



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108390** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)

**C07D 401/14** (2006.01) **A61P 37/06** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01) **A61P 37/08** (2006.01)  
**A61K 31/541** (2006.01) **A61P 43/00**  
**A61K 31/55** (2006.01) **C07D 403/04** (2006.01)  
**A61P 1/04** (2006.01) **C07D 403/14** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)  
**A61P 19/02** (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)  
**A61P 35/02** (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)  
**A61P 37/02** (2006.01) **C07D 471/10** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	<b>а 2013 02838</b>	Козукі Йосіхіро (JP), Маєда Дзунко (JP), Като Кодзі (JP), Фукахорі Хідекіко (JP)
(22) Дата подання заявки:	<b>09.08.2011</b>	(73) Власник(и): <b>АСТЕЛЛАС ФАРМА ІНК.</b> , 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>27.04.2015</b>	(74) Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>2010-179418</b>	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2009120094 (A2), 01.10.2009 US 2007244110 (A1), 18.10.2007 WO 2006095906 (A1), 14.09.2006 WO 2009093981 (A1), 30.07.2009 WO 2009066775 (A1), 28.05.2009 WO 2008032072 (A1), 20.03.2008 WO 2008032027 (A1), 20.03.2008 WO 2008032060 (A1), 20.03.2008 WO 2008032036 (A1), 20.03.2008 WO 2008032033 (A1), 20.03.2008 WO 2008032089 (A1), 20.03.2008 WO 2008032091 (A1), 20.03.2008 WO 2008032086 (A1), 20.03.2008 WO 2008032028 (A1), 20.03.2008 WO 2008032064 (A1), 20.03.2008 WO 2008032077 (A1), 20.03.2008 WO 2008032041 (A1), 20.03.2008 WO 2005095389 (A1), 13.10.2005 WO 2004037812 (A1), 06.05.2004 WO 02088112 (A1), 07.11.2002 WO 2010092962 (A1), 19.08.2010
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>10.08.2010</b>	
(33) Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>JP</b>	
(41) Публікація відомостей про заявку:	<b>25.06.2013, Бюл.№ 12</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>27.04.2015, Бюл.№ 8</b>	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/JP2011/068169, 09.08.2011</b>	
(72) Винахідник(и): <b>Сіваку Масахіко (померлий) (JP), Такахасі Фуміє (JP), Імада Сунао (JP), Асано Тору (JP),</b>		

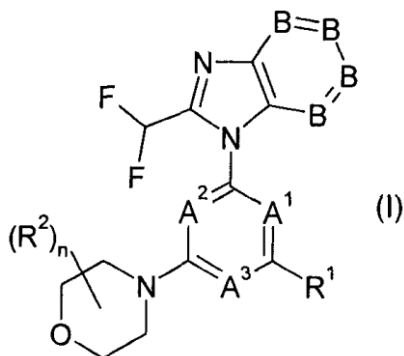
## (54) ПОХІДНІ БЕНЗІМІДАЗОЛУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

UA 108390 C2

**(57) Реферат:**

Винахід стосується сполуки, що застосовна як засіб для профілактики і/або лікування реакцій відторгнення при трансплантації різних органів, алергічних захворювань, аутоімунних захворювань і гематологічної пухлини, основана на селективній інгібуючій дії відносно PI3Kδ і/або інгібуючій продукцію IL-2 дії, і/або інгібуючій проліферацію В-клітин дії (включаючи інгібуючу активацію дію).

Автори даного винаходу проводили пошук сполуки, що має селективну інгібуючу дію відносно PI3Kδ і/або інгібуючу продукцію IL-2 дію, і/або інгібуючу проліферацію В-клітин дію (включаючи інгібуючу активацію дію) і знайшли, що гетероциклічна сполука згідно з даним винаходом має селективну інгібуючу дію відносно PI3Kδ і/або інгібуючу продукцію IL-2 дію, і/або інгібуючу проліферацію В-клітин дію (включаючи інгібуючу активацію дію), здійснивши тим самим даний винахід.



## ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Даний винахід стосується гетероциклічної сполуки, яка застосовна як активний інгредієнт фармацевтичної композиції, наприклад фармацевтичної композиції для профілактики і/або лікування захворювань, пов'язаних з фосфатидилінозитол-3-кіназою δ (PI3Kδ).

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Фосфатидилінозитол-3-кіназа (PI3K) являє собою ліпід-опосередковану сигнальну кіназу, яка повсюдно є присутньою у всіх видів, від рослин або дріжджів до ссавців, включаючи людей. PI3K являє собою фермент для фосфорилювання гідроксильної групи в 3-положенні фосфатидилінозиту, фосфатидилінозитол-4-фосфату і фосфатидилінозитол-4,5-дифосфату, які являють собою фосфоліпіди клітинної мембрани, і з кожного з зазначених субстратів продукується фосфатидилінозитол-3-фосфат, фосфатидилінозитол-3,4-дифосфат і фосфатидилінозитол-3,4,5-трифосфат (PIP3). Продуковані таким чином фосфорилювані фосфатидилінозитолі діють як внутрішньоклітинний вторинний месенджер. Зокрема, PIP3 викликає міграцію різних молекул, що містять плекстрин-гомологічні (PH) домени, у прилегле до клітинної мембрани положення з індукцією активації молекул, а тому, як передбачається, є найбільш важливим фосфорилюваним фосфатидилінозитолом ("The Journal of Biological Chemistry", 1999, Vol. 274, p. 8347-8350).

PI3K підрозділяється на три класи, I, II і III, відповідно до різних характеристик, і виходячи з точки зору, що єдиним ферментом, продукує PIP3 *in vivo*, є PI3K I класу, I клас PI3K вважається найбільш важливим класом ("Biochimica et Biophysica Acta", 2008, Vol. 1784, p. 159-185). I клас PI3K підрозділяється на IA і IB. PI3K IA класу складається з гетеродимерів, включаючи сполучення каталітичної субодиниці масою 110 кДа (p110α, β або δ) і регуляторної субодиниці масою 50-85 кДа (p85α, p85β, p55α, p55γ або p50α), а PI3K IB класу являє собою гетеродимер з каталітичної субодиниці масою 110 кДа (p110γ) і регуляторної субодиниці масою 101 кДа (p101) ("Nature Immunology", 2003, № 4, p. 313-319). Тут і далі в даному документі відповідні PI3K називають PI3Kα, β, δ і γ, відповідно до каталітичних субодиниць, що входять у їх склад.

PI3Kα і β широко представлені в біологічному організмі, і повідомлялося, що дефіцит PI3Kα і β у мишей летальний для плоду в обох випадках ("The Journal of Biological Chemistry", 1999, Vol. 274, p. 10963-10968; і "Mammalian Genome", 2002, Vol. 13, p. 169-172). У результаті досліджень з використанням селективних відносно підтипу сполук повідомлялося, що PI3Kα відіграє важливу роль у сигнальному шляху інсуліну, і інгібітор PI3Kα обумовлює резистентність до інсуліну ("Cell", 2006, Vol. 125, p. 733-747). Крім того, повідомлялося, що PI3Kβ бере участь в агрегації тромбоцитів, і інгібітор PI3Kβ має антитромботичний ефект ("Nature Medicine", 2005, Vol. 11, p. 507-514). З іншого боку, усі дефіцитні по PI3Kδ або γ миші народжуються нормальними, і не було виявлено ніяких проблем стосовно росту, тривалості життя, розмноження і т. п. ("Science", 2000, Vol. 287, p. 1040-1046; і "Molecular and Cellular Biology", 2002, Vol. 22, p. 8580-8591). Зокрема, експресія PI3Kδ помітно знижена в клітинах крові і лімфоїдних тканинах, і було виявлено, що у дефіцитних по PI3Kδ мишей наявні суттєві порушення активації лімфоцитів. Широко відомий тісний взаємозв'язок між активацією лімфоцитів і імунітетом/запаленням, і сполуки, селективно інгібуючі PI3Kδ, є потенційними інгібіторами імунітету/запалення, маючи і потужну інгібуючу активацію лімфоцитів дію, і безпеку.

Інтерлейкін-2 (IL-2) являє собою тип цитокіну, який продукується, головним чином, активованими Т-клітинами. IL-2 індукує проліферацію й активацію лімфоцитів через IL-2-рецептор, що являє собою рецептор для IL-2. IL-2 є дуже важливою молекулою в сигнальному шляху активації імунної системи, і інгібітори його продукції (наприклад, такролімус і циклоспорин А) використовують у клініці як імуносупресуючі засоби. Крім того, моноклональні антитіла проти рецептора IL-2, такі як базиліксимаб і даклізумаб, використовують у клініці як імуносупресуючі засоби.

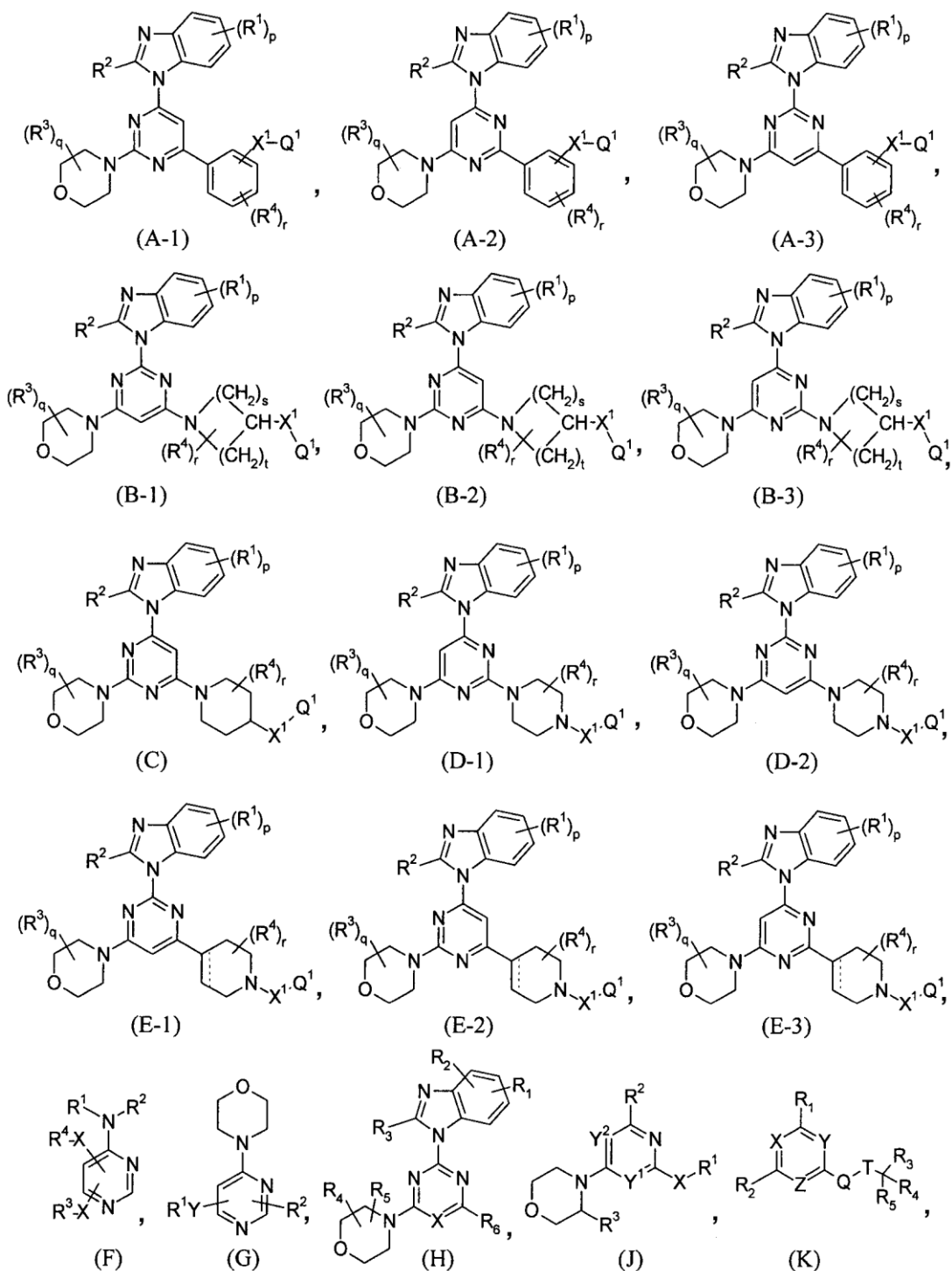
Поряд з Т-клітинами В-клітини являють собою одну з основних субпопуляцій лімфоцитів і є основними клітинами гуморального імунітету. Відомо, що гуморальний імунітет грає винятково важливу роль у профілактиці інфекції, що викликається патогенами, і т. п., але при аутоімунних захворюваннях, таких як ревматоїдний артрит і т. п., відбувається аномальна активація гуморального імунітету, що глибоко залучена в патогенез. Відомо, що, анти-CD20 антитіло, ритуксимаб, використовують у клініці як ліки для лікування ревматоїдного артриту.

