и рассеянный склероз, и солидные и гематологические злокачественные образования, такие как лейкемии и лимфомы. В другом варианте осуществления указанным заболеванием или расстройством является астма. В другом варианте осуществления указанным заболеванием или расстройством является отторжение трансплантата.

В другом варианте осуществления соединение или композиция настоящего изобретения может применяться для лечения миелопролиферативного расстройства. В одном варианте осуществления миелопролиферативным расстройством является истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия или хронический идиопатический миелофиброз. В другом варианте осуществления миелопролиферативным расстройством является миелоидная метаплазия с миелофиброзом, хроническая миелоидная лейкемия (ХМЛ), хроническая миеломоноцитарная лейкемия, хроническая эозинофильная лейкемия, гиперэозинофильный синдром, системный мастоцитоз, атипичная ХМЛ или юношеская миеломоноцитарная лейкемия.

Термин «биологический образец» в данном описании означает *ex vivo* образец и включает, без ограничений, культуры клеток или их экстракты; образцы органов или тканей, или их экстракты; материал, полученный биопсией у млекопитающих или его экстракты; и кровь, слюну, мочу, фекалии, сперму, слезы или других жидкости организма, или их экстракты.

Ингибирование активности киназы, особенно активности JAK и ROCK киназы в биологическом образце применяется для множества целей, которые известны специалисту в данной области. Примеры таких целей включают, но не ограничиваются ими, биологические исследования и получение, и хранение биологических препаратов.

В определенных вариантах осуществления данного изобретения «эффективное количество» соединения или фармацевтически приемлемой композиции означает количество, эффективное для лечения или снижения тяжести одного или более из указанных выше расстройств. Соединения и композиции согласно способу настоящего изобретения могут вводиться с использованием любого количества и любого способа введения, эффективного для лечения или снижения тяжести расстройства или заболевания. Точное требуемое количество изменяется от пациента к пациенту в зависимости от видов, возраста и общего состояния пациента, тяжести инфекции, конкретного агента, способа его введения и подобных.

В альтернативном варианте осуществления способы настоящего изобретения включают дополнительную стадию отдельного введения указанному пациенту дополнительного терапевтического агента. Если такие терапевтические агенты вводят отдельно, они могут вводиться пациенту до, одновременно или после введения композиции настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения или их фармацевтические композиции также могут применяться для покрытия имплантируемого медицинского устройства,

такого как протез, искусственный клапан, трансплантаты сосудов, стенты и катетеры. Стенты сосудов, например, применяют для преодоления рестеноза (повторного сужения стенок сосуда после повреждения). Однако пациенты, использующие стенты или другие имплантируемые устройства, подвержены риску образования сгустков или активации тромбоцитов. Такие нежелательные эффекты могут быть предупреждены или смягчены предварительным нанесением на устройство фармацевтически приемлемой композиции, содержащей соединение настоящего изобретения.

Подходящие покрытия и общая методика получения имплантируемых устройств с покрытием описаны в патенте США 6099562; 58860264 и 5304121. Покрытия обычно представляют собой биосовместимые полимерные материалы, такие как гидрогелевый полимер, полиметилдисилоксан, поликапролактон, полиэтиленгликоль, полимолочная кислота, этиленвинилацетат и их смеси.

Покрытия необязательно могут быть далее покрыты подходящим слоем фторсиликона, полисахаридов, полиэтиленгликоля, фосфолипидов или их комбинаций для придания характеристик контролируемого высвобождения композиции. Имплантируемые устройства, покрытые соединением настоящего изобретения, являются другим вариантом данного изобретения. Соединения также могут быть нанесены на имплантируемые медицинские устройства, такие как гранулы, или совместно составлены с полимером или другой молекулой для получения «лекарственного депо», тем самым, давая возможность лекарственному средству высвобождаться в течение большего периода времени по сравнению с введением водного раствора лекарственного средства.

Методика синтеза и исследования соединений

Соединения настоящего изобретения могут быть получены способами, известными специалистам в данной области для получения аналогичных соединений, или способами, представленными в примерах ниже. См., например, примеры, описанные в WO 2005/095400, которая полностью включена в данное описание посредством ссылки.

Все ссылки, представленные в примерах, включены в данное описание посредством ссылок. В данном описании все аббревиатуры, символы и условные обозначения соответствуют используемым в современной научной литературе. См., например, Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, 2nd Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997, включенной в данное описание посредством ссылки.

Следующие определения описывают некоторые из терминов и аббревиатур, применяемых в данном описании:

Ts-Cl	п-толуолсульфонилхлорид (тозилхлорид)
DMFA	диметилформамид
Tf	трифлат
dprrf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
Ac	ацетил
DMЭ	1,2-диметоксиэтан
атм	атмосферы
EDC	гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида
DIPEA	диизопропилэтиламин
KHMDS	гексаметилдисилазан калия
ТГФ	тетрагидрофуран

	HEPES	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
	Glu	глутамат
	Tyr	тирозин
	АТФ	аденозинтрифосфат
5	Ph	фенил
	Me	метил
	BSA	альбумин бычьей сыворотки
	DTT	дитиотреитол
	EtOAc	этилацетат
10	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
	ДМСО	диметилсульфоксид
	ТФУК	трифторуксусная кислота
	NMP	N-метилпирролидон
	НОВТ	гидроксibenзотриазол
	ДХМ	дихлорметан
15	ЖХ-МС	жидкостная хроматография - масс-спектрометрия

ПРИМЕРЫ

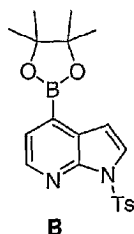
Пример 1: синтез соединений и их предшественников

Синтез 4-бром-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (А)



А

4-бром-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (**А**) получают по модифицированной методике, описанной у Thibault, C. *Org. Lett.* 5(26):5023-2025, 2003, с использованием тозилхлорида. Более конкретно, раствор 4-бром-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (2,7 г, 13,7 ммоль) в ДМФА (40 мл) обрабатывают 60% NaH (0,55 г, 13,7 ммоль) при температуре 0°C в атмосфере азота. Через 10 мин добавляют хлорид тозила (2,61 г, 13,7 ммоль), смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Добавляют метанол (10 мл), смесь разбавляют этилацетатом (200 мл), промывают водой (3Ч75 мл), насыщенным раствором соли, затем сушат над MgSO₄ и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают хроматографией на силикагеле с использованием градиента смеси от 10% до 15% этилацетат:гексан с получением 3,66 г (выход 76%) соединения (**А**) в виде белой пены. ЖХ-МС 3,7 мин; ES+ 352,6; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,22 (д, 1H), 8,10 (д, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,28 (д, 2H), 6,65 (д, 1H), 2,42 (с, 3H).

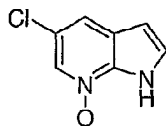


В

Синтез 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (В)

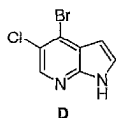
Смесь соединения (**А**) (1,65 г, 4,7 ммоль) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,43 г, 5,64 ммоль), ацетата калия (1,38 г, 14,1 ммоль) и PdCl₂(dppf)₂ (195 мг, 0,24 ммоль) суспендируют в

безводном ДМЭ (12 мл) в 20 мл сосуде для микроволновой печи. Смесь нагревают в микроволновой печи при температуре 160°C в течение 20 минут, после чего ВЭЖХ анализ показывает завершение реакции. Полученную смесь абсорбируют на целите, затем обрабатывают на слое силикагеля (15 мл) и продукт элюируют с использованием смеси 30% этилацетат:гексан (250 мл). Выпаривание растворителя и вакуумная сушка дают 1,83 г (выход 97%) рыжевато-коричневого твердого вещества, которое идентифицируют как указанное в заголовке соединение **В** с помощью ЖХ-МС: 4,81 мин, 398,93 ES+. Продукт используют без дальнейшей очистки.

**С**

5-Хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-*N*-оксид (**С**)

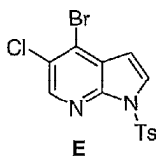
К 4-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридину (10,0 г, 65,6 ммоль) в EtOAc (70 мл) при температуре 0°C по каплям добавляют в течение 15 ч раствор *m*-хлорпербензойной кислоты (57%, 17,9 г, 104 ммоль) в EtOAc (80 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 20 ч при КТ. Затем смесь охлаждают до температуры -40°C и твердые вещества отфильтровывают и промывают холодным EtOAc. Твердое вещество помещают в воду (70 мл) и обрабатывают по каплям 30% водным K₂CO₃ до pH 11. Раствор нагревают в течение 30 мин, охлаждают до температуры 0°C, фильтруют и сушат в вакууме. Анализ (ЯМР) показал присутствие *m*-хлорпербензойной кислоты. Твердое вещество помещают в 10% MeOH в ДХМ и промывают 30% водным K₂CO₃ до полного удаления *m*-хлорпербензойной кислоты. Органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением 2,61 г (выход 24%) 5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-*N*-оксида (**С**). Объединенные маточные растворы концентрируют. Флэш-хроматография (5% MeOH-ДХМ) дает дополнительные 1,49 г (выход 13%) с примесью ~10% бензойной кислоты. ЖХ/МС (М+Н⁺) 168,76.

**D**

4-Бром-5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (**D**)

К 5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-*N*-оксиду (**С**) (5,23 г, 31,0 ммоль) и тетраметиламмонийбромиду (7,16 г, 46,5 ммоль) в ДМФА (50 мл) при температуре 0°C порциями добавляют метансульфоновый ангидрид (10,8 г, 62,0 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 3 ч смесь выливают в воду (100 мл), pH доводят до 7 насыщенным NaHCO₃. Раствор разбавляют водой (400 мл), охлаждают до температуры 0°C и фильтруют. Твердое вещество сушат в вакуумной печи при температуре 50°C с получением 4,92 г коричневого твердого вещества, которое используют без очистки. Коричневое твердое вещество растворяют в ДМФА (40 мл), охлаждают до температуры 0°C и обрабатывают NaN (60% в масле, 750 мг) с последующим добавлением толуолсульфонилхлорида (3,92 г, 20,5 ммоль). Дополнительные порции NaN (60% в масле, 2×750 мг) добавляют с интервалом 1 час. Через 4 ч добавляют EtOAc и реакцию гасят насыщенным NaHCO₃. Смесь разделяют и промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Флэш-хроматография (SiO₂, 20-50% EtOAc в гексане, градиентное элюирование) дает 4-бром-5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (**D**) (1,89 г). ЖХ/МС

$T_R=3,3$ мин, $(M+H^+)$ 232,7.



4-Бром-5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (E)

К раствору 4-бром-5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (D) (1,89 г, 8,16 ммоль) в ДМФА (15 мл) при температуре 0°C добавляют NaN (60% в масле, 328 мг) с последующим добавлением толуолсульфонилхлорида (1,72 г, 8,98 ммоль).

Реакционную смесь нагревают до КТ и дополнительные порции NaN (60% в масле, 2×200 мг) добавляют с интервалом 1 ч. Через еще 1 ч добавляют EtOAc и реакцию гасят насыщенным NaHCO₃. Водный слой экстрагируют EtOAc, объединенный органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Флэш-хроматография (SiO₂, 7% EtOAc в гексане) дает 4-бром-5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (E) (1,81 г, 58%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХ/МС $T_R=4,8$ мин, $(M+H^+)$ 386,6.

1-Алкенилборонаты из соответствующих 1-алкенилтрифлатов получают, как описано у (a) Takagi, J.; Ishiyama, T.T.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* 124:8001-8006, 2002, и (b) Comins, D.L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Let.* 33:6299-6302, 1992.

Способ А: безводная методика сочетания арилбороновых кислот с (A)

Смесь соединения (A) (70 мг, 0,2 ммоль, 1 эквивалент), арилбороновой кислоты (или пинаколбората) (1,2 эквивалента), ацетата калия (3 эквивалента) и Pd(PPh₃)₄ (0,1 эквивалента) суспендируют в безводном ДМЭ (2-3 мл), затем нагревают в микроволновой печи при температуре 150-180°C до завершения, подтвержденного анализом ВЭЖХ (обычно 20-30 минут). Полученную смесь фильтруют через 4,5 мкм фильтр и промывают метанолом. Удаление п-толуолсульфонильной группы проводят, как описано для соединения 47. Полученные продукты затем очищают препаративной ВЭЖХ.

Способ В: методика сочетания арилбороновых кислот с (1) в гетерогенных основных условиях

Смесь соединения (A) (70 мг, 0,2 ммоль, 1 эквивалент), арилбороновой кислоты (или пинаколборана) (1,2 эквивалента) растворяют в ДМЭ (2 мл) и 2М Na₂CO₃ (1 мл). К смеси добавляют Pd(PPh₃)₄ (0,1 эквивалента) и полученную смесь нагревают в микроволновой печи при температуре 150-180°C до завершения, подтвержденного анализом ВЭЖХ (обычно 20-30 минут). Полученную смесь фильтруют через 4,5 мкм фильтр и промывают метанолом. Удаление п-толуолсульфонильной группы проводят, как описано для соединения 47. Полученные продукты затем очищают препаративной ВЭЖХ.

Диметил[3-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]амин (соединение 31)

Указанное в заголовке соединение (31) получают, используя способ А, с получением 41 мг (выход 62%) желтого порошка.

4-циклопентенил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 27); 4-циклогексенил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 30); 5-хлор-4-циклопентенил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 28); 5-хлор-4-циклогексенил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 29); 4-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1*H*-пиррол-2-карбоновая кислота (соединение 81); 5-хлор-4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 70); 5-хлор-4-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин

(соединение 80); 4-(3-метилпиридин-2-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 74) и 5-хлор-4-(тиофен-3-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 82) получают способом А.

4-(2-Хлорпиридин-4-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 39)

Указанное в заголовке соединение (39) получают, используя способ А, с получением 1,1 мг желтого порошка.

4-(3,4,5-Триметоксифенил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 40)

Указанное в заголовке соединение (40) получают, используя способ А, с получением 14,2 мг белого твердого вещества.

4-(3,4-Дихлорфенил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 41)

Указанное в заголовке соединение (41) получают, используя способ А, с получением 6,6 мг твердого вещества.

4-(3-Бензилоксифенил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 42)

Указанное в заголовке соединение (42) получают, используя способ А, с получением 18,8 мг белого твердого вещества.

N-[4-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]ацетамид (соединение 43)

Указанное в заголовке соединение (43) получают, используя способ А, с получением 1,1 мг белого твердого вещества.

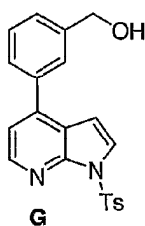
Этиловый эфир 3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]бензойной кислоты (соединение F)

Указанное в заголовке соединение (F) получают, используя способ А без удаления тозилльной группы, с получением 59 мг (выход 70%) белого твердого вещества.

Этиловый эфир 3-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)бензойной кислоты (соединение 46) и 3-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)бензойная кислота (соединение 47)

Металлический натрий (50 мг, 2,2 ммоль) добавляют к раствору соединения (F) (22 мг, 0,05 ммоль) в этаноле (2 мл) и смесь нагревают в атмосфере азота при температуре 60°C. Через 10 мин реакционную смесь подвергают кислотно-основному выделению с получением 8,8 мг сложного эфира (46). Водный слой содержит 3,3 мг кислоты (47) после доведения до pH 5 и экстрагирования этилацетатом.

Синтез [3-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]метанола (соединение 49)

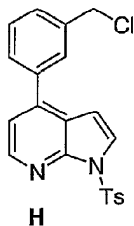


{3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]фенил}метанол (**G**) получают следующим образом: Dibal-H (0,89 мл, 0,89 ммоль, 1М) добавляют к раствору 37 мг (0,089 ммоль) соединения (F) в безводном ТГФ при температуре -10°C. Раствор нагревают до КТ и перемешивают до завершения реакции, подтвержденного ВЭЖХ и ЖХ-МС (1,5 часа). Реакцию гасят этилацетатом (30 мл), дважды промывают 1*n*. NaOH, сушат над MgSO₄ и концентрируют в вакууме с получением масла, которое очищают хроматографией на силикагеле, используя смесь этилацетат:гексан (1:1), с получением 37 мг {3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]фенил}метанола (**G**) в виде пены.

12 мг образца обрабатывают металлическим натрием в метаноле при

температуре 60°C. После завершения реакции метанол выпаривают, остаток растворяют в воде, затем экстрагируют этилацетатом и сушат над Na₂SO₄. Концентрирование растворителя в вакууме дает 7,4 мг указанного в заголовке соединения (49) в виде светло-рыжевато-коричневого твердого вещества.

4-(3-Хлорметилфенил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (Н)



К раствору соединения (G) (0,25 г, 0,66 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляют тионилхлорид (0,5 мл, 6,9 ммоль) при КТ. Раствор перемешивают до завершения реакции, подтвержденного ВЭЖХ (1 час). Растворитель удаляют при пониженном давлении с получением 0,26 г соединения (Н) (выход 99%) в виде белого твердого вещества. FIA МС ожидаемый для C₂₁H₁₇ClN₂O₂S: m/e 396,07, найдено: 396,8 ES+. Продукт используют без дальнейшей очистки.

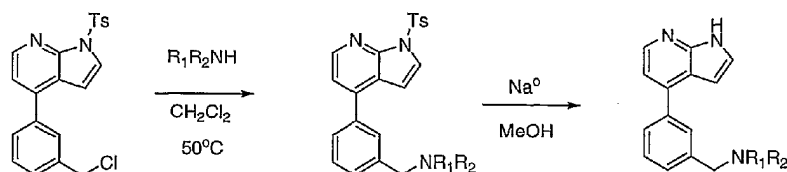
4-(3-Метоксиметилфенил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 62)

Металлический натрий добавляют к раствору 35 мг (0,09 ммоль) (Н) в метаноле (2 мл) и смесь нагревают в атмосфере азота при температуре 60°C. После завершения реакции метанол выпаривают, остаток растворяют в воде, затем экстрагируют этилацетатом и сушат над Na₂SO₄. Концентрирование растворителя в вакууме дает 16 мг (выход 76%) указанного в заголовке соединения (62).

[3-(1*H*-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]ацетонитрил (соединение 63)

Раствор 87 мг (0,22 ммоль) соединения (51???) в безводном ацетоне обрабатывают KCN (71 мг, 1,1 ммоль) и KI (10 мг), затем кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Растворитель удаляют, добавляют метанол и тозильную группу удаляют, как описано выше. После завершения реакции метанол выпаривают, остаток растворяют в воде, затем экстрагируют этилацетатом и сушат над Na₂SO₄. Концентрирование растворителя в вакууме дает остаток, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением 23 мг (выход 45%) указанного в заголовке соединения (63) в виде белого порошка.

Общий способ получения аминов из 4-(3-хлорметилфенил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (Н)



Раствор соединения (Н) (43 мг, 0,11 ммоль) и амин (3 эквивалента) в дихлорметане (2 мл) нагревают при температуре 50°C в течение ночи. Растворитель удаляют, добавляют метанол и тозильную группу удаляют, как описано выше. После завершения реакции метанол выпаривают, остаток растворяют в воде, затем экстрагируют этилацетатом и сушат над Na₂SO₄. Концентрирование растворителя в вакууме дает остаток, который очищают препаративной ВЭЖХ.

Метил[3-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)бензил]амин (соединение 84)

Представленная выше методика с использованием метиламина дает 3,2 мг

указанного в заголовке соединения (84).

Диметил[3-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)бензил]амин (соединение 85)

Представленная выше методика с использованием диметиламина дает 21,4 мг указанного в заголовке соединения (85).

Циклопропил[3-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)бензил]амин (соединение 86)

Представленная выше методика с использованием циклопропиламина дает 27,5 мг указанного в заголовке соединения (86).

4-(3-Пиперидин-1-илметилфенил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 87)

Представленная выше методика с использованием пиперидина дает 8,3 мг указанного в заголовке соединения (87).

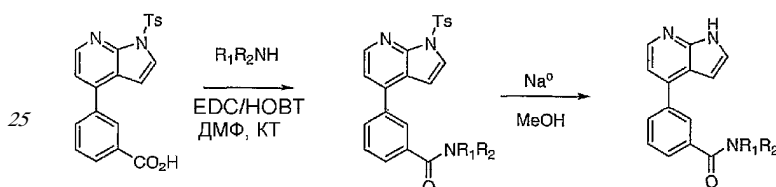
4-(3-Морфолин-4-илметилфенил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 88)

Представленная выше методика с использованием морфолина дает 30,6 мг указанного в заголовке соединения (88).

4-[3-(4-Метилпиперазин-1-илметил)фенил]-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 89)

Представленная выше методика с использованием *N*-метилпиперазина дает 15,7 мг указанного в заголовке соединения (89).

Общий способ получения амидов из 3-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)бензойной кислоты (I)



Раствор соединения (I) (31 мг, 0,13 ммоль) и амина (3 эквивалента), HOBT (3 эквивалента) и EDC (3 эквивалента) в ДМФА (2 мл) перемешивают в течение ночи при КТ. Добавляют этилацетат и раствор промывают водой. Органический слой сушат над Na₂SO₄, затем концентрируют в вакууме. Полученный остаток растворяют в метаноле и тозилльную группу удаляют, как описано выше. После завершения реакции метанол выпаривают, остаток растворяют в воде, затем экстрагируют этилацетатом и сушат над Na₂SO₄. Концентрирование растворителя в вакууме дает остаток, который очищают препаративной ВЭЖХ.

***N*-Метил-3-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)бензамид (соединение 91)**

Представленная выше методика с использованием метиламина дает 1,1 мг указанного в заголовке соединения (91).

***N,N*-Диметил-3-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)бензамид (соединение 92)**

Представленная выше методика с использованием диметиламина дает 1,7 мг указанного в заголовке соединения (92).

Пиперидин-1-ил[3-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]метанон (соединение 93)

Представленная выше методика с использованием пиперазина дает 2,6 мг указанного в заголовке соединения (93).

Морфолин-4-ил[3-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]метанон (соединение 94)

Представленная выше методика с использованием морфолина дает 0,9 мг указанного в заголовке соединения (94).

(4-Метилпиперазин-1-ил)-[3-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]метанон (соединение 95)

Представленная выше методика с использованием N-метилпиперазина дает 0,7 мг указанного в заголовке соединения (95).

4-Пиридин-3-ил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин

Указанное в заголовке соединение получают, используя способ А, с получением 11,8 мг.

4-Пиримидин-5-ил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 104)

Указанное в заголовке соединение (104) получают, используя способ А, с получением 6,9 мг.

3-(1*H*-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенол (соединение 105)

Указанное в заголовке соединение (105) получают, используя способ А, с получением 18,9 мг.

4-(2*H*-Пиразол-3-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 106)

Указанное в заголовке соединение (106) получают, используя способ А, с получением 2,8 мг.

N-[3-(1*H*-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фенил]ацетамид (соединение 107)

Указанное в заголовке соединение (107) получают, используя способ А, с получением 11,6 мг.

4-Фуран-3-ил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (133) VRT-757779

Указанное в заголовке соединение (133) получают, используя способ А, с получением 12,8 мг.

5-(1*H*-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тиофен-2-карбонитрил (соединение 108)

Указанное в заголовке соединение (108) получают, используя способ А, с получением 2 мг.

4-(3-Изопропилфенил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 109)

Указанное в заголовке соединение (109) получают, используя способ А, с получением 10,3 мг.

4-(3,4-Диметилфенил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 110)

Указанное в заголовке соединение (110) получают, используя способ А, с получением 12,3 мг.

4-(1-Метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 111)

Указанное в заголовке соединение (111) получают, используя способ В, с получением 7,5 мг.

4-(3,5-Диметилфенил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 112)

Указанное в заголовке соединение (112) получают, используя способ В, с получением 2,9 мг в виде белого твердого вещества.

4-(3-Трифторметилфенил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 113)

Указанное в заголовке соединение (113) получают, используя способ В, с получением 10,4 мг в виде белого твердого вещества.

3-(1*H*-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)фениламин (соединение 114)

Указанное в заголовке соединение (114) получают, используя способ В, с получением 6,8 мг в виде янтарного масла.

4-Бензофуран-4-ил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 115)

Указанное в заголовке соединение (115) получают, используя способ В, с получением 5,5 мг в виде желтого твердого вещества.

4-(4-Изопропоксифенил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 116)

Указанное в заголовке соединение (116) получают, используя способ В, с получением 0,7 мг в виде беловатого твердого вещества.

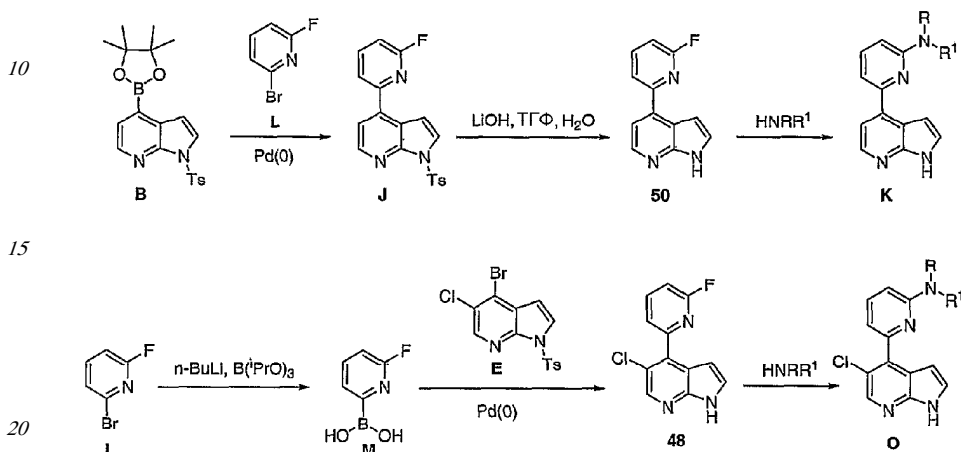
4-Тиофен-3-ил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин

Указанное в заголовке соединение получают, используя способ В, с получением 6,8 мг в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

4-(3,5-Диметил-1Н-пирразол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 124)

Указанное в заголовке соединение (124) получают, используя способ В, с получением 24 мг в виде белого твердого вещества.

Общая методика синтеза производных 6-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-амин



Синтез 4-(6-фторпиридин-2-ил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (J)

В 20 мл пробирке для микроволновой печи 2-бром-6-фторпиридин (L) (682 мг, 3,3 ммоль, 1,2 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (B) (1,1 г, 2,8 ммоль, 1 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (323 мг, 0,28 ммоль, 0,1 экв.) суспендируют в смеси ДМЭ (10 мл) и водного Na₂CO₃ 2М (3 мл). Контейнер герметично закрывают и реакционную смесь облучают микроволнами в течение 30 мин при температуре 160°C. Полученную смесь разбавляют в этилацетате, промывают водой и сушат над безводным Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексан/этилацетат (90:10 до 60:40). Указанное в заголовке соединение J выделяют в виде бледно-желтого твердого вещества (2,1 г, 50%).

Синтез 4-(6-фторпиридин-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (соединение 50)

К раствору 4-(6-фторпиридин-2-ил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (J) (700 мг, 1,9 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (6 мл) добавляют раствор водного NaOH 1М (3 мл). Полученную смесь облучают микроволнами в течение 15 мин при температуре 170°C. Неочищенную реакционную смесь разбавляют в этилацетате, промывают водой и сушат над безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении указанное в заголовке соединение (50) выделяют в виде бледно-желтого твердого вещества (800 мг, 67%).

Синтез 6-фторпиридин-2-ил-2-бороновой кислоты (M)

В атмосфере азота 2-бром-6-фторпиридин (L) (2,5 г, 14,2 ммоль, 1 экв.) и B(iPrO)₃ (4 мл) растворяют в смеси толуола (50 мл) и ТГФ (12,5 мл) и охлаждают при температуре -78°C. Добавляют по каплям n-BuLi (10,8 мл, 1,6М в гексане) в течение 1,25 ч. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин при температуре -78°C и затем нагревают до температуры 0°C в течение более 2 ч. Реакционную смесь гасят раствором HCl 2М (10 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем отделяют органический слой, промывают водной HCl 0,5М, сушат над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляют в токе азота. Вторую порцию желаемого продукта получают после нейтрализации водного слоя

насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагирования этилацетатом с последующей сушкой над безводным Na_2SO_4 и удалением органического растворителя в токе азота. Указанное в заголовке соединение (**М**) выделяют в виде белого твердого вещества (1,27 г, 64%).

Синтез 5-хлор-4-(6-фторпиридин-2-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (соединение 48)

6-Фторпиридин-2-ил-2-бороновую кислоту (**М**) (91 мг, 0,62 ммоль, 1,2 экв.), 4-бром-5-хлор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (**Е**) (200 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15 мг, 0,012 ммоль, 0,025 экв.) суспендируют в смеси диоксана (2,5 мл) и водного Na_2CO_3 2М (1,25 мл). Полученную смесь облучают микроволнами в течение 30 мин при температуре 180°C. Неочищенную реакционную смесь фильтруют через целит, остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексан/этилацетат (65:35). Указанное в заголовке соединение (**48**) выделяют в виде бледно-желтого твердого вещества (100 мг, 39%). ЖХ-МС: 2,8 мин; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 6,31 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,67 (м, 1H), 8,20 (дт, 1H), 8,36 (с, 1H), 12,1 (с, 1H).

Синтез производных 6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-амин (К** и **О**)**

К раствору 4-(6-фторпиридин-2-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (**50**) (38 мг, 18 ммоль, 1 экв.) в NMP (1,5 мл) добавляют желаемый амин (0,54 ммоль, 3 экв.). Сосуд герметично закрывают и полученную смесь облучают микроволнами в течение 15 мин - 3 часов при температуре 220°C-250°C. Неочищенную смесь разбавляют в ДМСО (1 мл) и очищают ВЭЖХ с обращенной фазой, элюируя смесью ацетонитрил/вода 1% ТФУК. После удаления растворителя выделяют желаемое соединение **К** или **О**.

Следующие соединения получают по описанной выше методике:

1-(4-(6-1*H*-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-ил)этанон (соединение 18).

3-(4-(6-1*H*-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-ил)-3-оксопропаннитрил (соединение 19).

1-(6-(1*H*-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пирролин-3-ол (соединение 51).

N-Изобутил-6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-амин (соединение 20).

1-((2*R*,6*S*)-4-(6-1*H*-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)этанон (соединение 22).

3-(*N*-(6-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-*N*-метиламино)-1-фенилпропан-1-ол (соединение 53).

4-(6-((*S*)-2-(Пирролидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 54).

N,N-Диэтил-6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-амин (соединение 52).

N-Циклопентил-6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-амин (соединение 24).

6-(5-Хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-*N*-циклопентилпиридин-2-амин (соединение 32).

4-(6-(3-Метилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 25).

1-(4-(6-(1*H*-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон (соединение 26).

(*S*)-2-(6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-иламино)-4-метилпентан-1-ол (соединение 59).

N-((Бензо[*d*][1,3]диоксол-6-ил)метил)-6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-амин (соединение 60).

N-(2-Хлорфенетил)-6-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-амин (соединение 75).

N-Изопропил-*N*-метил-6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-амин (соединение 61).

1-(4-(6-(5-Хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-ил)этанол (соединение 32).

2-(*N*-(5-Хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-*N*-метиламино)этанол (соединение 77).

N-(3-Метоксибензил)-6-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-амин (соединение 73).

6-(5-Хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-*N*-изобутилпиридин-2-амин (соединение 78).

5-Хлор-4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (соединение 79).

6-(5-Хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-*N*-(2-(диметиламино)этил)-*N*-метилпиридин-2-амин (соединение 83).

N-(2-Метилбутил)-6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-амин (соединение 72).

N-Метил-*N*-((пиридин-3-ил)метил)-6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-амин (соединение 56).

N-((2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-2-ил)метил)-6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-амин (соединение 58).

N-(2-(1-Метилпирролидин-2-ил)этил)-6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-амин (соединение 37).

2-(6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (соединение 38).

3-(6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-иламино)-2,2-диметилпропан-1-ол (соединение 57).

2-(*N*-(6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-*N*-метиламино)-1-фенилэтанол (соединение 55).

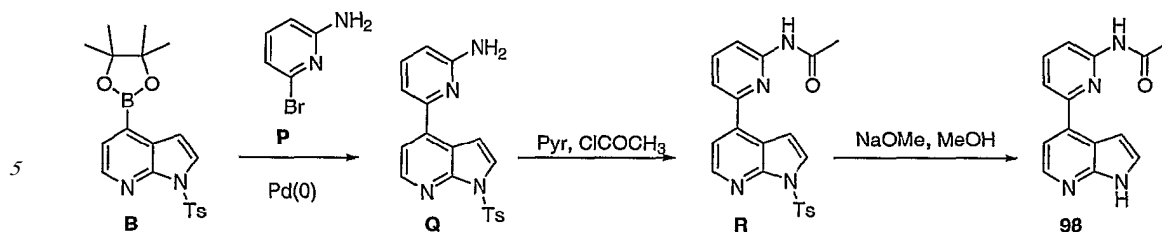
N-(2-Хлорбензил)-6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-амин (соединение 33).

N-(2-Хлорфенетил)-6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-амин (соединение 34).

2-(*N*-(6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-*N*-метиламино)этанол (соединение 35).

N-((Тетрагидрофуран-2-ил)метил)-6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-амин (соединение 36).

Общая методика синтеза *N*-(6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)ацетамина



Синтез 6-(1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-амина (Q)

10 Указанное в заголовке соединение синтезируют по методике, описанной для 4-(6-фторпиридин-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (J) (162,5 мг, 55%).

Синтез *N*-(6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)ацетамина (соединение 98)

15 К раствору 6-(1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-амина (Q) (43 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) в пиридине (1,5 мл) добавляют ацетилхлорид (47 мг, 0,6 ммоль, 5 экв.). Затем смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После разбавления реакционной смеси этилацетатом смесь промывают водой, сушат над безводным Na₂SO₄ и затем растворитель удаляют при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяют в ДМСО и очищают ВЭЖХ с

20 обращенной фазой, элюируя смесью ацетонитрил/вода 1% ТФУК с получением *N*-(6-(1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)ацетамина (R). Соединение R растворяют в метаноле и обрабатывают NaOMe 0,5М (1,5 мл). Неочищенную смесь разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным водным NaHCO₃, сушат над безводным Na₂SO₄ с последующим удалением растворителя при пониженном

25 давлении. Неочищенное масло растворяют в ДМСО (2 мл) и очищают ВЭЖХ с обращенной фазой, элюируя смесью ацетонитрил/вода 1% ТФУК. Указанное в заголовке соединение (98) выделяют после удаления растворителей с использованием лиофилизатора (вакуум и тепло приводят к разложению образца).

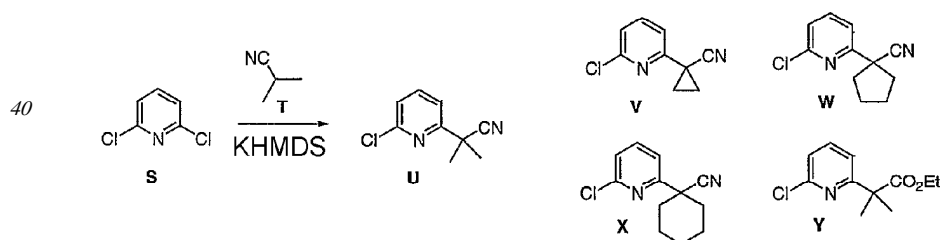
30 (2,4 мг, 8%).

Следующие соединения получают по описанной выше методике:

***N*-(6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)бензамид (соединение 100)** (3,5 мг, 9%).

35 ***N*-(6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)фенилацетамид (соединение 99)** (1,4 мг, 3,5%).

Общая методика синтеза 2-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрила (U)

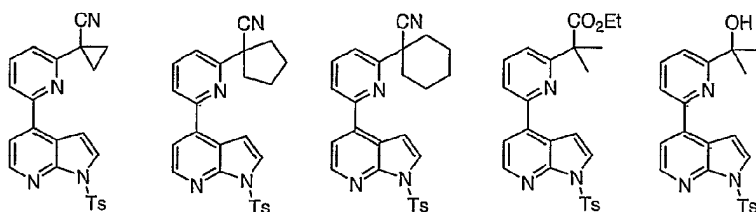
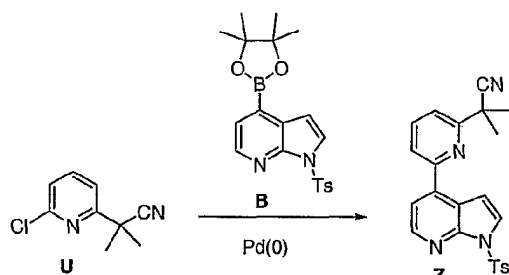


45 К раствору изобутиронитрила (T) (830 мг, 12 ммоль, 1 экв.) в толуоле (16 мл) при температуре 0°C добавляют раствор KHMDS 0,5М в толуоле (26 мл, 13 ммоль, 1,05 экв.). Полученную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 15 мин. Затем полученную смесь добавляют к раствору 2,6-дихлорпиридина (S) (4,39 г, 29,7 ммоль, 2,5 экв.) в толуоле (10 мл) и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасят

50 насыщенным раствором NH₄Cl с последующим добавлением NaHCO₃. Неочищенную реакционную смесь разбавляют диэтиловым эфиром, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и затем растворитель удаляют при

пониженном давлении. Полученный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан/гексан (2:1). Указанное в заголовке соединение **U** выделяют в виде белого твердого вещества (1,1 г, 51%). 1-(6-Хлорпиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил (**V**), 1-(6-хлорпиридин-2-ил)циклопентанкарбонитрил (**W**), 1-(6-хлорпиридин-2-ил)циклогексанкарбонитрил (**X**) и этил 2-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-метилпропаноат (**Y**) получают по методике получения 2-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрила (**U**).

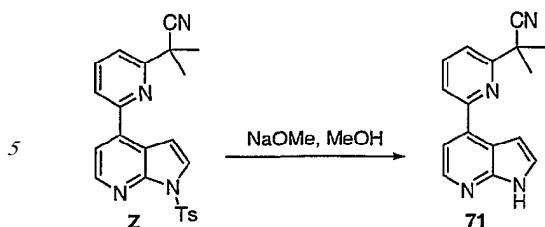
Общая методика синтеза 2-метил-2-(6-(1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пропаннитрил (Z)



EE

2-(6-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрил (**У**) (45 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1-*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (**В**) (100 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (29 мг, 0,025 ммоль, 0,1 экв.) суспендируют в смеси ДМЭ (2 мл) и водном Na₂CO₃ 2М (1 мл). Реакционную смесь подвергают облучению микроволнами в течение 20 мин при температуре 160°C. Неочищенную суспензию фильтруют, разбавляют в ДМСО (1 мл) и очищают ВЭЖХ с обращенной фазой, элюируя смесью ацетонитрил/вода 1% ТФУК. После удаления растворителя указанное в заголовке соединение **Z** выделяют в виде белого твердого вещества (29 мг, 28%). ЖХ/МС: 3,7 мин; 416,9 ES+. 1-(6-(1-тозил-1-*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил (**АА**), 1-(6-(1-тозил-1-*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)циклопентанкарбонитрил (**ВВ**), 1-(6-(1-тозил-1-*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбонитрил (**СС**), этил 2-метил-2-(6-(1-тозил-1-*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пропаноат (**DD**) и 2-(6-(1-тозил-1-*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (**ЕЕ**) получают, как описано для 2-метил-2-(6-(1-тозил-1-*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пропаннитрила (**Z**).

Общая методика синтеза 2-(6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропанитрила (соединение 71)



10 К раствору 2-метил-2-(6-(1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пропаннитрила (**Z**) (29 мг, 0,07 ммоль, 1 экв.) в метаноле добавляют натрий (20 мг) и полученную смесь нагревают при температуре 50°C в течение 20 мин. Смесь гасят ТФУК, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток растворяют в ДМСО. Неочищенный раствор затем очищают ВЭЖХ с обращенной фазой, элюируя смесью ацетонитрил/вода 1% ТФУК, с получением указанного в

15 заголовке соединения **71** в виде белого твердого вещества (14,9 мг, 57%).