Як про сполуку, що має інгібуючу дію відносно PI3K, повідомлялося, наприклад, про описані нижче сполуки формули (A-1) (патентний документ 1), формули (A-2) (патентний документ 2), формули (A-3) (патентний документ 3), формули (B-1) (патентний документ 4), формули (B-2) (патентний документ 5), формули (B-3) (патентний документ 6), формули (C) (патентний документ 7), формули (D-1) (патентний документ 8), формули (D-2) (патентний документ 9),

формули (E-1) (патентний документ 10), формули (E-2) (патентний документ 11), формули (E-3) (патентний документ 12), формули (F) (патентний документ 13), формули (G) (патентний документ 14), формули (H) (патентний документ 15 і непатентний документ 1), формули (J) (патентний документ 16) і формули (K) (патентний документ 17). Однак описана нижче сполука

5 формули (I) відповідно до даної заявки відрізняється від сполук формул (A-1)-(E-3), (H) і (K) за структурою групи  $R^1$  формули (I). Вона відрізняється за структурою від сполук формул (F) і (G) тим, що містить бензімідазоліл-1-ільну групу. Як група  $R^2$  формули (J) була розкрита гетероарильна група, але не було конкретного розкриття бензімідазоліл-1-ільної групи, і не було розкриття сполуки формули (I) згідно з даним винаходом в патентному документі 16. Крім того,

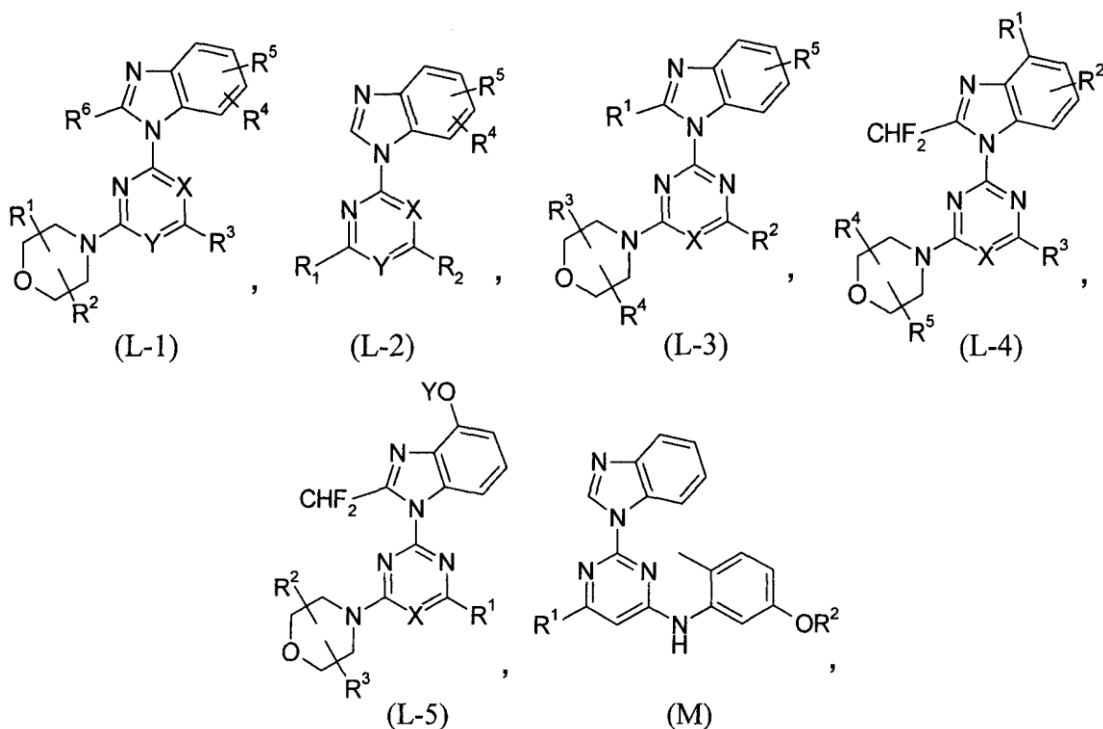
10 у яких-небудь документах відсутній опис селективної інгібуючої дії відносно РІЗКб.





де  $R^2$  у формулах (A-1)-(E-3) являє собою дифторметильну групу або т. п.  $R^1$  і  $R^2$  у формулі (F) об'єднані один з одним і з атомом N, з яким вони зв'язані, з утворенням незаміщеної або заміщеної морфоліногрупи, X являє собою зв'язок або т. п., і  $R^3$  являє собою незаміщену або заміщену індолільну групу.  $R^2$  у формулі (G) являє собою заміщену індол-4-ільну групу в 5- або 6-положенні.  $R^3$  у формулі (H) являє собою дифторметильну групу або т. п., і  $R^6$  являє собою морфоліногрупу, що може бути заміщена, або т. п. У формулі (J)  $Y^1$  і  $Y^2$  являють собою N, CH або т. п., X являє собою  $NR^4CR^6R^7$  або т. п.,  $R^1$  являє собою гетероциклічну групу або т. п., і  $R^2$  являє собою гетероарильну групу або т. п. У формулі (K) X, Y і Z являють собою N або CH, за умови, що щонайменше два з X, Y і Z являють собою N,  $R^1$  являє собою гетероарил або т. п.,  $R^2$  являє собою гетероцикл або т. п., Q являє собою зв'язок, азетидинілен-4-аміно або т. п., T являє собою  $-C(O)-$ ,  $-C(=S)-$  або  $-S(O)_2-$ , і  $R^5$  являє собою галоген або  $-O-S(O)_2-R^7$ . Стосовно інших символів може бути зроблене посилання на публікацію.

Повідомлялося, що описані нижче сполуки формули (L-1) (патентний документ 18), формули (L-2) (патентний документ 19), формули (L-3) (патентний документ 20), формули (L-4) (патентний документ 21) і формули (L-5) (патентний документ 22) мають протипухлинну активність. Крім того, у непатентному документі 2 було зроблене припущення, що вторинний амін формули (M) має інгібуючу Lck активність і інгібуючу продукцію IL-2 дію і застосовується при аутоімунних захворюваннях і реакції відторгнення при трансплантації органів. Однак сполука формули (I) згідно з даним винаходом неодмінно містить дифторметильну групу, що відрізняє її за структурою від сполук формул (L-1), (L-2) і (M). Вона також відрізняється від сполук формул (L-3) і (L-5) за структурою групи  $R^1$  формули (I). Крім того, вона відрізняється від сполук формул (L-4) за структурою замісника на бензімідазольному кільці. Крім того, у яких-небудь документах відсутній опис селективної інгібуючої дії відносно PI3Kδ.



у формулі (L-1) і X, і Y являють собою N, або один з X і Y являє собою N, а інший являє собою  $CR^7$ , і  $R^6$  являє собою H або  $C_{1-6}$ алкіл; у формулі (L-2) і X, і Y являють собою N, або один з X і Y являє собою N, а інший являє собою  $CR^3$ , і  $R^1$  являє собою морфоліногрупу або т. п.; у формулі (L-3) X являє собою N або CH,  $R^1$  являє собою  $CH_nF_{3-n}$  (n дорівнює 1 або 2), і  $R^2$  являє собою морфоліно, що може бути заміщений, або т. п.; у формулі (L-4) X являє собою N або CH, і  $R^1$  являє собою галоген або гідроксильну групу; у формулі (L-5) X являє собою N або CH,  $R^1$  являє собою морфоліногрупу, що може бути заміщена 1-4  $C_{1-6}$ алкільними групами, і Y являє собою  $C_{1-6}$ алкіл; і у формулі (M)  $R^1$  являє собою морфоліногрупу або т. п. Стосовно інших символів може бути зроблене посилання на публікацію.

Крім того, повідомлялося про похідне хіназолін-4-ону як селективний інгібітор PI3Kδ (патентні документи 23-25), і була зазначена його застосовність при запаленні, імунних

захворюваннях або гематологічних пухлинах (лейкоз і т. п.). Повідомлялося про похідне тiazолілсечовини як інші селективні інгібітори PI3Kδ (патентний документ 26), поряд з його застосовністю при запаленні, імунних захворюваннях або т. п.

Крім того, пізніше дати пріоритету даної заявки був розкритий винахід, що стосується триазинового або піримідинового похідного, що має селективну інгібуючу дію відносно PI3Kδ, що є винаходом з відомого рівня техніки, зробленим авторами даного винаходу (патентний документ 27). Сполука згідно з даним винаходом відрізняється від сполуки, розкритої в попередній заявці, за структурою групи R<sup>1</sup> у формулі (I).

#### МАТЕРІАЛИ, ВИКОРИСТАНІ ПРИ ЕКСПЕРТИЗИ ЗАЯВКИ

##### Патентні документи

- [Патентний документ 1] Брошура міжнародної публікації WO 2008/032027.
- [Патентний документ 2] Брошура міжнародної публікації WO 2008/032077.
- [Патентний документ 3] Брошура міжнародної публікації WO 2008/032086.
- [Патентний документ 4] Брошура міжнародної публікації WO 2008/032028.
- [Патентний документ 5] Брошура міжнародної публікації WO 2008/032036.
- [Патентний документ 6] Брошура міжнародної публікації WO 2008/032041.
- [Патентний документ 7] Брошура міжнародної публікації WO 2008/032033.
- [Патентний документ 8] Брошура міжнародної публікації WO 2008/032060.
- [Патентний документ 9] Брошура міжнародної публікації WO 2008/032064.
- [Патентний документ 10] Брошура міжнародної публікації WO 2008/032072.
- [Патентний документ 11] Брошура міжнародної публікації WO 2008/032089.
- [Патентний документ 12] Брошура міжнародної публікації WO 2008/032091.
- [Патентний документ 13] Брошура міжнародної публікації WO 2007/042810.
- [Патентний документ 14] Брошура міжнародної публікації WO 2008/125839.
- [Патентний документ 15] Опис опублікованої заявки на європейський патент № 1864665.
- [Патентний документ 16] Брошура міжнародної публікації WO 2009/007751.
- [Патентний документ 17] Брошура міжнародної публікації WO 2009/120094.
- [Патентний документ 18] Опис опублікованої заявки на європейський патент № 1020462.
- [Патентний документ 19] Міжнародна публікація WO 00/43385.
- [Патентний документ 20] Брошура опублікованої заявки на європейський патент № 1389617.
- [Патентний документ 21] Брошура опублікованої заявки на європейський патент № 1557415.
- [Патентний документ 22] Брошура опублікованої заявки на європейський патент № 1741714.
- [Патентний документ 23] Брошура міжнародної публікації WO 01/81346.
- [Патентний документ 24] Брошура міжнародної публікації WO 03/035075.
- [Патентний документ 25] Брошура міжнародної публікації WO 2005/113556.
- [Патентний документ 26] Брошура міжнародної публікації WO 2008/000421.
- [Патентний документ 27] Брошура міжнародної публікації WO 2010/092962.

##### Непатентні документи

- [Непатентний документ 1] Journal of the National Cancer Institute, 2006, Vol. 98, p. 545-556.
- [Непатентний документ 2] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, Vol. 16, p. 5973-5977.

#### РОЗКРИТТЯ ВИНАХОДУ

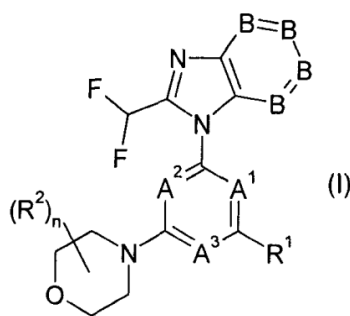
Задачі, які мають бути вирішені даним винаходом

Надана фармацевтична композиція, наприклад фармацевтична композиція, що має інгібуючу дію відносно PI3Kδ, зокрема фармацевтична композиція для профілактики і/або лікування реакцій відторгнення при трансплантації різних органів, алергічних захворювань, аутоімунних захворювань і гематологічних пухлин, і гетероциклічна сполука, що застосовна як активний інгредієнт фармацевтичної композиції.

Засоби вирішення задач

Автори даного винаходу широко вивчали селективну інгібуючу дію відносно PI3Kδ і/або інгібуючу продукцію IL-2 дію, і/або інгібуючу проліферацію В-клітин дію (включаючи інгібуючу активацію дію), і в результаті вони знайшли, що нове триазинове або піримідинове похідне має чудову селективну інгібуючу дію відносно PI3Kδ і/або інгібуючу продукцію IL-2 дію, і/або інгібуючу проліферацію В-клітин дію (включаючи інгібуючу активацію дію) і може являти собою засіб для профілактики і/або лікування реакцій відторгнення при трансплантації різних органів, алергічних захворювань, аутоімунних захворювань і гематологічних пухлин, оформивши тим самим даний винахід.

Тобто даний винахід стосується сполуки формули (I) або її солі і фармацевтичної композиції, що містить сполуку або її сіль і наповнювач.



де

$A^1$ ,  $A^2$  і  $A^3$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою СН або N, за умови, що щонайменше два з  $A^1$ - $A^3$  являють собою N,

B є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою  $CR^3$  або N, за умови, що щонайменше три з чотирьох B являють собою  $CR^3$ ,

$R^1$  являє собою -NH-нижчий алкілен- $C(O)$ -OH або  $-L^1-L^2-Y$ ,

$R^2$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою атоми галогену, -OH, -O-нижчий алкіл, -CN або нижчий алкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, -OH, -O-нижчого алкілу і -CN,

n дорівнює цілому числу від 0 до 8,

$R^3$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою H, -O-нижчий алкіл, ціано,  $-N(R^4)_2$ ,  $-C(O)$ -OH,  $-C(O)$ -O-нижчий алкіл,  $-C(O)$ - $N(R^4)_2$  або нижчий алкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з -OH, -O-нижчого алкілу,  $-N(R^4)_2$ ,  $-C(O)$ -OH,  $-C(O)$ -O-нижчого алкілу,  $-C(O)$ - $N(R^4)_2$  і галогену,

$R^4$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою H або нижчий алкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з -OH, -O-нижчого алкілу, -CN, галогену, циклоалкілу і фенілу,

$L^1$  являє собою -нижчий алкінілен-,  $-NR^5$ -,  $-NR^5-S(O)_2$ -,  $-NR^5-C(O)$ -, -O-, -S- або  $-S(O)_m$ -,

m є однаковими або відрізняються один від одного і дорівнюють 1 або 2,

$L^2$  являє собою зв'язок,  $-ALK-X^2$ -,  $-ALK-NR^6-C(O)$ -,  $-ALK-NR^6-C(O)-O-ALK$ -,  $-ALK-S(O)_m-X^1$ - або  $-ALK-C(O)-X^2$ -,

ALK є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою нижчий алкілен, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з -OH, -O-нижчого алкілу, -CN, галогену, циклоалкілу і фенілу,

$X^1$  являє собою зв'язок,  $-NR^6$ - або  $-NR^6-ALK$ -,

$X^2$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою зв'язок,  $-NR^6$ -,  $-NR^6-ALK$ -, -O-, -S-,  $-NR^6-ALK-O$ -,  $-NR^6-ALK-C(O)-NR^6$ - або  $-NR^6-ALK-C(O)$ -,

$R^5$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою  $-R^4$ , нижчий алкеніл або циклоалкіл,

$R^6$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою H, циклоалкіл, феніл, неароматичний гетероцикл, що може бути заміщений нижчим алкілом або нижчим алкілом, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з -OH, -O-нижчого алкілу, -CN, галогену,  $-N(R^4)_2$ , циклоалкілу, фенілу і неароматичного гетероциклу,

Y являє собою нижчий алкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з -OH, -O-нижчого алкілу,  $-N(\text{нижчий алкіл})_2$  і  $-C(O)-N(\text{нижчий алкіл})_2$ , циклоалкілу, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1, арилу, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1, ароматичного гетероциклу, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1, або неароматичного гетероциклу, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1,

група D1 складається з:

(1) галогену,

(2)  $-O-R^8$ ,

(3)  $-S-R^8$ ,

(4) -CN,

(5)  $-NO_2$ ,

(6)  $-NR^4R^7$ , де  $R^7$  являє собою  $-R^8$ ,  $-C(O)-R^8$ ,  $-C(O)-C(O)-N(R^8)_2$ ,  $-C(O)-O-R^8$  і  $-S(O)_2-R^8$ ,

(7)  $-C(O)-R^8$ ,

(8)  $-S(O)_2-R^8$  і  $-S(O)_2-N(R^8)_2$ ,

(9)  $-C(O)-O-R^8$ ,

(10)  $-C(O)-N(R^8)_2$ ,

(11)  $-C(O)-C(O)-N(R^8)_2$ ,

5 (12)  $-O-C(O)-R^8$ ,  $-O-C(O)-NH-C(=NH)-NH_2$  і  $-O-C(O)-N(R^8)_2$ ,

(13)  $-L^3$ -циклоалкілу,  $-L^3$ -арилу,  $-L^3$ -ароматичного гетероциклу і  $-L^3$ -неароматичного гетероциклу, де кожен циклоалкіл, арил, ароматичний гетероцикл і неароматичний гетероцикл може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-O-R^6$ ,  $-CN$ , галогену,  $-N(R^6)_2$ ,  $-C(O)-R^6$ ,  $-C(O)-O-R^6$ ,  $-C(O)-N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)-C(O)-O-R^6$ ,  $-S(O)_2$ -нижчого алкілу, циклоалкілу, фенілу і неароматичного гетероциклу; оксо; циклоалкілу, арилу, ароматичного гетероциклу і неароматичного гетероциклу, кожний з яких може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу,  $-OH$ ,  $-O$ -нижчого алкілу,  $-CN$  і галогену; і замісників (1)-(12),

15 (14) оксо, і

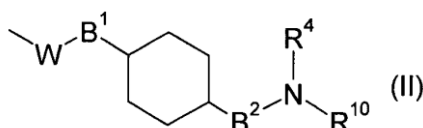
(15) нижчого алкілу,  $-O$ -нижчого алкілу і нижчого алкенілу, кожний з яких може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з замісників, описаних у (1)-(14),

$L^3$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою зв'язок,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR^5-$ ,  $-NR^5-S(O)_2-$ ,  $-NR^5-C(O)-$ ,  $-C(O)-NR^5-$ ,  $-S(O)_m-$ ,  $-ALK-$ ,  $-O-ALK-$ ,  $-ALK-O-$ ,  $-O-ALK-O-$ ,  $-S-ALK-$ ,  $-ALK-S-$ ,  $-ALK-S(O)_m-$ ,  $-S(O)_m-ALK-$ ,  $-NR^5-ALK-$ ,  $-ALK-NR^5-$ ,  $-C(O)-NR^5-ALK-$ ,  $-C(O)-NR^5-ALK-C(O)-$ ,  $-C(O)-NR^5-ALK-O-ALK-$ ,  $-NR^5-C(O)-ALK-$ ,  $-NR^5-C(O)-ALK-C(O)-$ ,  $-NR^5-C(O)-ALK-O-ALK-$ ,  $-ALK-C(O)-NR^5-$ ,  $-ALK-NR^5-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-ALK-C(O)-O-$ ,  $-C(O)-O-ALK-$ ,  $-C(O)-ALK-$ ,  $-ALK-C(O)-$ ,  $-NR^5-C(O)-ALK-NR^5-$  або  $-C(O)-$ ,

$R^8$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою  $H$ ; циклоалкіл, феніл, піридил або неароматичний гетероцикл, кожний з яких може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу,  $-OH$ ,  $-O$ -нижчого алкілу,  $-CN$  і галогену;  $-R^9$  або  $-ALK-L^4-R^9$ , де  $R^9$  являє собою нижчий алкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-O-R^6$ ,  $-S-R^6$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-C(O)-R^6$ ,  $-C(O)-O-R^6$ ,  $-C(O)-N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)-C(O)-O-R^6$ , циклоалкілу, фенілу і неароматичного гетероциклу, і

$L^4$  являє собою  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-NR^5-$ ,  $-NR^5-$ ,  $-NR^5-S(O)_2-$ ,  $-NR^5-C(O)-$ ,  $-NR^5-C(O)-O-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$  або  $-S(O)_m-$ ,

за умови, що, у випадку, коли  $R^1$  характеризується наступною формулою (II), усі  $B$  являють собою  $CH$ ,  $W$  являє собою  $NH$  або  $O$ ,  $B^1$  являє собою зв'язок або нижчий алкілен, і  $B^2$  являє собою зв'язок або нижчий алкілен,



$R^{10}$  являє собою  $-C(O)$ -(нижчий алкілен, заміщений  $-NH-C(O)-O$ -нижчим алкілом)- $S$ -нижчий алкіл,  $-C(O)$ -неароматичний гетероцикл,  $-C(O)$ -нижчий алкілен- $NH$ -нижчий алкілен-(циклоалкіл, що може бути заміщений  $-OH$ ),  $-C(O)$ -нижчий алкілен- $NH$ -(циклоалкіл, що може бути заміщений групою, вибраною з групи, що складається з нижчого алкілу і  $-OH$ ),  $-C(O)$ -нижчий алкілен- $NH$ -неароматичний гетероцикл,  $-C(O)$ -нижчий алкілен- $NH$ -(нижчий алкіл, заміщений  $-OH$ ) або  $-C(O)$ -(циклоалкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-NH_2$ ,  $-N$ (нижчий алкіл) $_2$  і  $-NH-C(O)-O$ -нижчого алкілу), або

$R^4$  і  $R^{10}$  утворюють разом з атомом  $N$ , з яким вони зв'язані, 4-8-членну моноциклічну гетероциклічну групу, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з  $O$ ,  $S$  і  $N$ , і, крім того, заміщену щонайменше одним замісником, вибраним із групи  $D2$ ,

де група  $D2$  складається з:

(а)  $-O$ -(нижчий алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-O-R^6$ ,  $-S-R^6$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-C(O)-R^6$ ,  $-C(O)-O-R^6$ ,  $-C(O)-N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)-C(O)-O-R^6$ , циклоалкілу і неароматичного гетероциклу),  $-O$ -(циклоалкіл, феніл, піридил або неароматичний гетероцикл, кожний з яких може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу,  $-OH$ ,  $-O$ -нижчого алкілу,  $-CN$  і галогену) і  $-O-ALK-L^4-R^9$ ,

(b)  $-SR^8$ ,

(c)  $-NO_2$ ,

(d)  $-NR^{11}R^7$ , де  $R^7$  являє собою  $-R^8$ ,  $-C(O)-R^8$ ,  $-C(O)-C(O)-N(R^8)_2$ ,  $-C(O)-O-R^8$  і  $-S(O)_2-R^8$ , і  $R^{11}$  являє собою нижчий алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-OH$ ,  $-O$ -нижчого алкілу,  $-CN$ , галогену, циклоалкілу і фенілу,

(e)  $-C(O)-R^8$ ,

5 (f)  $-S(O)_2-R^8$  і  $-S(O)_2-N(R^8)_2$ ,

(g)  $-C(O)-O$ -(нижчий алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-O-R^6$ ,  $-S-R^6$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-C(O)-R^6$ ,  $-C(O)-O-R^6$ ,  $-C(O)-N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)-C(O)-O-R^6$ , циклоалкілу, фенілу і неароматичного гетероциклу),  $-C(O)-O$ -(циклоалкіл, феніл, піридил або неароматичний гетероцикл, кожний з яких може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу,  $-OH$ ,  $-O$ -нижчого алкілу,  $-CN$  і галогену) і  $-C(O)O-ALK-L^4-R^9$ ,

(h)  $-C(O)-N(R^8)_2$ ,

(i)  $-C(O)-C(O)-N(R^8)_2$ ,

15 (j)  $-O-C(O)$ -(нижчий алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-O-R^6$ ,  $-S-R^6$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-C(O)-R^6$ ,  $-C(O)-O-R^6$ ,  $-C(O)-N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)-C(O)-O-R^6$ , циклоалкілу, фенілу і неароматичного гетероциклу),  $-O-C(O)$ -(циклоалкіл, феніл, піридил або неароматичний гетероцикл, кожний з яких може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу,  $-OH$ ,  $-O$ -нижчого алкілу,  $-CN$  і галогену),  $-O-C(O)-ALK-L^4-R^9$ ,  $-O-C(O)-NH-C(=NH)-NH_2$  і  $-O-C(O)-N(R^8)_2$ ,

20 (k) нижчого алкілу, заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-CN$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-C(O)-R^6$ ,  $-C(O)-O-R^6$ ,  $-C(O)-N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)-C(O)-O-R^6$ ,  $-S(O)_2$ -нижчого алкілу, циклоалкілу і фенілу,

(l) циклоалкілу, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу,  $-OH$ ,  $-O$ -нижчого алкілу,  $-CN$  і галогену,

25 (m) арилу, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу,  $-OH$ ,  $-O$ -нижчого алкілу,  $-CN$  і галогену,

(n) ароматичного гетероциклу, заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу,  $-OH$ ,  $-O$ -нижчого алкілу,  $-CN$  і галогену, і

30 (o) неароматичного гетероциклу, заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу,  $-OH$ ,  $-O$ -нижчого алкілу,  $-CN$  і галогену.

Якщо не зазначене інше, то, у випадку, коли позначення хімічних формул згідно з цим описом також використовуються в інших хімічних формулах, ті самі позначення мають ті самі значення.

Крім того, даний винахід стосується фармацевтичної композиції для профілактики і/або лікування реакцій відторгнення при трансплантації різних органів, алергічних захворювань, аутоімунних захворювань і гематологічної пухлини, яка містить як активний інгредієнт сполуку формули (I) або її сіль. Крім того, фармацевтична композиція включає засіб для профілактики і/або лікування реакцій відторгнення при трансплантації різних органів, алергічних захворювань, аутоімунних захворювань і гематологічної пухлини, який містить сполуку формули (I) або її сіль. Відповідно до конкретного варіанта здійснення, даний винахід стосується засобу для профілактики і/або лікування реакцій відторгнення при трансплантації нирок, печінки і серця, відповідно до іншого варіанта здійснення - засобу для профілактики і/або лікування хронічного відторгнення і гострого відторгнення, і згідно з ще одним варіантом здійснення - засобу для профілактики і/або лікування відторгнення, пов'язаного з антитілами.

45 Крім того, даний винахід стосується використання сполуки формули (I) або її солі при виробництві фармацевтичної композиції для профілактики і/або лікування реакцій відторгнення при трансплантації різних органів, алергічних захворювань, аутоімунних захворювань і гематологічної пухлини, і використання сполуки формули (I) або її солі для профілактики і/або лікування реакцій відторгнення при трансплантації різних органів, алергічних захворювань, аутоімунних захворювань і гематологічної пухлини, сполуки формули (I) або її солі для профілактики і/або лікування реакцій відторгнення при трансплантації різних органів, алергічних захворювань, аутоімунних захворювань і гематологічної пухлини, і способу профілактики або лікування реакцій відторгнення при трансплантації різних органів, алергічних захворювань, аутоімунних захворювань і гематологічної пухлини, який включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули (I) або її солі. У даному документі термін "суб'єкт" являє собою людину або будь-яку з інших тварин, що потребує відповідної профілактики або лікування, і відповідно до конкретного варіанта здійснення, людину, що потребує відповідної профілактики або лікування.

60 Крім того, даний винахід стосується селективного інгібітору PI3Kδ і/або інгібітору продукції IL-2, і/або інгібітору проліферації В-клітин, кожний з яких містить сполуку формули (I) або її сіль.

Ефекти даного винаходу

Сполука формули (I) має селективну інгібуючу дію відносно P13Kδ і/або інгібуючу продукцію IL-2 дію, і/або інгібуючу проліферацію В-клітин дію (включаючи інгібуючу активацію дію), а тому може бути використана як засіб для профілактики або лікування реакцій відторгнення при трансплантації різних органів, алергічних захворювань, аутоімунних захворювань і гематологічної пухлини.

#### ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ ДАНОГО ВИНАХОДУ

Нижче даний винахід буде описано більш докладно.

"Нижчий алкіл" являє собою нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю (тут і далі називаний просто C<sub>1-6</sub>), і його приклади включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил і т. п. Відповідно до іншого варіанта здійснення, нижчий алкіл являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл, відповідно до іншого варіанта здійснення - метил, етил або трет-бутил, і відповідно до іншого варіанта здійснення - метил.

"Нижчий алкеніл" являє собою нерозгалужений або розгалужений C<sub>2-6</sub>алкеніл і його приклади включають вініл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, 1-метилвініл, 1-метил-2-пропеніл, 1,3-бутадієніл, 1,3-пентадієніл і т. п. Відповідно до іншого варіанта здійснення, нижчий алкеніл являє собою C<sub>2-4</sub>алкеніл, і відповідно до іншого варіанта здійснення - пропеніл.

"Нижчий алкілен" являє собою двовалентну групу, утворену шляхом видалення будь-якого атома водню "нижчого алкілу". Відповідно, "C<sub>1-6</sub>алкілен" являє собою нерозгалужений або розгалужений алкілен, що містить 1-6 атомів вуглецю, і його приклади включають метилен, етилен, триметилен, тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен, метилметилен, диметилметилен, етилметилен, метилетилен, диметилетилен, етилетилен і т. п. Відповідно до іншого варіанта здійснення, нижчий алкілен являє собою метилен, етилен, і відповідно до іншого варіанта здійснення - метилен.

"Нижчий алкенілен" являє собою нерозгалужений або розгалужений C<sub>2-6</sub>алкенілен і його приклади включають вінілен, етиліден, пропенілен, бутенілен, пентенілен, гексенілен, 1,3-бутадієнілен, 1,3-пентадієнілен і т. п. Відповідно до іншого варіанта здійснення, нижчий алкенілен являє собою C<sub>2-4</sub>алкенілен, і відповідно до іншого варіанта здійснення - пропенілен.

"Нижчий алкінілен" являє собою нерозгалужений або розгалужений C<sub>2-6</sub>алкінілен і його приклади включають етинілен, пропінілен, бутинілен, пентинілен, гексинілен, 1,3-бутадіїнілен, 1,3-пентадіїнілен і т. п. Відповідно до іншого варіанта здійснення, нижчий алкінілен являє собою C<sub>2-4</sub>алкінілен, і відповідно до іншого варіанта здійснення - пропінілен.

"Галоген" являє собою F, Cl, Br або I, відповідно до іншого варіанта здійснення - F, і відповідно до іншого варіанта здійснення - Cl.