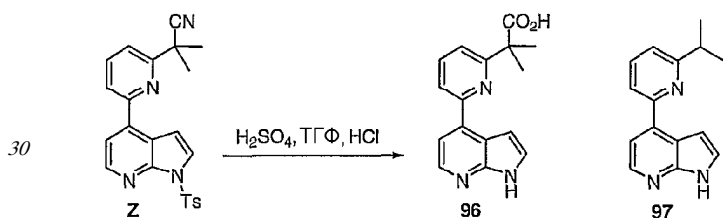
Следующие соединения получают по описанной выше методике:

1-(6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбонитрил (соединение 101).

20 1-(6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)циклопентанкарбонитрил (соединение 102).

1-(6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбонитрил (соединение 103).

25 2-(6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (соединение 123).



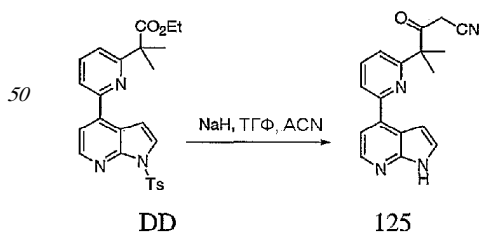
35 **Синтез 2-(6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (соединение 96) и 4-(6-изопропилпиридин-2-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (соединение 97).**

К раствору 2-метил-2-(6-(1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пропаннитрила (**Z**) (80 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляют раствор водной HCl 6М (5 мл). Затем реакционную смесь кипятят с обратным холодильником

40 в течение 4 ч. Затем добавляют концентрированную H₂SO₄ (0,5 мл) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, неочищенное масло растворяют в ДМСО и очищают ВЭЖХ с обращенной фазой, элюируя смесью ацетонитрил/вода 1% ТФУК, с получением

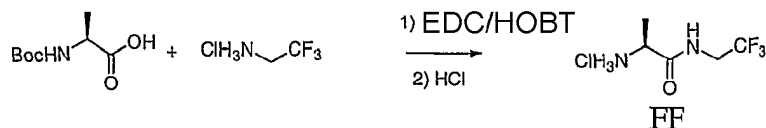
45 кислоты **96** (5,4 мг, 10%) и соединения **97** (9,3 мг, 20%).

Синтез 4-(6-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метил-3-оксопентанитрила (соединение 125)



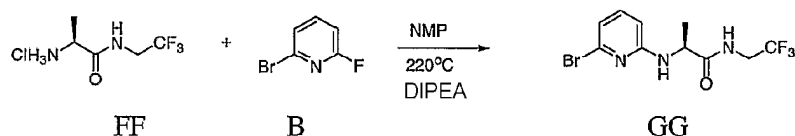
К раствору этил 2-метил-2-(6-(1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пропаноата (**DD**) (45 мг, 0,097 ммоль, 1 экв.) и ацетонитрила (0,1 мл) в ТГФ (5 мл) в атмосфере азота добавляют NaH 60% (15,6 мг, 0,39 ммоль, 4 экв.). Полученную смесь затем нагревают при температуре 75°C в течение 1,4 ч. Реакцию гасят метанолом и растворитель удаляют при пониженном давлении. Неочищенное масло растворяют в ДМСО и очищают ВЭЖХ с обращенной фазой, элюируя смесью ацетонитрил/вода 1% ТФУК, с получением соединения **125** в виде белого твердого вещества (10,5 мг, 34%).

Получение гидрохлорида (S)-2-амино-N-(2,2,2-трифторэтил)пропанамида (**FF**)



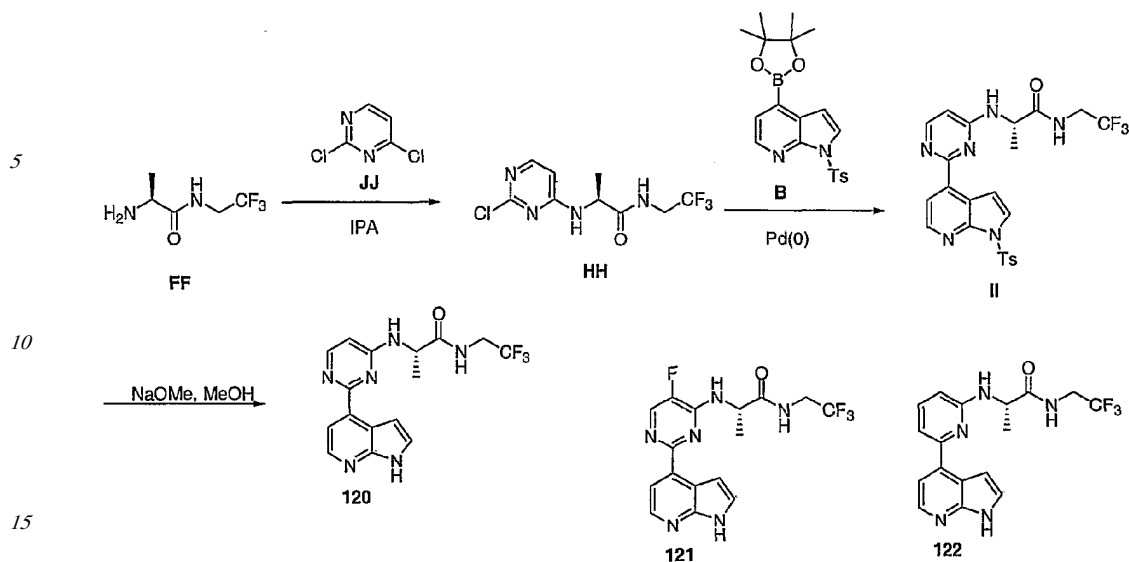
Вос-Ala-OH (14,24 г, 75,3 ммоль), HOBT (1,35 г, 10 ммоль), EDC (17,3 г, 90,4 ммоль) и гидрохлорид 2,2,2-трифторэтиламина (10,2 г, 75,3 ммоль) растворяют в ДМФА (100 мл), используя водяную баню для поддержания температуры. После растворения твердых веществ добавляют триэтиламин (20 мл, 150 ммоль) и полученную гетерогенную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливают в этилацетат (350 мл), промывают 1н. HCl и насыщенным раствором соли, затем сушат над Na₂SO₄. Растворитель удаляют при пониженном давлении, полученное масло растворяют в метаноле (50 мл) и 2М HCl в простом эфире (95 мл), затем нагревают при температуре 50°C в течение 0,5 часа. Растворитель удаляют и остаток сушат при температуре 45°C в вакууме с получением 12,2 г (выход 78%) указанного в заголовке соединения (**FF**) в виде белого твердого вещества. FIA для C₅H₉F₃N₂O: 170,9 ES+.

Получение (S)-2-(6-бромпиридин-2-иламино)-N-(2,2,2-трифторэтил)пропанамида (**GG**)



Раствор 2-бром-6-фторпиридина (1,23 г, 7 ммоль), гидрохлорида (S)-2-амино-N-(2,2,2-трифторэтил)пропанамида (**FF**) (1,44 г, 7 ммоль) в NMP (10 мл) обрабатывают DIPEA (2,4 мл, 14 ммоль) и нагревают при температуре 220°C в течение 40 мин в микроволновой печи. После завершения реакции смесь разбавляют этилацетатом (100 мл), затем промывают водой (5×25 мл), насыщенным раствором соли (1×25 мл), затем сушат над Na₂SO₄. Растворитель удаляют и остаток очищают хроматографией на силикагеле, используя смесь гексан:этилацетат (4:1), с получением 1,5 г (выход 66%) белого твердого вещества, **GG**. ЖХ-МС: 2,8 мин, 327,8 ES+; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,56 (м, 1H), 7,29 (т, 1H), 7,13 (д, 1H), 6,68 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 4,36 (м, 1H), 3,90 (м, 2H), 1,30 (д, 3H).

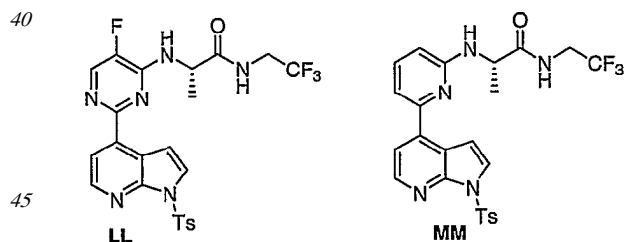
Общая методика синтеза (S)-2-(2-хлорпиридин-4-иламино)-N-(2,2,2-трифторэтил)пропанамида (**HH**)



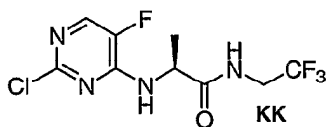
К раствору (S)-2-амино-N-(2,2,2-трифторэтил)пропанамида (**FF**) (1 г, 3,35 моль, 1 экв.) и изопропанолу (10 мл) добавляют основание Хюнинга (1,5 мл) с последующим
 20 добавлением 2,4-дихлорпиримидина (**JJ**). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. Затем реакционную смесь разбавляют в этилацетате, промывают водной HCl 0,5М и водой и сушат над безводным Na₂SO₄. Неочищенное
 25 масло затем очищают флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексан/этилацетат (от 100:0 до 0:100). Указанное в заголовке соединение **HH** выделяют в виде белого твердого вещества (600 мг, 63%).

Общая методика синтеза (S)-2-(2-(1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиримидин-4-иламино)-N-(2,2,2-трифторэтил)пропанамида (II**)**

4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]
 30 пиридин (**B**) (72 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.), (S)-2-(2-хлорпиримидин-4-иламино)-N-(2,2,2-трифторэтил)пропанамид (**HH**) (50 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (21 мг, 0,018 ммоль, 0,1 экв.) суспендируют в смеси ДМЭ (2 мл) и водного Na₂CO₃ 2М (1 мл). Смесь подвергают облучению микроволнами в течение 20 мин при температуре
 35 160°C. Полученную смесь разбавляют в этилацетате и твердые вещества удаляют фильтрованием. После удаления растворителей при пониженном давлении неочищенное масло очищают ВЭЖХ с обращенной фазой, элюируя смесью ацетонитрил/вода 1% ТФУК, с получением указанного в заголовке соединения **II** (50 мг, 53%).



(S)-2-(5-фтор-2-(1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиримидин-4-иламино)-N-(
 2,2,2-трифторэтил)пропанамид (**LL**) и (S)-2-(6-(1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-
 50 ил)пиримидин-4-иламино)-N-(2,2,2-трифторэтил)пропанамид (**MM**) синтезируют с использованием описанной выше методики.



(S)-2-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-N-(2,2,2-трифторэтил)пропанамид (KK) синтезируют с использованием описанной выше методики.

Общая методика синтеза (S)-2-(2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиримидин-4-иламино)-N-(2,2,2-трифторэтил)пропанамид (соединение 120)

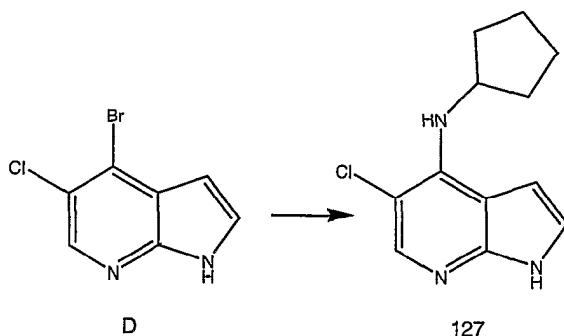
(S)-2-(2-(1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиримидин-4-иламино)-N-(2,2,2-трифторэтил)пропанамид (50 мг, 0,096 ммоль, 1 экв.) растворяют в метаноле (2 мл). Затем добавляют раствор метоксида натрия 0,5М в метаноле (1 мл) и полученную смесь нагревают при температуре 70°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасят ТФУК, растворитель удаляют при пониженном давлении, и неочищенное масло затем растворяют в ДМСО и очищают ВЭЖХ с обращенной фазой, элюируя смесью ацетонитрил/вода 1% ТФУК, с получением указанного в заголовке соединения 120 (17,4 мг, 37%).

Следующие соединения получают по описанной выше методике:

(S)-2-(5-фтор-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиримидин-4-иламино)-N-(2,2,2-трифторэтил)пропанамид (соединение 121). 8,9 мг.

(S)-2-(6-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиримидин-2-иламино)-N-(2,2,2-трифторэтил)пропанамид (соединение 122). 27,8 мг.

Общая методика синтеза 5-хлор-N-циклопентил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин (соединение 127)



К 4-бром-5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пирдину (D) добавляют циклопентиламин (0,5 мл) в герметично закрытой пробирке. Смесь нагревают до температуры 110°C в течение 24-48 ч. Смесь концентрируют. Препаративная ВЭЖХ дает 5-хлор-N-циклопентил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин (127) (7,4 мг) в виде соли ТФУК.

Следующие соединения получают по описанной выше методике:

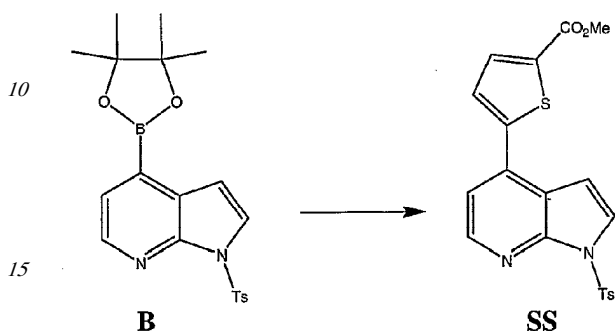
5-хлор-N-циклогексил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин (126) (3,8 мг)

4-(3,4-диметоксифенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (соединение 1)

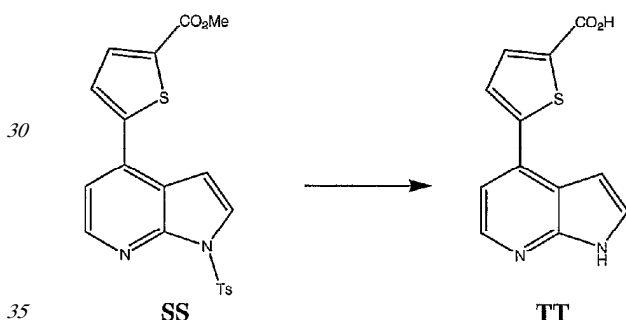
4-Хлоразиндол (100 мг, 0,65 ммоль) растворяют в 1 мл ДМФА и 1 мл толуола. Добавляют 3,4-диметоксифенилбороновую кислоту (130 мг, 0,71 ммоль) и 65 мкл 2М раствора карбоната натрия. Раствор продувают азотом и добавляют тетракистрифенилфосфинпалладий (50 мг). Смесь нагревают до температуры 100°C в атмосфере азота в течение ~16 ч. После охлаждения растворители выпаривают в токе азота и остаток очищают препаративной тонкослойной хроматографией (силикагель, элюент: 5% MeOH/ДХМ). Почти чистый продукт далее очищают препаративной ВЭЖХ с получением 60 мг 4-(3,4-диметоксифенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (соль ТФУК) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Соединение А (2,0 г, 5,7 ммоль), дипинаколборан (1,8 г, 7,125 ммоль), ацетат

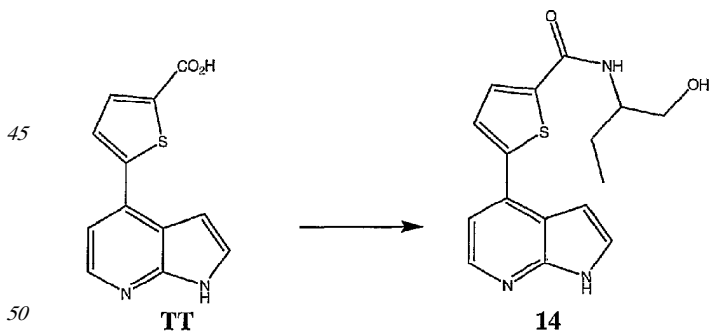
калия (1,7 г, 17,1 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (0,142 г) суспендируют в диоксане и промывают азотом. Суспензию перемешивают при температуре 90°C в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и фильтруют через целит. Органический слой промывают 10% лимонной кислотой, сушат над MgSO_4 и концентрируют. Продукт (соединение **B**) используют в неочищенном виде.



Соединение **B** (5,7 ммоль), 2-бром-5-метокситиофен (1,8 г, 8,55 ммоль), карбонат калия (3,9 г, 28,5 ммоль) и $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,200 г) суспендируют в смеси диоксан/вода (1:1) и продувают азотом. Суспензию перемешивают при температуре 80°C в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и фильтруют через целит. Органический слой промывают насыщенным бикарбонатом натрия, насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 и концентрируют. Колоночная хроматография (0-50% этилацетат/гексан) дает желтое твердое вещество **SS** (0,570 г, 1,38 ммоль, выход 24,3%).

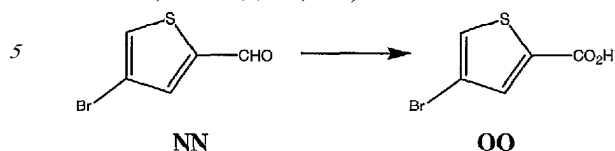


Соединение **SS** (0,57 г, 1,38 ммоль) и гидроксид лития (0,35 г, 8,29 ммоль) растворяют в смеси ТГФ:вода (1:1) и облучают микроволнами в течение 10 минут при температуре 150°C. Реакционную смесь концентрируют и остаток разбавляют водой (20 мл) и уксусной кислотой (2 мл). Осадок отфильтровывают и промывают водой с получением соединения **TT** (0,35 г, 1,43 ммоль, выход >100%).



Соединение **TT** (0,030 г, 0,12 ммоль), EDC (0,070 г, 0,37 ммоль), НОВТ (0,027 мг, 0,18 ммоль) и (+/-) 2-амино-1-бутанол (0,021 г, 0,24 ммоль) растворяют в ДМФА.

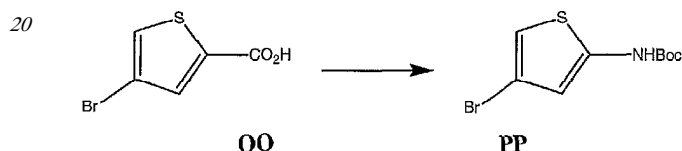
Реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов в атмосфере азота при комнатной температуре. Препаративная ВЭЖХ дает **соединение 14** (0,0315 г, 0,10 ммоль, выход 83,3%).



4-Бромтиофен-2-карбоновая кислота:

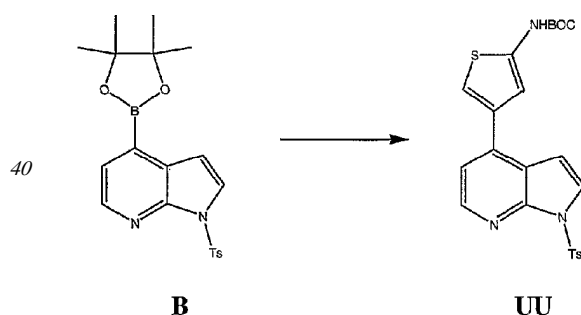
10 4-Бромтиофен-2-карбальдегид (**ТТ**) (1,9 г, 10 ммоль) растворяют в 40 мл t-BuOH и 4 мл 2-метил-2-бутена. Реакционную смесь охлаждают до температуры 0°C и добавляют NaClO₂ (1,1 г, 12 ммоль), растворенный в 12 мл 1М NaH₂PO₄.

Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрируют примерно до половины объема и выливают в 20 мл 1н. NaOH и 50 мл Et₂O. Водный слой подкисляют добавлением бн. HCl и экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением продукта (**ОО**) в виде белого твердого вещества, 1,75 г, 8,5 ммоль, выход 85%. ¹H ЯМР 500 МГц (DMSO-d₆) 8,02 (1H, c), 7,78 (1H, c).

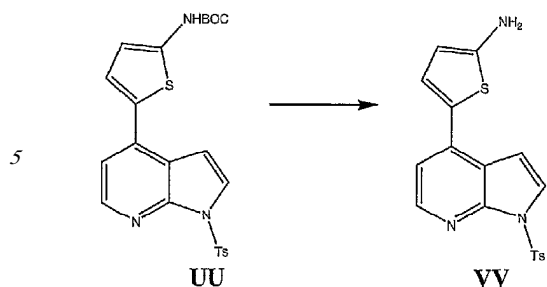


трет-Бутил 4-бромтиофен-2-илкарбамат:

25 4-Бромтиофен-2-карбоновую кислоту (**ОО**) (1,75 г, 8,5 ммоль) растворяют в 40 мл t-BuOH. К полученному раствору добавляют дифенилфосфориазид (2,8 г, 10,2 ммоль) и триэтиламин (1,4 мл, 10,1 ммоль). Реакционную смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 5 часов, охлаждают до комнатной температуры и разбавляют EtOAc. Органический слой промывают 10% лимонной кислотой, насыщенным бикарбонатом натрия и насыщенным раствором соли и концентрируют до масла, которое очищают хроматографией на колонке с силикагелем (от 0 до 25% EtOAc/гексан) с получением продукта **PP**, 1,3 г, 4,7 ммоль, 55%. ¹H ЯМР 500 МГц (CDCl₃) 6,96 (1H, ушир.с), 6,83 (1H, c), 6,43 (1H, c), 1,54 (9H, c).

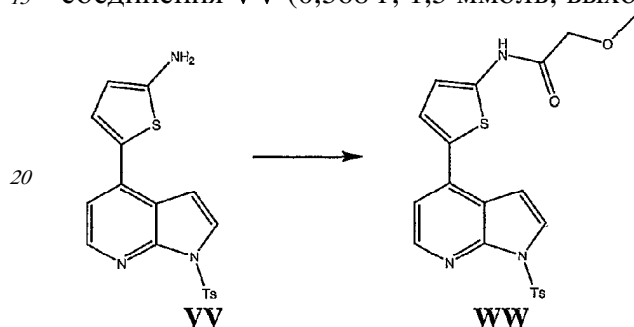


45 Соединение **B** (3,525 ммоль), Pd(Cl)₂(PPh₃)₂ (0,12 г), K₂CO₃ (1,46 г, 10,6 ммоль) и 3-бром-5-(N-BOC)аминотиофен (**PP**) (1,47 г, 5,29 ммоль) суспендируют в смеси диоксан: вода (1:1) и нагревают до температуры 80°C в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом, органический слой промывают насыщенным бикарбонатом натрия, насыщенным раствором соли, сушат над Mg₂SO₄ и концентрируют. Колоночная хроматография (0-50% этилацетат/гексан) дает соединение **UU** (0,697 г, 1,485 ммоль, выход 42,1%).



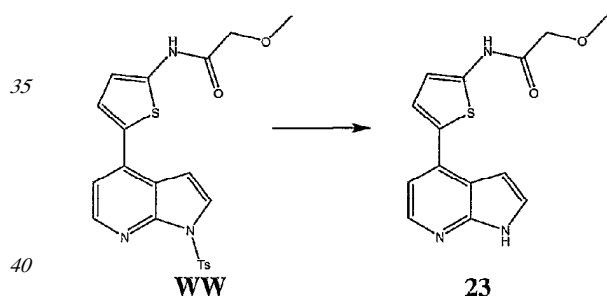
10 ТФУК (10 мл) медленно добавляют к раствору соединения UU (0,6965, 1,49 ммоль) в метиленхлориде. Реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 часов при комнатной температуре. Растворитель выпаривают и остаток растворяют в этилацетате. Органический слой промывают насыщенным бикарбонатом натрия, насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 и концентрируют с получением

15 соединения VV (0,568 г, 1,5 ммоль, выход 100%).



25 Соединение VV (0,050 г, 0,13 ммоль), EDC (0,074 г, 0,39 ммоль), НОВТ (0,029 г, 0,195 ммоль) и 2-метоксиуксусную кислоту (0,023 г, 0,26 ммоль) растворяют в ДМФА и перемешивают в атмосфере азота в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом, промывают

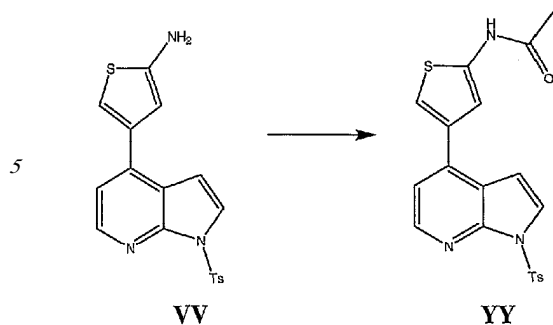
30 насыщенным бикарбонатом натрия, насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 и концентрируют. Колоночная хроматография (0-20% метанол/метиленхлорид) дает соединение WW (0,044 г, 0,10 ммоль, выход 77%).



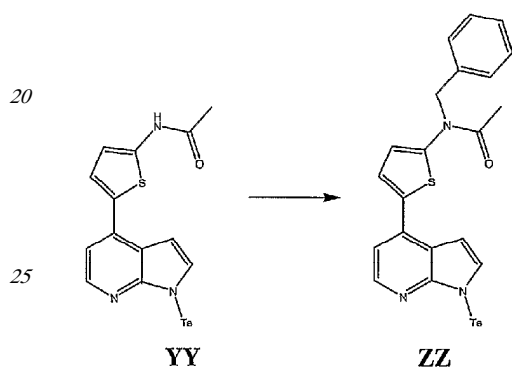
40 Соединение WW (0,044 г, 0,10 ммоль) и гидроксид лития (0,084 г, 0,40 ммоль) растворяют в смеси ТГФ:вода (1:1) и облучают микроволнами при температуре 150°C в течение 10 минут. Реакционную смесь концентрируют, и колоночная

45 хроматография (0-10% метанол/метиленхлорид) дает соединение 23 (0,005 г, 0,02 ммоль, выход 20%).

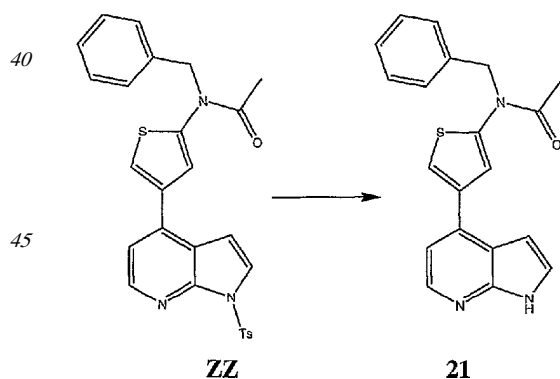
50



10 Соединение **VV** (0,075 г, 0,2 ммоль) растворяют в ДМФА в атмосфере азота. Добавляют DIPEA (0,003 мг, 0,02 ммоль) и уксусный ангидрид (0,033 г, 0,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи в атмосфере азота при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и органический слой промывают насыщенным бикарбонатом натрия, насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 и концентрируют. Препаративная ВЭЖХ дает соединение **YY** (0,0104 г, 0,025 ммоль, выход 12,6%).

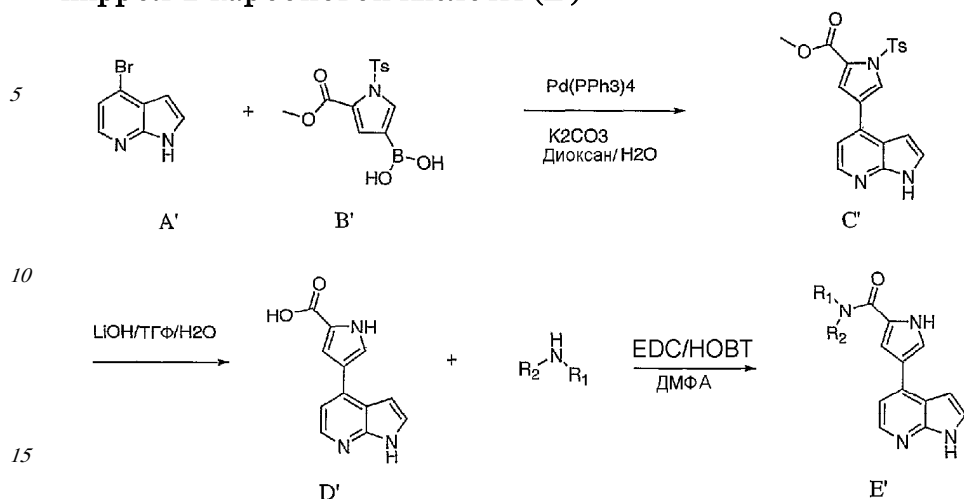


30 Соединение **YY** (0,067 г, 0,16 ммоль) и карбонат калия (0,044 г, 0,32 ммоль) суспендируют в ДМФА. К суспензии добавляют бензилхлорид (0,040 г, 0,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при температуре 80°C в течение ночи. К реакционной смеси добавляют йодид натрия (0,023 г, 0,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при температуре 80°C в течение ночи или до завершения реакции. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 и концентрируют. Колоночная хроматография (0-35% этилацетат/гексан) дает соединение **ZZ** (0,043 г, 0,08 ммоль, выход 50%).



50 Соединение **ZZ** (0,043 г, 0,08 ммоль) и гидроксид лития (0,008 г, 0,32 ммоль) растворяют в смеси ТГФ:вода (1:1). Реакционную смесь облучают микроволнами при температуре 150°C в течение 10 минут. Реакционную смесь концентрируют, и препаративная ВЭЖХ дает соединение **21** (0,0058 г, 0,017 ммоль, выход 20,9%).

Общая методика синтеза амидов 4-(7*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (E')



Метилловый эфир 4-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (C')

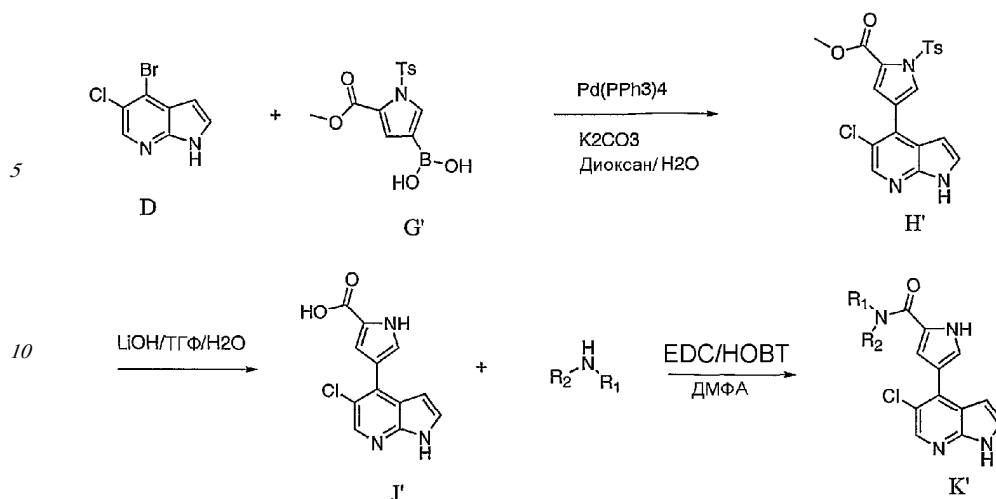
В атмосфере N₂ соединение A' (1,65 г, 8,49 ммоль) и соединение B' (1,1 эквивалента, 9,34 ммоль) и K₂CO₃ (3,3 эквивалента, 28 ммоль) растворяют в 9 мл диоксана и 3 мл H₂O в микроволновой печи, к полученной реакционной смеси добавляют каталитическое количество Pd(PPh₃)₄ и пробирку облучают микроволнами при температуре 170°C в течение 10 мин. После охлаждения реакционной смеси выделяется продукт, и твердое вещество отфильтровывают, промывают H₂O и CH₃CN соответственно с получением указанного в заголовке соединения 3 с количественным выходом. МС+1=396,2.

4-(1*H*-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1*H*-пиррол-2-карбоновая кислота (D')

В пробирку для микроволновой печи с соединением C' предыдущей стадии добавляют LiOH (4 эквивалента, 33,96 ммоль) с последующим добавлением ТГФ (8 мл) и H₂O (4 мл), реакционную смесь облучают микроволнами при температуре 150°C в течение 10 мин. Реакционную смесь выливают в химический стакан и к реакционной смеси по каплям добавляют 2н. HCl до доведения pH раствора до 4-5. Во время процесса подкисления раствора образуется осадок, твердое вещество отфильтровывают и обильно промывают H₂O, затем небольшим количеством CH₃CN. Сушат с получением указанного в заголовке соединения D' с количественным выходом. МС+1=228,1.

Амид 4-(7*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (E')

В пробирку с соединением D' (0,1 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляют EDC (2 эквивалента, 0,2 ммоль) и HOBT (0,5 эквивалента, 0,05 ммоль), реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение получаса, добавляют амин (1,2 эквивалента, 0,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2-3 часов. ВЭЖХ с обращенной фазой применяют для очистки конечного соединения.



Метилловый эфир 4-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (H')

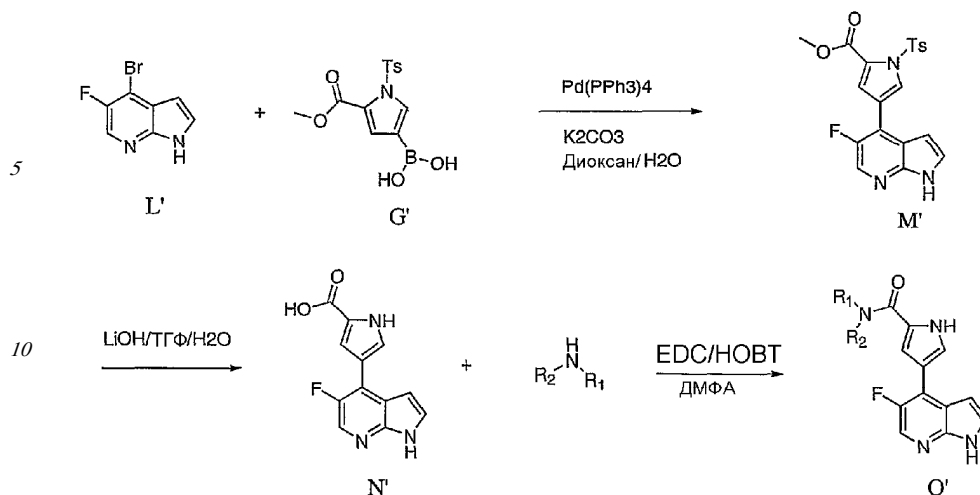
В атмосфере N₂ соединение D (1,95 г, 8,49 ммоль) и соединение G' (1,1 эквивалента, 9,34 ммоль) и K₂CO₃ (3,3 эквивалента, 28 ммоль) растворяют в 9 мл диоксана и 3 мл H₂O в микроволновой печи, к полученной реакционной смеси добавляют каталитическое количество Pd(PPh₃)₄ и пробирку облучают микроволнами при температуре 170°C в течение 10 мин. После охлаждения реакционной смеси выделяется продукт, и твердое вещество отфильтровывают, промывают H₂O и CH₃CN соответственно с получением указанного в заголовке соединения H' с количественным выходом. МС+1=430,5.

4-(5-Хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1*H*-пиррол-2-карбоновая кислота (J')

В пробирку для микроволновой печи с соединением 9 предыдущей стадии добавляют LiOH (4 эквивалента, 33,96 ммоль) с последующим добавлением ТГФ (8 мл) и H₂O (4 мл), реакционную смесь облучают микроволнами при температуре 150°C в течение 10 мин. Реакционную смесь выливают в химический стакан и к реакционной смеси по каплям добавляют 2н. HCl до доведения pH раствора до 4~5. Во время процесса подкисления раствора образуется осадок, твердое вещество отфильтровывают и обильно промывают H₂O, затем небольшим количеством CH₃CN. Сушат с получением указанного в заголовке соединения J' с количественным выходом. МС+1=262,6.

Амид 4-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (K')

В пробирку с соединением J' (0,1 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляют EDC (2 эквивалента, 0,2 ммоль) и HOBT (0,5 эквивалента, 0,05 ммоль), реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение получаса, добавляют амин (1,2 эквивалента, 0,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2-3 часов. ВЭЖХ с обращенной фазой применяют для очистки конечного соединения.



Метилловый эфир 4-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (М')

В атмосфере N_2 соединение **L'** (1,80 г, 8,49 ммоль) и соединение **G'** (1,1 эквивалента, 9,34 ммоль) и K_2CO_3 (3,3 эквивалента, 28 ммоль) растворяют в 9 мл диоксана и 3 мл H_2O в микроволновой печи, к полученной реакционной смеси добавляют каталитическое количество $Pd(PPh_3)_4$ и пробирку облучают микроволнами при температуре $170^\circ C$ в течение 10 мин. После охлаждения реакционной смеси выделяется продукт, и твердое вещество отфильтровывают, промывают H_2O и CH_3CN соответственно с получением указанного в заголовке соединения с количественным выходом. $MS+1=414,2$.

4-(5-Фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1*H*-пиррол-2-карбоновая кислота (N')

В пробирку для микроволновой печи с соединением **М'** предыдущей стадии добавляют LiOH (4 эквивалента, 33,96 ммоль) с последующим добавлением ТГФ (8 мл) и H₂O (4 мл), реакцию смесь облучают микроволнами при температуре 150°C в течение 10 мин. Реакционную смесь выливают в химический стакан и к реакционной смеси по каплям добавляют 2н. HCl до доведения pH раствора до 4–5. Во время процесса подкисления раствора образуется осадок, твердое вещество отфильтровывают и обильно промывают H₂O, затем небольшим количеством CH₃CN. Сушат с получением указанного в заголовке соединения с количественным выходом. МС+1=246,2.

Амид 4-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (О')

В пробирку с соединением **N'** (0,1 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляют EDC (2 эквивалента, 0,2 ммоль) и НОВТ (0,5 эквивалента, 0,05 ммоль), реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение получаса, добавляют амин (1,2 эквивалента, 0,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2-3 часов. ВЭЖХ с обращенной фазой используют для очистки конечного соединения.

Общая методика синтеза *N*-замещенных-5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-аминов

Способ С применяют для алифатических и жидких аминов (*схема 3*), а Pd-катализированное сочетание применяют для твердых и ароматических аминов (*схема 4*).

Схема 3: Способ С синтеза Q'

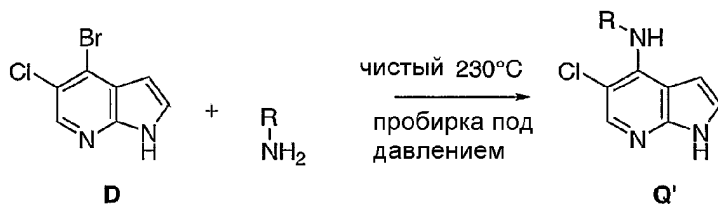
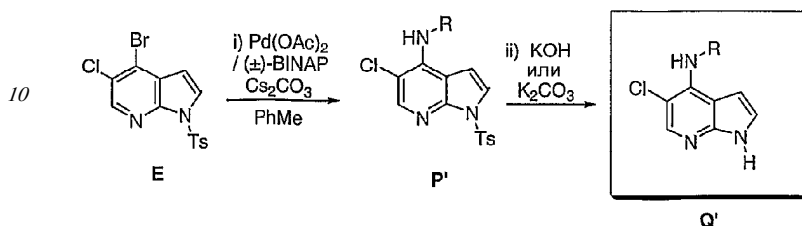
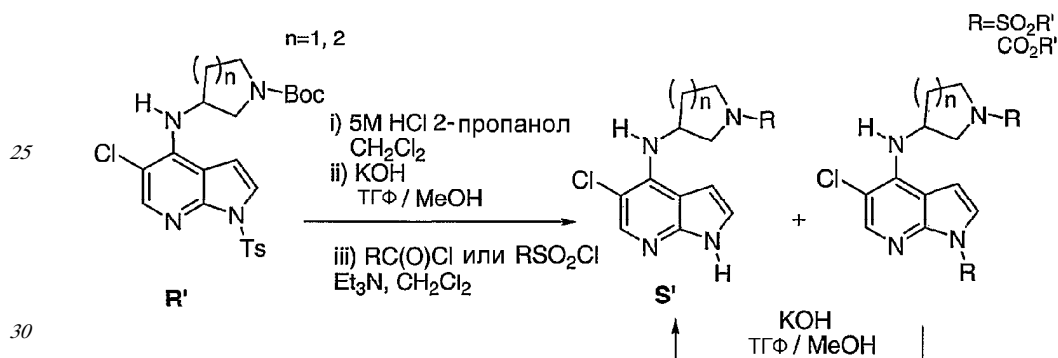


Схема 4: Способ D синтеза **Q'**



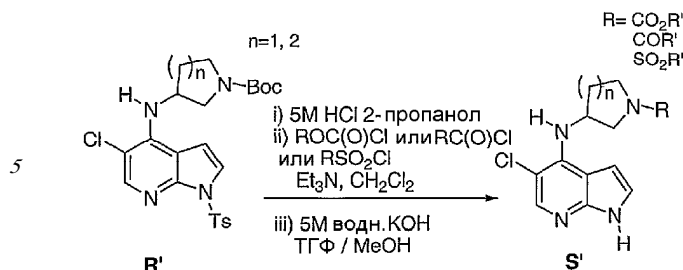
15 Для Pd-сочетания (реакция Бухвальда) соединения **E** и **P'** используют различные фосфины, но наилучших результатов достигают с использованием (±)-BINAP и Cs_2CO_3 в толуоле. Детозированные соединения **Q'** получают после обработки соединения **P'** с использованием KOH или K_2CO_3 в MeOH.