"Циклоалкіл" являє собою насичену C<sub>3-10</sub>вуглеводневу кільцеву групу, що може містити місток і може бути об'єднана з неароматичною гетероциклічною групою з утворенням спірокольця. Його конкретні приклади включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклогексеніл, циклооктил, біцикло[3.3.0]октан, гексагідро-1'H-спіро-1,3-діоксан-2,2'-пентален, 1,4-діоксаспіро[4.5]декан, біцикло[2.2.2]октил, адамантил, азаспіро[5.5]ундеканіл, октагідроциклопента[с]пірол, інданіл і т. п. Відповідно до іншого варіанта здійснення, циклоалкіл являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, октагідропентален, дицикло[2.2.2]октил або адамантил, відповідно до іншого варіанта здійснення - C<sub>3-8</sub>циклоалкіл, відповідно до іншого варіанта здійснення - C<sub>3-6</sub>циклоалкіл, відповідно до іншого варіанта здійснення - циклогексил, відповідно до іншого варіанта здійснення - октагідропентален, і відповідно до іншого варіанта здійснення - адамантил.

"Арил" являє собою ароматичну C<sub>6-14</sub>вуглеводневу кільцеву групу, що містить від одного до трьох кілець, і його приклади включають феніл, нафтил і т. п. Відповідно до іншого варіанта здійснення, арил являє собою феніл.

"Ароматичний гетероцикл" являє собою ароматичний гетероцикл, який містить 5-6-кільцевих атомів, які містять як атом, що складає кільце, щонайменше один гетероатом, вибраний з O, N і S, і він може бути конденсований з бензольним кільцем або ароматичним гетероциклом. Його приклади включають піридил, піроліл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, імідазоліл, триазоліл, триазиніл, тетразоліл, тіазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізооксазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, тієніл, фурил, індолил, ізоіндолил, бензімідазоліл, індазоліл, хінолил, ізохінолил, хіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, бензтіазоліл, бензізотіазоліл, бензтіадіазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензофураніл, бензотієніл, карбазоліл, дибензо[b,d]фураніл, дибензо[b,d]тієніл, тієнопіридил, тієнопіримідиніл, тієнопіразил, 1,4-бензодіоксин-2-іл, [1,2,4]триазоло[4,3-a]піридил, імідазо[1,2-a]піридил і т. п. Відповідно до іншого варіанта

здійснення, ароматичний гетероцикл являє собою імідазоліл, піридил, піразиніл, індоліл, індазоліл, бензімідазоліл або бензтіазоліл.

"Неароматичний гетероцикл" являє собою неароматичний гетероцикл, який містить 4-8 кільцевих членів, які містять як атом, що складає кільце, щонайменше один гетероатом, вибраний з O, N і S, що може містити ненасичені зв'язки в частині кільця і може бути з'єднаний місточковим зв'язком. Неароматичний гетероцикл може бути конденсований з бензольним кільцем або ароматичним гетероциклом. Крім того, атом сірки, який являє собою атом, що складає кільце, може бути окислений. Приклади неароматичного гетероциклу включають азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, азебаніл, діазебаніл, морфолініл, тіоморфолініл, хінуклідиніл, 1,1-діоксидтіоморфолініл, тетрагідропіридиніл, оксетаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротієніл, 4,5-дигідротіазоліл, діоксоланіл, діоксаніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідроізохіноліл, оксазолідиніл, тропан, 3,9-діазаспіро[5.5]ундеканіл, 2,8-діазаспіро[4.5]деканіл, октагідропіроло[1,2-а]піразил, 5,6,7,8-тетрагідро-1,7-нафталідил, 3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазиніл, 1,3-бензодіоксоліл, хроменіл, 1,4-бензтіазиніл, 4,5-дигідро-1,3-тіазоліл і т. п. Відповідно до іншого варіанта здійснення, неароматичний гетероцикл являє собою азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл або азебаніл, відповідно до іншого варіанта здійснення - піролідиніл, піперидиніл, тетрагідропіраніл або азебаніл, відповідно до іншого варіанта здійснення - піперидиніл, і відповідно до іншого варіанта здійснення - піролідиніл.

"Циклічний аміно" являє собою неароматичну гетероциклічну групу, що містить азотовмісну групу, має положення для зв'язування на атомі азоту серед вищевказаних "неароматичних гетероциклічних сполук" і може утворювати спірокільце, і його конкретні приклади включають піролідин-1-іл, піперидин-1-іл, азебан-1-іл, піперазин-1-іл, 1,3-оксазолідин-2-он, морфолін-4-іл, тіоморфолін-4-іл, 1,1-діоксидтіоморфолін-4-іл, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гепт-6-ил, 1-окса-3-азаспіро[4.5]декан-2-он, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан, 2-окса-5-азаспіро[3.4]октан, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан і т. п. Відповідно до іншого варіанта здійснення, циклічний амін являє собою піролідин-1-іл.

Більше того, моноциклічна гетероциклічна група у виразі "R<sup>10</sup> і R<sup>4</sup>" утворюють разом з атомом N, з яким вони зв'язані, 4-8-членну моноциклічну гетероциклічну групу, що містить 1-4 гетероатоми, вибрані з O, S і N", являє собою 4-8-членну моноциклічну групу, що містить 1-4 гетероатоми, вибрані з O, S і N, у вищеописаних "ароматичному гетероциклі" і "циклічному аміно".

Згідно з цим описом, вираз "який може бути заміщений" означає відсутність заміщення або заміщення 1-5 замісниками. Відповідно до визначених варіантів здійснення, це являє собою відсутність заміщення або заміщення 1-3 замісниками, відповідно до іншого варіанта здійснення - відсутність заміщення або заміщення 1 замісником, і відповідно до іншого варіанта здійснення - відсутність заміщення. Крім того, у випадку множини замісників замісники можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного.

Відповідно до визначених варіантів здійснення, група D1 складається з:

- (1) галогену,
- (2) -OH,
- (3) -O-нижчого алкілу,
- (4) -CN,
- (5) -NO<sub>2</sub>,

(6) -NR<sup>4a</sup>R<sup>7</sup>, де R<sup>4a</sup> являє собою H або нижчий алкіл, R<sup>7</sup> являє собою нижчий алкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, -OH, -O-нижчого алкілу й арилу, -C(O)-нижчого алкілу, -C(O)-нижчий алкілен-N(нижчий алкіл)<sub>2</sub>, нижчого алкенілу, -C(O)-нижчий алкілен-NH-(нижчий алкіл, заміщений циклоалкілом), -C(O)-нижчий алкілен-NH-(циклоалкіл, що може бути заміщений нижчим алкілом), -C(O)O-

- нижчого алкілу або H,
- (7) -C(O)-нижчого алкілу,
- (8) -C(O)-нижчий алкілен-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,
- (9) -C(O)O-нижчого алкілу,
- (10) -C(O)OH,
- (11) -C(O)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,
- (12) -O-C(O)-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>,
- (13) -L<sup>5</sup>-циклоалкілу, -L<sup>5</sup>-арилу, -L<sup>5</sup>-ароматичного гетероциклу і -L<sup>5</sup>-неароматичного гетероциклу, де кожен циклоалкіл, арил, ароматичний гетероцикл і неароматичний гетероцикл може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з

нижчого алкілу, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з

групи, що складається з -ОН, галогену, -О-нижчого алкілу і неароматичного гетероциклу, -ОН, -О-нижчого алкілу, -NH<sub>2</sub>, галогену, -C(O)O-нижчого алкілу, -C(O)-нижчого алкілу, оксо, -NH-S(O)<sub>2</sub>-нижчого алкілу, -NH-S(O)<sub>2</sub>-циклоалкілу, -NH-C(O)-нижчого алкілу, -NR<sup>4</sup>-C(O)-О-(нижчий алкіл, що може бути заміщений -ОН), -S(O)<sub>2</sub>-нижчого алкілу, -NH-(нижчий алкіл, що може бути заміщений -ОН), циклоалкілу, що може бути заміщений -ОН, і неароматичного гетероциклу, де L<sup>5</sup> є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою зв'язок, -О-, -нижчий алкілен, -О-нижчий алкілен-О-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-нижчий алкілен- або -C(O)-;

відповідно до іншого варіанта здійснення, циклоалкіл може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, -ОН і -О-нижчого алкілу, галогену, -ОН, -О-нижчого алкілу, -NH-нижчий алкілен-ОН, -NH<sub>2</sub>, -NH-C(O)-О-нижчого алкілу, -NH-нижчого алкілу і -C(O)-О-нижчого алкілу; арил може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, галогену, -О-нижчого алкілу і -C(O)-О-нижчого алкілу; ароматичний гетероцикл може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу і -NH<sub>2</sub>; і неароматичний гетероцикл може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з -ОН, галогену, -О-нижчого алкілу і неароматичного гетероциклу, -NH<sub>2</sub>, галогену, -C(O)-О-нижчого алкілу, -C(O)-нижчого алкілу, оксо, -NH-S(O)<sub>2</sub>-нижчого алкілу, -NH-S(O)<sub>2</sub>-циклоалкілу, -NH-C(O)-нижчого алкілу, -NR<sup>4</sup>-C(O)-О-(нижчий алкіл, що може бути заміщений -ОН), -S(O)<sub>2</sub>-нижчого алкілу, -NH-(нижчий алкіл, заміщений -ОН), циклоалкілу, що може бути заміщений -ОН, і неароматичного гетероциклу,

(14) оксо, і

(15) нижчого алкілу, -О-нижчого алкілу і нижчого алкенілу, кожний з яких може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з замісників, описаних у (1)-(14) вище.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, група D1 складається з:

(1) галогену,

(2) -ОН,

(3) -О-нижчого алкілу,

(4) -NR<sup>4a</sup>R<sup>7</sup>, де R<sup>4a</sup> являє собою Н або нижчий алкіл, R<sup>7</sup> являє собою нижчий алкіл, що може бути заміщений -ОН, -C(O)-нижчий алкілен-N(нижчий алкіл)<sub>2</sub>, -C(O)-нижчий алкілен-NH-(нижчий алкіл, заміщений циклоалкілом), -C(O)-(циклоалкіл, заміщений -NH<sub>2</sub>), -C(O)-нижчий алкілен-NH-тетрагідропіран, -C(O)-нижчий алкілен-N(нижчий алкіл)-(циклоалкіл, що може бути заміщений нижчим алкілом) або -C(O)-нижчий алкілен-NH-(циклоалкіл, що може бути

заміщений нижчим алкілом),

(5) -C(O)-нижчий алкілен-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,

(6) -C(O)O-нижчого алкілу,

(7) -L<sup>5</sup>-(арил, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, галогену і -О-нижчого алкілу),

(8) -L<sup>5</sup>-(неароматичний гетероцикл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, -NH-C(O)-О-нижчого алкілу, -NH-C(O)-нижчого алкілу, -C(O)-О-нижчого алкілу, -C(O)-нижчого алкілу, -S(O)<sub>2</sub>-нижчого алкілу, оксо і -NH-нижчого алкілу),

(9) -L<sup>5</sup>-(циклоалкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, що може бути заміщений однією або декількома групами, вибраними з групи, що складається з галогену і -ОН, галогену, -ОН, -О-нижчого алкілу і -C(O)O-нижчого алкілу), і

(10) нижчого алкілу, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з замісників, описаних вище в пунктах (1)-(9).

Відповідно до іншого варіанта здійснення, група D1 складається з:

(1) -ОН,

(2) -О-нижчого алкілу,

(3) -NR<sup>4a</sup>R<sup>7</sup>, де R<sup>4a</sup> являє собою Н або нижчий алкіл, R<sup>7</sup> являє собою нижчий алкіл, що може бути заміщений -ОН, -C(O)-(циклоалкіл, заміщений -NH<sub>2</sub>), -C(O)-нижчий алкілен-NH-тетрагідропіран, -C(O)-нижчий алкілен-N(нижчий алкіл)-(циклоалкіл, що може бути заміщений нижчим алкілом) або -C(O)-нижчий алкілен-NH-(циклоалкіл, що може бути заміщений нижчим алкілом),



(4)  $-L^{5a}$ -(неароматичний гетероцикл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу,  $-NH-C(O)-O$ -нижчого алкілу,  $-NH-C(O)$ -нижчого алкілу,  $-C(O)-O$ -нижчого алкілу,  $-C(O)$ -нижчого алкілу й оксо), де  $L^{5a}$  являє собою зв'язок,  $-C(O)$ -нижчий алкілен- або  $-C(O)-$ , і

5 (5)  $-L^{5b}$ -(циклоалкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, що може бути заміщений  $-OH$ , галогеном,  $-OH$  і  $-O$ -нижчим алкілом), де  $L^{5b}$  являє собою зв'язок або  $-C(O)-$ .

Крім того, відповідно до іншого варіанта здійснення, група D1 складається з:

10 (1)  $-L^{5a}$ -(неароматичний гетероцикл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу,  $-NH-C(O)-O$ -нижчого алкілу,  $-C(O)O$ -нижчого алкілу,  $-C(O)$ -нижчого алкілу й оксо), де  $L^{5a}$  являє собою зв'язок,  $-C(O)$ -нижчий алкілен- або  $-C(O)-$ , і

15 (2)  $-C(O)$ -(циклоалкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, що може бути заміщений  $-OH$ ,  $-OH$  і  $-O$ -нижчим алкілом).

Визначені варіанти здійснення сполуки формули (I) згідно з даним винаходом представлені нижче.

20 (1) Відповідно до визначеного варіанта здійснення  $A^1$ ,  $A^2$  і  $A^3$ , будь-який з  $A^1$ ,  $A^2$  і  $A^3$  являє собою  $CH$ , відповідно до іншого варіанта здійснення,  $A^1$  і  $A^3$  являють собою  $N$ , і  $A^2$  являє собою  $CH$ , і відповідно до іншого варіанта здійснення,  $A^2$  і  $A^3$  являють собою  $N$ , і  $A^1$  являє собою  $CH$ .

25 (2) Відповідно до визначеного варіанта здійснення  $B$ , усі  $B$  являють собою  $CR^3$ , де  $R^3$  являє собою  $H$ , нижчий алкіл, що може бути заміщений галогеном або  $-O$ -нижчим алкілом, відповідно до іншого варіанта здійснення,  $R^3$  являє собою  $H$  або нижчий алкіл, відповідно до іншого варіанта здійснення,  $R^3$  являє собою нижчий алкіл, крім того, відповідно до іншого варіанта здійснення,  $R^3$  являє собою  $H$ , крім того, згідно з іншим варіантом здійснення, один з  $B$  являє собою  $N$ , а інші являють собою  $CH$ , і згідно ще з одним іншим варіантом здійснення, усі  $B$  являють собою  $CH$ .