20 **Синтез соединения S' из хлорформиатов, хлорангидридов и сульфонилхлоридов**



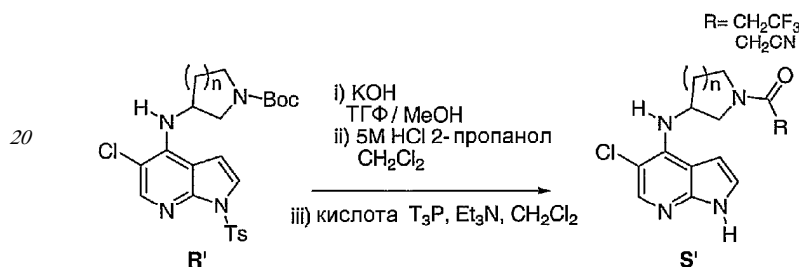
35 Производные аминопиперидина и пирролидина (**S'**), полученные из соответствующего **P'** промежуточного соединения (**R'**), синтезируют по методике, описанной для способа В с использованием 1-Вос-3-аминопиперидина или N-Вос-3-аминопирролидина и соединения **E**. Проводят последовательное снятие защиты с групп тозила и Вос. При необходимости промежуточное соединение, полученное после снятия защиты с тозильной группы, может быть очищено хроматографией. Реакция удаления Вос является более чистой, если смесь разбавить в дихлорметане. Обработка соответствующими хлорангидридами дает указанные в заголовке соединения **S'** в смеси с дизамещенными продуктами. Побочные продукты превращают в соединения **S'** обработкой гидроксидом калия. Амидную часть азота индола селективно гидролизуют в присутствии амида по азоту пиперидина/пирролидина.

45 Из-за образования дизамещенных продуктов предпочтительно проводить удаление тозильной группы после реакции с хлорангидридами.

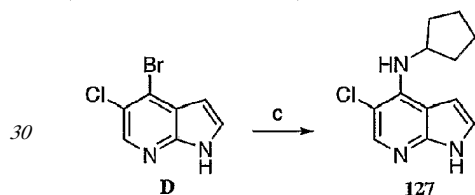


Синтез соединений S' из кислот

10 Кислоты могут быть подвергнуты реакции сочетания после снятия защиты Boc в присутствии тозилльной группы на азоте индола, но попытки удалить эту защитную группу были безуспешны. Только что введенные амиды гидролизуют. Продукты из 3,3,3-трифторпропионовой кислоты и цианоуксусной кислоты получают после
 15 снятия защиты тозилльной и Boc защитных групп в этом порядке с последующим использованием сочетающего реагента.



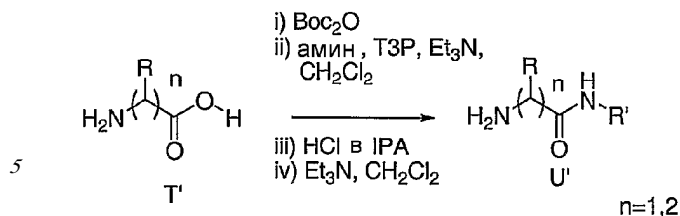
25 Синтез 5-хлор-N-циклопентил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амина (соединение 127)



Способ С: К соединению D (20 мг, 0,086 ммоль) добавляют амин (0,5 мл) в пробирке под давлением, продуваемой N_2 . Смесь нагревают до температуры 230°C
 35 (температура бани) в течение 24 ч. Смесь концентрируют. Препаративная ВЭЖХ дает 5-хлор-N-циклопентил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин (7,4 мг) в виде соли ТФУК.

Способ D: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,9 мг, 0,015 ммоль) и ($\pm$)-BINAP (20 мг, 0,052 ммоль) растворяют в толуоле, барботируемом азотом (0,5 мл), и перемешивают в течение 15
 40 минут в атмосфере азота. К полученной смеси последовательно добавляют толуол (1 мл), соединение E (30 мг, 0,078 ммоль), Cs_2CO_3 (127 мг, 0,39 ммоль) и амин (5 экв.; производные аминокислоты добавляют в раствор ТГФ или Et_2O). Смесь перемешивают при температуре 70°C в течение 24-48 ч. После охлаждения до
 45 комнатной температуры добавляют целит, растворитель удаляют в вакууме, твердое вещество выливают в колонку и продукт получают после элюирования подходящим растворителем. Методы очистки включают а) гептан: EtOAc 2:1 градиент чистый EtOAc , б) 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ и в) препаративную ВЭЖХ.

50 Синтез производных аминокислот



10 К перемешиваемому раствору BocNH-кислоты (T' , 1 экв.) в CH_2Cl_2 (5 мл, 1 ммоль) при комнатной температуре добавляют TBTU или T3P (1,3 экв.) с последующим добавлением Et_3N (2 экв.) и амина (1,2 экв.). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляют CH_2Cl_2 и H_2O . Слои разделяют, органический слой промывают водой, сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют в вакууме. Продукты (U') очищают флэш-хроматографией (CH_2Cl_2 : MeOH 10:1 или гептан:EtOAc 1:1). Boc-NH-R соединения обрабатывают стандартным

15 раствором бн. HCl в IPA (1 ммоль соединения в 4 мл), перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре для удаления Boc и выделяют после удаления растворителя в вакууме. К суспензии соли аминокислоты в дихлорметане добавляют триэтиламин (3 экв.) и смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной

20 температуре. Добавляют воду и фазы разделяют. Органический слой сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют в вакууме. Амины используют без очистки.

Соединения R' получают с 90% выходом из соединения E с использованием N -Boc-3-аминопирролидина или N -Boc-3-аминопиперидина, используя способ D. При

25 необходимости соединение R' может быть отделено от примесей BINAP хроматографией, элюируя CH_2Cl_2 :EtOAc 20:1.

Синтез с использованием хлорангидридов

Соединение формулы S' (30 мг) растворяют в 2 мл 5н. HCl в 2-пропаноле при

30 комнатной температуре. Через 1 час смесь концентрируют досуха. Затем соли растворяют в дихлорметане (3 мл) и добавляют избыток триэтиламина (0,5 мл). Через 5 минут смесь охлаждают до температуры $0^\circ C$ и добавляют хлорангидрид (или хлорформат или сульфонилхлорид) (1,5 экв.). Через 10 минут при температуре $0^\circ C$ реакционную смесь разбавляют дихлорметаном добавляют насыщенный раствор

35 водного $NaHCO_3$. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенную смесь разбавляют в 2:1 смеси ТГФ:MeOH (3 мл) и добавляют бн. водный раствор KOH (0,6 мл). Через 1 ч при комнатной температуре растворители выпаривают и смесь помещают в

40 этилацетат, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Продукты очищают хроматографией, элюируя смесью гептан:EtOAc до чистого EtOAc, затем промывают твердое вещество EtOAc и метанолом (2х).

Синтез с использованием кислот

Соединение формулы S' (60 мг) растворяют в 2:1 смеси ТГФ:MeOH (4 мл) и

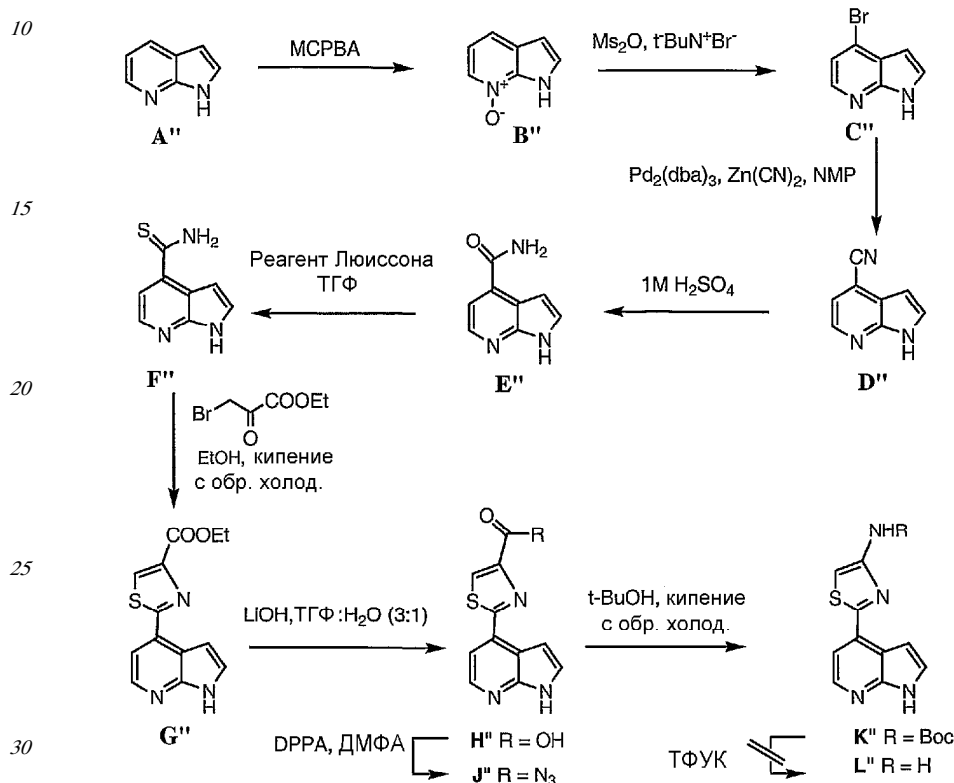
45 добавляют бн. водный раствор KOH (0,8 мл). Через 1 ч при комнатной температуре растворители выпаривают, смесь помещают в этилацетат, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Продукт может быть очищен хроматографией на колонке (гептан:EtOAc смесь 2:1). Продукт затем

50 растворяют в дихлорметане (3 мл) и добавляют 5н. HCl в 2-пропаноле (0,7 мл). Через 1 ч при комнатной температуре смесь выпаривают досуха с получением белой соли. Затем соль растворяют в дихлорметане (3 мл) и добавляют избыток триэтиламина (0,4 мл). Через 5 минут смесь охлаждают до температуры $0^\circ C$,

добавляют кислоту (1 экв.) с последующим добавлением ТЗР (ангидрид пропилфосфоновой кислоты, 50% в EtOAc, 1,3 экв.). Через 40 минут при температуре 0°C реакционную смесь разбавляют дихлорметаном и промывают

насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Соединения из трифторпропионовой кислоты очищают хроматографией, элюируя чистым EtOAc. Соединения из цианоксусной кислоты промывают EtOAc и метанолом (3×).

Общая методика синтеза производных 4-тиазол-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина



Холодный раствор (0°C) соединения **A''** (30 г, 0,253 моль) в ДХМ по каплям добавляют к 55% МСРВА в 800 мл ДХМ в течение 30 мин, нагревают до кт и перемешивают в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляют твердый NaHSO₃, перемешивают при кт в течение 30 мин, выпаривают досуха, разбавляют водой, доводят до pH 8-9 с использованием водного раствора Na₂CO₃, экстрагируют CHCl₃ (8×900 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют с получением соединения **B''** в виде светло-розового твердого вещества. Неочищенное соединение **B''** промывают 20% EtOAc в гексане.

В холодный раствор (0°C) соединения **B''** в ДМФА добавляют Me₄NBr (92 г, 0,597 моль) и Ms₂O (129,6 г, 0,745 моль) в ДМФА (100 мл) по каплям в течение 30 мин, нагревают до кт и перемешивают в течение 36 ч. Реакционную смесь выливают в воду (200 мл), доводят до pH 7 с использованием насыщенного водного раствора NaHCO₃, осажденное твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакууме с получением соединения **C''**. Соединение **C''** используют как таковое на следующей стадии без дальнейшей очистки.

В перемешиваемый раствор соединения **C''** (100 г, 0,507 моль) в NMP добавляют Zn(CN)₂ (35,7 г, 0,304 моль), продувают аргоном в течение 30 мин, добавляют dppf (7,04 г, 0,012 моль) и Pd₂(dba)₃ (9,28 г, 0,010 моль). Полученную смесь снова продувают аргоном в течение 30 мин и нагревают при температуре 140°C в

течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до температуры 26°C, разбавляют EtOAc и фильтруют через слой целита. Фильтрат промывают водой (3×500 мл) и NH₄Cl/водный раствор NH₃/H₂O (1:2:1), насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют с получением соединения **D''**. Соединение **D''** очищают хроматографией на колонке (силикагель 60-120 меш силикагель, 60% EtOAc/гексан).

Соединение **D''** медленно обрабатывают концентрированной H₂SO₄ и перемешивают в течение 4 ч при кт. Реакционную смесь выливают в ледяную воду, доводят до pH 7 (водный раствор NH₃), экстрагируют ацетоном (6×500 мл) и совместно выпаривают с толуолом с получением соединения **E''**. Соединение **E''** несколько раз промывают гексаном и используют как таковое на следующей стадии.

К перемешиваемому раствору соединения **E''** (14 г, 0,086 моль) в ТГФ добавляют реагент Люиссона при кт и нагревают до температуры 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор Na₂CO₃ (100 мл), экстрагируют EtOAc (3×300 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и выпаривают с получением соединения **F''** в виде желтого твердого вещества. Неочищенное соединение **F''** промывают ДХМ и используют как таковое на следующей стадии.

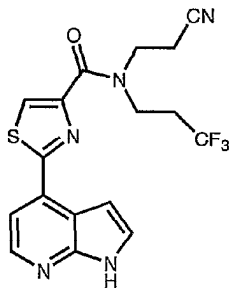
Раствор соединения **F''** (8 г, 0,045 моль) в EtOH обрабатывают этилбромпируватом (9,56 г, 0,049 моль) по каплям в течение 30 мин и перемешивают при температуре 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют до половины объема, в это время осаждается твердое вещество, которое отфильтровывают, промывают EtOH и сушат в вакууме с получением соединения **G''**. Соединение **G''** используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

К перемешиваемому раствору соединения **G''** в ТГФ, воде добавляют LiOH (3,68 г, 0,087 моль) при кт и перемешивают в течение 4 ч при той же температуре. Реакционную смесь концентрируют с получением остатка, который разбавляют водой (50 мл), подкисляют 2н. водным раствором HCl, доводят до pH 5-6, осажденное твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат (остатки воды удаляют совместным выпариванием с толуолом) с получением соединения **H''**. Соединение **H''** промывают диэтиловым эфиром с получением желаемой чистоты.

К холодному раствору (0°C) соединения **H''** (5,2 г, 0,021 моль) в ДМФА добавляют Et₃N и DPPA в течение более 30 мин, нагревают до кт и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь выливают в воду (100 мл), осажденное твердое вещество фильтруют, растворяют в EtOAc, органический слой сушат над сульфатом натрия, концентрируют U/V. Очистка не является необходимой, и продукт используют непосредственно на следующей стадии.

Раствор соединения **J''** (5,2 г, 0,019 моль) в ^tBuOH перемешивают при температуре 85°C в течение 42 ч. Неочищенное соединение **K''** очищают хроматографией на колонке (силикагель, 100-200 меш, MeOH/CHCl₃ → 1% MeOH/CHCl₃). Группа Вос из **K''** может быть удалена стандартной методикой с получением соединения **L''**.

(2-Цианоэтил)-(3,3,3-трифторпропил)амид 2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тиазол-4-карбоновой кислоты (соединение 405)



В 2 мл сухого пиридина растворяют 60 мг (0,225 ммоль) 2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*] пиридин-4-ил)тиазол-4-карбоновой кислоты (Н⁺) вместе с 72 мг (0,367 ммоль) EDCI и 60 мл (0,367 ммоль) N-(2-трифторметилэтил)аминопропионитрила. Реакционную смесь нагревают в микроволновой печи при температуре 150°C в течение 10 мин при 300 Вт. Завершение реакции определяют ЖХ и растворитель выпаривают в токе сухого азота. Неочищенный остаток растворяют в 1 мл ДМСО и подкисляют концентрированной HCl; затем продукт очищают на жидкостном манипуляторе Gilson на C18 SiO₂ с использованием системы элюентов из воды, ацетонитрила и трифторуксусной кислоты, 38 мг желтого твердого вещества выделяют после лиофилизации собранных фракций с получением 30% выхода моносоли ТФУК.

Хотя определенные типовые варианты осуществления изображены и описаны выше и ниже, должно быть понятно, что соединения настоящего изобретения могут быть получены способами, в общих чертах описанными выше, с использованием подходящих исходных веществ, и способами, доступными специалисту в данной области.

Пример 2: ЯМР и масс-спектрометрия соединений

Аналитические данные для некоторых соединений настоящего изобретения собирают и регистрируют. Для соединений в таблице 3 данные протонного ЯМР получают, используя прибор Bruker AMX 500 и подходящий растворитель. В способе ЖХ/МС используют колонку Hypersil BDS C18 5 микрон 2,1×50 мин со скоростью потока 1,0 мл/мин с подходящим градиентом. Образцы для масс-спектрометрии анализируют на масс-спектрометре MicroMass ZQ или Quattro II, работающих при одиночном типе МС с ионизацией электрораспылением. Образцы вводят в масс-спектрометр с использованием метода впрыска (FIA) или хроматографии. Подвижная фаза для всех анализов масс-спектрометра состоит из смесей ацетонитрил-вода или, в некоторых случаях, ТФУК. В таблице 3 ниже представлены экспериментальные данные ЖХ масс-спектра (ЖХ/МС), времени удерживания (TR) и данные ¹H-ЯМР для некоторых соединений настоящего изобретения, где номера соединений в таблице 3 соответствуют соединениям, изображенным в таблице 1 (пустые ячейки означают, что анализ не проводился):

Таблица 3			
№ соед.	ЖХ/МС	TR	ЯМР
1	255,10	1,80	CDCl ₃ : 8,2 (д, 1H), 7,5 (м, 1H), 7,4 (д, 1H), 7,3 (д, 1H), 7,2 (с, 1H), 7,0 (д, 1H), 6,8 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,90 (с, 3H)
2	381,00	2,10	3,85 (м, 2H), 5,15 (т, 1H), 7,3 (м, 4H), 7,4 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,7 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,9 (с, 1H), 8,2 (д, 1H)
3	427,10	2,29	Н ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) 11,88 (с, 1H), 11,49 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,21 (м, 2H) 7,12 (м, 2H), 6,77 (с, 1H), 3,70 (с, 2H), 2,99 (с, 3H)
4	313,10	0,37	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) 11,95 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,64 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,41 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=3,5, 1,8 Гц, 1H), 3,90 (с, 4H), 3,23 (с, 4H)

5	5	301,90	1,60	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,8 (с, 1H), 8,26 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,24 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=43,1, 2,0 Гц, 1H), 7,63 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,39 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=3,5, 1,7 Гц, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,43 (м, 2H), 1,16 (д, J=0,0 Гц, 3H)
	6	327,90	1,99	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,95 (с, 1H), 8,69 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,91 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,82 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,63 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,40 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 3,99 (кв., J=6,3 Гц, 1H), 3,79 (кв., J=7,1 Гц, 1H), 3,65 (кв., J=7,3 Гц, 1H), 3,33 (т, J=5,9 Гц, 2H), 1,93 (м, 1H), 1,83 (м, 2H), 1,60 (м, 1H)
	7	286,00	2,19	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,93 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,27 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 3,23 (кв., J=6,6 Гц, 2H), 1,55 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 0,91 (т, J=7,4 Гц, 3H)
10	8	287,90	1,11	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,96 (с, 1H), 8,60 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,87 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,82 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,64 (т, J=1,5 Гц, 1H), 7,41 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=4,4, 0,9 Гц, 1H), 3,53 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,34 (кв., J=6,0 Гц, 2H)
	9	301,90	1,73	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,99 (с, 1H), 8,68 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,88 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,84 (д, J=0,0 Гц, 1H), 7,64 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=4,4, 0,9 Гц, 1H), 3,48 (м, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,29 (с, 3H)
15	10	327,90	1,91	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 12,00 (с, 1H), 8,29 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,82 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,65 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=3,5, 1,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,59 (с, 1H), 3,48 (с, 1H), 2,50 (м, 4H)
	11	327,90	1,99	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,97 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,81 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,64 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=4,1, 0,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,59 (с, 1H), 3,48 (с, 1H), 1,90 (м, 4H)
20	12	341,90	2,46	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,99 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,70 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,34 (с, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,53 (с, 1H), 3,41 (с, 1H), 3,28 (с, 3H)
	13	341,90	2,43	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 12,0 (с, 1H), 8,29 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,82 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,65 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 4,34 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,54 (с, 1H), 3,41 (т, J=7,8 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H)
25	14	315,90	2,24	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,97 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,93 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,82 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,41 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 3,46 (ддд, J=15,9, 5,8 Гц, 2H), 1,68 (м, 1H), 1,48 (м, 1H), 0,90 (т, J=7,4 Гц, 3H)
	15	301,90	2,02	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,98 (с, 1H), 8,29 (д, J=12,6 Гц, 1H), 8,25 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,83 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,42 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,49 (дд, J=7,8, 2,9 Гц, 1H), 3,37 (дд, J=10,7, 6,3 Гц, 1H), 1,16 (д, J=6,8 Гц, 3H)
30	16	329,90	2,15	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,94 (с, 1H), 8,27 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,97 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,82 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,63 (т, J=2,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,54 (м, 2H), 1,94 (м, 1H), 0,92 (дд, J=12,4, 6,8 Гц, 6H)
	17	314,00	2,76	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,92 (с, 1H), 8,27 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,92 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,62 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,86 (м, 1H), 3,77 (м, 1H), 1,57 (м, 2H), 1,49 (м, 2H), 0,88 (т, J=7,4 Гц, 6H)
35	18	335,90	1,76	ДМСО-d6 12,2 (ушир.с, 1H); 8,3 (м, 1H); 7,8 (м, 3H); 7,3 (дд, 1H); 7,1 (д, 1H); 6,9 (дд, 1H); 3,9 (м, 1H); 3,8 (м, 2H); 3,7 (м, 1H); 3,6 (м, 2H); 3,4 (м, 2H); 1,9 (м, 2H); 1,8 (с, 3H)
	19	361,00	1,82	ДМСО-d6 12,1 (ушир.с, 1H); 8,3 (м, 1H); 7,8 (м, 3H); 7,3 (дд, 1H); 7,1 (д, 1H); 6,9 (дд, 1H); 4,1-3,7 (м, 8H); 1,9 (м, 2H)
40	20	266,20	1,75	ДМСО-d6 12,1 (ушир.с, 1H); 8,4 (д, 1H); 7,7 (ушир.с, 3H); 7,65 (ушир.с, 1H); 7,5 (д, 1H); 7,2 (д, 1H); 7,0 (ушир.с, 1H); 6,9 (ушир.с, 1H); 3,1 (д, 2H); 2,0 (репт, 1H); 1,0 (д, 6H)
	21	347,90	2,92	
	22	350,00	1,97	ДМСО-d6 12,1 (ушир.с, 1H); 8,4 (д, 1H); 8,0 (д, 1H); 7,8 (дд, 1H); 7,6 (м, 2H); 7,3 (д, 1H); 7,0 (м, 1H); 4,1 (д, 4H); 3,2 (ушир.д, 2H); 2,1 (с, 3H); 1,2 (ушир.с, 6H)
	23	287,90	1,84	
45	24	278,90	2,00	(CD ₃ OD) 1,7 (м, 4H), 1,8 (м, 2H), 2,1 (м, 2H), 4,2 (м, 1H), 6,8 (д, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,3 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 8 (т, 1H), 8,4 (д, 1H)
	25	292,90	3,80	(CD ₃ OD) 1,0 (д, 3H), 1,2 (м, 1H), 1,7 (м, 3H), 1,9 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 2,9 (м, 1H), 4,3 (м, 2H), 6,8 (д, 1H), 7 (д, 1H), 7,2 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,6 (т, 1H), 8,2 (д, 1H)
	26	321,90	1,80	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 8 11,93 (с, 1H), 8,34 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=8,4, 7,5 Гц, 1H), 7,62-7,60 (м, 2H), 7,38 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,00-6,96 (м, 2H), 3,70 (м, 2H), 3,60 (с, 6H), 2,06 (с, 3H)
50	27	185,00	2,00	(ДМСО-d6, 500 МГц) 12,0 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 2,87 (м, 2H), 2,61 (м, 2H), 2,01 (м, 2H) м.д.
	28	219,00	3,50	(ДМСО-d6, 500 МГц) 11,9 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,50 (м, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,10 (м, 1H), 2,79 (м, 2H), 2,57 (м, 2H), 2,04 (м, 2H) м.д.
	29	233,00	3,70	(ДМСО-d6, 500 МГц) 11,8 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,48 (м, 1H), 6,34 (м, 1H), 5,76 (м, 1H), 2,28 (м, 2H), 2,23 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,71 (м, 2H) м.д.
	30	199,00	2,20	ДМСО-d6, 500 МГц 12,0 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,11 (д, 1H), 6,69 (д, 1H), 6,43 (м, 1H), 2,29 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,68 (м, 2H) м.д.

5	31	237,90	1,90	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,96 (с, 1H), 8,32 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,58 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,39 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,10 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,91 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=3,4, 1,7 Гц, 1H), 3,00 (с, 6H)
	32	313,10	1,90	
	33	335,10	2,30	(ДМСО-d6) 4,7 (с, 2H), 6,7 (д, 1H), 6,8 (д, 1H), 7,2 (д, 1H), 7,3 (м, 2H), 7,45 (м, 3H), 7,5 (д, 1H), 7,6 (т, 1H), 8,3 (д, 1H)
	34	349,10	2,20	(ДМСО-d6) 3,05 (т, 2H), 3,6 (т, 2H), 6,7 (ушир.с, 1H), 6,95 (ушир.с, 1H), 7,3 (м, 4H), 7,35 (д, 1H), 7,4 (д, 1H), 7,6 (м, 2H), 8,4 (д, 1H)
	35	269,20	1,40	(ДМСО-d6) 3,1 (с, 3H), 3,6 (т, 2H), 3,7 (т, 2H), 6,7 (д, 1H), 7,0 (ушир.с, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,6 (м, 2H), 7,7 (т, 1H), 8,35 (с, 1H)
10	36	295,20	1,40	(ДМСО-d6) 1,6 (м, 1H), 1,8 (м, 2H), 2,0 (м, 1H), 3,5 (м, 2H), 3,65 (кв., 1H), 3,7 (кв., 1H), 4,1 (квинтет, 1H), 6,8 (ушир.с, 1H), 7,0 (ушир.с, 1H), 7,2 (д, 1H), 7,5 (ушир.с, 1H), 7,6 (ушир.с, 2H), 8,3 (д, 1H)
	37	322,20	1,10	(ДМСО-d6) 1,7 (м, 1H), 1,9 (2Чм, 3H), 2,2 (м, 1H), 2,3 (м, 1H), 2,7 (д, 3H), 3,1 (м, 1H), 3,3 (м, 1H), 3,5 (м, 3H), 6,6 (д, 1H), 6,9 (ушир.с, 1H), 7,2 (д, 1H), 7,5 (м, 3H), 8,25 (д, 1H)
	38	327,10	2,80	(ДМСО-d6) 2,9 (т, 2H), 3,95 (т, 2H), 4,8 (с, 2H), 6,9 (д, 1H), 7,0 (ушир.с, 1H), 7,2 (м, 4H), 7,4 (д, 1H), 7,6 (м, 2H), 7,75 (т, 1H), 8,31 (д, 1H)
15	39	230,10	2,40	
	40	285,20, 285,20	2,40, 2,00	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,90 (с, 1H), 8,30 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,57 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,29 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 2H), 6,74 (т, J=1,6 Гц, 1H), 2,50 (с, 9H), Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,90 (с, 1H), 8,30 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,57 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,29 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 2H), 6,74 (т, J=1,6 Гц, 1H), 2,50 (с, 9H)
20	41	263,00, 263,10	3,10, 2,50	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,92 (с, 1H), 8,32 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83-7,77 (м, 2H), 7,60 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=3,5, 1,8 Гц, 1H), Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,92 (с, 1H), 8,32 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83-7,77 (м, 2H), 7,60 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=3,5, 1,8 Гц, 1H)
	42	301,20, 301,20	2,90, 2,50	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,92 (с, 1H), 8,31 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,55 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,50-7,46 (м, 3H), 7,43-7,40 (м, 3H), 7,36-7,33 (м, 3H), 7,25 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,55 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,92 (с, 1H), 8,31 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,55 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,50-7,46 (м, 3H), 7,43-7,40 (м, 3H), 7,36-7,33 (м, 3H), 7,25 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,55 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H)
25	43	252,10, 252,20	1,40, 1,60	
	44	300,20	2,10	(CDCl ₃) 10,21 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,36 (д, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,17 (ушир.с, 2H), 3,71 (ушир.с, 2H), 2,67 (ушир.с, 2H), 1,52 (с, 9H)
	45	200,00	0,35	(d4-метанол) 8,42 (д, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,64 (ушир.с, 1H), 4,04 (ушир.с, 2H), 3,59 (дд, 2H), 3,01 (ушир.с, 2H)
30	46	266,90	2,60	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,85 (с, 1H), 8,33-8,32 (м, 2H), 8,06-8,05 (м, 2H), 7,72 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,60-7,58 (м, 1H), 7,24 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,59 (дд, J=3,4, 1,9 Гц, 1H), 4,37 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H)
	47	238,80	1,80	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 13,10 (с, 1H), 11,83 (с, 1H), 8,31 (д, J=4,8 Гц, 2H), 8,04-8,01 (м, 2H), 7,69 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,57 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,59 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1H)
	48	248,00	2,80	(500 МГц, ДМСО-d6) 12,1 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,20 (дт, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 6,31 (м, 1H) м.д.,
35	49	224,80	1,60	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,75 (с, 1H), 8,28 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,53 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=3,4, 1,9 Гц, 1H), 5,26 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,61 (д, J=5,8 Гц, 2H)
	50	213,10	1,80	ДМСО 7,0 (т, 1H), 7,2 (дд, 1H), 7,6 (м, 2H), 8,1 (дд, 1H), 8,2 (кв., 1H), 8,35 (д, 1H)
	51	281,20		ДМСО 1,9 (м, 1H), 2,1 (м, 1H), 3,6 (м, 2H), 4,4 (м, 1H), 6,6 (м, 1H), 7,1 (м, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,7 (т, 1H), 8,3 (д, 1H)
40	52	267,20	2,00	ДМСО 1,2 (т, 6H), 3,6 (кв., 4H), 6,6 (д, 1H), 6,95 (м, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,6 (м, 3H), 8,35 (д, 1H)
	53	359,10	2,01	ДМСО 1,9 (дм, 2H), 3,1 (с, 3H), 3,7 (м, 2H), 4,65 (м, 1H), 6,7 (д, 1H), 7,0 (ушир.с, 1H), 7,15 (т, 1H), 7,3 (м, 5H), 7,7 (ушир.с, 2H), 7,8 (т, 1H), 8,3 (д, 1H)
	54	348,20	1,70	ДМСО 1,4 (м, 2H), 1,8 (м, 2H), 2,1 (м, 2H), 3,05 (м, 2H), 3,25 (м, 1H), 3,3 (м, 2H), 3,5 (м, 1H), 3,6 (м, 1H), 3,7 (м, 1H), 4,6 (м, 1H), 6,6 (д, 1H), 6,75 (м, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,6 (т, 1H), 7,8 (т, 1H), 8,3 (д, 1H), 9,75 (ушир.с, 1H)
45	55	345,20	2,00	ДМСО 3,1 (с, 3H), 3,6 (м, 2H), 3,9 (м, 2H), 4,95 (м, 1H), 6,7 (д, 1H), 7,0 (м, 1H), 7,2 (м, 2H), 7,3 (т, 2H), 7,4 (д, 2H), 7,55 (т, 1H), 7,6 (д, 1H), 7,7 (т, 1H), 8,3 (д, 1H)
	56	316,20	1,50	ДМСО 3,2 (с, 3H), 5,0 (с, 2H), 6,8 (м, 2H), 7,3 (д, 1H), 7,5 (д, 2H), 7,7 (м, 2H), 8,1 (д, 1H), 8,2 (д, 1H), 8,5 (д, 1H), 8,7 (с, 1H)
	57	297,20	1,50	ДМСО 1,1 (с, 6H), 3,5 (с, 2H), 4,3 (с, 2H), 6,8 (м, 1H), 6,9 (м, 1H), 7,2 (д, 1H), 7,65 (м, 3H), 8,3 (д, 1H)

5	58	359,10	2,10	ДМСО 3,7 (м, 1Н), 4,1 (дд, 1Н), 4,4 (дд, 2Н), 4,5 (м, 1Н), 6,7 (д, 1Н), 6,85 (м, 6Н), 7,1 (ушир.с, 1Н), 7,25 (д, 1Н), 7,6 (2т, 3Н), 8,3 (д, 1Н)
	59	311,10	1,60	ДМСО слабый ОК
	60	345,10	2,00	ДМСО 4,5 (с, 2Н), 5,9 (с, 2Н), 6,7 (ушир.с, 1Н), 6,85 (м, 4Н), 7,2 (д, 1Н), 7,5 (т, 2Н), 7,6 (ушир.с, 1Н), 8,2 (д, 1Н)
10	61	267,20	1,90	ДМСО 1,2 (д, 6Н), 2,9 (с, 3Н), 5,0 (м, 1Н), 6,7 (д, 1Н), 6,9 (м, 1Н), 7,2 (д, 1Н), 7,5 (м, 2Н), 7,65 (т, 1Н), 8,3 (д, 1Н)
	62	238,90	2,00	Н ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 10,15 (ушир.с, 1Н), 8,27 (д, J=0,0 Гц, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,62 (д, J=6,4 Гц, 1Н), 7,46 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,40-7,36 (м, 2Н), 7,22 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 6,69 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 4,50 (с, 2Н), 3,39 (с, 3Н)
	63	233,90	2,00	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,93 (с, 1Н), 8,33 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,74 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,62-7,58 (м, 2Н), 7,47 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,25 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 6,67 (дд, J=3,5, 1,8 Гц, 1Н), 4,17 (с, 2Н)
15	64	241,90	1,39	(d4-метанол) 8,36 (д, 1Н), 7,71 (с, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,06 (д, 1Н), 6,68 (м, 1Н), 4,40-4,36 (м, 2Н), 3,89 и 3,84 (2т, 2Н), 2,84 и 2,75 (2м, 2Н), 2,22, 2,19 (2с, 3Н)
	65	309,90	2,10	(d4-метанол) 8,31 (д, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 7,42 (д, 1Н), 6,96 (дд, 1Н), 6,58 (2м, 1Н), 4,38 (ушир.с, 2Н), 3,92 и 3,85 (2т, 2Н), 3,66-3,54 (м, 2Н), 2,84 и 2,76 (2 ушир.с, 2Н)
	66			(d4-метанол) 8,14 (д, 1Н), 7,40 (д, 1Н), 7,04 (д, 1Н), 6,66 (д, 1Н), 6,38 и 6,34 (2 ушир.с, 1Н), 4,31 и 4,25 (2м, 2Н), 4,00 и 3,95 (2с, 2Н), 3,94-3,73 (м, 4Н)
20	67	247,14	3,87	(500 МГц, CD3OD) 8,16 (с, 1Н), 7,38 (д, 1Н), 6,37 (д, 1Н), 5,49 (ушир.с, 1Н), 5,05 (ушир.с, 1Н), 3,01 (м, 1Н), 1,80 (м, 2Н), 1,73 (м, 2Н), 1,162-1,50 (сложный м, 4Н) м.д.
	68	247,14	3,82	(500 МГц, CD3OD) 8,19 (с, 1Н), 7,42 (д, 1Н), 6,45 (д, 1Н), 5,77 (м, 1Н), 2,90 (м, 1Н), 2,25 (м, 2Н), 2,02 (м, 1Н), 1,89 (м, 1Н), 1,74 (м, 1Н), 1,54 (м, 1Н), 0,81 (д, 3Н) м.д.
	69	261,10	4,11	(500 МГц, CD3OD) 8,18 (с, 1Н), 7,40 (д, 1Н), 6,38 (д, 1Н), 5,44 (ушир.с, 1Н), 5,05 (ушир.с, 1Н), 2,45 (м, 1Н), 1,85 (м, 2Н), 1,77 (д, 2Н), 1,68 (д, 1Н), 1,28 (м, 5Н) м.д.
25	70	232,05	2,05	(ДМСО) 3,95 (с, 3Н), 6,55 (м, 1Н), 7,5 (м, 1Н), 7,9 (с, 1Н), 8,2 (с, 1Н), 8,3 (с, 1Н)
	71	263,17	2,04	(ДМСО) 1,8 (с, 6Н), 7,2 (ушир.с, 1Н), 7,6 (м, 3Н), 8,1 (м, 2Н), 8,4 (д, 1Н)
	72	281,20	2,00	
30	73	331,16	2,05	(ДМСО) 3,8 (с, 3Н), 4,6 (с, 2Н), 6,7 (ушир.с, 1Н), 6,9 (д, 1Н), 7,0 (м, 3Н), 7,2 (т, 1Н), 7,3 (д, 1Н), 7,5 (м, 2Н), 7,9 (т, 1Н), 8,4 (д, 1Н)
	74	209,79	1,18	(CD3OD) 2,2 (с, 3Н), 6,2 (д, 1Н), 7,1 (д, 1Н), 7,4 (м, 2Н), 7,85 (д, 1Н), 8,3 (д, 1Н), 8,45 (д, 1Н)
	75	383,00	2,45	(500 МГц, ДМСО-d6) 12,0 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 7,63 (ушир.с, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 7,40 (дд, 1Н), 7,32 (дд, 1Н), 7,24 (м, 2Н), 6,81 (м, 1Н), 6,66 (ушир., 1Н), 6,34 (дд, 1Н), 3,51 (м, 2Н), 3,02 (т, 2Н) м.д.
35	76	370,10	1,92	(500 МГц, ДМСО-d6) 11,9 (с, 1Н), 8,29 (с, 1Н), 7,67 (м, 1Н), 7,54 (с, 1Н), 6,82 (м, 2Н), 6,33 (м, 0,5Н), 6,28 (м, 0,5Н), 3,83 (т, 1Н), 3,70 (м, 2Н), 3,62 (м, 3Н), 3,42 (м, 1Н), 3,38 (м, 2Н), 1,87 (м, 1Н), 1,86 (с, 3Н), 1,79 (м, 1Н) м.д.
	77	303,06	1,73	
	78	301,00	2,14	(500 МГц, ДМСО-d6) 12,0 (с, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 7,66 (ушир., 1Н), 7,59 (с, 1Н), 6,82 (ушир., 2Н), 6,35 (с, 1Н), 3,12 (д, 2Н), 1,88 (м, 1Н), 0,91 (д, 6Н) м.д.
40	79	299,00	1,94	(500 МГц, ДМСО-d6) 12,0 (с, 1Н), 8,32 (с, 1Н), 7,75 (ушир., 1Н), 7,55 (с, 1Н), 6,88 (м, 1Н), 6,70 (ушир., 1Н), 6,37 (м, 1Н), 3,46 (м, 4Н), 1,97 (м, 4Н) м.д.
	80	219,10	2,00	
	81	262,00	1,98	
45	82	235,00	3,06	500 МГц, ДМСО-d6) 12,0 (с, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 7,90 (м, 1Н), 7,74 (м, 1Н), 7,56 (м, 1Н), 7,45 (м, 1Н), 6,37 (м, 1Н) м.д.
	83	330,05	2,00	(500 МГц, ДМСО-d6) 12,0 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 7,76 (дд, 1Н), 7,56 (м, 1Н), 6,93 (д, 1Н), 6,82 (д, 1Н), 6,32 (м, 1Н), 3,89 (т, 2Н), 3,31 (м, 2Н), 3,05 (с, 3Н), 2,75 (с, 3Н), 2,74 (с, 3Н) м.д.
	84	238,17	1,39	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,84 (с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 8,32 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 7,92 (с, 1Н), 7,83 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 7,64 (т, J=7,7 Гц, 1Н), 7,60-7,55 (м, 2Н), 7,22 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 6,72 (дд, J=3,4, 1,9 Гц, 1Н), 4,25 (т, J=5,9 Гц, 2Н), 2,64 (т, J=5,4 Гц, 3Н)
50	85	252,13	1,40	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,86 (с, 1Н), 9,68 (с, 1Н), 8,33 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 7,88 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,67 (т, J=7,7 Гц, 1Н), 7,61-7,58 (м, 2Н), 7,24 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 6,70 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1Н), 4,41 (д, J=5,3 Гц, 2Н), 2,81 (с, 3Н), 2,80 (с, 3Н)
	86	264,13	1,50	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,85 (с, 1Н), 8,98 (с, 1Н), 8,32 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 7,83 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,65-7,57 (м, 3Н), 7,22 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 6,72 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1Н), 4,38 (т, J=5,8 Гц, 2Н), 2,78 (д, J=4,6 Гц, 1Н), 0,87-0,78 (м, 4Н)
	87	292,13	1,54	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,85 (с, 1Н), 9,34 (с, 1Н), 8,32 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 7,83 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,65-7,57 (м, 3Н), 7,22 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 6,72 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1Н), 4,42 (д, J=5,2 Гц, 2Н), 3,39 (д, J=11,9 Гц, 2Н), 2,95 (кв., J=10,5 Гц, 2Н), 1,85 (д, J=14,4 Гц, 2Н), 1,71-1,59 (м, 3Н), 1,42-1,35 (м, 1Н)

5	88	294,09	1,61	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,85 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,32 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,83 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,65-7,57 (м, 3H), 7,22 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 4,42 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,98 (ушир.д, J=12,7 Гц, 2H), 3,64 (ушир.т, J=12,0 Гц, 2H), 3,34 (ушир.д, J=11,1 Гц, 2H), 3,19 (ушир.с, 2H)
	89	307,11	1,38	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,85 (с, 1H), 8,32 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,83 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,65-7,57 (м, 3H), 7,22 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 4,0 (ушир.с, 2H), 3,30-2,95 (ушир.м, 8H), 2,8 (с, 3H)
	90	247,14	3,87	(500 МГц, CD ₃ OD) 8,14 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 6,43 (д, 1H), 5,93 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,23 (д, 3H), 0,90 (д, 3H) м.д.,
10	91	252,20	1,60	
	92	266,20	1,70	
	93	306,20	2,00	
15	94	308,20	1,70	
	95	321,20	1,40	
	96	281,90	2,00	(CD ₃ OD) 1,7 (с, 6H), 7,4 (д, 1H), 7,6 (д, 1H), 7,7 (д, 1H), 7,9 (д, 1H), 8 (т, 1H), 8,05 (д, 1H), 8,45 (д, 1H)
20	97	237,90	2,30	(CD ₃ OD) 1,4 (д, 6H), 3,2 (м под метанольным пиком, 1H), 7,2 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,7 (д, 1H), 7,8 (д, 1H), 8 (т, 1H), 8,1 (д, 1H), 8,45 (д, 1H)
	98	252,90	1,70	(CD ₃ OD) 2,2 (с, 3H), 7,3 (д, 1H), 7,6 (д, 1H), 7,85 (д, 2H), 7,9 (т, 1H), 8,2 (д, 1H), 8,4 (д, 1H)
	99	328,90	2,50	(CD ₃ OD) 3,8 (с, 2H), 7,2 (т, 1H), 7,3 (м, 3H), 7,35 (м, 2H), 7,6 (д, 1H), 7,8 (м, 2H), 7,9 (т, 1H), 8,2 (д, 1H), 8,4 (д, 1H)
25	100	314,90	2,50	(CD ₃ OD) 7,4 (д, 1H), 7,5 (м, 2H), 7,6 (м, 2H), 7,85 (д, 1H), 7,9 (м, 1H), 8 (м, 3H), 8,35 (д, 1H), 8,4 (д, 1H)
	101	260,90	2,40	(CD ₃ OD) 1,8 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 6,9 (д, 1H), 7,6 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 8 (м, 2H), 8,4 (д, 1H)
	102	288,90	2,70	(CD ₃ OD) 2,0 (м, 4H), 2,45 (м, 4H), 7,35 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 8,1 (т, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,45 (д, 1H)
30	103	302,90	2,80	(CD ₃ OD) 1,35 (м, 1H), 1,8 (м, 3H), 1,9 (м, 2H), 2,1 (тд, 2H), 2,2 (д, 2H), 7,4 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,7 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 8,05 (т, 1H), 8,1 (д, 1H), 8,4 (д, 1H)
	104	197,20	1,30	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,97 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 9,22 (с, 2H), 8,36 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,63 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=3,5, 1,8 Гц, 1H)
	105	211,30	1,90	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,88 (с, 1H), 8,29 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,57 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,35 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,20-7,18 (м, 3H), 6,88 (дд, J=2,3, 0,7 Гц, 1H), 6,87 (т, J=1,7 Гц, 1H)
35	106	185,20	1,50	
	107	252,20	1,70	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,89 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 8,32 (с, 8,31 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,64 (с, 7,63 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,49 (с, 7,43 (с, 2H), 7,22 (с, 7,21 (с, 1H), 6,71 (с, 6,70 (с, 1H), 2,12 (с, 3H)
	108	226,10	2,10	
40	109	237,20	2,50	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,87 (с, 1H), 8,31 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,57-7,56 (м, 2H), 7,48 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,23 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=3,4, 2,0 Гц, 1H), 3,06-2,97 (м, 1H), 1,28 (д, J=6,9 Гц, 6H)
	110	223,30	2,40	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,87 (с, 1H), 8,29 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,56 (с, 2H), 7,50 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,21 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,65 (дд, J=3,2, 1,8 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,31 (с, 3H)
	111	199,30	1,60	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,01 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,24 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,59 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,41 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 3,95 (с, 3H)
45	112	223,20	2,30	
	113	263,10	2,40	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,92 (с, 1H), 8,34 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,86-7,80 (м, 2H), 7,61 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,59 (дд, J=3,5, 1, 9 Гц, 1H)
	114	210,20	1,30	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,91 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,59 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,30 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,20 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,02 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=3,4, 1,6 Гц, 1H)
50	115	235,10	2,30	
	116	253,20	2,30	
	117	253,20	2,00	(CDCl ₃) 10,48 (ушир.с, 1H), 9,00 (ушир.с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,54 (дд, 1H), 7,49 (дд, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 3,50 (с, 3H)
55	118	252,20	1,48	(CDCl ₃) 10,76 (ушир.с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,48 (дд, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 1,92 (с, 3H)
	119	209,90	2,16	(CDCl ₃) 10,43 (ушир.с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,28 (дд, 1H), 7,26 (д, 1H), 6,89 (дд, 1H), 6,84 (д, 1H), 6,53 (с, 1H), 4,60 (ушир.с, 2H)

5	120	365,00	1,80	(CD ₃ OD) 1,6 (д, 3H), 3,9 (м, 2H), 4,9 (м, 1H), 6,9 (д, 1H), 7,1 (ушир.с, 1H), 7,7 (м, 2H), 8,25 (д, 1H)
	121	383,00	1,80	(CD ₃ OD) 1,6 (д, 3H), 3,9 (м, 2H), 4,7 (м, 1H), 7,5 (д, 1H), 7,7 (д, 1H), 7,7 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,35 (м, 2H), 8,8 (т, 1H)
	122	364,00	1,80	(CD ₃ OD) 1,5 (д, 3H), 3,9 (м, 2H), 4,5 (кв., 1H), 6,9 (д, 1H), 7,2 (д, 1H), 7,5 (д, 1H), 7,7 (м, 2H), 7,95 (д, 1H), 8,4 (д, 1H)
	123	253,90	1,60	(CD ₃ OD) 1,7 (с, 6H), 7,4 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,9 (д, 1H), 8,0 (м, 3H), 8,5 (д, 1H)
	124	212,90	1,90	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,95 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,54 (т, J=3,15 Гц, 1H), 7,05 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,36 (м, 1H), 2,17 (с, 6H)
10	125	304,90	2,70	(CDCl ₃) 1,7 (с, 6H), 3,5 (д, 2H), 7,1 (ушир.с, 1H), 7,5 (д, 1H), 7,7 (ушир.с, 1H), 7,9 (д, 1H), 8 (д, 1H), 8,05 (т, 1H), 8,3 (д, 1H)
	126	250,10	1,90	(500 МГц, CD ₃ OD) 8,13 (с, 1H), 7,32 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 4,14 (м, 1H), 2,15 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,75 (м, 1H), 1,55 (м, 4H), 1,34 (м, 1H)
	127	236,10	1,80	(500 МГц, CD ₃ OD) 8,12 (с, 1H), 7,32 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 4,69 (м, 1H), 2,20 (м, 2H), 1,92-1,73 (м, 6H)
15	128	286,10	2,60	(CDCl ₃) 10,55 (ушир.с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,48 (д, 2H), 7,13 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 1,95 (с, 3H)
	129	244,10	2,50	(d4-метанол) 8,34 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,67-7,59 (м, 4H), 6,64 (д, 1H)
20	130	323,20	0,90	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,67 (с, 1H), 8,29-8,26 (м, 2H), 8,16 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,96 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,50 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,54 (с, 1H), 2,63 (м, 1H), 1,36 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,58 (м, 2H), 0,43 (м, 2H)
	131	397,00	2,80	(CD ₃ OD) 1,7 (с, 6H), 3,8 (м, 2H), 7,6 (м, 1H), 7,65 (м, 1H), 8,2 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,4 (м, 1H), 8,5 (ушир.т, 1H)
	132	429,00	1,90	(CD ₃ OD) 1,8 (с, 6H), 3,8 (м, 2H), 7,3 (д, 1H), 7,7 (д, 1H), 7,8 (т, 1H), 7,95 (д, 1H), 8,0 (д, 1H), 8,05 (т, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,6 (д, 1H)
	133	185,20	1,80	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,91 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,26 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,88 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,58 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,18-7,18 (м, 1H), 6,85 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1H)
25	134	415,00	1,70	(CD ₃ OD) 1,7 (с, 3H), 3,9 (2м, 2H), 5,2 (кв., 1H), 7,1 (д, 1H), 7,7 (д, 1H), 7,8 (м, 2H), 7,9 (д, 1H), 8,1 (т, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,6 (д, 1H)

В таблице 4 ниже представлены экспериментальные данные ЖХ/МС, TR и ¹H-ЯМР для некоторых соединений настоящего изобретения, где номера соединений в таблице 4 соответствуют соединениям, изображенным в таблице 2 (пустые ячейки означают, что анализ не проводился). Для соединений в таблице 4 данные протонного ЯМР получают, как указано выше.

Таблица 4			
№ соед.	ЖХ/МС	TR	ЯМР
135	235,30	4,31	(300 МГц, CDCl ₃): 9,15 (ушир.с, обмен в D ₂ O, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,59-7,57 (м, 2H), 7,38 (дд, J=3,3, 2,4 Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 6,71 (дд, J=3,3, 2,4 Гц, 1H)
136	219,30	6,01	(300 МГц, CDCl ₃): 9,20 (ушир.с, обмен с D ₂ O, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,19 (дд, J=1,8, 0,9 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=3,6, 1 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=3,6, 2,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=3,6, 2,1 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=3,3, 1,8 Гц, 1H)
137	285,20	6,75	(300 МГц, CDCl ₃): 9,15 (ушир.с, обмен с D ₂ O, 1H), 8,42 (ушир.с, 1H), 7,94-7,88 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,4-7,34 (м, 3H), 6,74-6,72 (м, 1H)
138	269,20	6,12	(300 МГц, CDCl ₃): 8,95 (ушир.с, обмен с D ₂ O, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,79 (д, J=1 Гц, 1H), 7,73-7,71 (м, 1H), 7,65-7,62 (м, 1H), 7,45-7,29 (ряд м, 3H), 7,20 (дд, J=3,6, 2,1 Гц, 1H)
139	219,00	5,39	(300 МГц, CDCl ₃): 9,0 (ушир.с, обмен с D ₂ O, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,71 (дд, J=1,8, 0,6 Гц, 1H), 7,46 (ушир., д, J=4,2 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=3,6, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=3,3, 1,8 Гц, 1H), 6,65 (дд, J=3,3, 1,8 Гц, 1H)
140	249,30	4,82	(300 МГц, CDCl ₃): 9,40 (ушир.с, обмен с D ₂ O, 1H), 8,40 (ушир.с, 1H), 7,39 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=3,6, 2,7 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=3,6, 0,9 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=3,6, 1,8 Гц, 1H), 1,47 (с, 3H)
141	269,10	4,80	(300 МГц, CDCl ₃): 9,70 (ушир.с, обмен с D ₂ O, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,4 (м, 1H), 7,35 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,05 (д, J=3,9 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=3,6, 1,5 Гц, 1H)
142	285,20	5,04	(400 МГц, CDCl ₃): 9,62 (ушир.с, обмен с D ₂ O, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,43-7,35 (ряд м, 3H), 6,23 (дд, J=3,2, 1,9 Гц, 1H)
143	318,10	8,90	(400 МГц, CDCl ₃): 9,20 (ушир.с, обмен с D ₂ O, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,52 (дд, J=3,2, 2,0 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=3,2, 2,4 Гц, 1H), 6,40-6,37 (м, 3H), 1,21 (с, 9H)

5	144	249,30	5,29	(400 МГц, CDCl ₃): 8,75 (ушир.с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,34 (т, J=3,2 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,71 (дд, J=3,2, 2,4 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H)
	145	277,20	6,54	(400 МГц, CDCl ₃): 8,82 (ушир.с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,80 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,39 (м, 1H), 6,68-6,66 (м, 1H), 2,64 (с, 3H)
	146	248,30	5,58	(400 МГц, CDCl ₃): 8,82 (ушир.с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,37 (т, J=2,4 Гц, 1H), 6,21 (дд, J=3,6, 2,0 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,18 (с, 3H)
	147	368,30	9,38	(400 МГц, CDCl ₃): 9,00 (ушир.с, 1H), 8,34 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,41 (тд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,35-7,33 (м, 1H), 7,33 (т, J=8,4 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,39 (дд, J=3,6, 2,0 Гц, 1H), 1,15 (с, 9H)
10	148	408,00	3,77	(400 МГц, CDCl ₃): 8,92 (ушир.с, 1H), 8,41 (ушир.с, 1H), 8,09 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,96 (ушир., дд, J=9,6, 1,2 Гц, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,61 (ушир., т, J=10,4 Гц, 1H), 7,49 (ушир., т, J=10,1 Гц, 2H), 7,41-7,36 (м, 2H), 7,32-7,31 (м, 1H), 7,28-7,21 (м, 1H), 6,25 (дд, J=4,6, 2,5 Гц, 1H)
	149	264,00	5,35	300 МГц 1H ЯМР (CDCl ₃): δ 9,16 (с, 1H); 8,00 (с, 1H); 7,09 (д, 1H); 6,54 (д, 1H); 4,97 (д, 1H); 4,16 (м, 1H); 2,17 (м, 2H); 1,58-1,69 (м, 10H)
15	150	262,00	4,70	300 МГц 1H ЯМР (CDCl ₃): δ 9,05 (с, 1H); 7,99 (с, 1H); 7,08 (д, 1H); 6,60 (д, 1H); 4,80 (д, 1H); 3,97 (м, 1H); 2,40 (м, 2H); 2,16 (с, 1H); 1,96 (м, 1H); 1,58 (с, 2H); 1,23-1,37 (м, 4H)
	151	306,00	7,07	300 МГц 1H ЯМР (CDCl ₃): δ 7,99 (с, 1H); 7,08 (д, 1H); 6,51 (д, 1H); 4,75 (д, 1H); 3,86 (дт, 1H); 2,16-2,26 (м, 2H); 1,77-1,80 (м, 2H); 1,17-1,30 (м, 3H); 0,97 (т, 9H); 0,75 (д, 3H)
	152	342,00	4,93	300 МГц 1H ЯМР (CDCl ₃): δ 8,89 (с, 1H); 8,00 (с, 1H); 7,34 (с, 5H); 7,05 (д, 1H); 6,78 (д, 1H); 4,85 (д, 1H); 4,57 (м, 3H); 3,99 (м, 1H); 2,35 (м, 1H); 1,82-1,98 (м, 5H)
20	153	264,00	5,04	300 МГц 1H ЯМР (CDCl ₃): δ 10,13 (с, 1H); 8,01 (с, 1H); 7,11 (д, 1H); 6,51 (д, 1H); 5,12 и 4,83 (2H, д, 1H); 4,21 и 3,57 (2H, м, 1H); 2,25 и 2,06 (2H, м, 1H); 1,16-2,06 (м, 8H); 0,97-1,06 (2H, д, 3H)
	154	304,00	5,19	300 МГц CDCl ₃ -CD ₃ OD: δ 8,02 (с, 1H); 7,01 (д, 1H); 6,90 (д, 1H); 6,75 (д, 1H); 6,64 (дд, 1H); 5,80 (д, 1H); 3,77 (с, 3H); 3,71 (с, 3H)
25	155	315,00	1,72	300 МГц CDCl ₃ -CD ₃ OD: δ 7,99 (с, 1H); 7,45 (м, 1H); 7,38 (д, 1H); 7,27 (т, 1H); 6,92 (дд, 2H); 5,61 (д, 1H); 2,34 (кв., 2H); 1,17 (т, 3H)
	156	311,00	3,14	300 МГц CDCl ₃ -CD ₃ OD: δ 8,05 (м, 2H); 7,37-7,49 (м, 3H); 7,33 (, 1H); 7,16 (дд, 1H); 6,98 (д, 1H); 5,64 (д, 1H)
	157	341,00	5,45	300 МГц CDCl ₃ : δ 10,91 (с, 1H); 8,03 (с, 1H); 7,23-7,40 (м, 5H); 7,08 (д, 1H); 6,44 (д, 1H); 5,80 (с, 2H); 4,24 (м, 1H); 3,57 (дд, 2H); 2,64 (с, 3H); 2,35 (м, 1H); 1,50-1,90 (м, 1H)
30	158	278,00	6,14	300 МГц 1H ЯМР (CDCl ₃): δ 5,74 (1H, дд, J=1,8, 3,3 Гц), 6,74 (1H, с), 7,10 (2H, м), 7,23 (2H, д, J=3,9 Гц), 7,47 (1H, дт, J=0,9, 7,8 Гц), 8,24 (1H, с), 10,26 (1H, с),
	159	302,00	4,82	300 МГц CDCl ₃ : δ 8,80 (с, 1H); 8,31 (с, 1H); 7,57 (д, 1H); 7,24 (м, 1H); 7,05 (м, 2H); 6,89 (с, 1H); 5,95 (д, 1H)
	160	301,00	5,79	300 МГц CDCl ₃ : δ 7,71 (ушир.с, 1H); 8,17 (с, 1H); 7,67 (д, 1H); 7,61 (с, 1H); 7,39 (д, 1H); 6,93 (м, 1H); 6,43 (с, 1H); 5,35 (м, 1H); 2,35 (с, 3H)
35	161	264,00	7,71	300 МГц 1H ЯМР (CDCl ₃): δ 0,97 (9H, д, J=6,6), 1,06 (2H, м), 1,45 (2H, м), 1,67 (12H, м), 2,22 (2H, м), 3,94 (1H, м), 4,40 (1H, м), 4,88 (1H, д, J=8,2), 5,23 (1H, д, J=8,5), 6,49 (1H, д, J=3,6), 6,51 (1H, д, J=3,6), 7,14 (1H, д, J=3,6), 7,15 (1H, д, J=3,6), 8,04 (2H, д, J=2,5), 11,70 (2H, с)
	162	292,00	9,98	300 МГц 1H ЯМР (CDCl ₃): δ 0,92 (3H, м), 0,95 (3H, д, J=6,6), 0,98 (3H, с), 1,43 (1H, м), 1,81 (1H, м), 1,95 (1H, м), 2,21 (1H, м), 4,15 (1H, м), 4,80 (1H, д, J=8,5), 6,52 (1H, д, J=3,6), 7,14 (1H, д, J=3,6), 8,03 (1H, с), 11,23 (1H, с)
40	163		5,33	300 МГц 1H ЯМР (DMCO): δ 5,47 (1H, д, J=3,6), 7,21 (1H, д, J=3,6), 7,52 (1H, д, J=1,9), 7,61 (1H, дд, J=8,3, 1,9), 7,74 (1H, д, J=8,2), 8,10 (1H, с), 8,30 (1H, с), 11,68 (1H, с)
	164	351,00	2,03	300 МГц 1H ЯМР (CDCl ₃): 1,43 (9H, с), 1,69 (3H, м), 2,06 (1H, м), 3,29 (2H, с), 3,61 (1H, м), 4,00 (1H, дд, J=13,2, 3,3), 4,12 (1H, м), 5,06 (1H, д, J=8,0), 6,57 (1H, д, J=3,6), 7,17 (1H, д, J=3,6), 8,05 (1H, с), 11,40 (1H, с)
	165	319,00	1,79	300 МГц 1H ЯМР (CDCl ₃): δ 2,07 (1H, м), 2,33 (1H, м), 2,47 (1H, с), 3,64 (3H, м), 3,85 (1H, м), 4,78 (3H, м), 5,00 (1H, д, J=7,4), 6,49 (1H, д, J=3,6), 7,19 (1H, с), 8,05 (1H, с), 10,88 (1H, с)
45	166	295,00	1,41	300 МГц 1H ЯМР (CDCl ₃): δ 2,09 (1H, м), 2,30 (1H, м), 3,64 (4H, м), 3,71 (3H, с), 4,76 (1H, с), 5,00 (1H, д, J=7,4), 6,49 (1H, д, J=3,6), 7,18 (1H, д, J=3,0), 8,05 (1H, с), 11,14 (1H, с)
	167	323,00	6,61	300 МГц 1H ЯМР (CDCl ₃): δ 0,94 (3H, м), 1,66 (2H, м), 2,05 (1H, м), 2,31 (1H, м), 3,56 (3H, м), 3,83 (1H, м), 4,07 (2H, м), 4,77 (1H, с), 5,01 (1H, д), 6,50 (1H, д), 7,18 (1H, с), 8,05 (1H, с), 10,97 (1H, с)
50	168	293,00	5,53	300 МГц 1H ЯМР (CDCl ₃): δ 1,14 (3H, т), 1,18 (3H, т), 2,06 (2H, м), 2,27 (6H, м), 3,67 (6H, м), 3,86 (2H, м), 4,76 (1H, м), 4,83 (1H, м), 4,97 (1H, д), 5,02 (1H, д), 6,48 (1H, д), 6,50 (1H, д), 7,17 (1H, д), 7,22 (H, д), 8,02 (1H, с), 8,05 (1H, с), 11,02 (1H, с), 11,16 (1H, с)
	169	319,00	6,04	300 МГц 1H ЯМР (CDCl ₃): δ 2,07 (1H, м), 2,33 (1H, м), 2,47 (1H, м), 3,64 (3H, м), 3,85 (1H, м), 4,76 (3H, м), 5,00 (1H, д), 6,49 (1H, д), 7,18 (1H, с), 8,05 (1H, с), 10,74 (1H, с)

5	170	295,00	5,79	300 МГц 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 2,09 (1H, м), 2,30 (1H, м), 3,64 (4H, м), 3,71 (3H, с), 4,76 (1H, с), 5,00 (1H, д), 6,49 (1H, д), 7,18 (1H, д), 8,05 (1H, с), 10,86 (1H, с)
	171	323,00	6,50	300 МГц 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 0,94 (3H, м), 1,65 (2H, м), 2,05 (1H, м), 2,29 (1H, м), 3,56 (3H, м), 3,83 (1H, м), 4,07 (2H, м), 4,76 (1H, с), 5,02 (1H, д), 6,49 (1H, д), 7,18 (1H, с), 8,05 (1H, с), 11,49 (1H, с)
	172	333,00	6,51	300 МГц 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 1,66 (3H, м), 1,89 (2H, м), 2,16 (1H, м), 3,17 (2H, м), 3,83 (1H, м), 4,12 (1H, м), 4,24 (1H, м), 4,75 (1H, д), 4,97 (1H, д), 6,60 (1H, с), 7,18 (1H, д), 8,04 (1H, с), 10,85 (1H, с)
	173	309,00	6,41	300 МГц 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 1,66 (2H, м), 1,81 (1H, м), 2,14 (1H, м), 2,16 (1H, м), 3,18 (2H, м), 3,72 (3H, с), 3,77 (1H, м), 4,13 (2H, м), 4,99 (1H, д), 6,58 (1H, с), 7,17 (1H, д), 8,05 (1H, с), 10,98 (1H, с)
10	174	337,00	6,92	300 МГц 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 0,90 (3H, м), 1,64 (4H, м), 1,81 (1H, м), 2,12 (1H, м), 3,20 (2H, м), 3,78 (1H, м), 4,09 (4H, м), 5,00 (1H, д), 6,60 (1H, с), 7,16 (1H, д), 8,04 (1H, с), 10,97 (1H, с)
	175	307,00	6,12	300 МГц 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 1,09 (3H, т), 1,20 (3H, т), 1,75 (6H, м), 2,27 (6H, м), 3,30 (5H, м), 3,63 (1H, м), 3,85 (2H, м), 4,19 (1H, м), 4,43 (1H, д), 5,00 (1H, д), 6,47 (1H, с), 6,65 (1H, с), 7,18 (2H, д), 8,02 (1H, с), 8,07 (1H, с), 10,91 (1H, с), 11,35 (1H, с)
15	176	293,00	5,61	300 МГц 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 1,13 (3H, т), 1,17 (3H, т), 2,06 (2H, м), 2,27 (6H, м), 3,67 (6H, м), 3,86 (2H, м), 4,75 (1H, м), 4,82 (1H, м), 4,97 (1H, д), 5,02 (1H, д), 6,47 (1H, д), 6,49 (1H, д), 7,17 (1H, д), 7,21 (1H, д), 8,03 (1H, с), 8,05 (1H, с), 11,37 (1H, с), 11,52 (1H, с)
	177	357,00	6,53	300 МГц 1Н ЯМР (DMSO): с 0,95 (3H, т), 1,65 (5H, м), 1,94 (1H, м), 3,02 (4H, м), 2,51 (1H, м), 3,65 (1H, м), 4,15 (1H, м), 5,53 (1H, д), 5,51 (1H, дд), 7,24 (1H, дд), 7,88 (1H, с), 11,49 (1H, с)
20	178	343,00	6,21	300 МГц 1Н ЯМР (DMSO): δ 0,95 (3H, т), 1,66 (2H, секстеплет), 2,13 (1H, м), 2,25 (1H, м), 3,04 (2H, м), 3,39 (3H, м), 3,59 (1H, дд), 4,77 (1H, м), 5,77 (1H, д), 6,55 (1H, дд), 7,24 (1H, дд), 7,87 (1H, с), 11,49 (1H, с)
	179	341,00	5,99	300 МГц 1Н ЯМР (DMSO): δ 0,94 (4H, м), 2,14 (1H, м), 2,28 (1H, м), 2,66 (1H, м), 3,50 (3H, м), 3,65 (1H, дд), 4,80 (1H, м), 5,78 (1H, д), 6,57 (1H, дд), 7,25 (1H, дд), 7,87 (1H, с), 11,50 (1H, с)
25	180	343,00	6,20	300 МГц 1Н ЯМР (DMSO): δ 0,95 (3H, т), 1,66 (2H, секстеплет), 2,13 (1H, м), 2,25 (1H, м), 3,04 (2H, м), 3,39 (3H, м), 3,59 (1H, дд), 4,78 (1H, м), 5,77 (1H, д), 6,56 (1H, дд), 7,25 (1H, дд), 7,87 (1H, с), 11,50 (1H, с)
	181	355,00	6,34	300 МГц 1Н ЯМР (DMSO): δ 0,94 (4H, м), 1,71 (3H, м), 1,90 (1H, м), 2,63 (1H, м), 3,03 (2H, м), 3,39 (1H, м), 3,66 (1H, дд), 4,17 (1H, м), 5,57 (1H, д), 6,50 (1H, дд), 7,24 (1H, дд), 7,88 (1H, с), 11,49 (1H, с)
30	182	329,00	5,86	300 МГц 1Н ЯМР (DMSO): δ 1,70 (3H, м), 1,92 (1H, м), 2,87 (3H, с), 2,92 (3H, м), 3,62 (1H, дд), 4,18 (1H, м), 5,54 (1H, д), 6,50 (1H, дд), 7,25 (1H, дд), 7,88 (1H, с), 11,49 (1H, с)
	183	341,00	5,87	300 МГц 1Н ЯМР (DMSO): δ 0,94 (4H, м), 2,14 (1H, м), 2,28 (1H, м), 2,66 (1H, м), 3,50 (3H, м), 3,65 (1H, дд), 4,80 (1H, м), 5,78 (1H, д), 6,57 (1H, с), 7,25 (1H, дд), 7,87 (1H, с), 11,50 (1H, с)
	184	315,00	5,44	300 МГц 1Н ЯМР (DMSO): δ 2,11 (1H, м), 2,25 (1H, м), 2,90 (3H, с), 3,14 (3H, м), 3,59 (1H, дд), 4,79 (1H, м), 5,80 (1H, д), 6,57 (1H, дд), 7,25 (1H, дд), 7,87 (1H, с), 11,50 (1H, с),
35	185	315,00	5,44	300 МГц 1Н ЯМР (DMSO): δ 2,11 (1H, м), 2,25 (1H, м), 2,90 (3H, с), 3,14 (3H, м), 3,59 (1H, дд), 4,79 (1H, м), 5,80 (1H, д), 6,57 (1H, дд), 7,25 (1H, дд), 7,87 (1H, с), 11,50 (1H, с)
	186	361,00	6,30	300 МГц 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 1,70 (4H, м), 1,88 (2H, м), 2,20 (2H, м), 3,27 (8H, м), 3,61 (1H, м), 3,87 (1H, дд), 3,96 (1H, м), 4,18 (2H, м), 4,47 (1H, дд), 4,96 (2H, д), 6,45 (1H, д), 6,60 (1H, д), 7,18 (1H, д), 7,24 (1H, д), 8,04 (1H, с), 8,10 (1H, с), 11,12 (1H, с), 11,57 (1H, с)
40	187	347,00	5,95	300 МГц 1Н ЯМР (CD ₃ OD): δ 2,20 (2H, м), 2,37 (2H, м), 3,41 (4H, м), 3,69 (4H, м), 3,87 (1H, дд, J=12,7, 6,1), 3,97 (1H, дд, J=11,0, 6,3), 4,92 (2H, м), 6,65 (2H, м), 7,20 (2H, м), 7,88 (2H, с)
	188	318,00	5,64	300 МГц 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 1,74 (4H, м), 1,93 (2H, м), 2,22 (2H, м), 3,07 (1H, дд, J=12,9, 8,8), 3,31 (5H, м), 3,56 (2H, с), 3,59 (1H, м), 3,79 (1H, д, J=12,9), 3,85 (1H, м), 4,12 (1H, м), 4,26 (1H, м), 4,56 (1H, д, J=11,8), 4,94 (2H, м), 6,45 (1H, д, J=3,0), 6,60 (1H, д, J=3,0), 7,19 (1H, д, J=2,5), 2,5 (1H, д, J=2,8), 8,04 (1H, с), 8,10 (1H, с), 10,73 (1H, с), 11,20 (1H, с)
45	189	347,00	5,95	300 МГц 1Н ЯМР (CDCl ₃): δ 2,13 (1H, м), 2,26 (1H, м), 2,42 (2H, м), 3,15 (2H, кв., J=10,2), 3,2 (2H, кв., J=10,2), 3,54 (1H, дд, J=10,7, 3,9), 3,74 (2H, м), 3,91 (1H, дд, J=5,8, 2,5), 3,94 (1H, д, J=5,8), 4,85 (2H, м), 4,95, (1H, д, J=7,2), 4,99 (1H, д, J=8,0), 6,48 (2H, м), 7,20 (2H, м), 8,06 (1H, с), 8,08 (1H, с), 10,19 (1H, с), 10,32 (1H, с)
	190	304,00	4,36	300 МГц 1Н ЯМР (DMSO): 2,17 (4H, м), 3,52 (6H, м), 3,68 (1H, дд, J=12,4, 6,3), 3,78 (1H, дд, J=10,7, 6,3), 3,90 (2H, с), 3,93 (2H, с), 4,73 (1H, м), 4,83 (1H, м), 5,81 (1H, д, J=7,4), 5,87 (1H, д, J=7,9), 6,57 (1H, дд, J=3,8, 2,2), 6,61 (1H, дд, J=3,6, 1,9), 7,23 (1H, д, J=2,8), 7,24 (1H, д, J=3,5), 7,86 (2H, с), 11,47 (2H, с)

5	191	304,00	4,47	300 МГц 1Н ЯМР (ДМСО): 2,17 (4Н, м), 3,52 (6Н, м), 3,68 (1Н, дд, J=12,4, 6,3), 3,78 (1Н, дд, J=10,7, 6,3), 3,90 (2Н, с), 3,93 (2Н, с), 4,73 (1Н, м), 4,83 (1Н, м), 5,81 (1Н, д, J=7,4), 5,87 (1Н, д, J=7, 9), 6,57 (1Н, дд, J=3,8, 2,2), 6,61 (1Н, дд, J=3,6, 1,9), 7,23 (1Н, д, J=2,8), 7,24 (1Н, д, J=3,5), 7,86 (2Н, с), 11,47 (2Н, с)
	192	369,10	1,70	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,78 (с, 1Н), 8,75 (т, J=6,4 Гц, 1Н), 8,42 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 8,29 (д, J=5,1 Гц, 1Н), 8,08 (т, J=5,8 Гц, 1Н), 7,88 (д, J=5,1 Гц, 1Н), 7,53 (т, J=2,9 Гц, 1Н), 7, 18 (дд, J=3,3, 2,0 Гц, 1Н), 4,18 (д, J=6,0 Гц, 2Н), 3,93 (м, 2Н)
	193	383,10	1,90	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,80 (с, 1Н), 8,57 (т, J=6,1 Гц, 1Н), 8,35 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 8,33 (д, J=5,1 Гц, 1Н), 7,95 (д, J=5,1 Гц, 1Н), 7,83 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 7,55 (т, J=2,9 Гц, 1Н), 7,29 (дд, J=3,3, 2,0 Гц, 1Н), 3,94-3,87 (м, 2Н), 3,79 (кв., J=6,6 Гц, 2Н), 2,64 (т, J=7,1 Гц, 2Н)
10	194	295,30	1,30	(CDCl ₃) 11,34 (с, 1Н), 8,60 (д, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 7,84 (д, 1Н), 7,46 (д, 1Н), 7,29 (дд, 1Н), 7,12 (д, 1Н), 6,38 (д, 1Н), 0,96 (с, 9Н)
	195	211,20	0,57	(CDCl ₃) 9,19 (с, 1Н), 8,41-6,44 (м, 7Н), 5,38 (с, 2Н)
15	196	401,20	1,60	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,89 (с, 1Н), 8,85 (т, J=6,0 Гц, 1Н), 8,39 (д, J=5,2 Гц, 2Н), 7,99-7,96 (м, 2Н), 7,69-7,62 (м, 2Н), 7,27 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 4,40 (д, J=5,3 Гц, 2Н), 4,00-3,93 (м, 2Н)
	197	415,20	1,60	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,03 (с, 1Н), 8,61 (т, J=6,2 Гц, 1Н), 8,48 (д, J=4,7 Гц, 1Н), 8,41 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,97 (с, 3Н), 7,70 (с, 2Н), 7,29 (с, 1Н), 4,03 (д, J=6,0 Гц, 2Н), 3,94-3,87 (м, 2Н), 2,76 (т, J=6,9 Гц, 2Н)
	198	409,30	14,20	(ДМСО) 1,95 (м, 4Н), 3,9 (м, 4Н), 4,05 (м, 1Н), 4,8 (д, 1Н), 7,2 (ушир.с, 1Н), 7,5 (ушир.с, 1Н), 7,9 (ушир.с, 1Н), 8,25 (д, 1Н), 8,4 (д, 1Н), 8,75 (т, 1Н)
20	199	409,30	1,90	(ДМСО) 1,95 (м, 4Н), 3,9 (м, 5Н), 4,8 (ушир.д, 1Н), 7,2 (ушир.с, 1Н), 7,5 (ушир.с, 1Н), 7,9 (ушир.с, 1Н), 8,2 (д, 1Н), 8,45 (д, 1Н), 8,75 (ушир.т, 1Н)
	200	415,30	1,70	(ДМСО) 1,5 (д, 3Н), 3,9 (м, 2Н), 5,0 (м, 1Н), 7,3 (ушир.с, 1Н), 7,6 (ушир.с, 2Н), 7,9 (ушир.с, 2Н), 8,1 (ушир.с, 1Н), 8,3 (д, 1Н), 8,6 (д, 1Н), 8,8 (т, 1Н)
	201	383,30	1,70	(ДМСО) 1,45 (д, 3Н), 3,9 (м, 2Н), 4,7 (т, 1Н), 7,15 (ушир.д, 1Н), 7,55 (т, 1Н), 7,85 (ушир.с, 2Н), 8,2 (д, 1Н), 8,4 (д, 1Н), 8,75 (т, 1Н)
25	202	365,30	1,40	(CD3OD) 1,6 (д, 3Н), 3,9 (дм, 2Н), 4,9 (м, 1Н), 6,9 (ушир.д, 1Н), 7 (ушир.д, 1Н), 7,7 (ушир.м, 2Н), 8,25 (д, 1Н), 8,45 (д, 1Н), 8,9 (ушир.т, 1Н)
	203	230,20	1,50	(d4-Метанол) 8,25 (д, 1Н), 8,23 (д, 1Н), 7,87 (д, 1Н), 7,45 (д, 1Н), 7,34 (д, 1Н)
	204	399,10	1,60	(d4-Метанол) 8,31 (д, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 7,91 (д, 1Н), 7,46 (д, 1Н), 7,26 (д, 1Н), 4,91 (дд, 1Н), 4,04 (д, 2Н), 3,92 (кв., 2Н)
30	205	243,20	2,00	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,74 (с, 8,26 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 7,48 (т, J=3,0 Гц, 1Н), 7,30-7,19 (м, 3Н), 7,10 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 6,27 (дд, J=3,4, 1,9 Гц, 1Н), 3,73 (с, 3Н)
	206	279,20	2,20	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,84 (с, 1Н), 8,31 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 7,66-7,61 (м, 2Н), 7,58-7,52 (м, 3Н), 7,09 (д, J=4,9 Гц, 1Н)
	207	230,10	2,00	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,84 (с, 1Н), 8,30 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 7,72-7,67 (м, 1Н), 7,54 (т, J=3,0 Гц, 1Н), 7,47-7,42 (м, 1Н), 7,27 (дт, J=12,1, 4,2 Гц, 1Н), 7,14-7,13 (м, 1Н), 6,36-6,34 (м, 1Н)
35	208	263,20	2,20	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,82 (с, 1Н), 8,27 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 7,91 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,78 (т, J=7,4 Гц, 1Н), 7,70 (т, J=7,7 Гц, 1Н), 7,50-7,47 (м, 2Н), 6,97 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 6,05 (дд, J=3,3, 1,9 Гц, 1Н)
	209	223,20	2,20	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,88 (с, 1Н), 8,28 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 7,49 (т, J=2,9 Гц, 1Н), 7,25 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,17 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,11 (с, 1Н), 6,99 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 2,32 (с, 3Н), 2,11 (с, 3Н)
	210	263,10	2,40	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,84 (с, 1Н), 8,30 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 7,81 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,58 (дд, J=8,3, 2,1 Гц, 1Н), 7,54-7,52 (м, 2Н), 7,06 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 6,20 (дд, J=3,4, 1,9 Гц, 1Н)
40	211	263,10	2,40 I	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,85 (с, 1Н), 8,31 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,59-7,52 (м, 3Н), 7,08 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 6,20 (дд, J=3,4, 1,9 Гц, 1Н)
	212	223,20	2,10	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,82 (с, 1Н), 8,29 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 7,48 (т, J=2,9 Гц, 1Н), 7,26 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 7,20 (т, J=7,5 Гц, 1Н), 7,12 (д, J=7,1 Гц, 1Н), 6,97 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 6,13 (дд, J=3,4, 1,9 Гц, 1Н), 2,33 (с, 3Н), 2,04 (с, 3Н)
	213	237,20	1,70	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,85 (с, 1Н), 8,27 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 7,78 (дд, J=7,6, 1,1 Гц, 1Н), 7,67 (дт, J=10,4, 3,7 Гц, 1Н), 7,59 (дт, J=10,4, 3,8 Гц, 1Н), 7,53 (д, J=1,0 Гц, 1Н), 7,51-7,50 (м, 1Н), 6,97 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 6,19 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1Н), 2,16 (с, 3Н)
50	214	220,20	1,80	
	215	405,20	1,70	Основной таутомер (67%), 1Н ЯМР (CD3OD, 500 МГц): 1,52-2,07 (м, 6Н), 2,38-2,49 (м, 1Н), 3,51-3,63 (м, 1Н), 3,90-4,05 (м, 2Н), 7,19-7,26 (м, 1Н), 7,67 (д, 1Н), 7,71 (д, 1Н), 8,38 (д, 1Н), 8,45 (д, 1Н)
	216	229,10	2,00	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,85 (с, 1Н), 8,31 (д, J=4,9 Гц, 7,67-7,63 (м, 1Н), 7,53-7,48 (м, 4Н), 7,08 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 6,19 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1Н)
	217	223,20	2,10	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,86 (с, 1Н), 8,32 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 7,47 (т, J=2,9 Гц, 1Н), 7,26-7,17 (м, 3Н), 6,92 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 5,97 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1Н), 1,91 (с, 6Н)