(3) Відповідно до визначеного варіанта здійснення  $R^1$ ,  $R^1$  являє собою  $-L^1-L^2-Y$ .

30 (4) Відповідно до визначеного варіанта здійснення  $L^1$ ,  $L^1$  являє собою  $-NR^5-$ ,  $-NR^5-S(O)_2-$ ,  $-NR^5-C(O)-$  або  $-O-$ , відповідно до іншого варіанта здійснення,  $L^1$  являє собою  $-NH-$ ,  $-N$ (нижчий алкіл)- або  $-O-$ , відповідно до іншого варіанта здійснення  $-NH-$  або  $-O-$ , згідно ще з одним іншим варіантом здійснення  $-NH-$ , і, крім того, відповідно до іншого варіанта здійснення  $-O-$ .

35 (5) Відповідно до визначеного варіанта здійснення,  $L^2$  являє собою зв'язок,  $-ALK-$ ,  $-ALK-S-$ ,  $-ALK-S(O)_m-X^1-$  або  $-ALK-C(O)-X^2-$ , де  $X^1$  являє собою зв'язок або  $-NR^6-$ ,  $X^2$  являє собою зв'язок,  $-NR^6-$ ,  $-NR^6-ALK-$  або  $-O-$ ,  $ALK$  являє собою нижчий алкілен, і  $R^6$  являє собою  $H$  або нижчий алкіл; відповідно до іншого варіанта здійснення,  $L^2$  являє собою зв'язок, нижчий алкілен або  $-нижчий алкілен-C(O)NH-$ ; відповідно до іншого варіанта здійснення  $-$  зв'язок або нижчий алкілен; згідно ще з одним іншим варіантом здійснення  $-$  зв'язок; згідно ще з одним іншим варіантом здійснення  $-$  нижчий алкілен; і згідно ще з одним іншим варіантом здійснення  $-$  метилен.

40 (6) Відповідно до визначених варіантів здійснення,  $Y$  являє собою циклоалкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1, арил, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1, ароматичний гетероцикл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1, або неароматичний гетероцикл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1; відповідно до іншого варіанта здійснення  $-$  циклоалкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1, або неароматичний гетероцикл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1; відповідно до іншого варіанта здійснення  $-$  циклоалкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1; згідно ще з одним іншим варіантом здійснення  $-$  неароматичний гетероцикл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1; згідно ще з одним іншим варіантом здійснення  $-$  циклогексил або циклічний аміно; згідно ще з одним іншим варіантом здійснення  $-$  циклогексил; згідно ще з одним іншим варіантом здійснення  $-$  циклічний аміно; згідно ще з одним іншим варіантом здійснення  $-$  піперидиніл, піролідиніл або азетидиніл; і згідно ще з одним іншим варіантом здійснення  $-$  піролідиніл або азетидиніл.

(7) Відповідно до визначених варіантів здійснення,  $n$  дорівнює цілому числу з 0, 1 або 2, і відповідно до іншого варіанта здійснення  $-$  0.

(8) Відповідно до визначених варіантів здійснення,  $R^2$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою нижчий алкіл, що може бути заміщений галогеном.

(9) Сполука або її сіль, що являє собою сполучення будь-яких двох або декількох з описаних вище варіантів здійснення (1)-(8).

Сполука або її сіль, що являють собою сполучення будь-яких двох або декількох з описаних вище варіантів здійснення (1)-(8), також включені в даний винахід, як описано вище в пункті (9), і їх конкретні приклади також включають наступні варіанти здійснення.

(10) Сполука або її сіль, де  $R^1$  являє собою  $-NH$ -нижчий алкілен- $C(O)-OH$  або  $-L^1-L^2-Y$ ,  $L^1$  являє собою  $-нижчий\ алкінілен-$ ,  $-NR^5-$ ,  $-NR^5-S(O)_2-$ ,  $-NR^5-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$  або  $-S(O)_m-$ ,  $m$  дорівнює 1 або 2,  $L^2$  являє собою зв'язок,  $-ALK-X^2-$ ,  $-ALK-NR^6-C(O)-$ ,  $-ALK-NR^6-C(O)-O-ALK-$ ,  $-ALK-S(O)_m-X^1-$  або  $-ALK-C(O)-X^2-$ ,  $ALK$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою нижчий алкілен, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-OH$ ,  $-O$ -нижчого алкілу,  $-CN$ , галогену і циклоалкілу,  $X^1$  являє собою зв'язок,  $-NR^6-$  або  $-NR^6-ALK-$ ,  $X^2$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою зв'язок,  $-NR^6-$ ,  $-NR^6-ALK-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR^6-ALK-O-$ ,  $-NR^6-ALK-C(O)-NR^6-$  або  $-NR^6-ALK-C(O)-$ ,  $R^4$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою  $H$ , або нижчий алкіл, який може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-OH$ ,  $-O$ -нижчого алкілу,  $-CN$ , галогену і циклоалкілу,  $R^5$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою  $-R^4$ , нижчий алкеніл або циклоалкіл,  $R^6$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою  $H$ , циклоалкіл, неароматичний гетероцикл, який може бути заміщений нижчим алкілом, або нижчий алкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-OH$ ,  $-O$ -нижчого алкілу,  $-CN$ , галогену,  $-N(R^4)_2$ , циклоалкілу і неароматичного гетероциклу,  $Y$  являє собою нижчий алкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-OH$ ,  $-O$ -нижчого алкілу,  $-N$ (нижчий алкіл) $_2$  і  $-C(O)-N$ (нижчий алкіл) $_2$ , циклоалкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1, або неароматичний гетероцикл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1, за умови, що  $L^2$  являє собою  $-ALK-X^{2a}-$ ,  $-ALK-NR^6-C(O)-$ ,  $-ALK-NR^6-C(O)-O-ALK-$ ,  $-ALK-S(O)_m-X^1-$  або  $-ALK-C(O)-X^2-$ , причому, у випадку, коли  $X^{2a}$  являє собою  $-NR^6-$ ,  $-NR^6-ALK-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR^6-ALK-O-$ ,  $-NR^6-ALK-C(O)-NR^6-$  або  $-NR^6-ALK-C(O)-$ ,  $Y$  являє собою арил, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1, або ароматичний гетероцикл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1.

(11) Сполука або її сіль, як описано в пункті (10), де  $R^1$  являє собою  $-L^1-L^2-Y$ ,  $L^1$  являє собою  $-NR^5-$ ,  $-NR^5-S(O)_2-$ ,  $-NR^5-C(O)-$  або  $-O-$ , де  $R^5$  являє собою  $H$  або нижчий алкіл,  $L^2$  являє собою зв'язок,  $-ALK-$ ,  $-ALK-S-$ ,  $-ALK-S(O)_m-X^1-$  або  $-ALK-C(O)-X^2-$ , де  $X^1$  являє собою зв'язок або  $-NR^6-$ ,  $X^2$  являє собою зв'язок,  $-NR^6-$ ,  $-NR^6-ALK-$  або  $-O-$ ,  $ALK$  являє собою нижчий алкілен,  $R^6$  являє собою  $H$  або нижчий алкіл, і  $Y$  являє собою циклоалкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1, або неароматичний гетероцикл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1.

(12) Сполука або її сіль, як описано в пункті (11), де  $-L^1-L^2-$  являє собою  $-NH-$  або  $-O-$ .

(13) Сполука або її сіль, як описано в пункті (12), де всі  $B$  являють собою  $CH$ , і  $n$  дорівнює 0.

(14) Сполука або її сіль, як описано в пункті (13), де  $A^1$  і  $A^3$  являють собою  $N$ , і  $A^2$  являє собою  $CH$ .

(15) Сполука або її сіль, як описано в пункті (13), де  $A^2$  і  $A^3$  являють собою  $N$ , і  $A^1$  являє собою  $CH$ .

Приклади конкретних сполук, що включені в сполуку формули (I) або її сіль, включають наступні сполуки:

метил-((3S)-1-[транс-4-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)окси)циклогексил]-2-оксопіролідин-3-іл)карбамат,

метил-((3R)-1-[транс-4-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)окси)циклогексил]-2-оксопіролідин-3-іл)карбамат,

етил-((3R)-1-[транс-4-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)окси)циклогексил]-2-оксопіролідин-3-іл)карбамат,

[(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідин-1-іл][(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метанон,

[(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідин-1-іл](тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанон,

метил-((3S)-1-[транс-4-((4-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл)аміно)циклогексил]-2-оксопіролідин-3-іл)карбамат,

метил-((3R)-1-[транс-4-((4-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл)аміно)циклогексил]-2-оксопіролідин-3-іл)карбамат,

метил-((3R)-1-[транс-4-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)циклогексил]-2-окспіролідін-3-іл)карбамат,  
 1-[(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідін-1-іл]-2-(тетрагідрофуран-2-іл)етанон,  
 5 1-[(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідін-1-іл]-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етанон,  
 1-[3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)оксі)азетидин-1-іл]-2-(тетрагідрофуран-2-іл)етанон,  
 метил-4-[(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідін-1-іл]карбоніл]піперидин-1-карбоксилат,  
 10 [(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)окси)піролідін-1-іл](тетрагідрофуран-3-іл)метанон,  
 4-[(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідін-1-іл]карбоніл]-1-метилпіролідін-2-он,  
 2-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-1-[(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідін-1-іл]етанон,  
 15 [(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідін-1-іл](тетрагідрофуран-3-іл)метанон,  
 4-[(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідін-1-іл]карбоніл]-1-метилпіролідін-2-он,  
 20 1-[(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідін-1-іл]-2-(піперидин-1-іл)етанон,  
 (5S)-5-[(3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)оксі)азетидин-1-іл]карбоніл]піролідін-2-он,  
 25 (5S)-5-[(3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)азетидин-1-іл]карбоніл]піролідін-2-он,  
 2-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-1-[3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)азетидин-1-іл]етанон,  
 [3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)азетидин-1-іл](тетрагідрофуран-3-іл)метанон,  
 30 4-[(3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)азетидин-1-іл]карбоніл]-1-метилпіролідін-2-он,  
 [(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідін-1-іл][цис-4-(гідроксиметил)циклогексил]метанон і  
 35 [(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідін-1-іл][транс-4-(гідроксиметил)циклогексил]метанон, і їх солі.

Залежно від виду замісників сполука формули (I) може існувати у формі таутомерів або геометричних ізомерів. Згідно з цим описом, сполука формули (I) буде описана тільки в одній формі ізомеру, хоча даний винахід включає інші ізомери, виділені форми ізомерів або їх суміші.

Крім того, у деяких випадках сполука формули (I) може містити асиметричні атоми вуглецю або осьову асиметрію, і, відповідно, вона може існувати у формі основаних на цьому оптичних ізомерів. Даний винахід включає як виділену форму оптичних ізомерів сполуки формули (I), так і їх суміші.

Більше того, даний винахід також включає фармацевтично прийнятні проліки сполуки, представленої формулою (I). Фармацевтично прийнятні проліки являють собою сполуку, яка містить групу, що може бути перетворена в аміногрупу, гідроксильну групу, карбоксильну групу або т. п. за допомогою сольовізу або у фізіологічних умовах. Приклади групи, що утворює проліки, включають групи, описані в Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985); і "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), Vol. 7, Molecular Design, 163-198.

Більше того, залежно від виду замісників сіль сполуки формули (I) може утворювати кислотно-адитивну сіль або сіль з основою, і такі солі включені в даний винахід, оскільки вони являють собою фармацевтично прийнятні солі. Їх конкретні приклади включають кислотно-адитивні солі з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота і фосфорна кислота, і з органічними кислотами, такими як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, щавлева кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, молочна кислота, яблучна кислота, мигдальна кислота, винна кислота, дибензилвинна кислота, дитолуолвинна кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, пара-толуолсульфонова кислота, аспарагінова кислота і глутамінова кислота, і солі з неорганічними основами, такими як натрій, калій, магній, кальцій і

алюміній, або з органічними основами, такими як метиламін, етиламін, етаноламін, лізин і орнітин, солі з різними амінокислотами, такими як ацетиллейцин, і похідними амінокислот, а також солі амонію.

Крім того, даний винахід також включає різні гідрати або сольвати і поліморфні кристалічні речовини сполуки формули (I) і її фармацевтично прийнятних солей. Крім того, даний винахід також включає сполуки, мічені різними радіоактивними або нерадіоактивними ізотопами.

"Селективний інгібітор PI3K $\delta$ " означає інгібітор, що виявляє потужну активність, причому інгібуюча активність відносно PI3K $\delta$  у 10 разів або більше, відповідно до іншого варіанта здійснення - у 30 разів або більше, і відповідно до іншого варіанта здійснення - у 100 разів або більше перевищує інгібуючу активність відносно PI3K $\alpha$  в одиницях значень IC<sub>50</sub>.

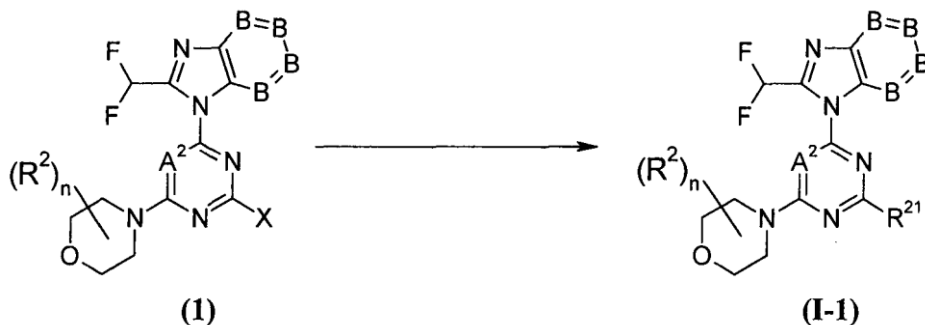
Способи одержання

Сполука формули (I) і її фармацевтично прийнятні солі можуть бути одержані з використанням різних відомих способів синтезу на основі характеристик, що виникають зі структури кістяка їх молекул або типу їх замісників. У деяких випадках, у процесі одержання, заміна релевантної функціональної групи придатною захисною групою (група, що може бути легко перетворена в релевантну функціональну групу) на стадії одержання проміжної речовини з вихідної речовини може бути ефективною, залежно від типу функціональної групи в технології виробництва. Приклади такої функціональної групи включають аміногрупу, гідроксильну групу і карбоксильну групу, і така захисна група для такої функціональної групи може включати, наприклад, захисні групи, описані в Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (3<sup>rd</sup> edition, 1999), які за необхідності можуть бути вибрані і використовуватися залежно від умов реакції. У такому способі, після введення захисної групи і наступної реакції, захисна група може бути видалена за необхідності одержання цільової сполуки.