5	218	223,20	2,20	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,88 (с, 1H), 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,50 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,21-7,19 (м, 2H), 7,13 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,02 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,18 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,14 (с, 3H)
	219	209,20	2,00	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,87 (с, 8,30 (д, J=0,0 Гц, 1H), 7,51 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,39-7,29 (м, 2H), 7,03 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,16 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 2,17 (с, 3H)
	220	255,20	1,90	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,88 (с, 1H), 8,26 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,50 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 6,34 (дд, J=3,3, 1,7 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,77 (с, 3H)
	221	255,20	1,90	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,82 (с, 1H), 8,27 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,50 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,15-7,12 (м, 2H), 7,03-6,96 (м, 2H), 6,32 (дд, J=3,2, 1,7 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,69 (с, 3H)
10	222	255,20	1,90	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,80 (с, 1H), 8,25 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,02 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,08 (дд, J=3,3, 1,7 Гц, 1H), 3,64 (с, 6H)
	223	239,20	2,00	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,83 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,50 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,45-7,41 (м, 2H), 7,20-7,18 (м, 2H), 7,08 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,33 (дд, J=3,3, 1,8 Гц, 1H), 4,07 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 1,19 (т, J 3H)
15	224	263,10	2,30	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,86 (с, 1H), 8,31 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,53-7,45 (м, 3H), 7,08 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,17 (дд, J=3,4, 1,9 Гц, 1H)
	225	301,30	2,30	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,82 (с, 1H), 8,27 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,50 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,46-7,43 (м, 2H), 7,30-7,23 (м, 6H), 7,22 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,12 (дт, J=10,2, 3,7 Гц, 1H), 6,36 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1H)
20	226	271,20	2,30	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,69 (с, 1H), 8,08 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,58-7,51 (м, 4H), 7,38 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,16-7,09 (м, 5H), 6,73 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,13 (дд, J=3,3, 1,8 Гц, 1H)
	227	246,20	1,50	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,97 (с, 1H), 8,86 (дд, J=4,1, 1,8 Гц, 1H), 8,53 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 1H), 8,37 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=8,2, 1,2 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=7,1, 1,3 Гц, 1H), 7,78 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=8,3, 4,2 Гц, 1H), 7,52 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,18 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1H)
	228	279,30	1,50	(500 МГц, CD3OD) 8,17 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,07 (д, 1H), 3,46 (т, 1H), 2,27-1,22 (м, 7H)
	229	264,30	2,10	(500 МГц, CD3OD) 8,09 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 2,14 (д, 1H), 2,22-0,84 (м, 12H)
25	230	253,30	2,10	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,84 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,51 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,43-7,40 (м, 3H), 7,20-7,18 (м, 2H), 7,07 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,35 (дд, J=3,3, 1,8 Гц, 1H), 4,59 (м, 1H), 1,16 (д, J=6,0 Гц, 6H)
	231	223,20	2,10	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,85 (с, 1H), 8,29 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,49 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,42-7,23 (м, 5H), 7,00 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,12 (дд, J=3,4, 1,9 Гц, 1H), 2,51-2,49 (м, 2H), 0,96 (т, J=7,5 Гц, 3H)
30	232	281,30	2,20	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,84 (с, 1H), 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,56 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,50 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 2H), 7,34 (дд, J=7,4, 0,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,19 (дд, J=3,4, 1,9 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 0,98 (с, 9H)
	233	255,30	1,80	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,84 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,49 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,21-7,15 (м, 2H), 7,12 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 6,30 (дд, J=3,3, 1,8 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,51 (с, 3H)
35	234	253,30	2,20	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,81 (с, 1H), 8,27 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,50 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,45-7,41 (м, 2H), 7,20-7,17 (м, 2H), 7,08 (дт, J=10,1, 3,8 Гц, 1H), 6,33 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 3,96 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,61-1,54 (м, 2H), 0,81 (т, J=7,4 Гц, 3H)
	235	259,20	2,10	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,79 (с, 1H), 8,27 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,51-7,48 (м, 2H), 7,40 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,11 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,26 (дд, J=3,2, 1,8 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H)
40	236	213,20	1,90	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,85 (с, 1H), 8,31 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,64 (дт, J=10,7, 3,8 Гц, 1H), 7,56-7,52 (м, 2H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,16 (дд, J=4,9, 1,3 Гц, 1H), 6,37-6,35 (м, 1H)
	237	273,20	2,30	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,79 (с, 1H), 8,27 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,50 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,40 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,14 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,29 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 4,07 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 1,17 (т, J=6,9 Гц, 3H)
45	238	239,20	1,60	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,77 (с, 1H), 8,25 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,66 (дт, J=10,5, 3,8 Гц, 1H), 7,56 (дт, J=10,5, 3,8 Гц, 1H), 7,49-7,47 (м, 2H), 7,00 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,20 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1H)
	239	241,20	2,00	(400 МГц, ДМСО-d6) 2,36 (с, 3H), 6,15 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,47 (м, 3H), 8,27 (д, 1H)
50	240	287,20	2,30	(400 МГц, ДМСО-d6) 6,42 (с, 1H), 6,88 (д, 2H), 7,05 (м, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,28 (м, 3H), 7,49 (т, 2H), 7,59 (д, 1H), 8,21 (д, 1H)
	241	267,30	2,30	Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 0,80 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,27 (м, 2H), 1,54 (м, 2H), 3,99 (т, J=6,4 Гц, 2H), 6,31 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,08 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,18 (м, 2H), 7,42 (м, 2H), 7,49 (т, J=2,7 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,1 Гц, 1H)
	242	237,10	2,30	(400 МГц, ДМСО-d6) 1,85 (с, 6H), 2,25 (с, 3H), 5,95 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 7 (с, 2H), 7,45 (д, 1H), 8,3 (д, 1H)

5	243	227,20	2,10	(400 МГц, ДМСО-d6) 2,15 (с, 3Н), 6,15 (д, 1Н), 6,95 (д, 1Н), 7,15 (т, 1Н), 7,2 (д, 1Н), 7,3 (т, 1Н), 7,5 (с, 1Н), 8,3 (д, 1Н)
	244	261,20	2,40	
	245	259,20	2,00	(400 МГц, ДМСО-d6) 6 (д, 1Н), 6,9 (д, 1Н), 7,2 (м, 2Н), 7,4 (м, 2Н), 8,25 (д, 1Н)
	246	317,20	2,50	
	247	288,20	1,60	(400 МГц, ДМСО-d6) 2,8 (с, 3Н), 6,2 (д, 1Н), 7,15 (д, 1Н), 7,3 (т, 1Н), 7,5 (м, 3Н), 8,3 (д, 1Н), 8,85 (с, 1Н)
10	248	211,20	1,60	(400 МГц, ДМСО-d6) 6,3 (д, 1Н), 6,9 (т, 1Н), 7 (д, 1Н), 7,25 (м, 2Н), 7,35 (д, 1Н), 7,5 (с, 1Н), 8,2 (д, 1Н), 9,7 (ушир.с, 1Н)
	249	238,10	2,10	(400 МГц, ДМСО-d6) 1,3 (т, 3Н), 4,1 (кв., 2Н), 6,6 (д, 1Н), 6,9 (д, 1Н), 7,2 (м, 2Н), 7,3 (д, 1Н), 7,4 (т, 1Н), 7,5 (с, 1Н), 8,3 (д, 1Н)
	250	185,20	1,40	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,04 (с, 1Н), 8,43 (с, 2Н), 8,26 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 7,59 (т, J=2,8 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 6,98 (д, J=2,0 Гц, 1Н)
15	251	320,30	1,90	
	252	334,30	1,90	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,88 (с, 1Н), 8,8 (т, J=5,4 Гц, 1Н), 8,34 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 8,21 (т, J=1,6 Гц, 1Н), 7,95-7,92 (м, 1Н), 7,67 (т, J=7,7 Гц, 1Н), 7,6-7,58 (м, 1Н), 7,27 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 6,64 (кв., J=1,8 Гц, 1Н), 3,54 (дд, J=6,9, 12,7 Гц, 2Н), 2,61-2,54 (м, 2Н)
	253	320,20	1,70	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,74 (с, 1Н), 8,94 (т, J=6,3 Гц, 1Н), 8,19 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 7,63-7,6 (м, 1Н), 7,57-7,54 (м, 3Н), 7,46 (т, J=2,9 Гц, 1Н), 6,98 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 6,31 (дд, J=1,9, 3,4 Гц, 1Н), 3,82 (д, J=6,5, 9,8 Гц, 2Н)
	254	334,30	1,80	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,8 (с, 1Н), 8,43 (т, J=5,7 Гц, 1Н), 8,24 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 7,61-7,52 (м, 4Н), 7,48 (т, J=2,9 Гц, 1Н), 7,03 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 6,32 (кв., J=1,8 Гц, 1Н), 3,24-3,2 (м, 2Н), 2,21-2,15 (м, 2Н)
20	255	266,30	1,60	
	256	280,30	1,80	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,88 (с, 1Н), 8,57 (т, J=5,4 Гц, 1Н), 8,33 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 8,21 (т, J=1,5 Гц, 1Н), 7,94-7,91 (м, 2Н), 7,64 (т, J=7,7 Гц, 1Н), 7,59-7,58 (м, 1Н), 7,28 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 6,64 (кв., J=1,8 Гц, 1Н), 3,28-3,24 (м, 2Н), 1,55 (квинтет, J=7,2 Гц, 2Н), 0,91 (т, J=7,4 Гц, 3Н)
	257	266,30	1,50	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,8 (с, 1Н), 8,24 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 8,12 (т, J=5,5 Гц, 1Н), 7,58-7,48 (м, 5Н), 7,06 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 6,34 (кв., J=1,7 Гц, 1Н), 3,03-2,98 (м, 2Н), 0,82 (т, J=7,2 Гц, 3Н)
25	258	280,30	1,60	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,77 (с, 1Н), 8,23 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 8,12 (т, J=5,5 Гц, 1Н), 7,58-7,47 (м, 5Н), 7,04 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 6,33 (дд, J=1,8, 3,4 Гц, 1Н), 2,95-2,91 (м, 2Н), 1,22 (кв., J=7,1 Гц, 2Н), 0,65 (т, J=7,4 Гц, 3Н)
	259	309,30	1,70	
	260	326,20; Lot 2: 326,06	1,90; Lot 2: 2,27	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 11,93 (с, 1Н), 9,22 (т, J=6,4 Гц, 1Н), 8,28 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 7,98 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 7,85 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 7,64 (т, J=3,0 Гц, 1Н), 7,4 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 6,86 (кв., J=1,8 Гц, 1Н), 4,11 (м, 2Н)
	261	269,30	1,60	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,01 (с, 2Н), 8,23 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 7,47 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 7,17 (с, 1Н), 6,91 (с, 1Н), 3,58 (д, J=4,3 Гц, 2Н), 3,19 (т, 3Н), 1,19 (с, 3Н)
35	262	283,30	1,70	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,0 (с, 2Н), 8,23 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 7,71 (с, 1Н), 7,57 (т, J=2,7 Гц, 1Н), 7,46 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 7,08 (с, 1Н), 6,87 (с, 1Н), 3,58 (д, 4Н), 1,23 (с, 6Н)
	263	295,30; 295,15	1,80; 1,71	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,02 (с, 2Н), 8,22 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 8,02 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 7,6 (с, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 7,41 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 7,02 (с, 1Н), 4,23 (м, 1Н), 1,93-1,91 (м, 2Н), 1,73-1,71 (м, 2Н), 1,58 -1,52 (м, 4Н)
	264	269,30	1,60	
40	265	363,00	2,30	(CD ₃ OD, 500 МГц) 1,7 (с, 6Н), 3,9 (м, 2Н), 7,3 (д, 1Н), 7,5 (д, 1Н), 7,65 (д, 1Н), 7,9 (д, 1Н), 8 (т, 1Н), 8,05 (д, 1Н), 8,15 (т, 1Н), 8,4 (д, 1Н)
	266	354,10	1,60	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,86 (с, 1Н), 9,01 (с, 1Н), 8,37 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 7,97 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 7,61 (т, J=2,9 Гц, 1Н), 7,29 (дд, J=3,2, 1,9 Гц, 1Н), 4,03-3,89 (м, 4Н)
45	267	280,40	1,70	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,90 (с, 1Н), 8,54 (т, J=5,3 Гц, 1Н), 8,33 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 8,02 (д, J=7,5 Гц, 2Н), 7,86 (д, J=7,8 Гц, 2Н), 7,59 (ушир.т, 1Н), 7,27 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 6,65 (т, J=1,6 Гц, 1Н), 3,26 (кв., J=6,5 Гц, 2Н), 1,57 (кв., J=7,3 Гц, 2Н), 0,92 (т, J=7,4 Гц, 3Н), 0,00 (TMS)
	268	334,30	1,90	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,88 (с, 1Н), 8,77 (т, J=5,6 Гц, 1Н), 8,32 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 8,01 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,88 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,59 (т, J=3,0 Гц, 1Н), 7,26 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 6,65 (м, 1Н), 3,54 (дд, J=12,6, 6,8 Гц, 2Н), 2,63-2,49 (м, 2Н), 0,00 (TMS)
50	269	320,30	1,80	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,89 (с, 1Н), 9,19 (т, J=6,2 Гц, 1Н), 8,33 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 8,07 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,91 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,60 (т, J=3,0 Гц, 1Н), 7,27 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 6,65 (м, 1Н), 4,17-4,10 (м, 2Н), 0,00 (TMS)
	270	278,30	1,60	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,87 (с, 1Н), 8,52 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 8,32 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 7,99 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,85 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,58 (т, J=2,9 Гц, 1Н), 7,25 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 6,63 (м, 1Н), 2,89 (м, 2Н), 0,73-0,70 (м, 2Н), 0,62-0,59 (м, 2Н), 0,00 (TMS)

5	271	314,30	2,10	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,89 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,34 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,94 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,81 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,60 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,37 (т, 2H), 7,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,12 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,67 (м, 1H), 0,00 (TMS)
	272	252,10	2,00	Н ЯМР (500 МГц, метанол-d4) 8,27 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,86 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,47 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,24 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,67 (д, J=3,5 Гц, 1H), 2,97 (с, 3H)
	273	266,10	2,40	Н ЯМР (500 МГц, метанол-d4) 8,27 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,99-7,98 (м, 2H), 7,87-7,85 (м, 2H), 7,47 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,24 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,68 (д, J=3,5 Гц, 1H), 3,46 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 1,89 (с, 1H), 1,26 (т, J=7,3 Гц, 3H)
	274	228,00	1,52	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,26 (с, 1H), 11,86 (с, 1H), 8,19 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,53 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,35 (т, 1H), 6,84 (с, 1H)
10	275	303,00	1,81	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,55 (с, 1H), 12,50 (с, 1H), 10,10 (с, 1H), 8,34 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,95 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,75 (т, 1H), 7,65 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,9 Гц, 2H), 7,25 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,11 (т, J=7,3 Гц, 1H)
	276	343,30	2,19	
	277	275,20	1,71	
	278	289,30	1,89	
15	279	303,30	2,08	
	280	303,30	2,07	
	281	301,30	1,92	
	282	255,30	1,49	
20	283	269,30	1,63	
	284	297,40	1,88	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,15 (с, 1H), 12,05 (с, 1H), 8,25 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,63-7,62 (м, 2H), 7,46 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 3,83-3,75 (м, 1H), 1,61-1,55 (м, 2H), 1,50-1,44 (м, 2H), 0,89 (т, J=7,4 Гц, 6H)
	285	267,30	1,52	
	286	281,30	1,71	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,10 (м, 2H), 8,33 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,25 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,46 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 3,16 (т, J=6,2 Гц, 2H), 1,06-1,03 (м, 1H), 0,48-0,45 (м, 2H), 0,27-0,24 (м, 2H)
25	287	281,30	1,71	
	288	309,40	1,96	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,01 (м, 2H), 8,21 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,95 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,61-7,58 (м, 2H), 7,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 3,76 (с, 1H), 1,86 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,62 (м, 1H), 1,34-1,29 (м, 4H), 1,19 (м, 1H)
	289	283,30	1,77	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,13 (с, 1H), 12,06 (с, 1H), 8,24 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,46 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 3,95-3,90 (м, 1H), 1,55-1,50 (м, 2H), 1,16 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,90 (т, J=7,4 Гц, 3H)
	290	283,30	1,77	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,13 (с, 1H), 12,06 (с, 1H), 8,24 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,46 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 3,95-3,90 (м, 1H), 1,55-1,50 (м, 2H), 1,16 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,90 (т, J=7,4 Гц, 3H)
30	291	283,30	1,78	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,00 (с, 2H), 8,35 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,43 (м, 1H), 2,26-2,22 (м, 2H), 2,09-2,04 (м, 3H), 1,72-1,67 (м, 3H)
	292	291,30	1,58	
	293	323,30	1,78	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,13 (с, 1H), 12,06 (с, 1H), 8,46 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,23 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,42 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,51 (дд, J=6,7, 12,9 Гц, 2H), 2,59-2,54 (м, 2H)
	294	265,30	1,52	
40	295	266,30	1,41	
	296	280,30	1,44	
	297	308,40	1,50	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,88 (с, 1H), 11,58 (с, 1H), 8,15 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,26 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,70 (с, 2H), 2,91 (с, 2H), 1,28 (с, 3H)
	298	307,40	1,80	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,90 (с, 1H), 11,57 (с, 1H), 8,13 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,57 (кв., J=1,5 Гц, 1H), 7,45, 7,44 (м, 1H), 7,19 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,07-7,06 (м, 1H), 6,65 (кв., J=1,8 Гц, 1H), 5,96 (с, 2H), 5,26 (с, 2H), 5,23 (с, 2H), 4,16 (с, 4H), 3,30 (с, 2H), 2,50 (квинтет, J=1,8 Гц, ДМСО-d6),
50	299	371,40	0,80	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 12,02 (с, 1H), 11,56 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,53 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,14-8,11 (м, 1H), 7,76 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=1,3, 3,0 Гц, 1H), 7,44-7,40 (м, 2H), 7,21-7,17 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,32 (с, 2H), 2,98 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,50 (квинтет, J=1,7 Гц, ДМСО-d6),
	300	322,40	1,70	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 12,05 (с, 1H), 11,60 (с, 1H), 8,15 (дд, J=5,1, 10,6 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=1,3, 3,0 Гц, 1H), 7,48-7,47 (м, 1H), 7,25 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,73 (т, J=7,5 Гц, 2H), 3,31 (с, 2H), 2,50 (квинтет, J=1,8 Гц, ДМСО-d6), 1,75-1,67 (м, 2H), 1,40 (с, 2H), 0,95-0,86 (м, 3H), 0,00 (с, 1H)

5	301	323,40	1,90	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,81 (с, 1H), 11,58 (с, 1H), 8,15 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,55 (кв., J=1,4 Гц, 1H), 7,47-7,46 (м, 1H), 7,23 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,70 (кв., J=1,7 Гц, 1H), 3,59 (с, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,31 (с, 2H), 2,50 (квинтет, J=1,8 Гц, ДМСО-d6), 1,70 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,14-1,07 (м, 1H), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,53 (д, J=7,4 Гц, 2H), 0,31-0,26 (м, 2H)
	302	322,40	1,60	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,88 (с, 1H), 11,58 (с, 1H), 8,15 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=1,3, 2,9 Гц, 1H), 7,46 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,70 (т, J=1,6 Гц, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,29 (с, 2H), 2,92-2,89 (м, 2H), 2,50 (квинтет, J=1,8 Гц, ДМСО-d6), 1,68 (д, J=6,6 Гц, 2H), 1,36 (квинтет, J=7,4 Гц, 2H), 0,95 (т, J=7,4 Гц, 3H)
	303	336,40	1,70	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,88 (с, 1H), 11,58 (с, 1H), 8,15 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=1,3, 3,0 Гц, 1H), 7,46-7,45 (м, 1H), 7,24 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,70 (кв., J=1,6 Гц, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,29 (с, 2H), 2,90 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,50 (квинтет, J=1,8 Гц, ДМСО-d6), 1,71 (т, J=7,4 Гц, 2H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H)
10	304	362,40	2,30	
	305	346,30	1,30	
	306	294,20	1,50	
15	307	279,20	1,60	
	308	343,30	1,60	
	309	311,30	2,00	
20	310	297,30	1,80	
	311	339,30	2,10	
	312	370,30	1,90	
25	313	345,30	2,00	
	314	325,30	1,80	
	315	324,10	2,20	
30	316	388,30	1,40	
	317	339,40	2,20	
	318	363,40	1,40	
35	319	340,40	1,40	
	320	339,30	2,00	
	321	353,40	2,10	
40	322	311,30	1,70	
	323	296,30	1,90	
	324	360,40	1,80	
45	325	328,40	2,30	
	326	314,30	2,10	
	327	356,40	2,50	
50	328	387,30	2,20	
	329	342,10	2,00	
	330	341,30	2,80	
	331	405,20	1,50	
	332	356,20	2,40	
	333	380,20	1,50	
	334	357,40	3,00	
	335	356,40	2,50	
	336	370,20	2,40	
	337	328,10	1,90	
	338	313,30	2,40	
	339	377,40	2,40	
	340	345,30	2,90	
	341	331,10	2,40	
	342	373,30	3,10	
	343	404,30	2,70	
	344	379,20	2,70	
	345	333,10	2,00	
	346	345,30	2,00	
	347	359,30	1,90	
	348	401,30	2,40	
	349	360,40	1,60	

5	350	331,30	1,70	
	351	380,30	1,60	
	352	358,30	1,80	
	353	380,30	1,70	
	354	366,30	1,60	
10	355	358,40	1,60	
	356	345,30	1,90	
	357	340,30	2,20	
	358	383,30	2,60	
	359	343,30	2,50	
15	360	357,00	2,30	
	361	299,00	1,40	
	362	311,00	1,40	
	363	325,10	1,40	
	364	367,10	1,80	
20	365	326,10	1,20	
	366	297,10	1,10	
	367	346,10	1,30	
	368	324,10	1,30	
	369	346,10	1,30	
25	370	332,10	1,20	
	371	324,20	1,10	
	372	311,00	1,40	
	373	306,10	1,60	
	374	349,10	1,90	
30	375	309,10	1,80	
	376	323,00	1,80	
	377	297,10	1,30	
	378	301,00	2,10	500 МГц; ДМСО-d6: 12,3 (с, 1H), 11,9 (с, 1H), 8,3 (д, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,60 (т, 1H), 7,13 (дд, 1H), 2,38 (д, 2H), 2,15 (септ., 1H), 0,95 (д, 6H)
	379	327,00	2,40	500 МГц; ДМСО-d6: 12,3 (с, 1H), 11,9 (с, 1H), 8,3 (д, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,60 (т, 1H), 7,13 (дд, 1H), 2,27 (м, 1H), 1,8 (м, 2H), 1,6 (м, 2H), 1,53 (м, 2H), 1,2 (м, 2H)
35	380	237,80	0,26	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) 11,65 (с, H), 8,20 (д, J=4,8 Гц, H), 7,66 (с, H), 7,58-7,37 (м, 5H), 7,20 (с, H), 7,02 (д, J=4,8 Гц, H), 6,33 (дд, J=1,9, 3,4 Гц, H)
	381	224,20	2,00	Н ЯМР (500 МГц, MeOD) 8,27 (д, J=4,3 Гц, H), 7,45-7,43 (м, H), 7,34-7,30 (м, H), 7,21-7,17 (м, 2H), 6,81-6,77 (м, 2H), 6,38 (д, J=3,5 Гц, H), 2,76 (д, J=4,4 Гц, 3H)
	382	382,20	1,91	CD3CN (H) 10,3 с (1H), 8,3 с (1H), 7,6 с (1H), 7,3 с (1H), 7,2 с (1H), 7,1 с (1H), 4,7 с (2H), 3,5 т (2H), 3,2 м (2H), 3,0 м (2H), 1,5 м (2H), 1,3 м (1H), 0,8 м (2H), 0,5 м (2H)
	383	325,10	2,20	ДМСО (H) 12,2 с (1H), 11,7 с (1H), 8,2 с (1H), 7,5 д (2H), 7,1 с (1H), 6,7 с (1H), 6,0 с (2H), 5,3 д (4H), 4,2 с (4H)
	384	394,10	2,20	ДМСО (H) 12,2 с (1H), 11,7 с (1H), 8,2 с (1H), 7,5 д (2H), 7,1 с (1H), 6,8 с (1H), 3,9 с (4H), 3,0 с (2H), 2,7 м (2H)
40	385	389,10	2,60	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 12,06 (с, 1H), 11,72 (с, 1H), 8,16 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,51 (с, 2H), 7,38 (д, J=6,0 Гц, 4H), 7,29 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,88 (т, J=7,3 Гц, 2H), 5,18 (с, 1H), 5,13 (д, J=12,3 Гц, 1H), 4,29 (д, J=1,3 Гц, 1H), 3,85 (с, 1H), 1,63 (д, J=7,0 Гц, 3H)
	386	312,00	1,70	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 12,04 (с, 1H), 11,75 (с, 1H), 8,19 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,55 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,76 (д, J=1,9 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,31 (с, 2H), 2,89 (т, J=6,4 Гц, 2H),
	387	381,00	2,50	
	388	369,10	2,50	
	389	431,10	2,70	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 12,13 (с, 1H), 11,69 (с, 1H), 8,13 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,45-7,42 (м, 3H), 7,35-7,32 (м, 3H), 6,9 с (1H), 6,3 с (1H), 4,96 (с, 2H), 3,72 (с, 2H), 2,73 (с, 2H)
50	390	395,20	2,50	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 12,03 (с, 1H), 11,75 (с, 1H), 8,19 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,56 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,72 (дд, J=1,8, 3,2 Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,71 (д, J=6,6 Гц, 2H), 1,13-1,11 (м, 1H), 0,58 (д, J=7,2 Гц, 2H), 0,32 (т, J=4,7 Гц, 2H)
	391	374,10	2,30	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 12,30 (с, 1H), 11,71 (с, 1H), 8,14 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,46-7,43 (м, 6H), 7,36 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,62 (с, 2H)

5	392	341,10	2,40	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 11,96 (с, 1H), 11,75 (с, 1H), 8,19 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,56 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,71 (дд, J=1,8, 3,2 Гц, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,46 (с, 2H), 1,71 (д, J=5,9 Гц, 2H), 1,11 (с, 1H), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 4H), 0,53 (д, J=7,3 Гц, 2H), 0,30 (дд, J=5,1, 9,5 Гц, 2H)
	393	341,00	2,10	
	394	388,10	2,20	
10	395	363,10	2,40	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 12,06 (с, 1H), 11,70 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,40 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,35-7,29 (м, 6H), 4,85 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 1,23 (с, 3H) δ
	396	340,10	2,00	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 12,03 (с, H), 11,76 (с, H), 8,20 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,56 (т, J=2,8 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,90 (т, J=6,7 Гц, 2H), 1,73 (д, J=7,3 Гц, 2H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H)
	397	354,10	2,20	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 12,03 (с, 1H), 11,76 (с, 1H), 8,20 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,56 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,90 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,70 (с, 2H), 1,36 (кв., J=7,4 Гц, 2H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H)
15	398	352,10	2,00	Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 12,06 (с, 1H), 11,76 (с, 1H), 8,19 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,56 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,58 (д, J=4,9 Гц, 2H), 2,92 (т, J=6,6 Гц, 2H), 1,15 (т, J=12,4 Гц, 1H), 0,56 (д, J=7,3 Гц, 2H), 0,35 (т, J=4,7 Гц, 2H),
	399	408,10	2,40	
	400	392,10	2,30	
20	401	325,00	2,60	500 МГц ДМСО-d6: 12,03 (с, 1H), 8,35 (м, 2H), 7,82 (м, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,0 (с, 1H), 5,9 (м, 2H), 5,2 (м, 4H), 4,3 (с, 2H), 4,1 (с, 2H)
	402	395,00	3,00	500 МГц ДМСО-d6: 12,03 (с, 1H), 8,4 (м, 2H), 7,82 (м, 1H), 7,8 (м, 2H) 7,0 (д, 1H), 4,0 (м, 1H), 3,7 (м, 2H), 3,4 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 2,89 (м, 1H), 1,67 (м, 2H), 0,9 (м, 1H), 0,78 (м, 2H)
	403	380,00	2,60	
25	404	363,00	2,80	500 МГц ДМСО-d6: соединение, демонстрирующее две конформации 12,05 (ушир.д, 1H), 8,3 (м, 2H), 7,8 (м, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,35 (м, 5H), 7,03 (м, 1H), 6,87 (м, 1H), 5,0 (с, 1H), 4,85 (с, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,4 (м, 1H), 1,14 (дм, 3H)
	405	394,00	2,60	500 МГц ДМСО-d6: 12,05 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,14 (м, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,75 (м, 2H), 3,0 (м, 12H), 2,95 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,7 (м, 2H)
	406	381,00	3,00	500 МГц ДМСО-d6: 12,05 (с, 1H), 8,5 (м, 1H), 8,4 (д, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 6,97 (м, 1H), 5,1 (м, 1H), 4,45 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,5 (м, 1H), 1,2 (м, 1H), 0,5 (м, 3H), 0,2 (м, 1H)
30	407	369,00	2,90	500 МГц ДМСО-d6: 12,1 (с, 1H), 8,5 (м, 1H), 8,4 (д, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,0 (м, 1H), 5,1 (м, 1H), 4,45 (м, 1H), 3,8 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 1,6 (м, 2H), 0,9 (м, 1H), 0,77 (м, 2H)
	408	389,00	3,10	500 МГц ДМСО-d6: 12,1 (м, 1H), 8,35 (м, 1H), 7,7 (м, 1H), 7,3 (м, 6H), 6,9 (м, 1H), 5,8 (м, 1H), 5,6 (м, 2H), 5,0 (м, 2H), 3,6 (д, 1H), 3,4 (д, 1H), 3,1 (м, 1H), 1,6 (м, 1H), 1,4 (м, 2H), 1,0 (м, 2H) комплексность из-за ротамеров
	409	352,00	2,40	500 МГц ДМСО-d6: 12,1 (м, 1H), 8,42 (м, 2H), 7,7 (м, 2H), 7,1 (м, 1H), 7,0 (м, 1H), 4,13 (т, 1H), 3,8 (т, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 2,97 (2H), 1,15 (м, 1H), 0,5 (м, 2H), 0,36 (м, 1H), 0,24 (м, 1H) комплексность из-за ротамеров
35	410	353,00	2,30	500 МГц ДМСО-d6: 12,0 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,7 (м, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,0 (с, 1H), 5,90 (м, 1H), 5,1 (м, 2H), 4,6 (м, 1H), 4,0 (м, 1H), 1,9 (м, 2H), 1,7 (м, 5H), 1,4 (м, 2H)
	411	343,00	1,50	500 МГц ДМСО-d6: 12,0 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,28 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,0 (с, 1H), 4,56 (м, 1H), 4,3 (д, 2H), 3,2 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 2,1 (м, 2H), 1,76 (м, 3H), 1,3 (м, 3H)
	412	299,00	1,90	500 МГц ДМСО-d6: 12,0 (с, 1H), 8,6 (т, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,3 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,7 (с, 1H), 7,2 (с, 1H), 3,2 (т, 2H), 1,1 (м, 1H), 0,5 (м, 2H), 0,31 (м, 2H)
40	413	314,00	2,30	500 МГц ДМСО-d6: 12,0 (с, 1H), 8,5 (т, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,2 (м, 1H), 3,5 (дт, 2H), 1,6 (септ., 1H), 1,4 (дт, 2H), 0,95 (д, 6H)
	414	327,00	2,10	500 МГц ДМСО-d6: 12,0 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 7,77 (дт, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,0 (м, 1H), 5,17 (квинтет, 0,5H), 4,7 (м, 0,5H), 4,37 (квинтет, 0,5H), 4,2 (м, 0,5H), 2,3 (м, 0,5H), 2,15 (м, 0,5H), 2,0 (м, 0,5H), 1,7 (м, 1,5H), 1,55 (дд, 0,5H), 1,3 (ушир.д, 3H), один набор CH ₃ ; 1,2 (д, 1,5H), 0,95 (д, 1,5H), другой набор CH ₃
	415	297,00	1,80	500 МГц ДМСО-d6: 12,0 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 7,7 (м, 2H), 7,0 (с, 1H), 6,0 (м, 2H), 4,8 (м, 2H), 4,35 (м, 2H)
45	416	327,00	2,50	
	417	327,00	2,50	
50	418	299,00	2,10	500 МГц ДМСО-d6: 12,0 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,0 (м, 1H), 3,95 (т, 2H), 3,55 (т, 2H), 1,9 (м, 4H)
	419	313,00	2,40	500 МГц ДМСО-d6: пики дублированы из-за ротамеров
	420	327,00	2,50	500 МГц ДМСО-d6: 12,0 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,2 (с, 1H), 7,7 (м, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,0 (м, 1H), 4,5 (ушир.м, 1H), 3,0 (ушир.м, 1H), 1,6 (м, 6H), 1,2 (д, 3H)

421	341,00	2,70	500 МГц ДМСО-d6: 12,0 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,2 (с, 1H), 7,7 (м, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,0 (м, 1H), 3,3 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,6 (м, 4H), 1,45 (м, 1H), 1,25 (д, 6H)
422	385,00	2,60	500 МГц ДМСО-d6: пики дублированы из-за ротамеров
423	341,00	2,70	500 МГц ДМСО-d6: 12,0 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,2 (с, 1H), 7,7 (м, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,0 (м, 1H), 4,7-4,0 (серия малых м, 2H), 1,8 (м, 1H), 1,6 (м, 7H), 0,8 (2м, 3H)
424	375,13	1,81	Н ЯМР (500 МГц, MeOD) 9,25 (с, 1H), 8,98 (м, 0,24H), 8,45 (м, 2H), 7,74 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,70 (м, 2H), 6,84 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,03-3,96 (м, 2H)
425	417,20	2,50	Н ЯМР (500 МГц, метанол-d4) δ 9,30 (с, 1H), 8,57 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,51 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,86 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,79 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,90 (д, J=3,7 Гц, 1H), 5,45 (д, J=10,1 Гц, 1H), 4,12 (т, 1H), 3,90 (т, 1H), 2,75 (м, 1H), 1,22 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,84 (д, J=6,7 Гц, 3H)
426	327,00	7,09	300 МГц 1H ЯМР (CDCl ₃): δ 1,85 (2H, м), 2,41 (2H, м), 2,86 (2H, м), 3,68 (2H, с), 4,68 (1H, м), 5,26 (1H, д, J=8,3), 6,53 (1H, д, J=3,6), 7,12 (1H, д, J=3,8), 7,30 (5H, м), 8,03 (1H, с), 10,62 (1H, с)

Пример 3: Анализ ингибирования JAK3

Соединения проверяют на способность ингибировать JAK, используя описанный ниже анализ. Реакции проводят в киназном буфере, содержащем 100 мМ HEPES (pH 7,4), 1 мМ DTT, 10 мМ MgCl₂, 25 мМ NaCl и 0,01% BSA.

Концентрации субстрата в анализе составляют 5 мкМ АТФ (200 мкКи/мкмоль АТФ) и 1 мкМ поли(Glu)₄Tyr. Реакции проводят при температуре 25°C и 1 нМ JAK3.

В каждую лунку 96-луночного поликарбонатного планшета добавляют 1,5 мкл предполагаемого ингибитора JAK3 вместе с 50 мкл киназного буфера, содержащего 2 мкМ поли(Glu)₄Tyr и 10 мкМ АТФ. Затем смесь перемешивают и добавляют 50 мкл киназного буфера, содержащего 2 нМ фермента JAK3 для начала реакции. Через 20 минут при комнатной температуре (25°C) реакцию останавливают добавлением 50 мкл 20% трихлоруксусной кислоты (ТХУК), которая также содержит 0,4 мМ АТФ. Полное содержимое каждой лунки затем переносят в 96-луночный фильтровальный планшет из стекловолокна, используя харвестер TomTek Cell Harvester. После промывания добавляют 60 мкл сцинтилляционной жидкости и включение ³³P определяют на Perkin Elmer TopCount.

Пример 4: Анализ ингибирования JAK2

Анализ проводят по методике примера 3 за исключением того, что используют фермент JAK2, конечная концентрация поли(Glu)₄Tyr составляет 15 мкМ и конечная концентрация АТФ составляет 12 мкМ.

Пример 5: Анализ ингибирования ROCK-1

Соединения проверяют на способность ингибировать ROCK, используя стандартный анализ радиоактивного фермента. Анализы проводят в растворе, содержащем 100 мМ HEPES (pH 7,5), 10 мМ MgCl₂, 25 мМ NaCl, 2 мМ DTT и 1,5% ДМСО. Конечные концентрации субстрата в анализах составляют 13 мкМ [γ -³³P] АТФ (25 мКи ³³P АТФ/ммоль АТФ, Perkin Elmer, Cambridge, MA/Sigma Chemicals, St Louis, MO) и 27 мкМ Myelin Basic Protein (MBP). Конечная концентрация фермента в анализе составляет 5 нМ ROCK. Анализы проводят при комнатной температуре. 1,5 мкл исходного раствора ДМСО, содержащего серийные разведения соединения настоящего изобретения (концентрации варьируются от 10 мкМ до 2,5 нМ) помещают в 96-луночный планшет. В планшет добавляют 50 мкл раствора 1 (100 мМ HEPES (pH 7,5), 10 мМ MgCl₂, 26 мМ [γ -³³P] АТФ). Реакцию начинают добавлением 50 мкл раствора 2 (100 мМ HEPES (pH 7,5), 10 мМ MgCl₂, 4 мМ DTT, 54 мМ MBP и 10 мМ ROCK). Через 2 часа реакцию гасят 50 мкл 30% трихлоруксусной кислоты (ТХУК, Fisher), содержащей 9 мМ АТФ. Переносят 140 мкл погашенной реакционной смеси в фильтровальный планшет из стекловолокна (Corning, № по

каталогу 3511), затем промывают 3 раза 5% ТХУК. Добавляют 50 мкл
сцинтилляционной жидкости Optima Gold (Perkin Elmer) и планшеты считывают на Top
Count (Perkin Elmer). После удаления средних величин низших порядков для всех
точек данные обрабатывают с использованием программного обеспечения Prism для
получения $K_i(\text{app})$.