Крім того, проліки сполуки формули (I) можуть бути одержані шляхом введення конкретної групи на стадії одержання проміжної речовини з вихідної речовини або шляхом проведення реакції з застосуванням одержаної сполуки формули (I), як у випадку вищезгаданої захисної групи. Реакцію можна проводити з застосуванням відомих фахівцям у даній галузі техніки способів, таких як звичайна етерифікація, амідування, дегідратація і т. п.

Нижче будуть описані типові способи одержання сполуки формули (I). Кожний зі способів одержання також може проводитися відповідно до посилань, прикладених до даного опису. Крім того, способи одержання згідно з даним винаходом не обмежені представленими нижче прикладами.

Спосіб одержання 1



де X являє собою відхідну групу, R<sup>21</sup> являє собою -NH-нижчий алкілен-C(O)-OH або -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-Y, і L<sup>1</sup> являє собою -NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>5</sup>-S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>5</sup>-C(O)-, -O-, -S- або -S(O)<sub>m</sub>-. Те ж варто застосовувати і далі в даному документі.

Сполука (I-1) згідно з даним винаходом може бути одержана за допомогою реакції ісо-заміщення сполуки (1), наприклад -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-Y.

Приклади відхідної групи X включають галоген, метилсульфінільні, метилсульфонільні групи і т. п.

Зазначену взаємодію проводять шляхом використання сполуки (1) і, наприклад, сполуки -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-Y в еквівалентних кількостях або кожної в надлишку, перемішування їх суміші в розчиннику, що є інертним відносно реакційної суміші, або за відсутності розчинника, у діапазоні температур від температури охолодження до нагрівання і перегонки зі зворотним холодильником, переважно при 0-100 °C, звичайно протягом 0,1 години - 5 діб. Приклади використовуваного в цій реакції розчинника конкретно не обмежені, але включають такі ароматичні вуглеводні, як бензол, толуол, ксилол і т. п., ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан,

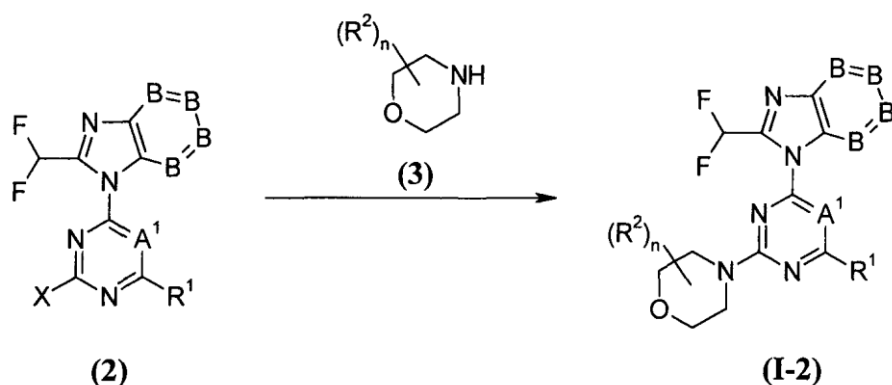
диметоксіетан і т. п., галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, 1,2-дихлоретан, хлороформ і т. п., N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, диметилсульфоксид, етилацетат, ацетонітрил і їх суміші. У деяких випадках для полегшення процесу протікання реакції є переважним використання органічних основ, таких як триетиламін, N,N-діізопропілетиламін, N-метилморфолін і т. п., або неорганічних основ, таких як карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію, гідроксид калію і т. п. У деяких випадках для полегшення процесу протікання реакції може бути корисним проведення реакції шляхом нагрівання реакційної суміші мікрохвильовим опроміненням.

Документи

Sandler S. R. and Karo W. "Organic Functional Group Preparations", 2<sup>nd</sup> edition, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991.

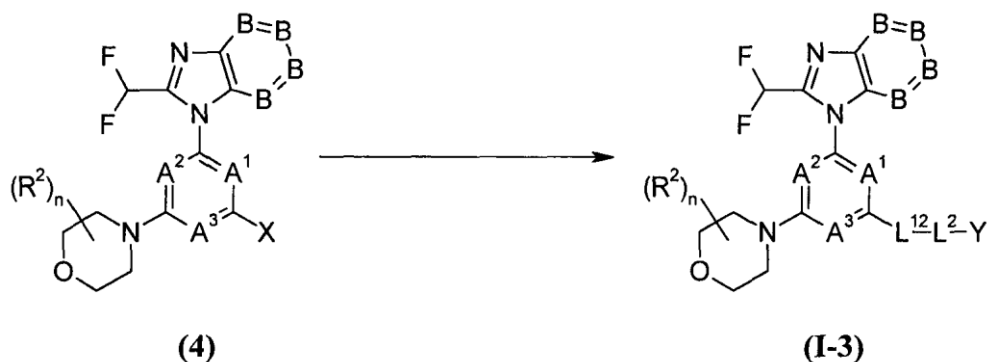
"Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (5<sup>th</sup> Edition) (Vol. 14)", edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen, 2005.

Спосіб одержання 2



Сполука формули (I-2) може бути одержана шляхом здійснення взаємодії сполуки (2) і сполуки (3). Умови реакції були тими ж, що й у способі одержання 1.

Спосіб одержання 3



де L<sup>12</sup> являє собою -нижчий алкінілен.

Сполука (I-3) згідно з даним винаходом може бути одержана в реакції сполучення по Соногашира сполуки (4) і похідного, що містить кінцевий алкін.

Приклади відхідної групи X включають галоген і т. п.

Зазначену взаємодію проводять шляхом використання сполуки (4) і похідного, що містить кінцевий алкін, в еквівалентних кількостях або кожного в надлишку, і перемішування їх суміші в розчиннику, що є інертним відносно реакційної суміші, у температурних умовах, що варіюють від кімнатної температури до температури нагрівання і перегонки зі зворотним холодильником, звичайно протягом 0,1 години - 5 діб, у присутності основи і паладієвого каталізатора. Зазначену взаємодію переважно проводять в атмосфері інертного газу. Приклади використовуваного в цій реакції розчинника конкретно не обмежені, але включають такі ароматичні вуглеводні, як бензол, толуол, ксилол і т. п., ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксіетан і т. п., галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, 1,2-дихлоретан, хлороформ і т. п., спирти, такі як метанол, етанол, 2-пропанол, бутанол і т. п.,

N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид і їх змішаний розчинник. Як основа переважними є неорганічні основи, такі як карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію, гідроксид калію і т. п. Як палладієвий каталізатор переважними є тетракіс(трифенілфосфін)палладій, дихлорбіс(трифенілфосфін)палладій, палладій-1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценхлорид і т. п.

Крім того, у деяких випадках для полегшення процесу протікання реакції може бути корисним проведення реакції шляхом нагрівання реакційної суміші мікрохвильовим опроміненням.

Документи

"Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", edited by A. d. Meijere and F. Diederich, Vol. 1, VCH Publishers Inc., 1997.

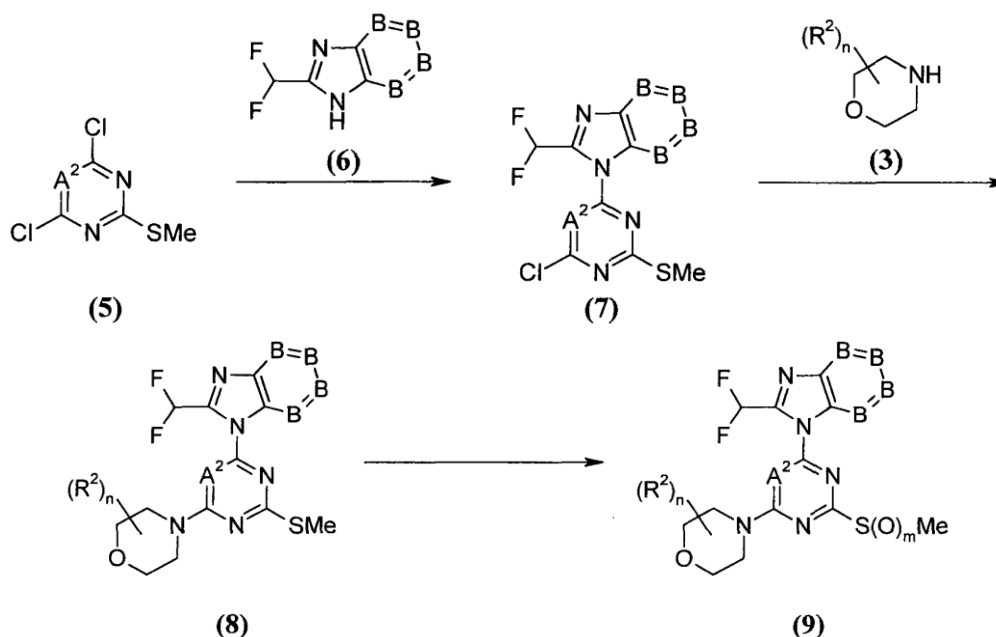
"Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (5<sup>th</sup> Edition)", edited by The Chemical Society of Japan, Vol. 13 (2005) (Maruzen).

Різні замісники на R<sup>1</sup> у сполуці формули (I) можуть бути легко перетворені в інші функціональні групи шляхом використання сполуки формули (I) як вихідної речовини і за допомогою взаємодій, описаних у представлених далі прикладах, причому взаємодії очевидні фахівцям у даній галузі техніки, або їх модифікованих способів. Наприклад, стадії, що можуть звичайно використовуватися фахівцями в даній галузі техніки, такі як O-алкілювання, N-алкілювання, окислювання, відновлення, відновне алкілювання, утворення кільця, гідроліз, амідування, ацилювання, зняття захисних груп, епоксидування і т. п., можуть бути довільно об'єднані і здійснені.

Одержання вихідної сполуки

Відповідно до вищевказаного способу одержання, вихідна сполука може бути одержана з використанням, наприклад, будь-якого їх зазначених нижче способів, способів, описаних у представлених далі прикладах одержання, відомих способів або їх модифікованих способів.

Синтез вихідних речовин 1



Цей спосіб одержання являє собою спосіб одержання сполуки (9), де X являє собою -S(O)<sub>m</sub>-метил у сполуці (1), що являє собою вихідну сполуку в способі одержання 1.

Сполука (7) може бути одержана шляхом здійснення взаємодії сполуки (5) зі сполукою (6).

Умови реакції є такими ж, як і в способі одержання 1.

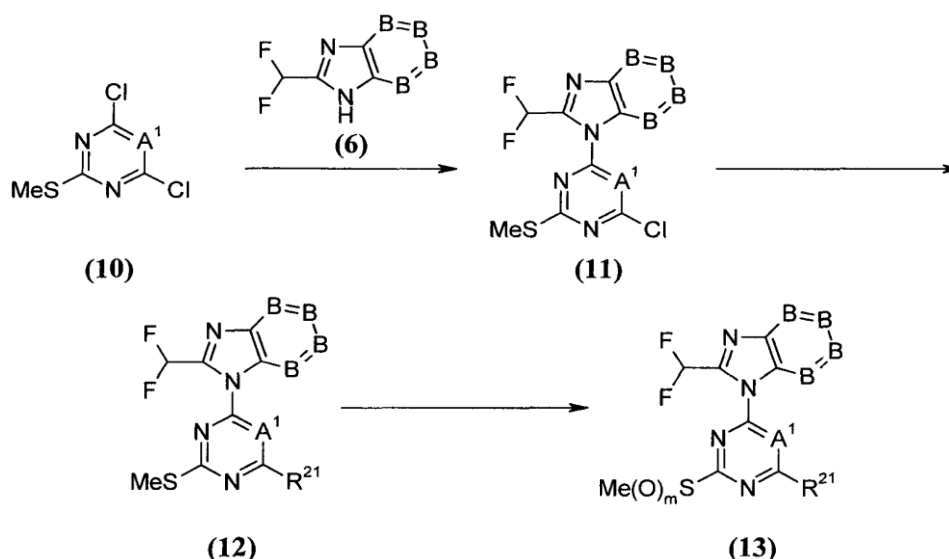
Сполука (8) може бути одержана шляхом здійснення взаємодії сполуки (7) зі сполукою (3).

Умови реакції є такими ж, як і в способі одержання 1.

Сполука (9) може бути одержана в реакції окислювання сполуки (8).

Зазначену взаємодію проводили з використанням сполуки (9) в еквівалентній кількості або в надлишку, у температурному діапазоні від охолодження до нагрівання. Як розчинник можуть бути використані такі розчинники, як ароматичні вуглеводні і галогеновані вуглеводні, окремо або у вигляді суміші двох або декількох видів розчинників. Приклади окислювача включають мета-хлорпероксибензойну кислоту, пероксіоцтову кислоту і розчин пероксиду водню.

## Синтез вихідних речовин 2



5

Цей спосіб одержання являє собою спосіб одержання сполуки (13), де X являє собою -S(O)<sub>m</sub>-метил, і R<sup>1</sup> являє собою R<sup>21</sup> у сполуці (2), що являє собою вихідну сполуку в способі одержання 2.

Сполука (11) може бути одержана шляхом здійснення взаємодії сполуки (10) зі сполукою (6).

10 Умови реакції є такими ж, як і в способі одержання 1.

Сполука (12) може бути одержана шляхом здійснення реакції іпсо-заміщення сполуки (11), наприклад -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-Y.

Умови реакції є такими ж, як і в способі одержання 1.

Сполука (13) може бути одержана в реакції окислювання сполуки (12).

15 Умови реакції є такими ж, як і в реакції окислювання, описаній в синтезі вихідної речовини 1.

Інші вихідні сполуки (1), (2) і (4) можуть бути одержані, наприклад, способами, описаними в наступних документах: WO 2002/088112, EP 1389617, WO 2008/032033, WO 2008/032036, WO 2008/032041 або WO 2008/032060.

20 Сполуки формули (I) можуть бути виділені й очищені у вигляді їх вільних сполук, фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів або їх поліморфних кристалічних речовин. Фармацевтично прийнятні солі сполуки формули (I) можуть бути одержані шляхом здійснення обробки в традиційній реакції утворення солі.

Виділення й очищення проводили шляхом використання звичайних хімічних операцій, таких як екстракція, фракційна кристалізація, різні типи фракційної хроматографії і т. п.

25 Різні ізомери можуть бути одержані шляхом вибору відповідної вихідної сполуки або розділені з використанням відмінності у фізико-хімічних властивостях між ізомерами. Наприклад, оптичні ізомери можуть бути одержані за допомогою загального способу проведення оптичного розщеплення рацематів (наприклад, фракційна кристалізація для індукції діастереоізомерних солей з оптично активними основами або кислотами, хроматографія з застосуванням хіральної колонки і т. п., і інші), і, крім того, ізомери також можуть бути одержані з

30 відповідної оптично активної вихідної сполуки.

Фармакологічна активність сполуки формули (I) була підтверджена в тестах, представлених

нижче.

1. Інгібуюча активність відносно ферменту PI3Kδ

35 У цьому експерименті використовували набір для аналізу PI3-кінази методом HTRF (Millipore Corporation, за каталогом № 33-016) і фермент PI3Kδ людини (Millipore Corporation, за каталогом № 14-604). Спосіб вимірювань відповідав прикладним інструкціям. Його короткий опис полягає в наступному.

40 У 384-ямковому планшеті змішували PI3Kδ (10 нг/ямку), фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат (10 мкМ), ATP (30 мкМ) і тестовану сполуку (всього 20 мкл), і інкубували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Для зупинення реакції в суміш додавали ЕДТО і біотинільований фосфатидилінозитол-3,4,5-трифосфат. Після цього в суміш додавали мічене європійське анти-GST антитіло, зв'язаний з GST домен GRP1 PH і стрептавідин-APC, а потім інкубували протягом ночі. Співвідношення HTRF вимірювали з використанням планшетного

HTRF-рідера. Значення  $IC_{50}$  сполуки обчислювали логістичним методом, приймаючи швидкість інгібування без додавання ферменту за 100 % і швидкість інгібування без додавання тестованої сполуки, але з додаванням ферменту, за 0 %.

## 2. Інгібуюча активність відносно ферменту PI3K $\alpha$

У 384-ямковому планшеті в реакційному буфері (50 mM Hepes, 10 mM NaCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM EGTA, 2 mM DTT, pH 7,3) змішували PI3K $\alpha$  людини (12 нг/ямку, Millipore Corporation, за каталогом № 14-602), фосфатидилінозитол (0,2 мкг/ямку) і тестовану сполуку (всього 10 мкл), і інкубували при температурі 37 °C протягом 3 годин. Після реакції в суміш додавали 10 мкл реагенту Kinase-Glo Plus (Promega, за каталогом № V3772), і вимірювали люмінесценцію на люмінометрі. Значення  $IC_{50}$  сполуки обчислювали логістичним методом, приймаючи швидкість інгібування без додавання ферменту за 100 % і швидкість інгібування без додавання тестованої сполуки за 0 %.

Значення  $IC_{50}$  (нМ) для деяких типових сполук представлені в таблиці 1. У цій таблиці "Приклад" являє собою № прикладу, описаного нижче для тестованих сполук.

Таблиця 1

Приклад	PI3K $\delta$	PI3K $\alpha$
1	29	2800
4	60	>3000
10	5,8	>3000
13	36	980
16	69	>10000
18	50	7700
20	19	1800
25	69	6200
28	35	>3000
29	45	>3000
30	12	>3000
33	11	>3000
34	14	>3000
35	18	4200
36	17	6700
37	20	1900
38	23	2200
39	27	3900
40	20	>10000
43-1	8	13000
43-2	8,6	8000
44	14	5000
45	56	6800
67	47	990
69	22	10000
75	25	5400
77	18	5400
78	8,5	2900
85	21	5500
87	4,9	>10000
99	16	>10000
100	5,7	>3000
120	27	6400
121	13	4900
123	4,5	>3000
132	12	>10000
133	5,2	5900

Приклад	PI3K $\delta$	PI3K $\alpha$
134	4,7	6600
135	3,0	8000
136	4,0	>10000
137	5,2	>10000
158	11	6700
193	4,9	8200
194	5,8	3300
195	4,1	>10000
196	4,8	>10000
215	13	>10000
216	13	>10000
224	3,3	7300
248	34	720
371	35	5000
389	11	>10000
423	24	>10000
441	48	1400
A4	31	730
A290	7,4	3800
A293	19	3200
A298	28	3500
A299	26	4900
A300	26	6500
A449	20	1400
A451	35	2200
A463	27	3100
A464	10	2200
A466	15	2000
A475	25	1400
A561	14	2900
A564	19	3000
A567	11	1600



3. Тест на інгібування продукції IL-2 у щурів *in vivo*

В експерименті використовували самців щурів LEW/CrIcrIj (Charles River Laboratories, Japan, Inc.) (у віці 6 тижнів, маса тіла від 130 до 180 г). Тестовану сполуку суспендували в 0,5 % розчині метилцелюлози і вводили перорально в кількості 5 мл/кг. Продукцію IL-2 індукували шляхом ін'єкції конканаваліну А (Funakoshi Corporation, за каталогом № L-1000) у хвостову вену в дозі 15 мг/кг.

Тест проводили відповідно до протоколу, представленого нижче. За 2 години або за 16 годин до введення конканаваліну А щурам перорально вводили тестовану сполуку. Через 3 години після введення конканаваліну А збирали кров. Концентрацію IL-2 у крові визначали кількісно з використанням набору ELISA (R&D Systems, Inc., за каталогом № DY502E). Ступінь інгібування обчислювали, як відношення кількості IL-2, продукovanого в групі, що одержувала тестовану сполуку, до кількості IL-2, продукovanого в контрольній групі з введенням розчинника.

У результаті було підтверджено, що при введенні тестованої сполуки (10 мг/кг), наприклад, за 2 години до введення конканаваліну А, деякі типові сполуки прикладів 10, 29, 33, 34, 37, 43-1 і А4 демонстрували значення інгібуючої активності, що дорівнюють 77, 51, 75, 72, 81, 73 і 58 %, відповідно, і мали чудову інгібуючу продукцію IL-2 активність.

## 4. Тест на інгібування проліферації В-клітин у щурів

У 96-ямковому планшеті в культуральному середовищі RPMI-1640 з додаванням 10 % FCS змішували клітини селезінки ( $1,0 \times 10^5$  клітин/ямку), одержані від самців щурів LEW/CrIcrIj (Charles River Laboratories, Japan, Inc.), мишачий F(ab')<sub>2</sub>-фрагмент антищурячого IgM (3 мкг/ямку, SouthernBiotech Associates, Inc., за каталогом № 3082-14) і розчинену в ДМСО тестовану сполуку (кінцева концентрація ДМСО 0,1 %) (всього 200 мкл). Клітини культивували в CO<sub>2</sub>-інкубаторі протягом 48 годин, і за 4 години до завершення культивування в суміш додавали [<sup>3</sup>H]тимідин (925 ГБк/ммоль, Moravek Biochemicals, Inc., за каталогом № MT6038) у кількості 0,037 МБк/ямку. Клітини збирали на GF/C скляний фільтр із використанням харвестера клітин, і вимірювали радіоактивність фільтра з використанням рідинного сцинтиляційного лічильника. Логістичним методом обчислювали значення IC<sub>50</sub> для сполуки, приймаючи dpm (число розпадів на хвилину) без додавання IgM за швидкість інгібування в 100 % і dpm без додавання тестованої сполуки за швидкість інгібування в 0 %.

Результати для деяких типових сполук представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Приклад	IC <sub>50</sub> (нМ)	Приклад	IC <sub>50</sub> (нМ)	Приклад	IC <sub>50</sub> (нМ)	Приклад	IC <sub>50</sub> (нМ)
10	2,9	121	2,0	215	6,7	A299	2,5
36	6,8	132	1,5	216	5,7	A300	2,6
37	1,52	134	3,4	224	1,5	A449	0,4
38	2,9	135	2,5	248	1,4	A451	1,2
40	9,0	136	1,7	389	4,4	A463	1,4
43-1	2,1	137	4,6	423	3,1	A466	1,8
43-2	3,1	158	10	441	1,8	A475	1,1
85	2,6	193	4,1	A290	2,2	A561	3,9
87	3,5	195	3,0	A293	2,6	A564	2,2
99	2,5	196	3,6	A298	1,2	A567	1,8

У представлених вище тестах було підтверджено, що деякі типові сполуки мають чудову селективну інгібуючу дію відносно P13Kδ і/або інгібуючу продукцію IL-2 дію, і/або інгібуючу проліферацію В-клітин дію (включаючи інгібуючу активацію дію). Відповідно, сполука формули (I) може бути використана як засіб для профілактики або лікування реакцій відторгнення при

трансплантації різних органів, алергічних захворювань, аутоімунних захворювань і/або гематологічних пухлин.

Крім того, оскільки сполука формули (I) являє собою інгібітор P13Kδ, що має суттєво більш потужну інгібуючу дію відносно P13Kδ, ніж інгібуюча дія відносно P13Kα, вона може бути чудовим імуносупресуючим засобом, що не викликає резистентності до інсуліну, основаної на інгібуючій дії відносно P13Kα.

Різні типи органів включають нирки, печінку і серце. Реакція відторгнення при трансплантації органів включає хронічне відторгнення і гостре відторгнення, і її механізм в основному класифікують на відторгнення, пов'язане з антитілами, і відторгнення, пов'язане з Т-клітинами. Сполука формули (I) або її сіль застосовні, зокрема, як засіб для профілактики і/або лікування відторгнення, пов'язаного з антитілами.

Фармацевтична композиція, що містить як активний інгредієнт один або два, або декілька видів сполуки формули (I) або її сіль, може бути приготовлена з використанням наповнювачів, які звичайно використовують у даній галузі техніки, тобто наповнювачів для фармацевтичних препаратів, носіїв для фармацевтичних препаратів і т. п., відповідно до звичайно застосовуваних способів.

Введення може виконуватися або шляхом перорального введення за допомогою таблеток, пігулок, капсул, гранул, порошків, розчинів і т. п., або шляхом парентерального введення, такого як застосування ін'єкцій, таких як внутрішньосуглобова, внутрішньовенна і внутрішньом'язова ін'єкції, супозиторіїв, очних крапель, очних мазей, черезшкірних рідких препаратів, мазей, черезшкірних пластирів, черезслизових рідких препаратів, черезслизових пластирів, засобів для інгаляцій і т. п.

Тверду композицію для застосування при пероральному введенні використовують у формі таблеток, порошків, гранул і т. п. У такій твердій композиції один або декілька активних інгредієнтів змішують щонайменше з одним неактивним наповнювачем, таким як лактоза, маніт, глюкоза, гідроксипропілцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль, полівінілпіролідон і/або алюмометасилікат магнію. У стандартному способі, композиція може містити неактивні добавки, такі як мастило, таке як стеарат магнію, розпушувач, такий як карбоксиметилкрохмаль натрію, стабілізатор або засіб, що сприяє розчинності. За необхідності, таблетки або пігулки можуть бути покриті цукром або плівкою зі шлунковорозчинної або кишковорозчинної речовини.

Рідка композиція для перорального введення включає фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи, еліксири і т. п. і також містить звичайно використовувані інертні розріджувачі, наприклад очищену воду і етанол. На доповнення до інертного розріджувача рідка композиція також може містити допоміжні засоби, такі як засіб, що сприяє розчинності, зволожувач і засіб, що сприяє суспендуванню, підсолоджувачі, смакоароматизатори, віддушки або антисептики.

Ін'єкції для парентерального введення включають стерильні водні або неводні розчини, суспензії й емульсії. Водний розчинник включає, наприклад, дистильовану воду для ін'єкцій і фізіологічний сольовий розчин. Приклади неводного розчинника включають пропіленгліколь, поліетиленгліколь, рослинні олії, такі як маслинова олія, спирти, такі як етанол, полісорбат 80 (Японська Фармакопея), і т. п. Така композиція може додатково містити засіб, що регулює тонічність, антисептик, зволожувач, емульгатор, засіб, що сприяє диспергуванню, стабілізатор або засіб, що сприяє розчинності. Композиції стерилізують, наприклад, шляхом фільтрування через затримуючий бактерії фільтр, змішування з бактерицидом або опромінення. Крім того, композиції також можуть бути використані шляхом приготування стерильної твердої композиції і її розчинення або суспендування в стерильній воді або стерильному розчиннику для ін'єкцій перед її застосуванням.

Засіб для зовнішнього застосування включає мазі, пластири, креми, желе, припарки, спреї, лосьйони, очні краплі й очні мазі. Засоби містять звичайно використовувані основи для мазей, основи для лосьйонів, водні і неводні рідкі препарати, суспензії й емульсії. Приклади основ для мазей або основ для лосьйонів включають поліетиленгліколь, пропіленгліколь, білий вазелін, знебарвлений бджолиний віск, поліоксіетиленгідрогенізовану касторову олію, гліцерилмоностеарат, стеариловий спирт, цетиловий спирт, лауромакрогол і сорбітансесквіолеат.

Як черезслизові засоби, такі як засіб для інгаляцій і трансназальний засіб, використовують засоби у твердому, рідкому або напівтвердому стани, що можуть бути приготовлені відповідно до загальноприйнятого відомого способу. Наприклад, відповідним чином може бути доданий відомий наповнювач, а також засіб для регулювання рівня pH, антисептик, поверхнево-активна речовина, мастило, стабілізатор, загусник і т. п. Для введення може бути використаний придатний пристрій для інгаляції або нагнітання повітря. Наприклад, сполука може бути

введена окремо або в порошковій складеній суміші, або у вигляді розчину або суспензії в сполученні з фармацевтично прийнятним носієм, з використанням відомого пристрою або розпилювача, такого як пристрій для інгаляції з дозованим введенням. Для одноразового або багаторазового введення може застосовуватися порошковий інгалятор і т. п., і може бути використаний сухий порошок або капсула, що містить порошок. Як альтернатива, засіб може бути у формі, такій як аерозольний спрей під тиском, у якому використовують придатний пропелент, наприклад придатний газ, такий як хлорфторалкан, гідрофторалкан і вуглекислий газ.

Як правило, при пероральному введенні добова доза складає відповідно приблизно від 0,001 до 100 мг/кг, переважно від 0,1 до 30 мг/кг і більш переважно від 0,1 до 10 мг/кг маси тіла, введених однією порцією або 2-4 окремими порціями. У випадку внутрішньовенного введення, відповідним чином вводять добову дозу приблизно від 0,0001 до 10 мг/кг маси тіла, один раз на добу або двічі або декілька разів на добу. Крім того, черезслизовий засіб вводять у дозі приблизно від 0,001 до 100 мг/кг маси тіла, один раз на добу або двічі або декілька разів на добу. Доза відповідним чином визначається на основі конкретного випадку, беручи до уваги симптоми, вік і стать, і т. п.