В таблицах 5 и 6 показаны данные ингибирования фермента (K_i) для некоторых
экспериментальных соединений. Номера соединений в таблице 5 соответствуют
соединениям, изображенным в таблице 1, и номера соединений в таблице 6
соответствуют соединениям, изображенным в таблице 2. В таблице 5 «А»
соответствует K_i менее 0,5 мкМ, «В» соответствует K_i от 0,5 до 5,0 мкМ, и «С»
соответствует K_i более 5,0 мкМ для указанного фермента (в таблице 6 «С»
соответствует K_i более 4,0 мкМ для ROCK I).

Таблица 5

№ соедин.	ЈАК2	ЈАК3	ROCK I
1		В	
2		В	
3		А	А
4		А	А
5		А	А
6		А	А
7		А	А
8		А	А
9		А	А
10		А	А
11		А	А
12		В	В
13		А	А
14		А	А
15		А	А

№ соедин.	ЖАК2	ЖАК3	РОСК I
16		A	A
17		A	A
18	A	B	B
19	A	B	B
20	B	B	B
21		A	B
22	A	A	B
23		B	A
24	B	B	
25	A	B	A
26	B	B	B
27	A	A	A
28	A	A	B
29	A	A	B
30	A	A	A
31	A	A	A
32	B	C	B
33	B	B	B
34	B	B	B
35	B	B	A
36	B	B	B
37	C	C	B
38	B	B	B
39	B	B	B
40	B	B	B
41	A	B	A
42	B	A	A
43	A	A	A
44	A	A	A
45	B	B	A
46	B	B	B
47	B	B	B
48	A	A	B
49	B	A	A
50	B	B	B
51	B	B	B
52	A	A	A
53	B	B	A
54	C	C	B
55	A	B	A
56	A	B	B
57	B	C	B
58	B	B	B
59	C	C	B
60	B	B	B

№ соедин.	ЖАК2	ЖАК3	РОСК I
61	A	B	B
62	A	A	A
63	A	A	A
64	B	B	B
65	A	B	A
66	A	B	A
67	A	A	B
68	B	A	B
69	B	A	B
70	A	A	B
71	A	A	A
72	A	B	B
73	B	B	B
74	C	B	B
75	B	B	B
76	A	A	B
77	A	A	B
78	B	B	B
79	B	B	B
80	A	A	B
81	A	A	B
82	A	A	B
83	A	A	B
84	B	B	A
85	B	A	A
86	B	B	A
87	B	B	B
88	B	B	B
89	B	B	B
90	A	A	B
91	B	B	B
92	B	B	B
93	C	B	B
94	B	B	B
95	C	C	B
96	B	B	B
97	A	A	A
98	A	B	B
99	A	C	B
100	A	B	B
101	A	A	A
102	A	A	A
103	A	A	A
104	B	B	B
105	A	A	A

5

10

15

20

25

30

№ соедин.	ЖАК2	ЖАК3	РОСК I
106	В	А	А
107	В	В	В
108	А	А	А
109	А	А	А
110	А	А	А
111	А	А	А
112	А	В	А
113	А	В	А
114	В	В	А
115	А	А	А
116	А	А	А
117	С	С	В
118	С	С	В
119	С	С	В
120	В	А	В
121	В	А	В
122	В	А	В
123	А	А	А
124	С	В	В
125	А	А	А
126	А	А	А
127	А	А	А
128	С	С	В
129	С	С	В
130	В	В	В
131	В	А	В
132	С	В	В
133	А	В	А
134	С	В	В

Таблица 6

35

40

45

№ соедин.	ЖАК2	ЖАК3	РОСК I
135	А	А	А
136	А	А	А
137	А	А	С
138	А	А	С
139	А	А	В
140	А	А	В
141	А	А	С
142	А	А	В
143	В	С	С
144	А	А	В
145	А	А	С
146	С	С	С

50

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

№соед.	ЖАК2	ЖАК3	РОСК I
147	C	C	C
148	B	B	C
149	A	A	A
150	A	A	A
151	B	B	C
152	A	A	A
153	A	A	B
154	A	A	C
155	A	A	C
156	A	A	C
157	A	A	A
158	A	A	B
159	A	A	C
160	B	B	C
161	A	A	A
162	A	A	B
163	A	A	C
164	A	A	C
165	A	A	C
166	A	B	C
167	A	A	C
168	A	B	C
169	A	A	B
170	A	A	B
171	A	A	B
172	A	A	B
173	A	A	B
174	A	A	B
175	A	A	C
176	A	A	B
177	A	A	B
178	A	A	C
179	A	A	C
180	A	A	C
181	A	A	B
182	A	A	B
183	A	A	C
184	A	A	B
185	A	A	C
186	A	A	B
187	A	A	B
188	A	A	B
189	A	B	C
190	A	A	B
191	A	A	C

	№соед.	ЈАК2	ЈАК3	РОСК I
	192	B	A	C
	193	B	B	C
5	194	C	C	C
	195	C	C	C
	196	B	B	C
	197	B	B	C
	198	B	B	C
10	199	B	A	C
	200	B	B	C
	201	B	A	C
	202	B	A	C
	203	B	B	C
	204	B	A	B
15	205	B	B	B
	206	B	B	C
	207	B	A	B
	208	C	C	B
	209	C	C	A
20	210	B	B	A
	211	B	B	A
	212	B	B	B
	213	C	C	C
	214	C	B	B
25	215	B	A	C
	216	B	B	B
	217	C	C	C
	218	C	B	A
	219	C	B	B
30	220	B	B	B
	221	C	C	B
	222	C	C	C
	223	B	B	B
	224	B	B	A
35	225	C	C	C
	226	C	C	C
	227	C	C	C
	228	A	A	C
	229	A	A	B
40	230	B	B	C
	231	B	B	B
	232	C	C	C
	233	C	B	B
	234	C	B	C
45	235	B	B	B
	236	B	A	A

50

№соед.	ЈАК2	ЈАК3	ROCK I
237	B	C	B
238	C	C	C
239	B	B	B
240	C	C	C
241	C	C	C
242	C	C	C
243	C	B	B
244	C	B	B
245	C	C	C
246	C	C	C
247	C	C	C
248	B	B	B
249	A	A	A
250	A	A	A
251	B	A	A
252	B	A	B
253	C	C	C
254	C	C	C
255	B	B	B
256	C	B	B
257	C	C	C
258	C	C	C
259	A	A	A
260	A	A	A
261	A	A	A
262	A	A	A
263	A	A	A
264	A	A	A
265	A	A	A
266	A	B	B
267	A	A	A
268	A	A	A
269	A	A	A
270	A	B	B
271	A	A	A
272	A	A	A
273	A	B	B
274	B	A	C
275	A	A	A
276	A	A	B
277	A	A	B
278	A	A	C
279	A	A	B
280	A	A	B
281	A	A	B

№соед.	ЈАК2	ЈАК3	ROCK I
282	A	A	A
283	A	A	A
284	A	A	A
285	A	A	A
286	A	A	A
287	A	A	A
288	A	A	A
289	A	A	A
290	A	B	A
291	A	A	A
292	A	A	A
293	A	A	A
294	A	A	A
295	A	A	A
296	A	A	A
297	A	A	A
298	A	A	A
299	A	A	A
300	A	A	A
301	A	A	A
302	A	A	A
303	A	A	A
304	A	A	A
305	A	A	B
306	A	A	A
307	A	A	A
308	A	A	B
309	A	A	A
310	A	A	B
311	A	A	A
312	A	A	A
313	A	A	A
314	A	A	A
315	A	A	A
316	A	A	A
317	A	A	A
318	A	A	A
319	A	A	A
320	A	A	A
321	A	A	A
322	A	A	A
323	A	A	A
324	A	A	A
325	A	A	A
326	A	A	A

	№соед.	ЈАК2	ЈАК3	ROCK I
	327	A	B	A
	328	A	A	A
5	329	A	A	B
	330	A	A	B
	331	A	A	B
	332	A	A	B
	333	A	A	C
10	334	A	A	B
	335	A	A	B
	336	A	A	B
	337	A	A	B
	338	A	A	B
	339	A	A	C
15	340	A	A	C
	341	A	A	B
	342	A	A	C
	343	A	A	B
	344	A	A	B
20	345	A	A	B
	346	A	A	C
	347	A	A	B
	348	B	B	C
	349	B	B	C
25	350	A	A	C
	351	A	A	C
	352	A	A	C
	353	A	A	B
	354	A	A	B
	355	A	B	C
30	356	A	A	B
	357	A	A	B
	358	A	A	B
	359	A	A	B
	360	A	A	B
35	361	A	A	A
	362	A	B	B
	363	A	B	B
	364	B	B	B
	365	B	B	A
40	366	B	B	B
	367	A	A	A
	368	B	A	B
	369	A	A	A
	370	A	A	A
45	371	B	B	B

50

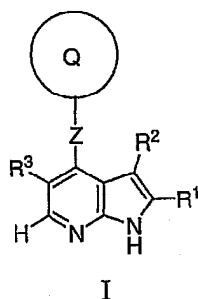
	№соед.	ЈАК2	ЈАК3	ROCK I
	372	B	B	B
	373	A	A	A
	374	A	A	A
5	375	A	A	A
	376	A	A	A
	377	B	B	A
	378	A	A	A
	379	A	A	A
10	380	C	C	C
	381	B	B	C
	382	A	A	B
	383	A	A	B
	384	A	A	B
15	385	A	A	B
	386	A	A	B
	387	A	A	A
	388	A	A	A
	389	A	A	B
20	390	A	A	B
	391	A	A	A
	392	A	A	B
	393	A	A	A
	394	A	A	A
25	395	A	A	B
	396	A	A	A
	397	A	A	A
	398	A	A	A
	399	A	A	A
30	400	A	A	A
	401	A	A	A
	402	A	A	A
	403	A	A	A
	404	A	A	A
35	405	A	A	A
	406	A	A	A
	407	A	A	A
	408	A	A	A
	409	A	A	A
40	410	A	A	A
	411	B	B	B
	412	A	A	B
	413	A	B	B
	414	A	A	A
45	415	A	B	A
	416	A	A	A

50

№соед.	JAK2	JAK3	ROCK I
417	A	A	A
418	A	B	A
419	A	A	A
420	A	A	A
421	A	A	A
422	B	B	B
423	A	A	A
424	A	A	C
425	A	A	C
426	A	A	A

Формула изобретения

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль,
где

Q является 2,6-пиримидилом; где Q необязательно замещен 1-5 заместителями J^Q;
Z является связью или NH;

R¹ является H;

R² является H;

R³ является галогеном или -(U)_m-X, где
m равно 0;

X является H или галогеном;

J^Q является галогеном, OCF₃, -(V_n)-R'', -(V_n)-CN или -(V_n)-
(C₁₋₄галогеналифатической группой), где J^Q не является H;

V является C₁₋₁₀алифатической группой, где вплоть до трех метиленовых групп
заменены G^V, где G^V выбирают из -NH-, -NR-, -O-, -S-, -CO₂-, -C(O)CO-, -C(O)-
, -C(O)NH-, -C(O)NR-, -C(=N-CN)-, -NHCO-, -NRCO-, -NHSO₂-, -NRSO₂-, -NHC(O)NH-,
, -NRC(O)NH-, -NHC(O)NR-, -NRC(O)NR или -SO₂-; и где V необязательно замещен 1-6
заместителями J^V;

R'' является H или необязательно замещенной группой, выбранной из
C₁₋₆алифатической группы, C₃₋₁₀циклоалифатической группы, C₆₋₁₀арила, 5-10-
членного гетероарила или 5-10-членного гетероциклила; или две R'' группы на
одном и том же заместителе или различных заместителях вместе с атомом(ами), к
которым присоединена каждая группа R'', образуют необязательно замещенный 3-8-
членный гетероциклил; где каждая необязательно замещенная R'' группа независимо
и необязательно замещена 1-6 заместителями J^R;

R является необязательно замещенной группой, выбранной из C₁₋₆алифатической
группы и C₆₋₁₀арила, где каждая группа R независимо и необязательно замещена 1-4

заместителями J^R ;

J^V и J^R каждый независимо выбирают из галогена, L, $-(L_n)-R'$, $-(L_n)-N(R')_2$, $-(L_n)-OR'$, C_{1-4} галогеналкила, $-(L_n)-CN$, $-(L_n)-OH$, $-CO_2R'$, $-CO_2H$ или $-COR'$; или две J^V , J^R

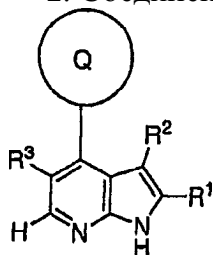
группы на одном и том же заместителе или различных заместителях вместе с атомом(ами), к которым присоединена каждая группа J^V и J^R образуют 5-7-членное насыщенное, ненасыщенное или частично насыщенное кольцо;

R' является H или C_{1-6} алифатической группой;

L является C_{1-6} алифатической группой, где вплоть до трех метиленовых единиц заменены $-C(O)-$;

n, каждый независимо, равен 0 или 1.

2. Соединение по п.1, где соединение представлено формулой I-a



I-a

или его фармацевтически приемлемая соль, где Q является 2,6-пиримидилом.

3. Соединение по п.1, где R^3 является H или Cl.

4. Соединение по п.1, где X является галогеном.

5. Соединение по п.1, где X является H.

6. Соединение по п.1, где X является H или Cl.

7. Соединение по п.6, где R^3 является H или Cl.

8. Соединение по п.2, где R^3 выбирают из H, Cl, Br или F.

9. Соединение по п.8, где R^3 выбирают из H, Cl или Br.

10. Соединение по п.9, где R^3 выбирают из Cl или Br.

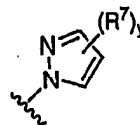
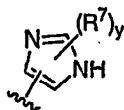
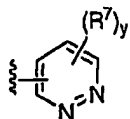
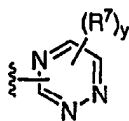
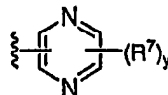
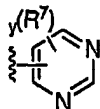
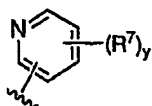
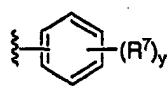
11. Соединение по п.10, где R^3 является Cl.

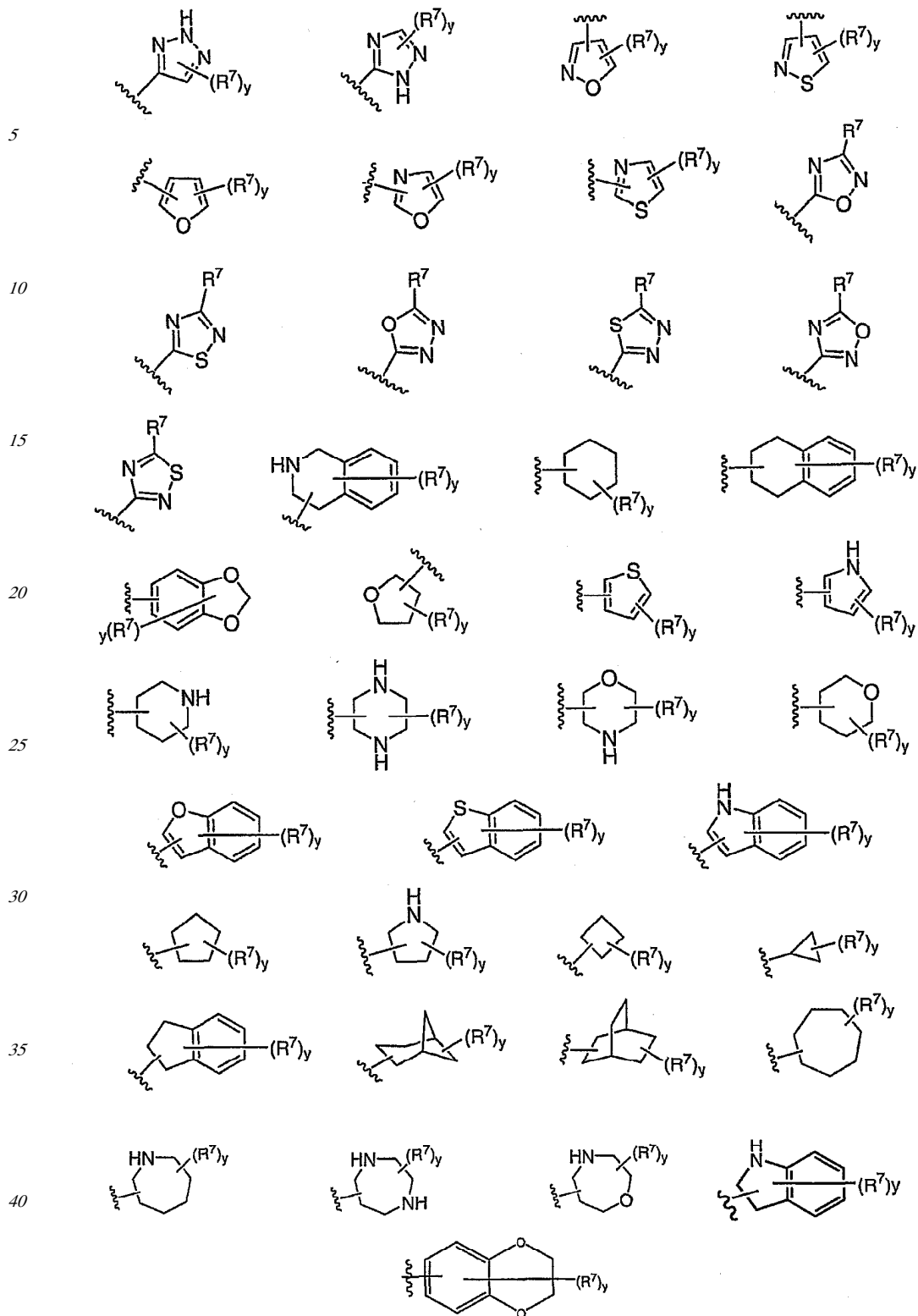
12. Соединение по п.1, где каждый заместитель J^Q независимо выбирают из R'' , $-CH_2R''$, галогена, CN, $-COR''$, $-COR^8R''$, $-N(R')R''$, $-CH_2N(R')R''$, $-OR''$, $-CH_2OR''$, $-SR''$, $-CH_2SR''$, $-C(O)OR''$, $-NR'COR''$, $-NR'COR^8R''$, $-CON(R')R''$, $-CON(R')R^8R''$, $-CON(R')R^8N(R'')R''$, $-OR^8R''$, $-OR^8N(R')R''$, $-NR'CH(R^8)R''$, $-NR'CH(R^8)C(O)OR''$, $-N(R')R^8R''$, $-N(R')R^8R''$, $-N(R')R^8N(R')R''$, $-N(R')R^8OR''$, $-NR'CH(R^8)R''$, $-NR'CH_2C(O)N(R')R''$ или $-NR'CH(R^8)C(O)N(R')R''$, где R^8 является H или C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным 1-4 заместителями J^V .

13. Соединение по п.12, где каждый заместитель J^Q независимо выбирают из R'' , $-CH_2R''$, галогена, $-CN$, $-N(R')R''$, $-CH_2N(R')R''$, $-OR''$, $-CH_2OR''$, $-SR''$, $-CH_2SR''$, $-COOR''$, $-NR'COR''$, $-NR'COCH_2R''$, $-NR'CO(CH_2)_2R''$, $-CON(R')R''$, $-CONR'(CH_2)_2N(R')R''$, $-CONR'(CH_2)_3N(R')R''$, $-CONR'(CH_2)_4N(R')R''$, $-O(CH_2)_2OR''$, $-O(CH_2)_3OR''$, $-O(CH_2)_4OR''$, $-O(CH_2)_2N(R')R''$, $-O(CH_2)_3N(R')R''$, $-O(CH_2)_4N(R')R''$, $-NR'CH(CH_2OR^8)R''$, $-NR'CH(CH_2CH_2OR^8)R''$, $-NR'CH(CH_3)R''$, $-NR'CH(CF_3)R''$, $-NR'CH(CH_3)C(O)OR''$, $-NR'CH(CF_3)C(O)OR''$, $-NR'(CH_2)R''$, $-NR'(CH_2)_2R''$, $-NR'(CH_2)_3R''$, $-NR'(CH_2)_4R''$, $-NR'(CH_2)N(R')R''$, $-NR'(CH_2)_2N(R')R''$, -

$\text{NR}'(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{R}')\text{R}''$, $-\text{NR}'(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{R}')\text{R}''$, $-\text{NR}'(\text{CH}_2)\text{OR}''$, $-\text{NR}'(\text{CH}_2)_2\text{OR}''$, $-\text{NR}'(\text{CH}_2)_3\text{OR}''$, $-\text{NR}'(\text{CH}_2)_4\text{OR}''$, $-\text{NR}'\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{CH}(\text{CF}_3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{CH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}^8)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')\text{R}''$ или $-\text{NR}'\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})_2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')\text{R}''$.

14. Соединение по п.12, где R'' выбирают из водорода, C_{1-6} алифатической группы, необязательно замещенной вплоть до шести заместителями R^7 , или R'' является кольцом, выбранным из:





- 45 15. Соединение по любому из пп.1 и 2, где J^Q является H, галогеном, OCF₃, R", CN или C₁₋₄ галогеналифатической группой.
16. Соединение по любому из пп.1-2, где J^Q является -V-R", -V-CN или -V-(C₁₋₄ галогеналифатической группой).
- 50 17. Соединение по п.16, где V является C₁₋₆алкилом, где вплоть до двух метиленовых единиц заменены G^V, где G^V выбирают из -NH-, -NR-, -O-, -S-, -CO₂-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NR-, -NHCO- или -NRCO-.
18. Соединение по п.17, где V является C₁₋₆алкилом, где ноль метиленовых единиц

заменены G^V .

19. Соединение по п.18, где V является CH_2 .

20. Соединение по п.18, где V замещен 2 группами J^V , где J^V является C_{1-3} алкилом.

5 21. Соединение по п.17, где одна метиленовая единица V заменена G^V .

22. Соединение по п.21, где V является C_1 алкилом, где одна метиленовая единица заменена G^V .

23. Соединение по п.17, где G^V связан непосредственно с R".

10 24. Соединение по п.17, где J^V выбирают из галогена, NH_2 , CN, OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси, -O-(C_{1-3} алкила), -NH-(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила) $_2$, -C(=O)O(C_{1-3} алкила), -C(=O)OH, -C(=O) (C_{1-3} алкила или -C(=O)H.

25. Соединение, выбранное из:

15

20

25

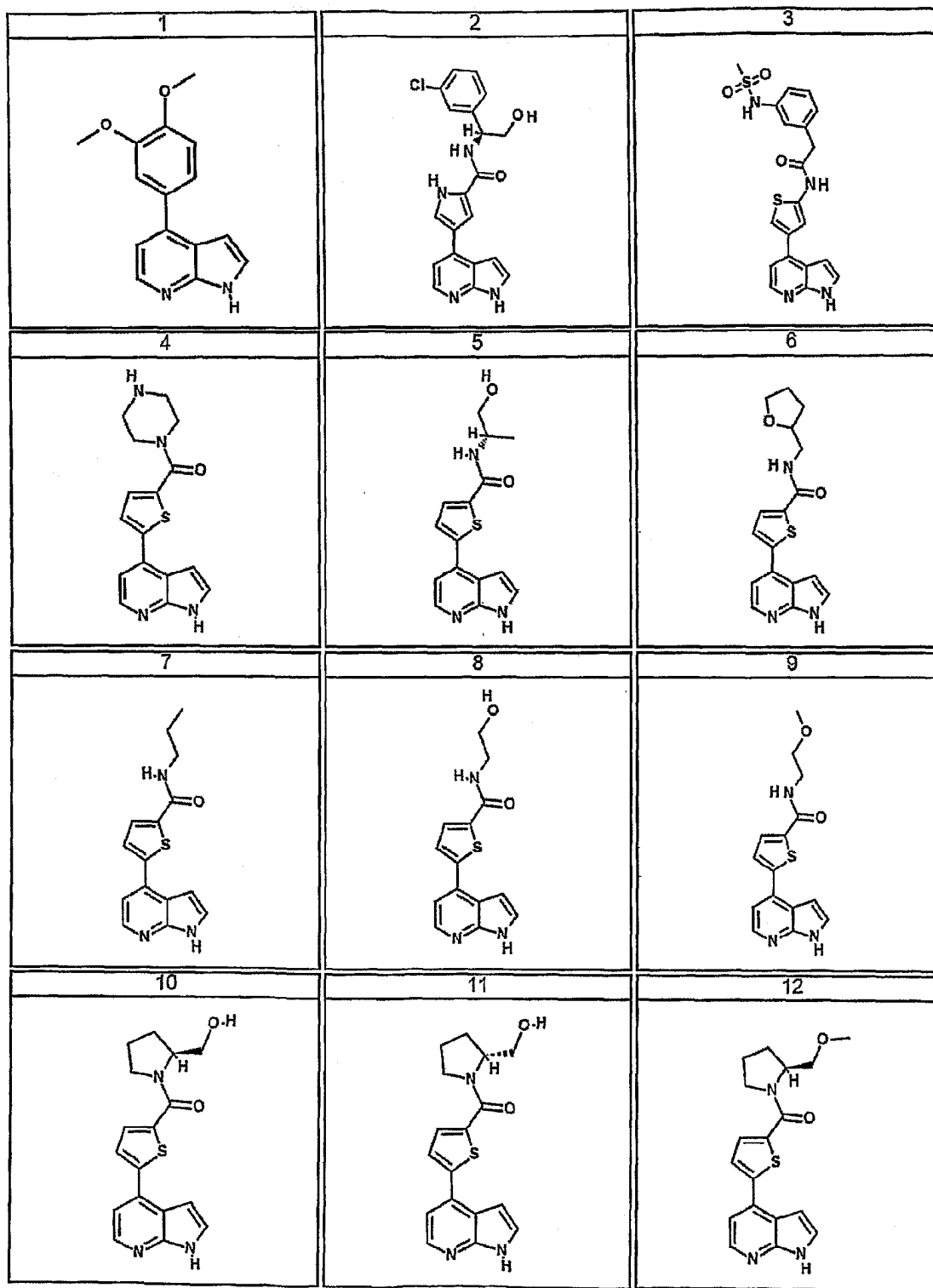
30

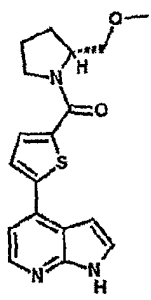
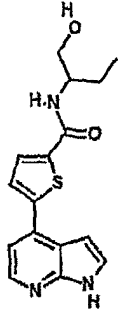
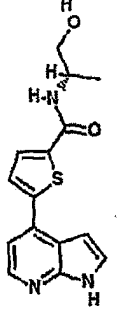
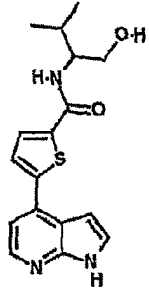
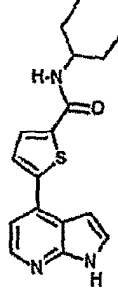
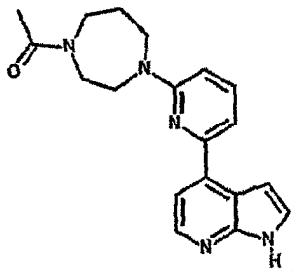
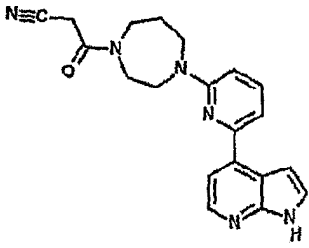
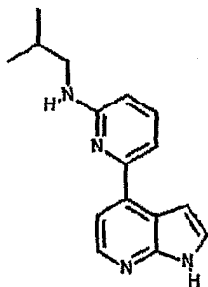
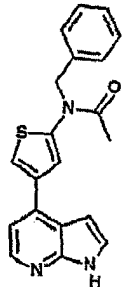
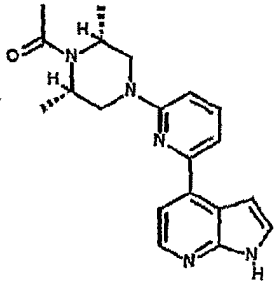
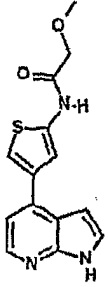
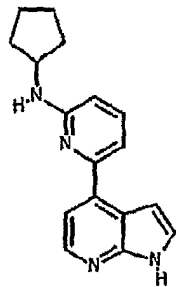
35

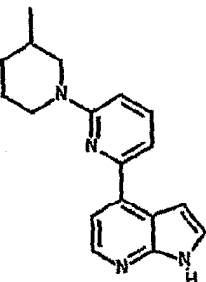
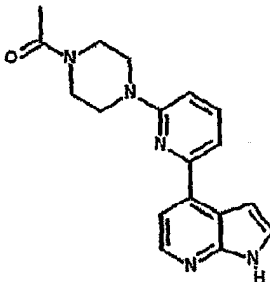
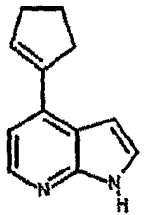
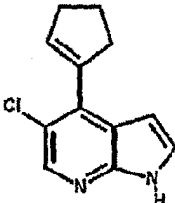
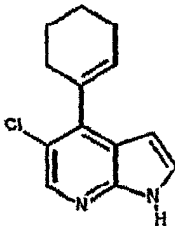
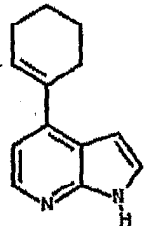
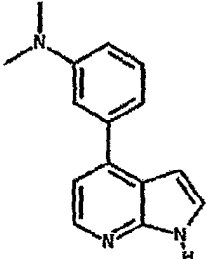
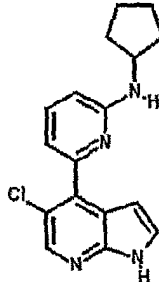
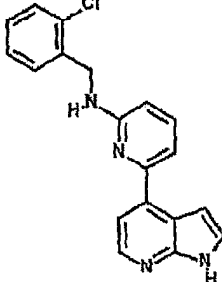
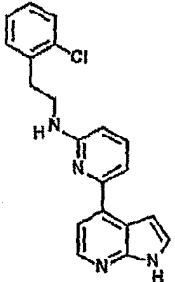
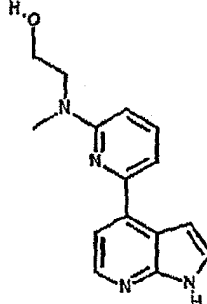
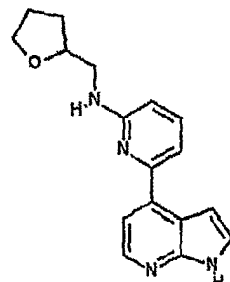
40

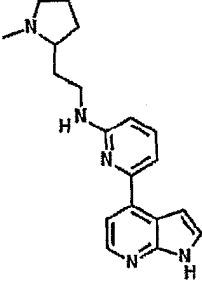
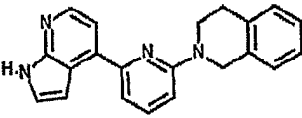
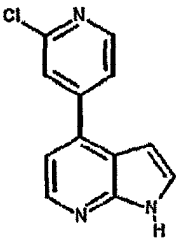
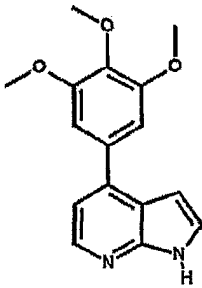
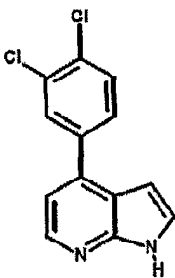
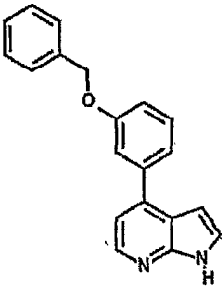
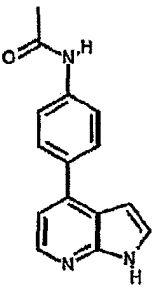
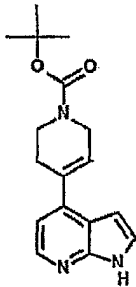
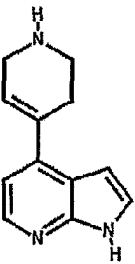
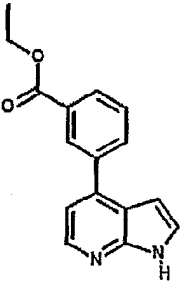
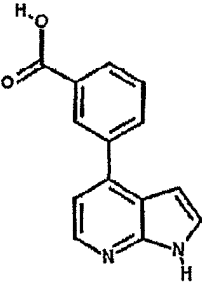
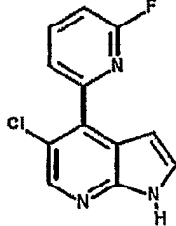
45

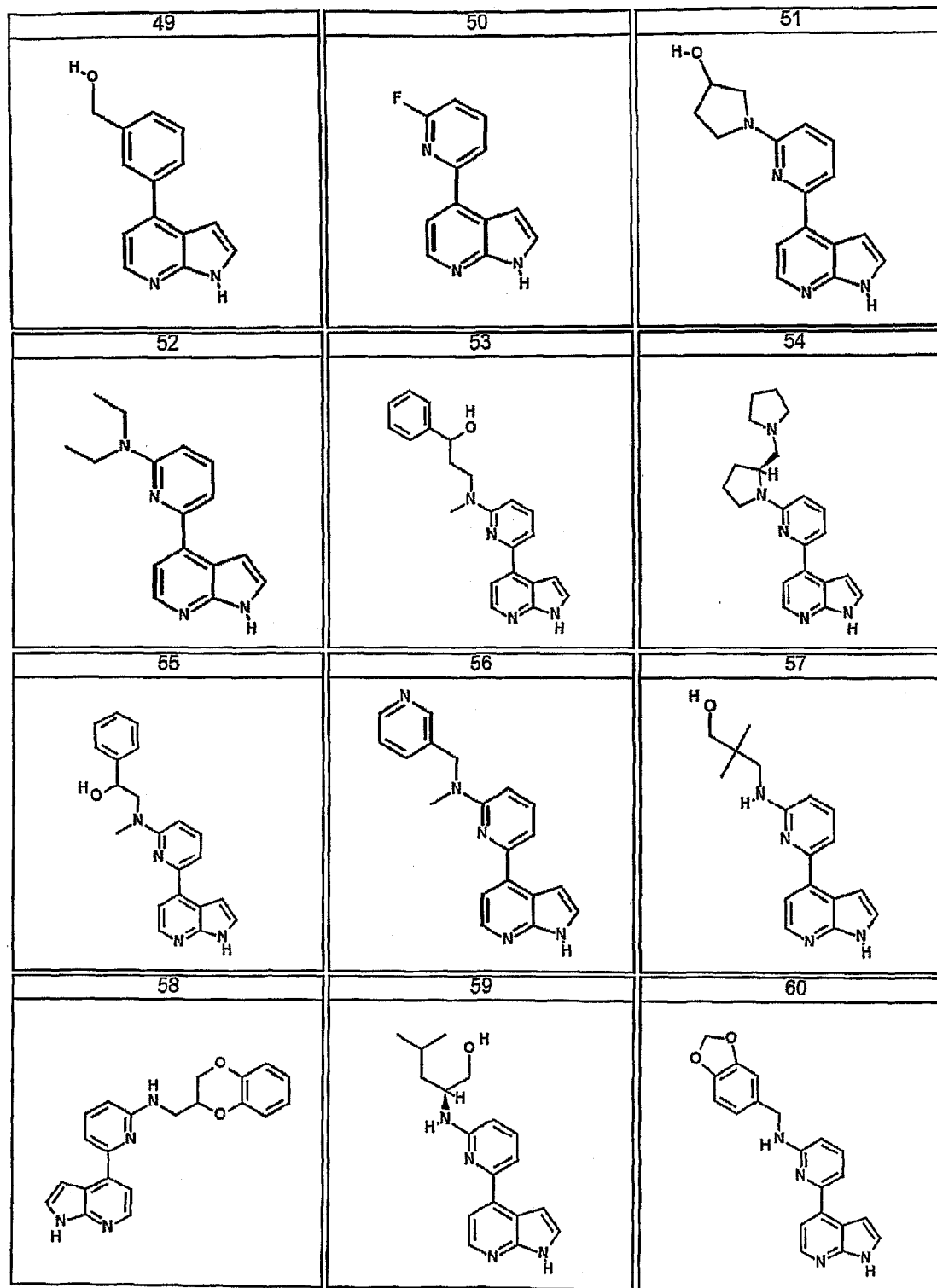
50

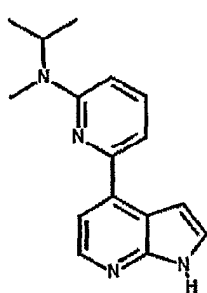
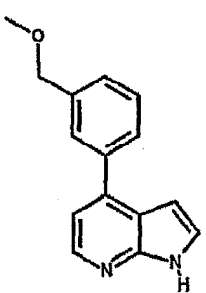
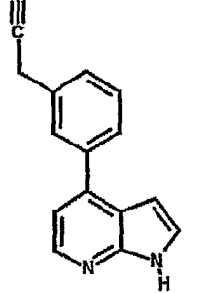
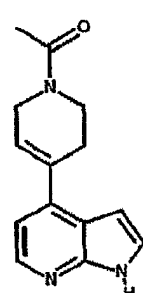
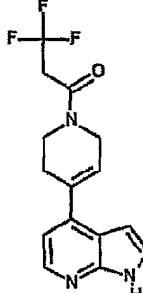
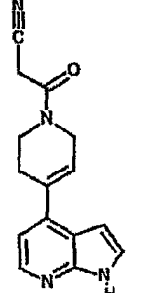
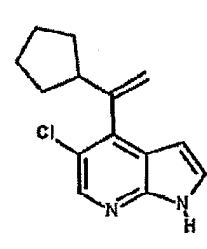
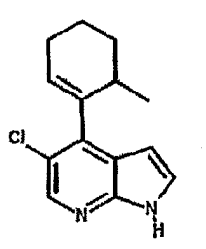
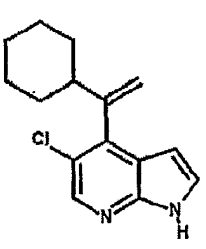
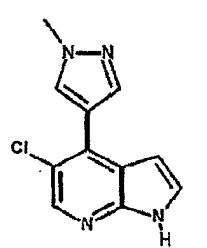
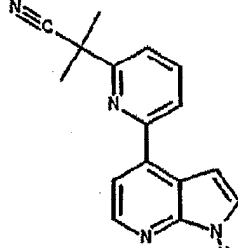
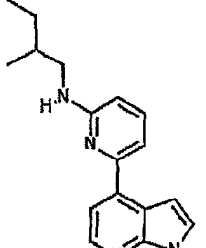


13 	14 	15 
16 	17 	18 
19 	20 	21 
22 	23 	24 

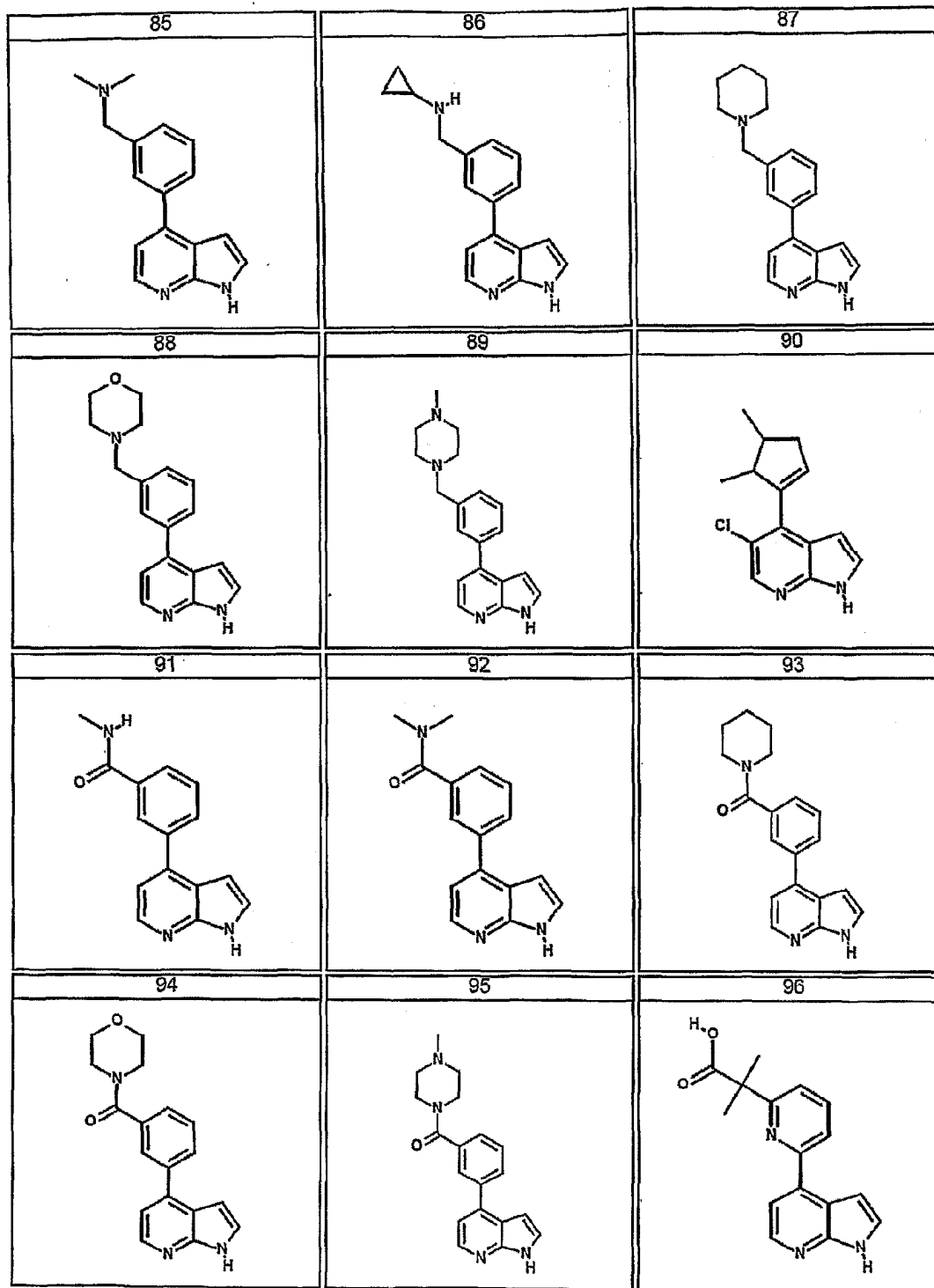
25	26	27
		
28	29	30
		
31	32	33
		
34	35	36
		

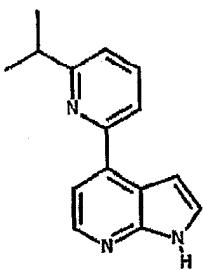
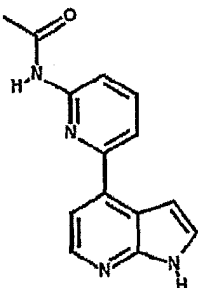
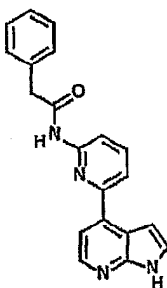
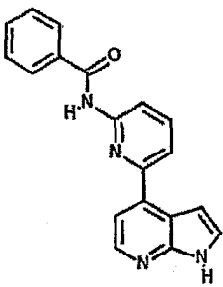
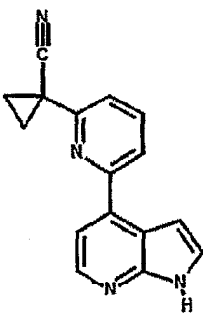
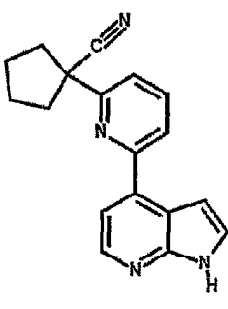
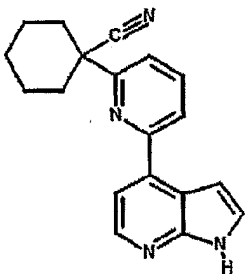
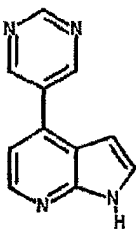
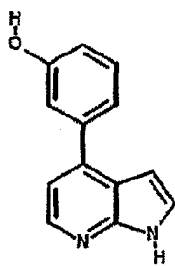
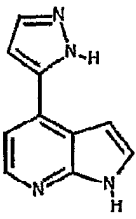
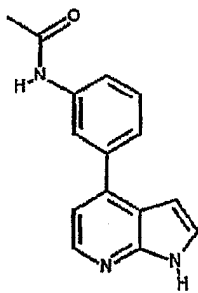
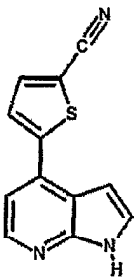
37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		

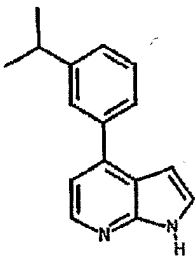
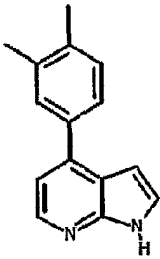
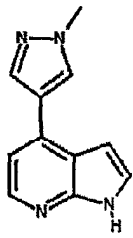
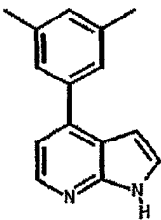
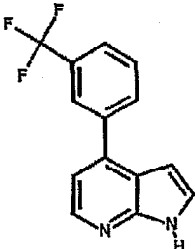
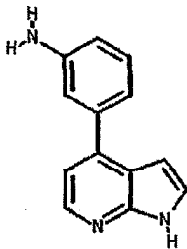
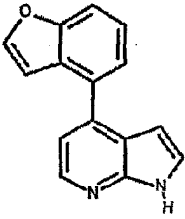
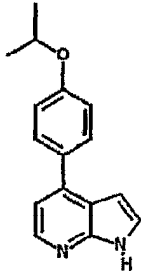
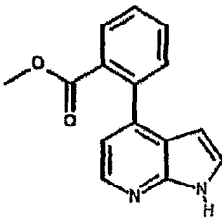
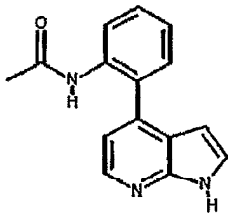
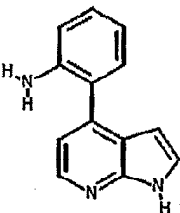
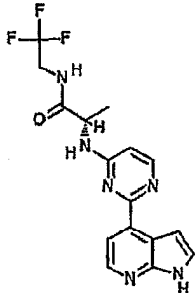


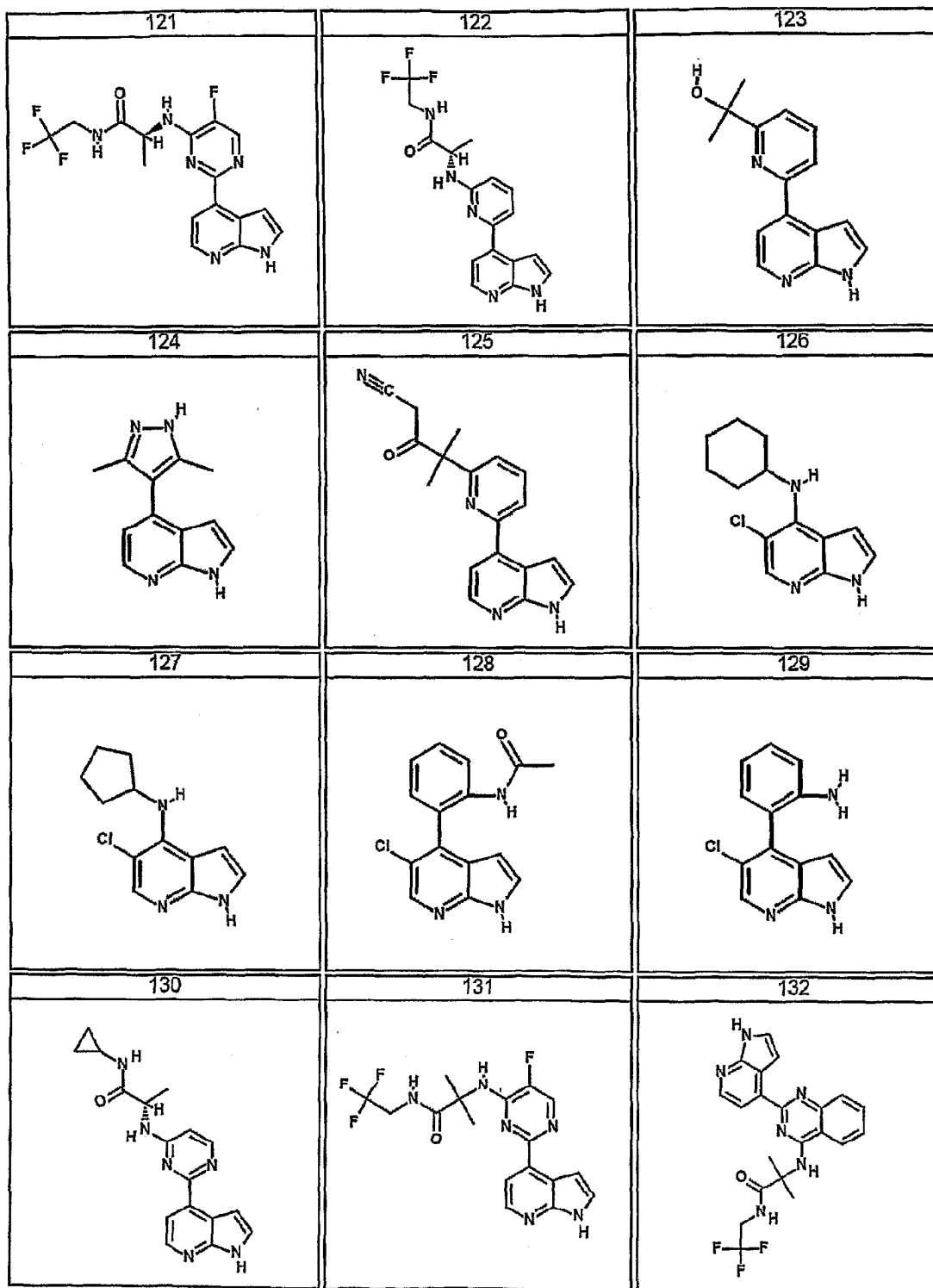
61 	62 	63 
64 	65 	66 
67 	68 	69 
70 	71 	72 

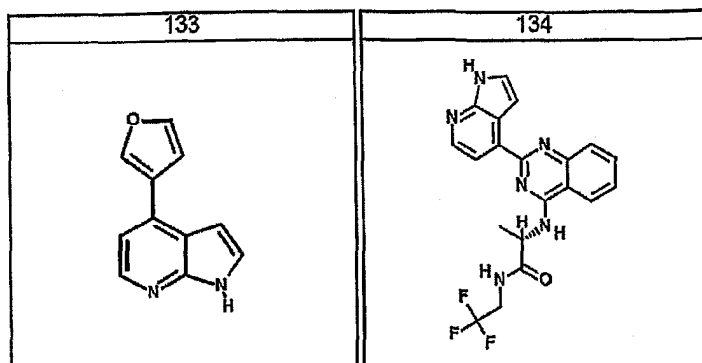
Стр.: 142



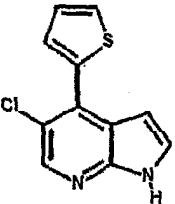
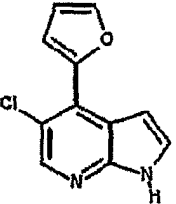
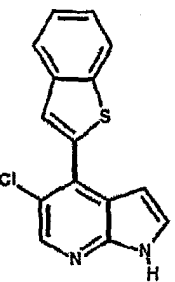
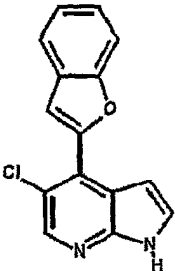
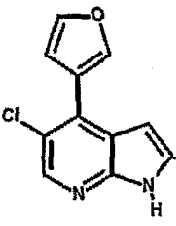
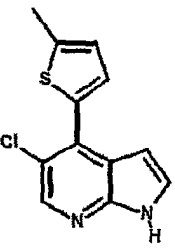
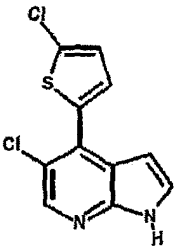
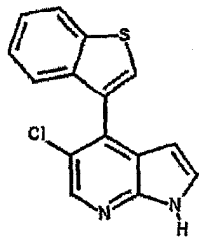
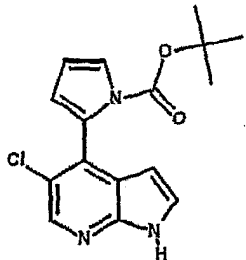
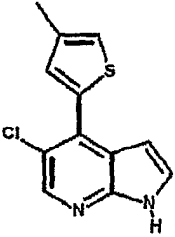
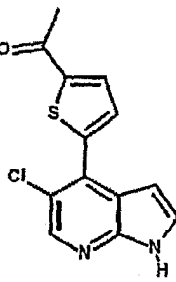
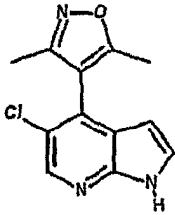
97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108
		

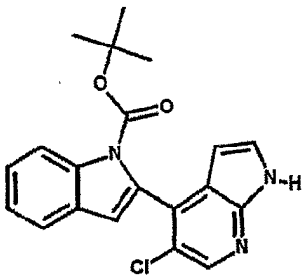
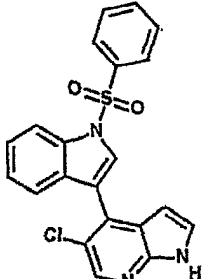
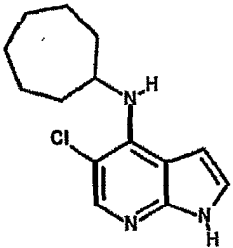
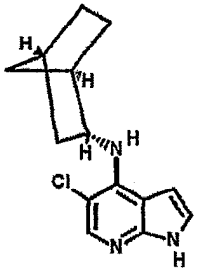
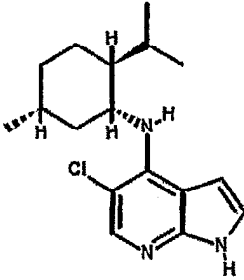
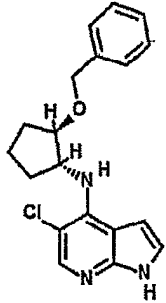
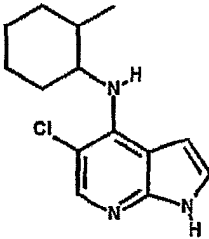
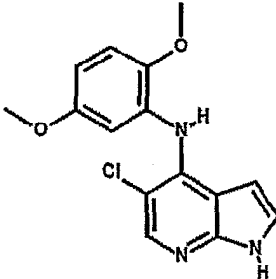
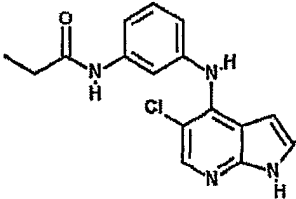
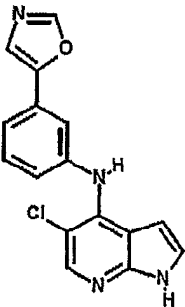
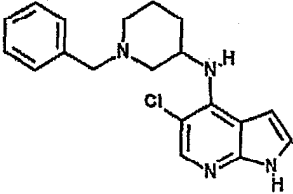
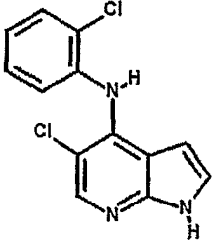
109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117
		
118	119	120
		

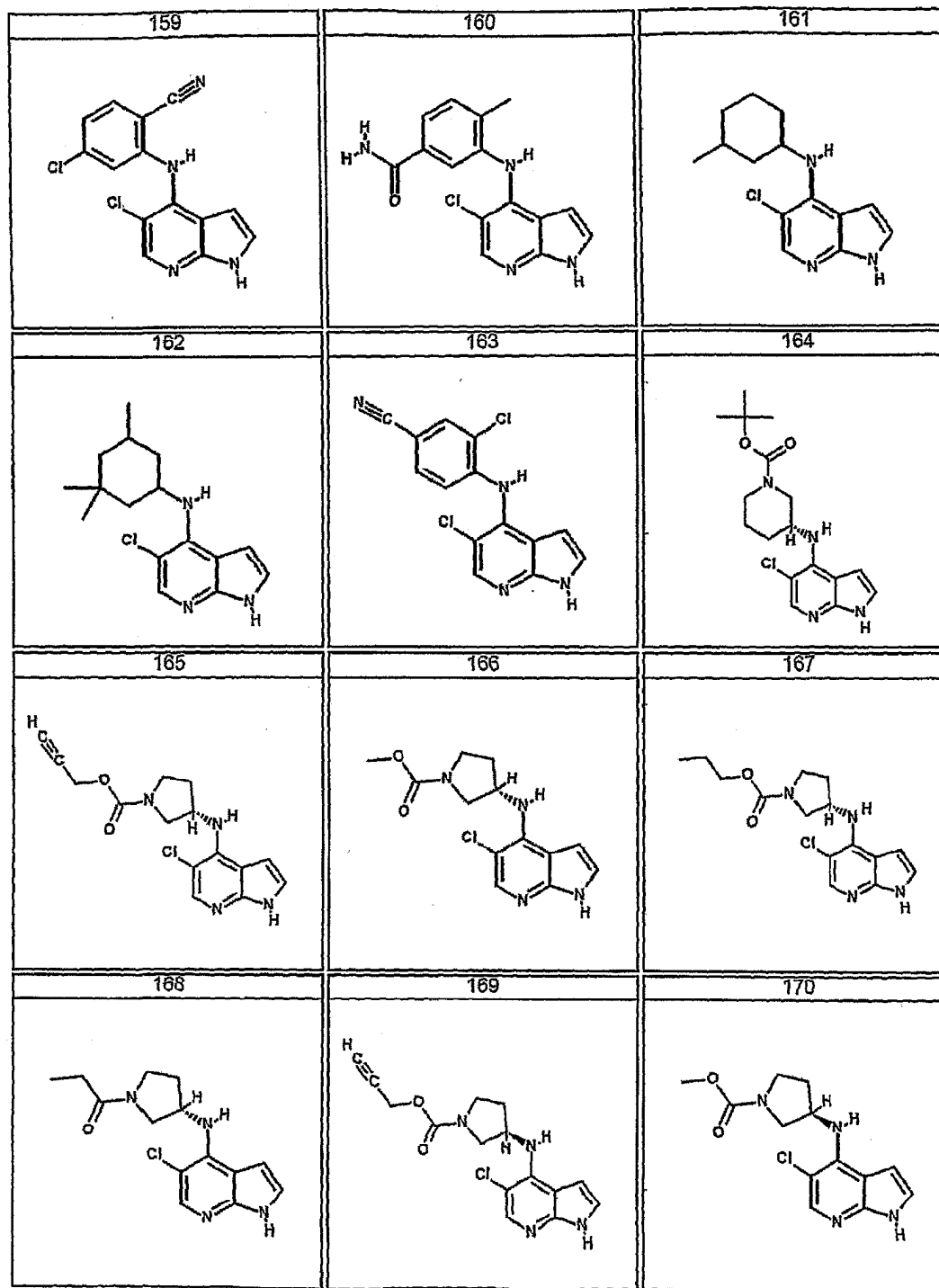


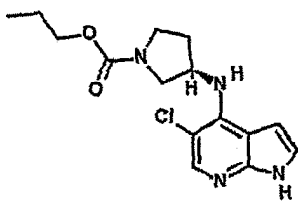
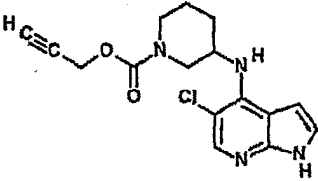
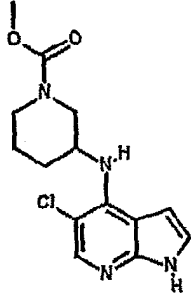
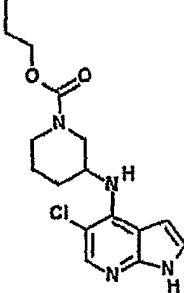
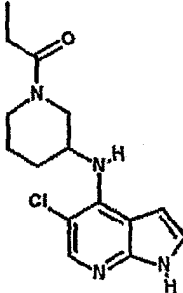
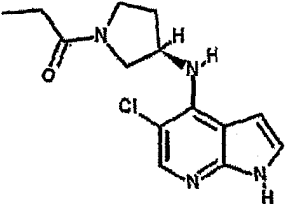
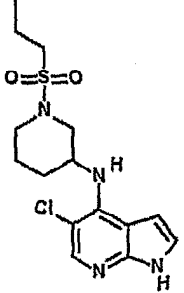
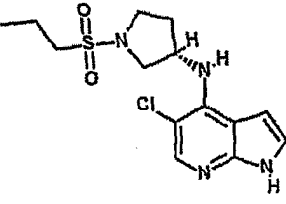
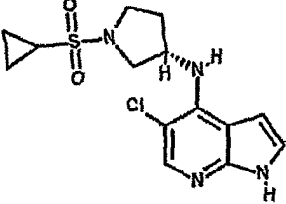
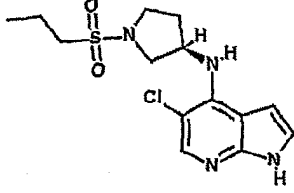
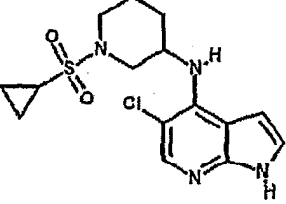
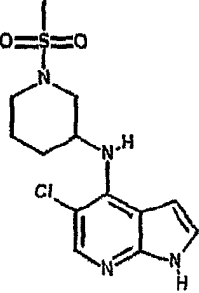


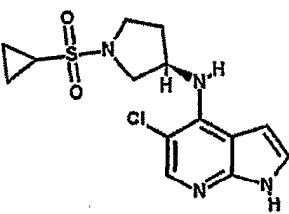
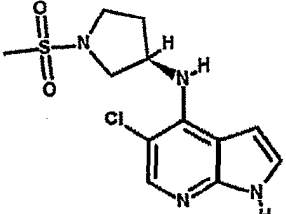
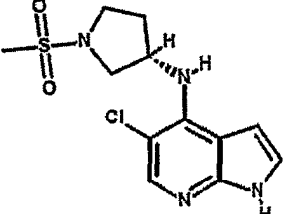
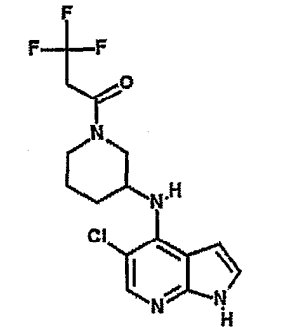
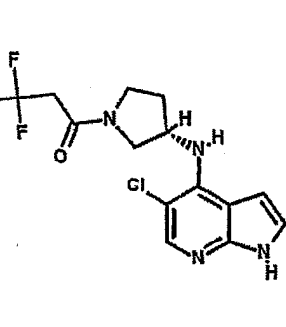
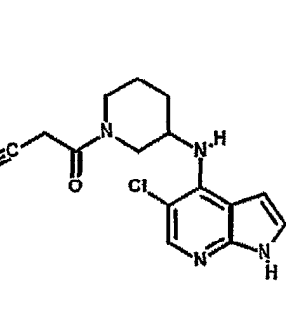
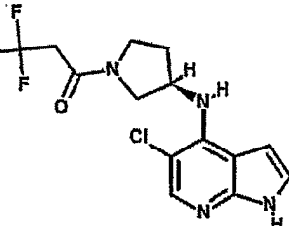
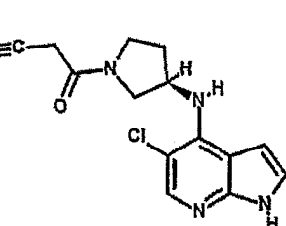
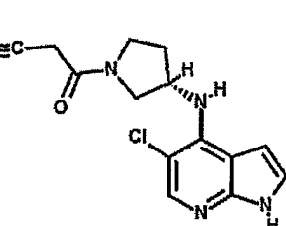
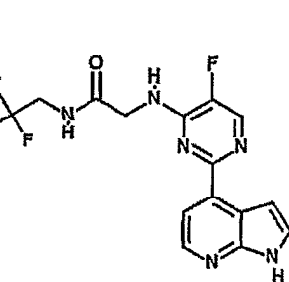
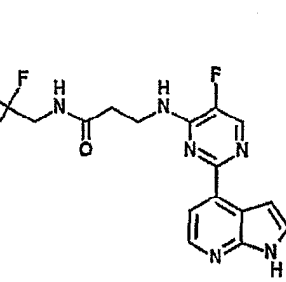
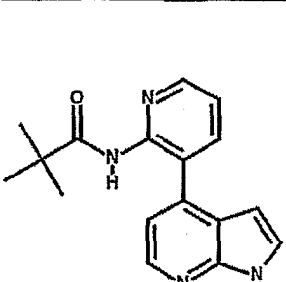
26. Соединение, выбранное из:

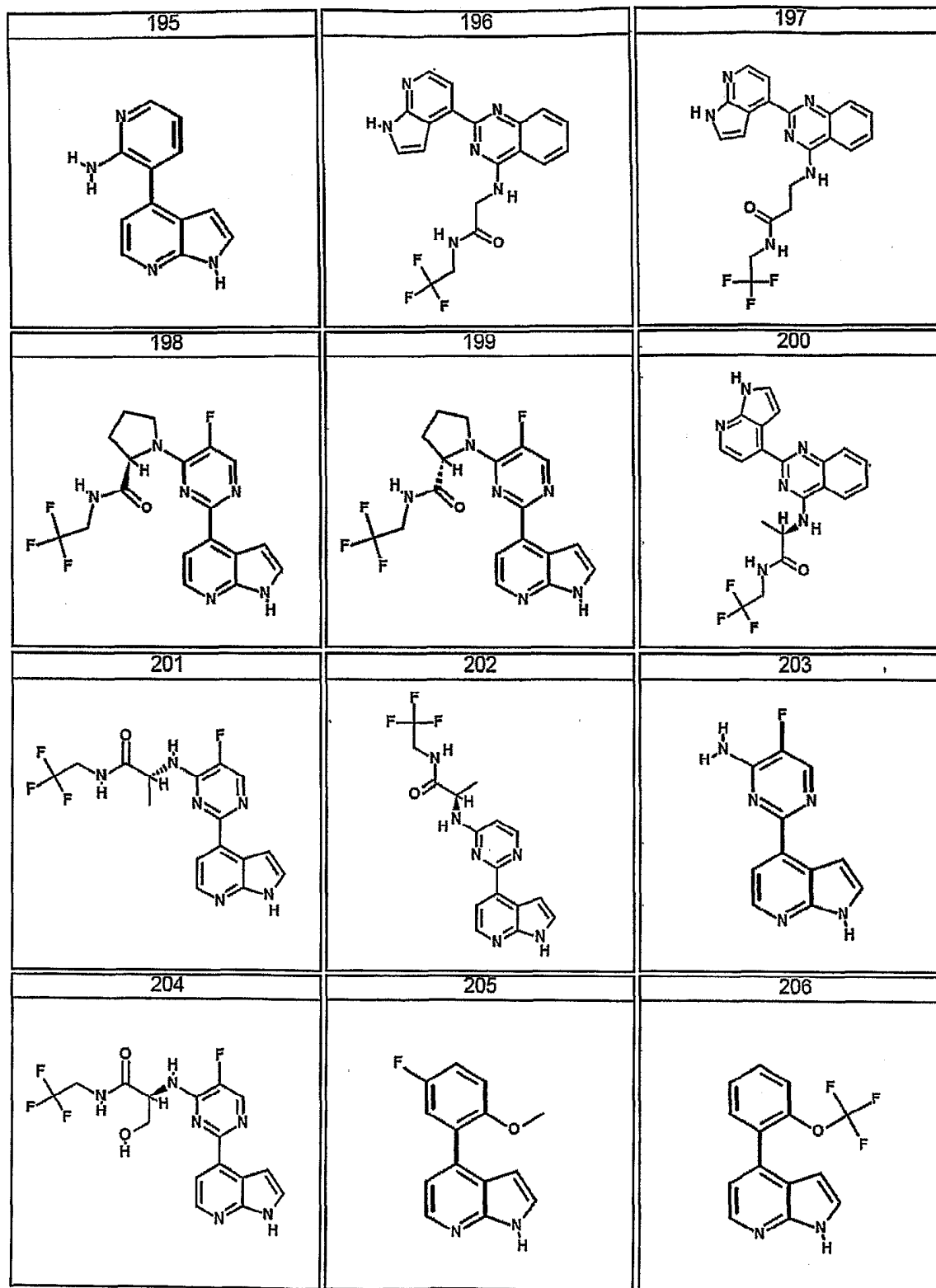
135	136	137
		
138	139	140
		
141	142	143
		
144	145	146
		

147	148	149
		
150	151	152
		
153	154	155
		
156	157	158
		

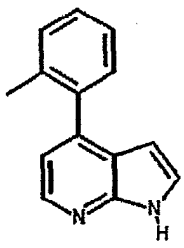
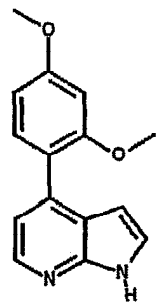
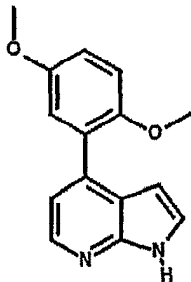
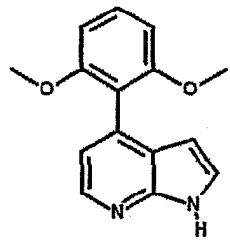
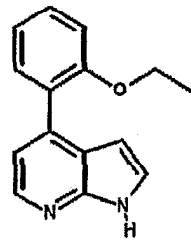
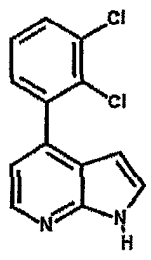
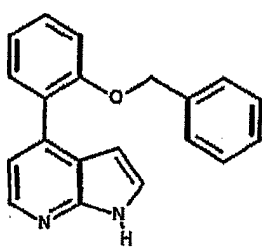
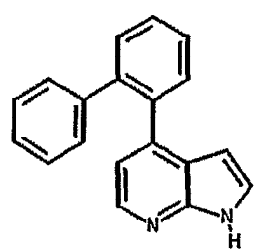
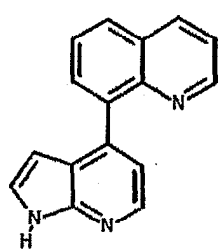
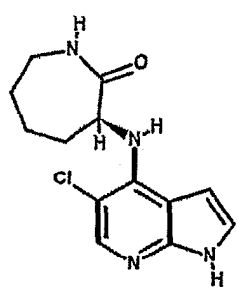
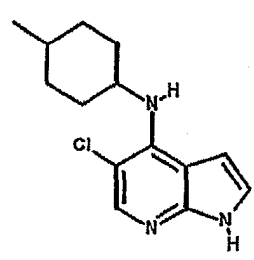
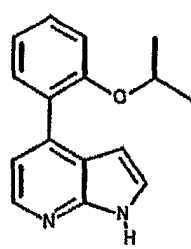


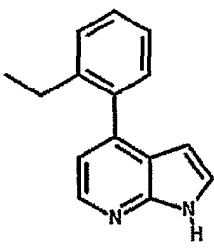
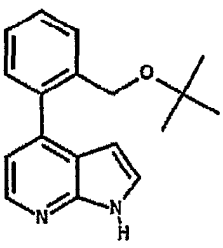
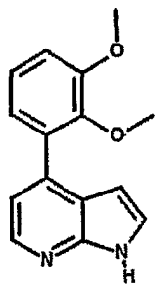
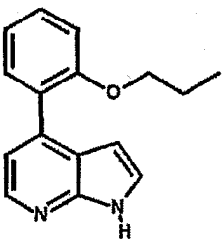
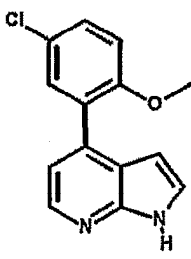
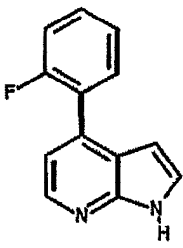
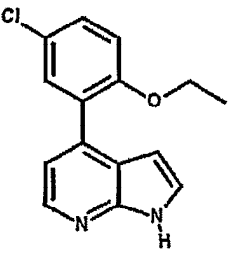
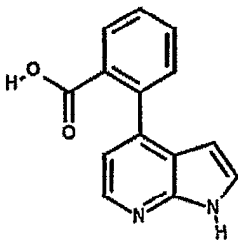
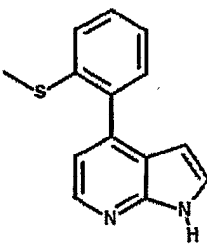
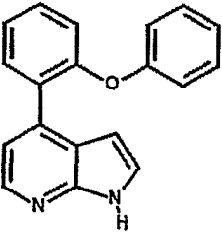
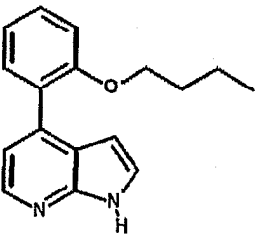
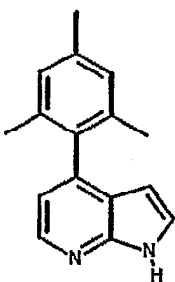
171	172	173
		
174	175	176
		
177	178	179
		
180	181	182
		

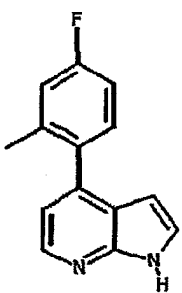
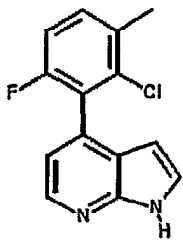
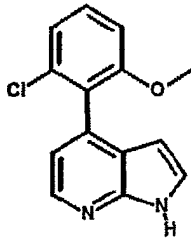
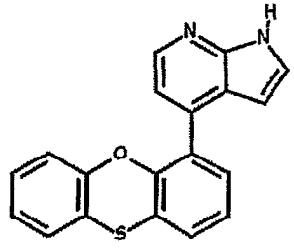
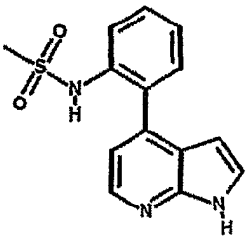
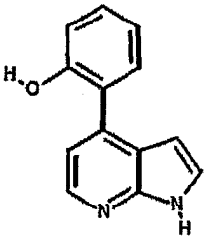
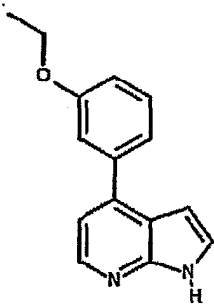
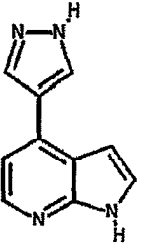
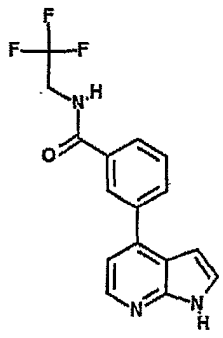
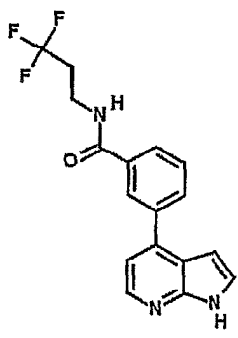
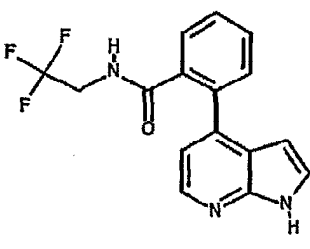
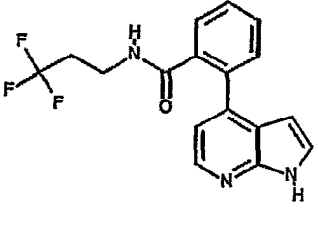
183	184	185
		
186	187	188
		
189	190	191
		
192	193	194
		

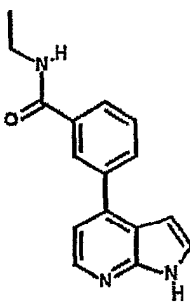
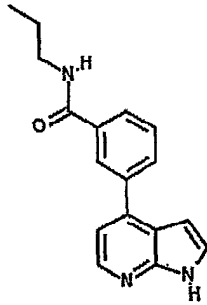
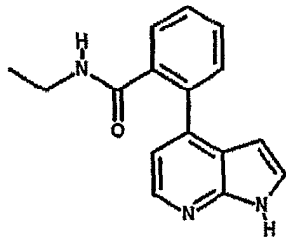
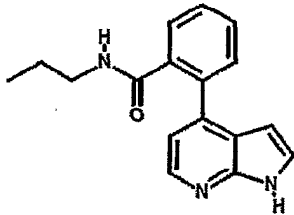
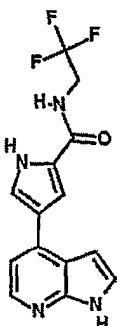
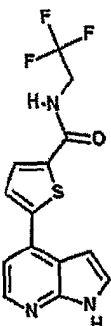
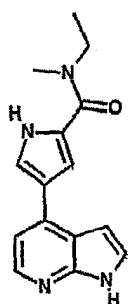
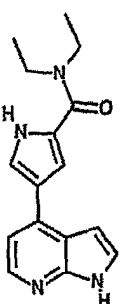
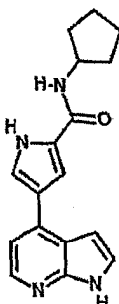
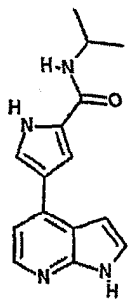
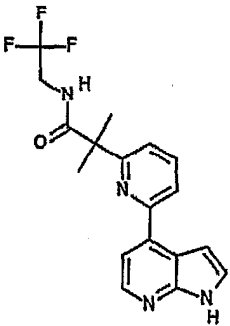
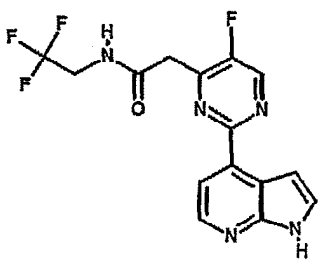


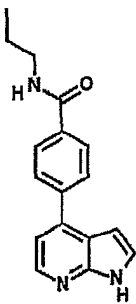
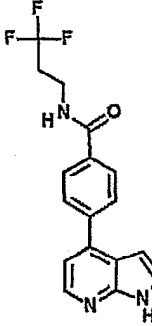
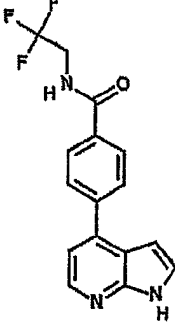
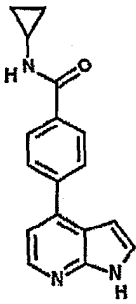
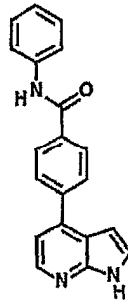
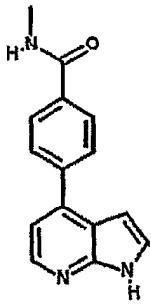
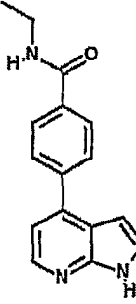
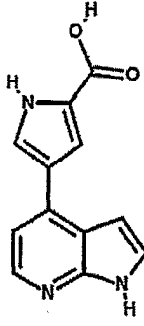
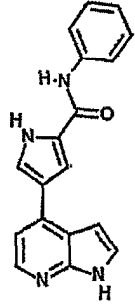
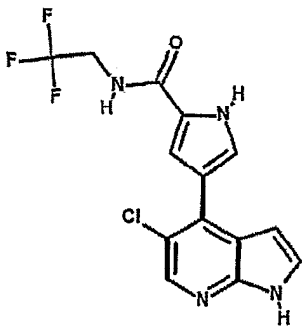
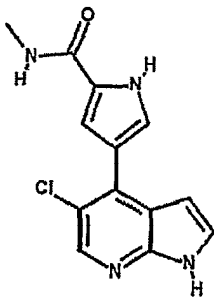
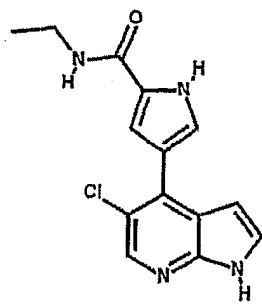
Стр.: 154

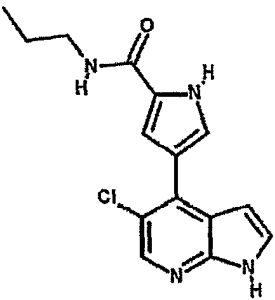
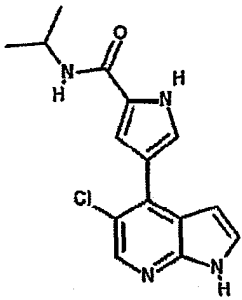
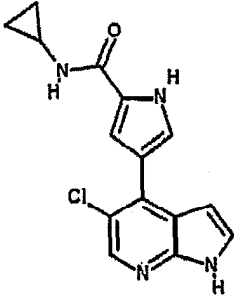
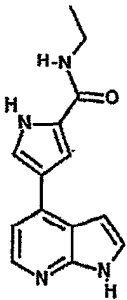
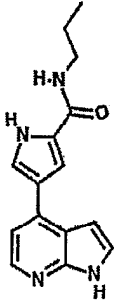
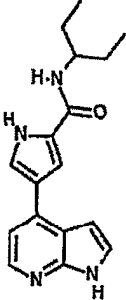
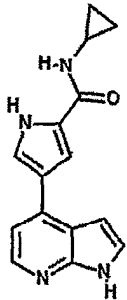
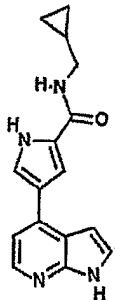
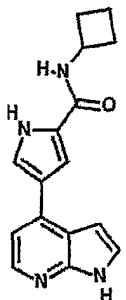
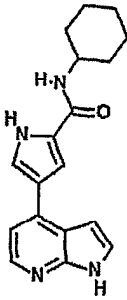
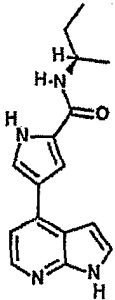
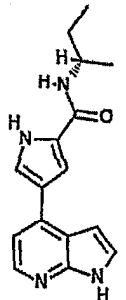
219	220	221
		
222	223	224
		
225	226	227
		
228	229	230
		

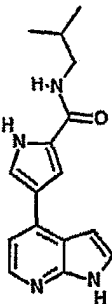
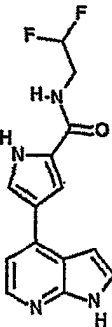
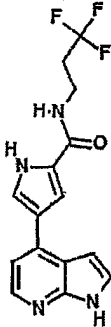
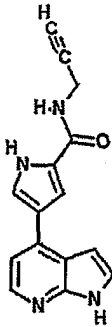
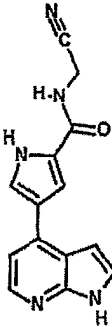
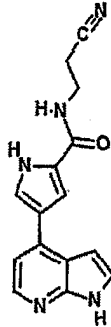
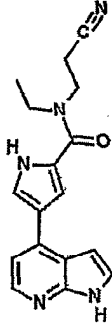
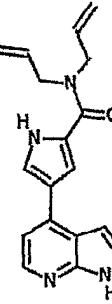
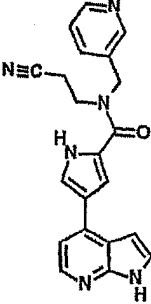
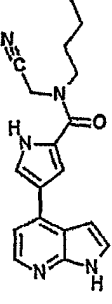
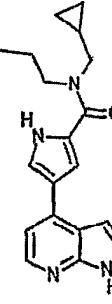
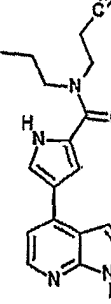
231	232	233
		
234	235	236
		
237	238	239
		
240	241	242
		

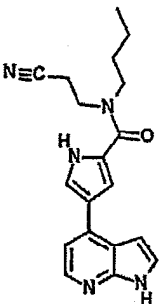
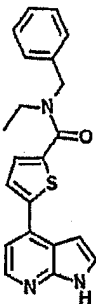
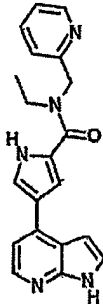
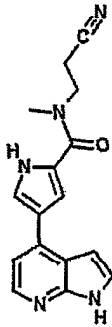
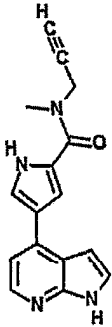
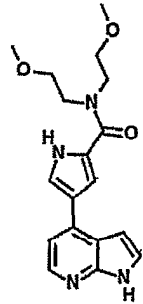
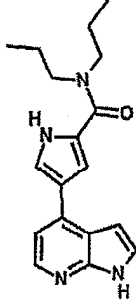
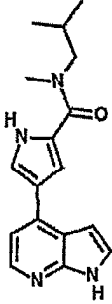
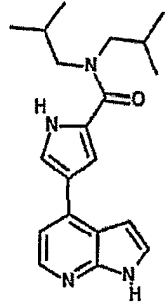
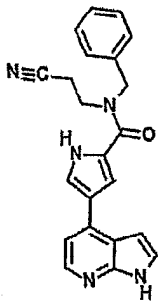
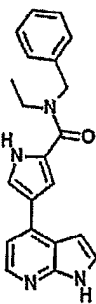
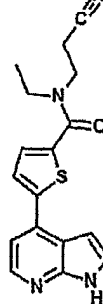
243	244	245
		
246	247	248
		
249	250	251
		
252	253	254
		

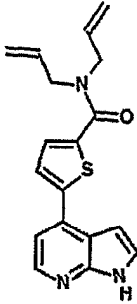
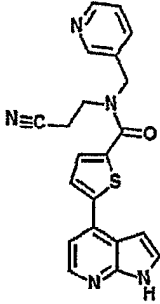
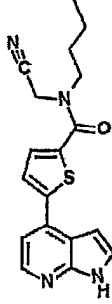
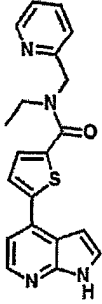
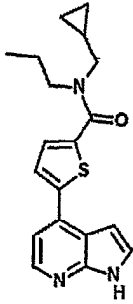
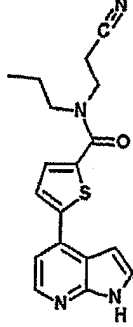
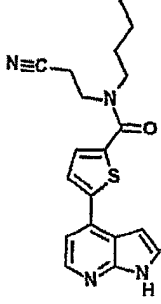
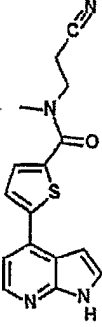
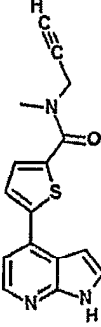
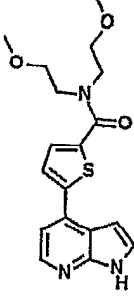
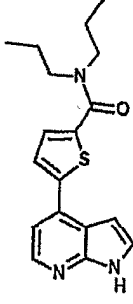
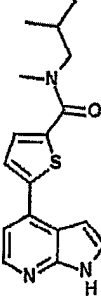
255	256	257
		
258	259	260
		
261	262	263
		
264	265	266
		

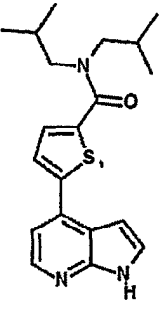
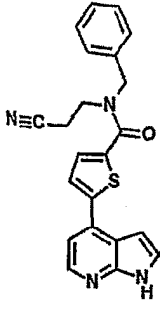
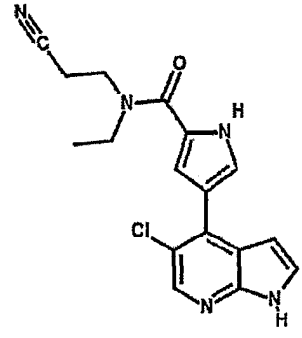
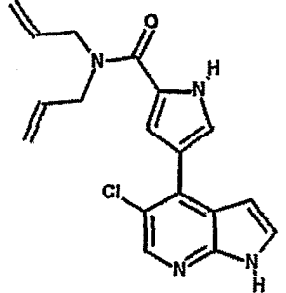
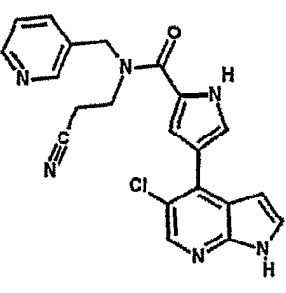
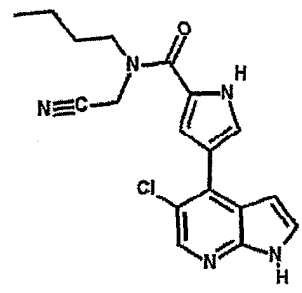
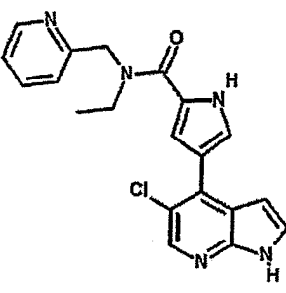
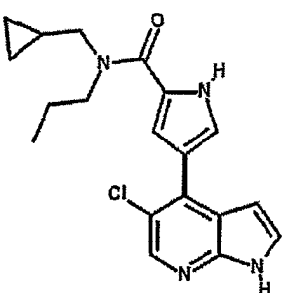
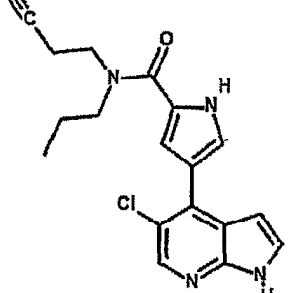
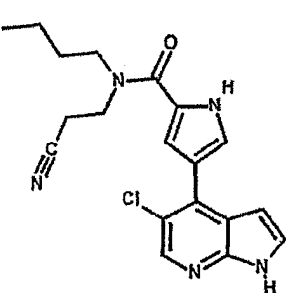
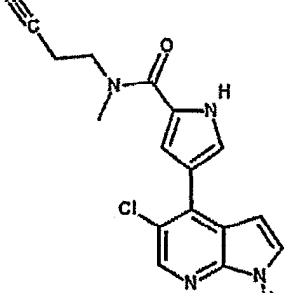
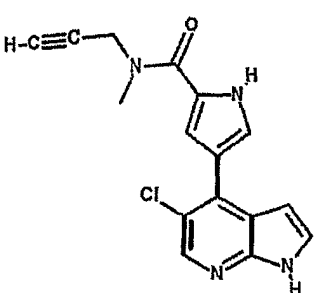
267	268	269
		
270	271	272
		
273	274	275
		
276	277	278
		

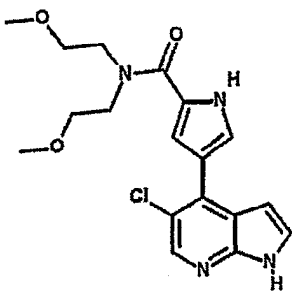
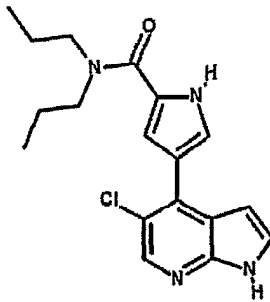
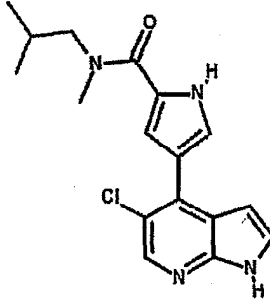
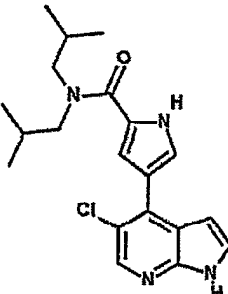
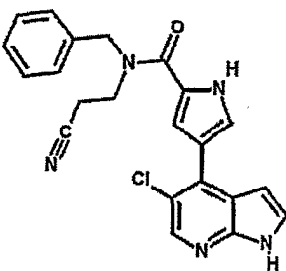
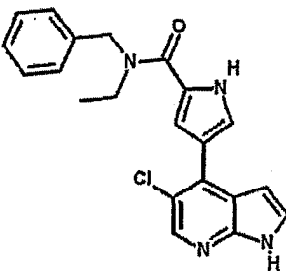
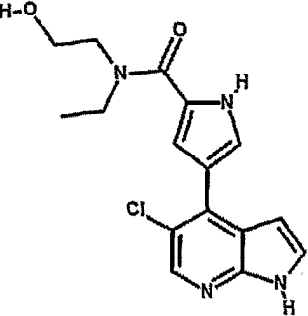
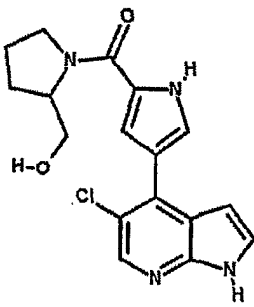
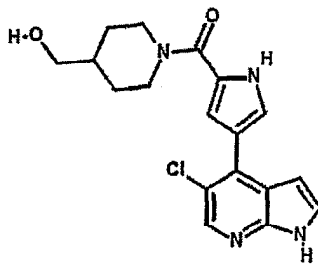
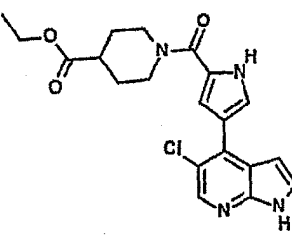
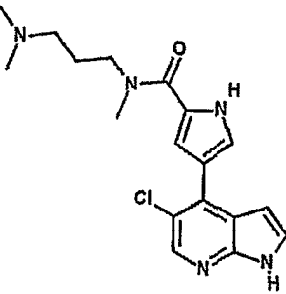
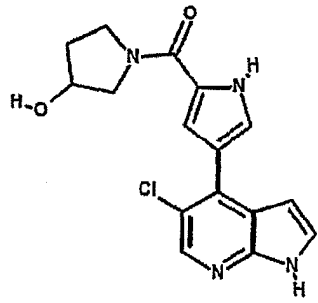
279	280	281
		
282	283	284
		
285	286	287
		
288	289	290
		

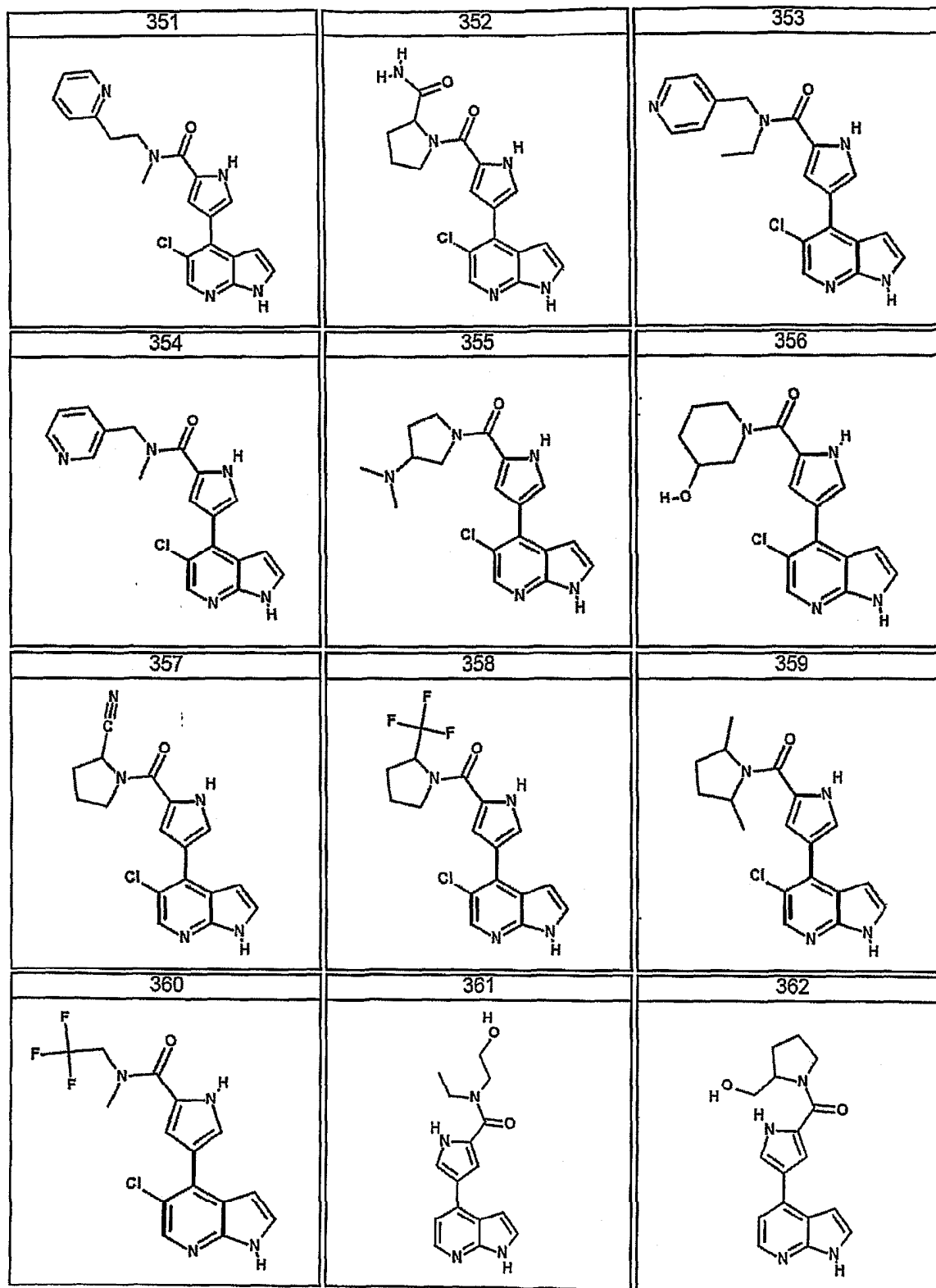
291	292	293
		
294	295	296
		
297	298	299
		
300	301	302
		

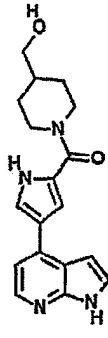
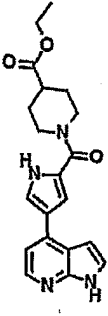
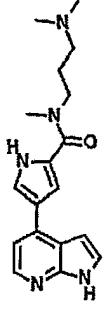
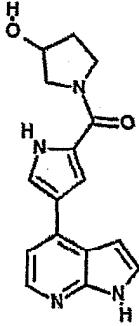
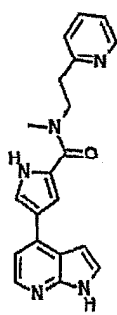
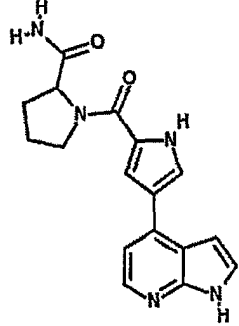
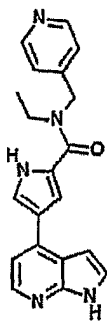
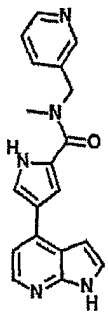
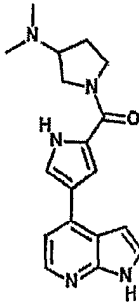
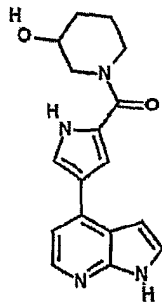
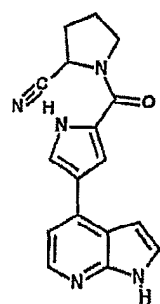
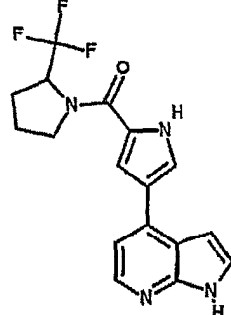
303	304	305
		
306	307	308
		
309	310	311
		
312	313	314
		

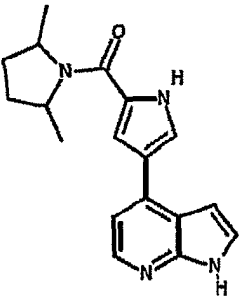
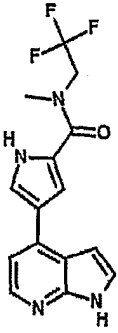
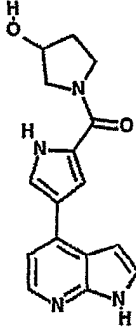
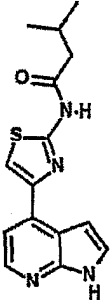
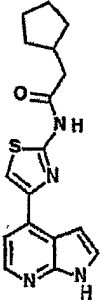
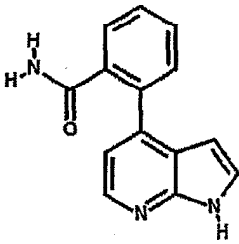
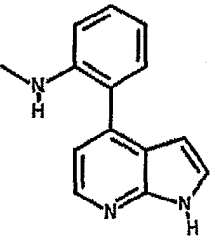
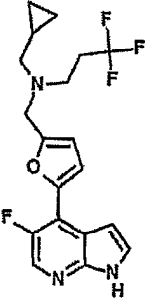
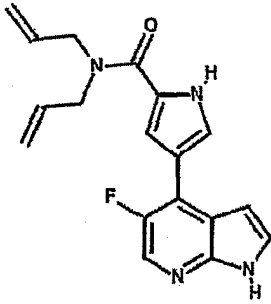
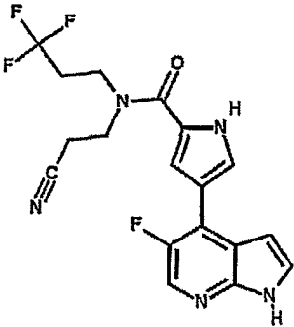
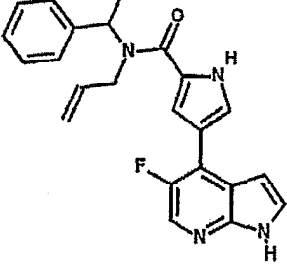
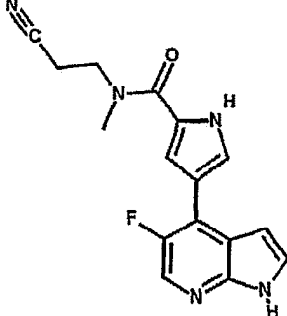
315	316	317
		
318	319	320
		
321	322	323
		
324	325	326
		

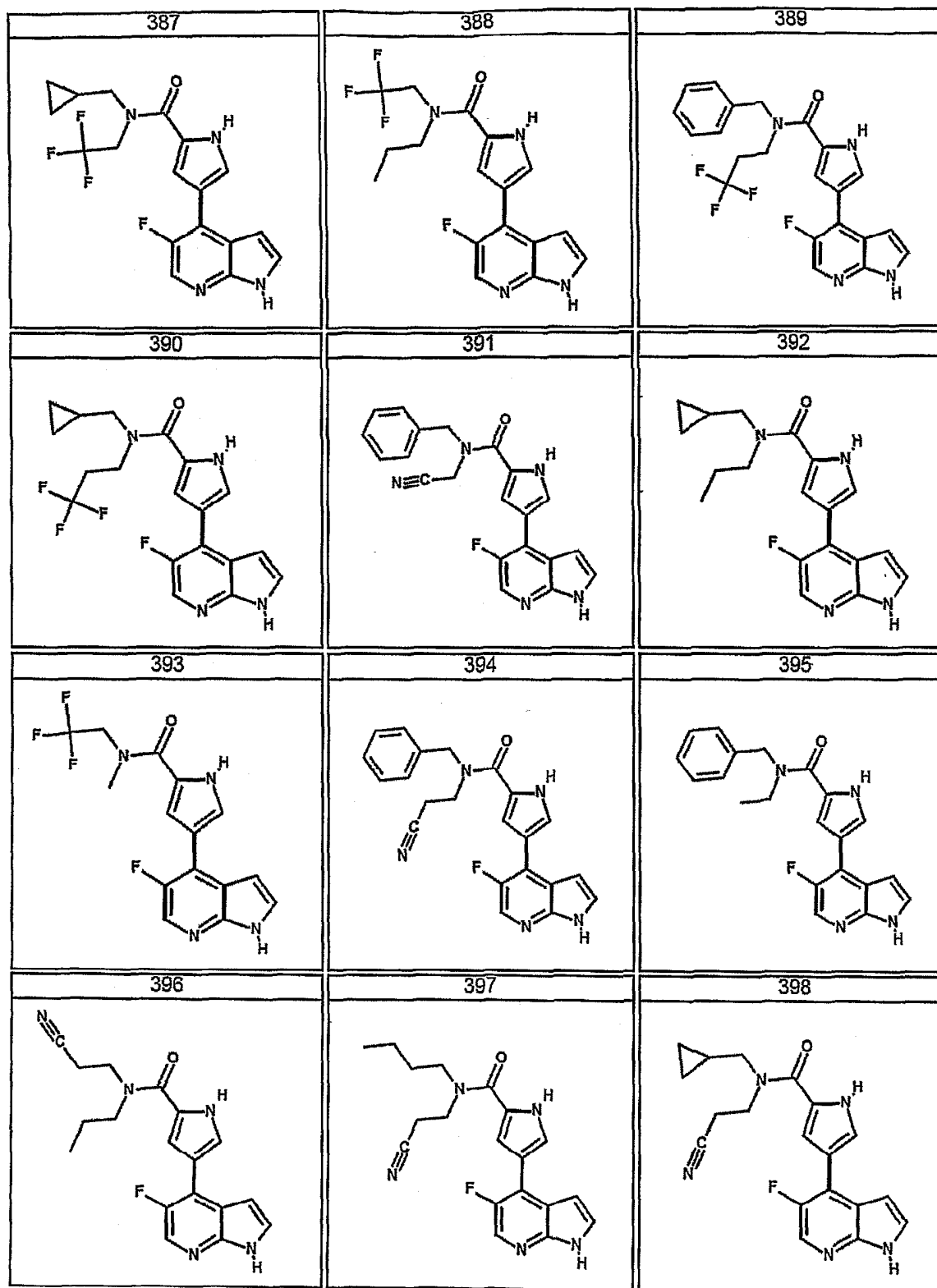
327	328	329
		
330	331	332
		
333	334	335
		
336	337	338
		

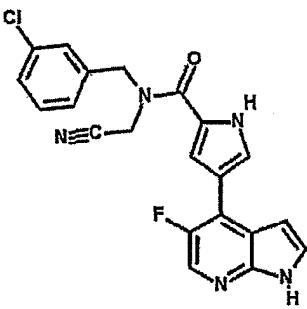
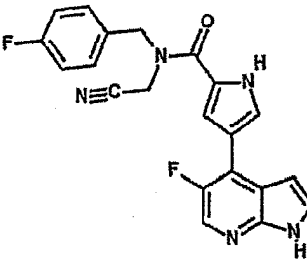
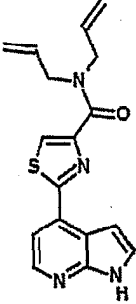
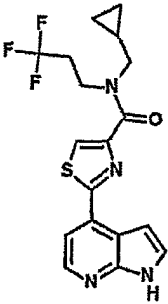
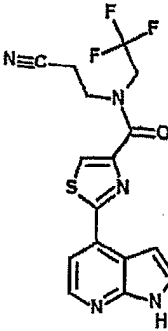
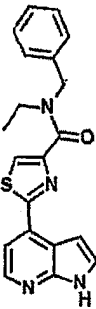
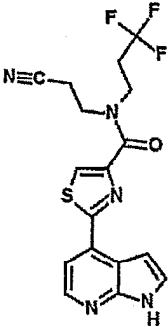
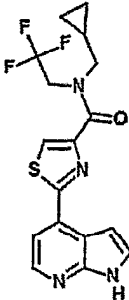
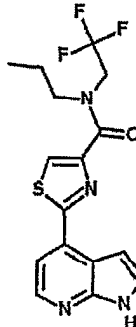
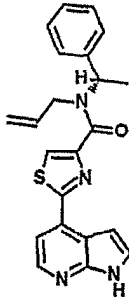
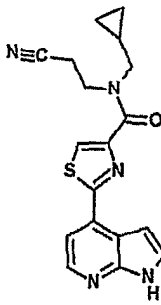
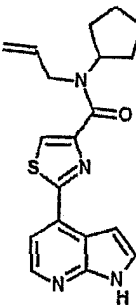
339	340	341
		
342	343	344
		
345	346	347
		
348	349	350*
		

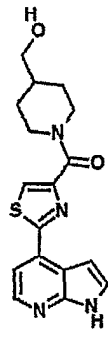
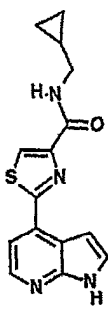
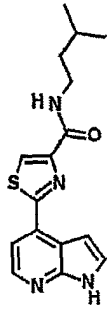
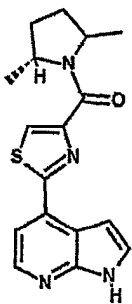
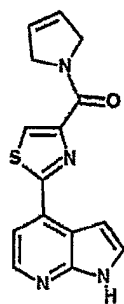
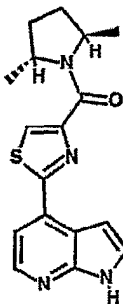
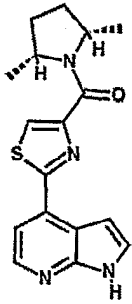
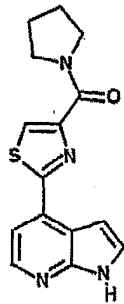
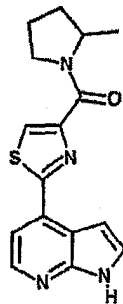
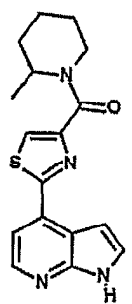
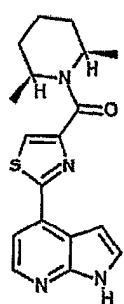
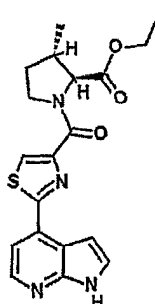


363	364	365
		
366	367	368
		
369	370	371
		
372	373	374
		

375	376	377
		
378	379	380
		
381	382	383
		
384	385	386
		



399	400	401
		
402	403	404
		
405	406	407
		
408	409	410
		

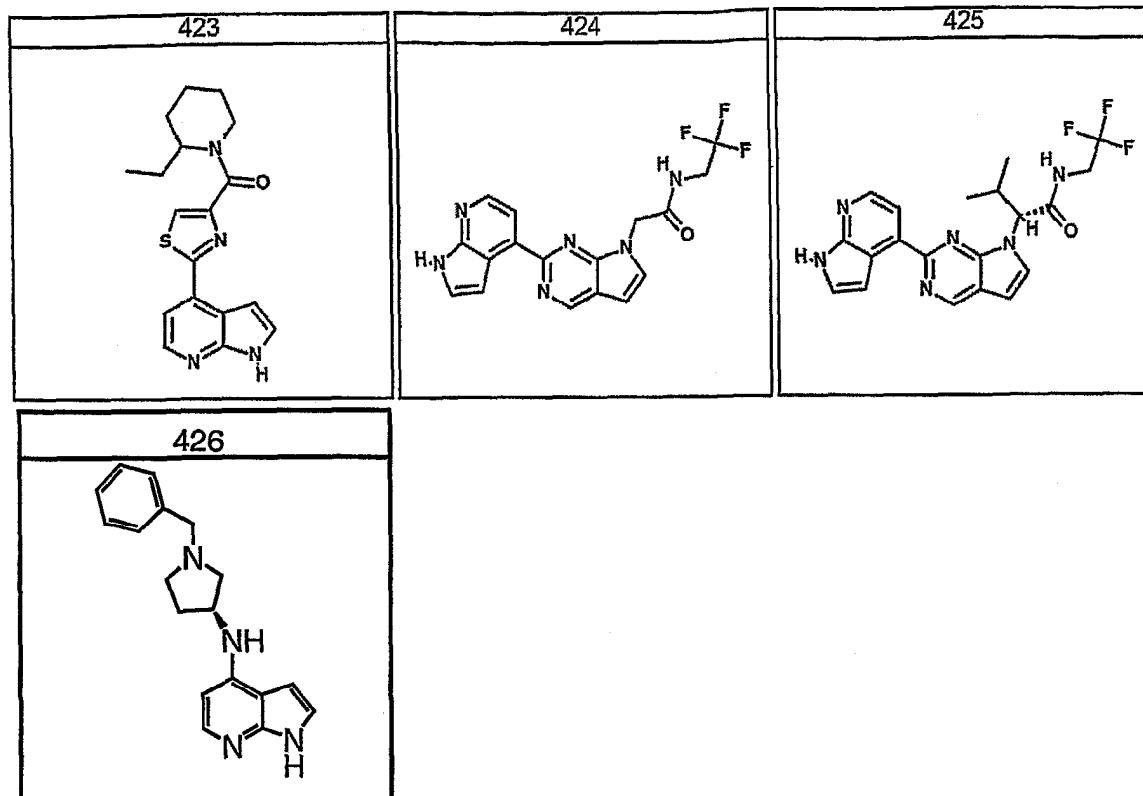
411	412	413
		
414	415	416
		
417	418	419
		
420	421	422
		

5

10

15

20



25

27. Фармацевтическая композиция для ингибирования активности ROCK киназы или JAK киназы, содержащая соединение по любому из пп.1-26 и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

30

28. Композиция по п.27, дополнительно содержащая терапевтический агент, выбранный из химиотерапевтического или антипролиферативного агента, противовоспалительного агента, иммуномодулятора или иммунодепрессанта, нейротрофического фактора, агента для лечения сердечно-сосудистого заболевания, агента для лечения деструктивных нарушений костей, агента для лечения заболеваний печени, противовирусного агента, агента для лечения заболеваний крови, агента для лечения диабета, агента для лечения нарушений иммунодефицита.

35

29. Способ ингибирования активности ROCK киназы в биологическом образце *in vitro*, включающий контактирование указанного биологического образца с соединением по любому из пп.1-26 или композицией, содержащей указанное соединение.

40

30. Применение соединения по пп.1-26 или композиции, содержащей указанное соединение при получении лекарственного средства для ингибирования активности ROCK киназы у пациента.

45

31. Применение соединения по пп.1-26 или композиции, содержащей указанное соединение при получении лекарственного средства для лечения или снижения тяжести заболевания, состояния или расстройства, выбранного из пролиферативного расстройства, сердечного расстройства, нейродегенеративного расстройства, психотического расстройства, аутоиммунного расстройства, состояния, связанного с трансплантатом органа, воспалительного расстройства, иммунологически опосредуемого расстройства, вирусного заболевания или нарушения костей у пациента.

50

32. Применение по п.31, где лечение или снижение тяжести заболевания, состояния или расстройства включает дополнительную стадию введения указанному пациенту

дополнительного терапевтического агента, выбранного из химиотерапевтического или антипролиферативного агента, противовоспалительного агента, иммуномодулятора или иммунодепрессанта, нейротрофического фактора, антипсихотического агента, агента для лечения сердечно-сосудистого заболевания, агента для лечения деструктивного нарушения костей, агента для лечения заболевания печени, противовирусного агента, агента для лечения заболеваний крови, агента для лечения диабета или агента для лечения иммунодефицитных расстройств, где:

указанный дополнительный терапевтический агент подходит для заболевания, которое лечат; и

указанный дополнительный терапевтический агент вводят вместе с указанной композицией в виде единичной дозированной формы или отдельно от указанной композиции в виде части множественной дозированной формы.

33. Применение по п.31, где указанным заболеванием, состоянием или расстройством является аллергия, астма, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), диабет, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, связанное со СПИД слабоумие, боковой амиотрофический склероз (БАС), рассеянный склероз (РС), шизофрения, гипертрофия кардиомиоцита, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, реперфузия/ишемия, удар, облысение, рак, гепатомегалия, гипертензия, сердечно-сосудистое заболевание, кардиомегалия, кистозный фиброз, вирусное заболевание, аутоиммунные заболевания, рестеноз, псориаз, воспаление, стенокардия, цереброваскулярная контракция, расстройство периферического кровообращения, преждевременные роды, атеросклероз, вазоспазм, церебральный вазоспазм, коронарный вазоспазм, ретинопатия, глаукома, эректильная дисфункция (ЭД), СПИД, остеопороз, болезнь Крона, колит, разрастание неврита или болезнь Рейно.

34. Применение по п.31, где указанным заболеванием, состоянием или расстройством является гипертензия, церебральный вазоспазм, коронарный вазоспазм, бронхиальная астма, преждевременные роды, эректильная дисфункция, глаукома, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, гипертрофия миокарда, малигнома, повреждение, вызванное ишемией/реперфузией, эндотелиальная дисфункция, болезнь Крона, колит, разрастание неврита, болезнь Рейно, стенокардия, болезнь Альцгеймера, доброкачественная гиперплазия простаты, сердечная гипертрофия, околососудистый фиброз или атеросклероз.

35. Применение по п.34, где указанным заболеванием, состоянием или расстройством является атеросклероз, гипертензия, эректильная дисфункция (ЭД), реперфузия/ишемия, удар, церебральный вазоспазм, коронарный вазоспазм, сердечная гипертрофия или глаукома.

36. Способ ингибирования активности JAK киназы в биологическом образце *in vitro*, включающий контактирование указанного биологического образца с соединением по любому из пп.1-26 или композицией, содержащей указанное соединение.

37. Применение соединения по пп.1-26 или композиции, содержащей указанное соединение при получении лекарственного средства для ингибирования активности JAK киназы у пациента.

38. Применение соединения по пп.1-26 или композиции, содержащей указанное соединение при получении лекарственного средства для лечения или снижения тяжести заболевания, состояния или расстройства, выбранного из пролиферативного

расстройства, сердечного расстройства, нейродегенеративного расстройства, аутоиммунного нарушения, состояния, связанного с трансплантатом органа, воспалительного расстройства, миелопролиферативного расстройства или иммунологически опосредуемого расстройства у пациента.

39. Применение по п.38, где лечение или снижения тяжести заболевания, состояния или расстройства включает дополнительную стадию введения указанному пациенту, дополнительного терапевтического агента, выбранного из химиотерапевтического или антипролиферативного агента, противовоспалительного агента, иммуномодулятора или иммунодепрессанта, нейротрофического фактора, агента для лечения сердечно-сосудистого заболевания или агента для лечения иммунодефицитных расстройств, где:

указанный дополнительный терапевтический агент подходит для заболевания, которое лечат; и

указанный дополнительный терапевтический агент вводят вместе с указанной композицией.

40. Применение по п.38, где заболеванием или расстройством является аллергическая реакция или реакция гиперчувствительности I типа, астма, диабет, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, связанное со СПИД слабоумие, боковой амиотрофический склероз (БАС, болезнь Лу Герига), рассеянный склероз (РС), шизофрения, гипертрофия кардиомиоцита, реперфузия/ишемия, удар, облысение, отторжение трансплантата, заболевание «трансплантат против хозяина», ревматоидный артрит, боковой амиотрофический склероз и рассеянный склероз, и солидные и гематологические злокачественные образования, лейкемия или лимфома.

41. Применение по п.38, где заболеванием или расстройством является миелопролиферативное расстройство, выбранное из истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, хронического идиопатического миелофиброза, миелоидной метаплазии с миелофиброзом, хронической миелоидной лейкемии, хронической миеломоноцитарной лейкемии, хронической эозинофильной лейкемии, гиперэозинофильного синдрома и системного мастоцитоза.

42. Применение по п.40, где указанным заболеванием или расстройством является астма или отторжение трансплантата.