Незважаючи на варіації, що залежать від шляхів введення, лікарських форм, ділянок введення або типів наповнювачів і добавок, фармацевтична композиція згідно з даним винаходом містить від 0,01 до 100 % по вазі, а в деяких варіантах здійснення від 0,01 до 50 % по вазі, одного або декількох видів сполуки формули (I) або її солі, що являє собою активний інгредієнт.

Сполука формули (I) може бути використана в сполученні з різними засобами для лікування або профілактики захворювань, при яких сполука формули (I) вважається ефективною. При такому сумісному застосуванні, ліки можуть бути введені одночасно або окремо, послідовно або через бажані часові інтервали. Сполуки для одночасного введення можуть бути або змішаними, або мати роздільні форми.

#### Приклади

Тут і далі в тексті способи одержання сполуки формули (I) і її вихідних сполук будуть описані більш детально з посиланням на приклади, але даний винахід не обмежується сполуками, описаними нижче в прикладах. Крім того, у прикладах одержання будуть описані способи одержання кожної з вихідних сполук. Крім того, способи одержання сполуки формули (I) не обмежуються способами одержання в представлених нижче конкретних прикладах, але сполука формули (I) може бути одержана шляхом сполучення способів одержання або шляхом застосування деякого способу, що очевидний фахівцю в даній галузі техніки.

Крім того, у деяких випадках у представлених нижче прикладах одержання, прикладах і таблицях можуть використовуватися наступні скорочення.

PEX: № прикладу одержання; Ex: № прикладу; Syn: № прикладу, одержаного тим же способом; PSyn: № прикладу одержання, одержаного тим же способом; Str: структурна формула; DAT: фізико-хімічні дані; ESI+: значення m/z при мас-спектрометрії (іонізація ESI, дані представлені у вигляді  $(M+H)^+$ , якщо не зазначене інше); ESI-: значення m/z (іонізація ESI, дані представлені у вигляді  $(M+H)^-$ , якщо не зазначене інше); ЯМР1:  $\delta$  (м.ч.) при  $^1\text{H}$ -ЯМР у  $\text{DMCO-d}_6$ ; ЯМР2:  $\delta$  (м.ч.) при  $^1\text{H}$ -ЯМР у  $\text{CDCl}_3$ ; c: синглет (спектр); d: дублет (спектр); t: триплет (спектр); кв.: кватет (спектр); ушир.: уширений (спектр) (наприклад: ушир.с); RT: час утримування (хв.) при ВЕРХ; [M] у прикладах одержання і прикладах: [моль/л]; препаративна SFC: препаративна надкритична рідинна хроматографія, DEA: діетиламін.

Крім того, наприклад, опис "26+44" у колонці Syn таблиць із прикладами вказує на те, що дане одержання проводять тим же способом, що й описаний у прикладі 26, а потім одержують продукт тим же способом, що й описаний у прикладі 44, як вихідну речовину. Крім того, у таблицях прикладів одержання, наприклад, у колонці PSyn прикладу одержання 148 присутнє позначення Syn. 87, що означає, що сполуку прикладу одержання 148 одержують тим же способом, що й описаний у прикладі 87. У таблицях прикладів, наприклад, у колонці Syn прикладу 295 присутнє позначення PSyn. 8, що означає, що сполуку прикладу 295 одержують тим же способом, що й описаний у прикладі одержання 8. У структурній формулі HCl означає гідрохлорид, і цифра перед HCl означає молярне відношення. Наприклад,  $2\text{HCl}$  означає дигідрохлорид. Крім того, у структурній формулі Me означає метильну групу, Et означає етильну групу, Ph означає фенільну групу, iBu означає ізобутильну групу, tBu означає трет-бутильну групу, і Boc означає трет-бутоксикарбонільну групу. Позначення "\*" у структурі сполуки вказує на те, що сполука є оптично активною речовиною.

## Приклад одержання 1

До розчину 4,6-дихлор-2-(метилсульфаніл)піримідину (5 г) у N,N-диметилформаміді (50 мл) додавали карбонат калію (5,3 г) і 2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол (3,9 г), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 5 годин. До реакційної суміші додавали воду, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску, а потім очищали залишок методом колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням 1-[6-хлор-2-(метилсульфаніл)піримідин-4-іл]-2-(дифторметил)-1Н-бензімідазолу (5,49 г) у вигляді білого порошку.

## Приклад одержання 2

До розчину 1-[6-хлор-2-(метилсульфаніл)піримідин-4-іл]-2-(дифторметил)-1Н-бензімідазолу (2,2 г) у N,N-диметилформаміді (11 мл) додавали карбонат калію (1,4 г) і морфолін (0,88 мл), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційного розчину додавали воду, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску, а потім очищали залишок методом колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням 2-(дифторметил)-1-[2-(метилсульфаніл)-6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл]-1Н-бензімідазолу (2,1 г) у вигляді білого порошку.

## Приклад одержання 3

До розчину 2-(дифторметил)-1-[2-(метилсульфаніл)-6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл]-1Н-бензімідазолу (3 г) у дихлорметані (60 мл) при охолодженні на льоду додавали метаклорпероксибензойну кислоту (75 % вологість, 1,9 г), і перемішували суміш при 0 °С протягом 15 хвилин. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, а потім екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску, а потім очищали залишок методом колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол) з одержанням 2-(дифторметил)-1-[2-(метилсульфаніл)-6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл]-1Н-бензімідазолу (2,8 г) у вигляді блідо-жовтої аморфної речовини.

## Приклад одержання 4

До розчину 2-(дифторметил)-1-[2-(метилсульфаніл)-6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл]-1Н-бензімідазолу (2,1 г) у дихлорметані (21 мл) при охолодженні на льоду додавали метаклорпероксибензойну кислоту (75 % вологість, 2,7 г), і перемішували суміш при 0 °С протягом 15 хвилин. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, а потім екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску, а потім очищали залишок методом колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол) з одержанням 2-(дифторметил)-1-[2-(метилсульфаніл)-6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл]-1Н-бензімідазолу (2,27 г) у вигляді блідо-жовтої аморфної речовини.

## Приклад одержання 5

До суміші 1-[6-хлор-2-(метилсульфаніл)піримідин-4-іл]-2-(дифторметил)-1Н-бензімідазолу (1 г) і N,N-диметилацетаміду (10 мл) додавали трет-бутил-4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбамат (1 г) і карбонат цезію (3 г), і перемішували суміш при 120 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш вливали у воду, а потім екстрагували гексаном/етилацетатом (1/1). Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску, а потім очищали залишок методом колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням трет-бутил-4-[[6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(метилсульфаніл)піримідин-4-іл]окси]метилпіперидин-1-карбамату (680 мг) у вигляді білої аморфної речовини.

## Приклад одержання 6

N-(2-[[6-хлор-2-(метилсульфаніл)піримідин-4-іл]аміно]-5-метилфеніл)ацетамід (270 мг) розчиняли в суміші етанолу (2,8 мл) і 1,4-діоксану (2,8 мл), додавали 6М соляну кислоту (9,6 мл), а потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження на повітрі до кімнатної температури, значення рН коректували до 6-7 з використанням насиченого водного бікарбонату натрію, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску з одержанням N<sup>1</sup>-[6-хлор-2-(метилсульфаніл)піримідин-4-іл]-4-метилбензол-1,2-діаміну (230 мг).

## Приклад одержання 7

Суміш 2-(метилсульфаніл)-6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-аміну (500 мг), 2-бром-1-метил-3-нітробензолу (1 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (202 мг), (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (192 мг) і карбонату цезію (1,0 г) у толуолі перемішували в

мікрохвильовому реакторі при 140 °C протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували через целіт і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням N-(2-метил-6-нітрофеніл)-2-(метилсульфаніл)-6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-аміну (756 мг) у вигляді жовтого порошку.

5      Приклад одержання 8

N-(2-метил-6-нітрофеніл)-2-(метилсульфаніл)-6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-амін (750 мг) розчиняли в етанолі (22,5 мл), додавали гексагідрат хлориду заліза(III) (56 мг) і активоване вугілля (75 мг), а потім перемішували при 80 °C. По краплях додавали моногідрат гідазину, а потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через целіт. Маточний розчин концентрували, і очищали залишок методом колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням 3-метил-N<sup>2</sup>-[2-(метилсульфаніл)-6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]бензол-1,2-діаміну (544 мг) у вигляді блідо-жовтого порошку.

15      Приклад одержання 9

До трет-бутил-[(2S)-1-{{[транс-4-{{6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл}окси}циклогексил]аміно}-4-(метилсульфаніл)-1-оксобутан-2-іл]карбамату (760 мг) додавали метилйодид (3,5 мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Метилйодид випарювали в умовах зниженого тиску з одержанням цільової сполуки, йодиду [(3S)-3-{{[трет-бутоксикарбоніл]аміно}-4-{{[транс-4-{{6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл}окси}циклогексил]аміно}-4-оксобутил]}(диметил)сульфонію (919 мг).

20      Приклад одержання 10

4,6-Дихлор-2-(метилсульфаніл)піримідин (50 мг) і трет-бутил-(2-аміно-4-метилфеніл)карбамат (57 мг) розчиняли в диметилацетаміді (250 мкл), додавали N,N-діізопропілетиламін (69 мкл), а потім перемішували при 100 °C протягом 7 годин. Після завершення реакції суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали воду, а потім екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали насиченим сольовим розчином, органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан) з одержанням цільової сполуки, трет-бутил-(2-{{[6-хлор-2-(метилсульфаніл)-піримідин-4-іл]аміно}-4-метилфеніл}карбамату (50 мг), у вигляді білого порошку.

30      Приклад одержання 11

Трет-бутил-(2-{{[6-хлор-2-(метилсульфаніл)піримідин-4-іл]аміно}-4-метилфеніл}карбамат (8,5 г) розчиняли в 1,4-діоксані (85 мл), додавали 4М розчин (56 мл) хлороводню в 1,4-діоксані, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Після завершення реакції додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію і 4М водний розчин гідроксиду натрію. Суміш гасили, витримували й екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску з одержанням N<sup>2</sup>-[6-хлор-2-(метилсульфаніл)піримідин-4-іл]-4-метилбензол-1,2-діаміну (6 г) у вигляді жовтого порошку.

40      Приклад одержання 12

N<sup>2</sup>-[6-хлор-2-(метилсульфаніл)піримідин-4-іл]-4-метилбензол-1,2-діамін (6 г) і дифтороцтовий ангідрид (7,4 г) розчиняли в ацетонітрилі (60 мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після підтвердження зникнення вихідної речовини, додавали 4М розчин (53 мл) хлороводню в 1,4-діоксані, а потім перемішували при 100 °C протягом 10 годин. Після завершення реакції суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали воду, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином. Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан) з одержанням 1-[6-хлор-2-(метилсульфаніл)піримідин-4-іл]-2-(дифторметил)-6-метил-1H-бензімідазолу (2,9 г) у вигляді білого порошку.

50      Приклад одержання 13

(3a'R,5's,6a'S)-5,5-диметилгексагідро-1'H-спіро[1,3-діоксан-2,2'-пентален]-5'-ол (1,0 г), 1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон (780 мг) і трифенілфосфін (1,39 г) розчиняли в тетрагідрофурані (17 мл), при 0 °C по краплях додавали 2,2М розчин (2,41 мл) етилазодикарбонату в тетрагідрофурані, а потім перемішували при 0 °C протягом 1 години і при кімнатній температурі протягом 4 годин. До реакційного розчину додавали силікагель, а потім концентрували й очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням 2-[(3a'R,5'r,6a'S)-5,5-

диметилгексагідро-1'H-спіро[1,3-діоксан-2,2'-пентален]-5'-іл]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон (1,1 г) у вигляді білого порошку.

#### Приклад одержання 14

До суміші етил-4-(4-ціанфеніл)-1-піперазинкарбоксилату (10 г), боргідриду натрію (3,4 г) і тетрагідрофурану (50 мл) при охолодженні на льоду під потоком азоту додавали суміш йоду (9,8 г) і тетрагідрофурану (50 мл), а потім перемішували при тій же температурі протягом 1 години, а потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційний розчин охолоджували на льоду, і додавали 6М розчин соляної кислоти для коректування значення рН до 1. Реакційний розчин перемішували при 70 °С протягом 30 хвилин. Залишали охолоджуватися, додавали гідроксид натрію для коректування значення рН до 10, а потім екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали насиченим сольовим розчином, органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок подрібнювали в порошок з використанням тетрагідрофурану, етилацетату і діізопропілового ефіру з одержанням етил-4-[4-(амінометил)феніл]-1-піперазинкарбоксилату (5,2 г).

#### Приклад одержання 15

2-(Диформетил)-1-[2-(метилсульфаніл)-6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл]-1H-бензімідазол (2,1 г) розчиняли в хлористому метилені (21 мл), при охолодженні на льоду додавали мета-хлорпероксибензойну кислоту (75 % вологість, 2,7 г), а потім перемішували при 0 °С протягом 15 хвилин. Додавали насичений водний бікарбонат натрію, а потім екстрагували хлористим метилом. Екстракти промивали водою і насиченим сольовим розчином, органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол) з одержанням 2-(диформетил)-1-[2-(метилсульфоніл)-6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл]-1H-бензімідазолу (2,27 г) у вигляді блідо-жовтої аморфної речовини.

#### Приклад одержання 16

До суміші 2-[(3a'R,5'r,6a'S)-5,5-диметилгексагідро-1'H-спіро[1,3-діоксан-2,2'-пентален]-5'-іл]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діону (1,1 г), тетрагідрофурану (22 мл) і етанолу (22 мл) додавали моногідрат гідазину (0,75 мл), а потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Нерозчинні речовини видаляли шляхом фільтрування через целіт, і концентрували в умовах зниженого тиску. До залишку додавали хлороформ, потім сушили над сульфатом натрію, а потім випарювали розчинник в умовах зниженого тиску з одержанням (3a'R,5's,6a'S)-5,5-диметилгексагідро-1'H-спіро[1,3-діоксан-2,2'-пентален]-5'-аміну (0,74 г) у вигляді білого порошку.

#### Приклад одержання 17

Бензил-9-оксо-3-азаспіро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (230 мг) розчиняли в метанолі (4,5 мл), і додавали хлористий метилен (1,5 мл) і ацетат амонію (1,47 г), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (323 мг), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційного розчину додавали насичений водний бікарбонат натрію, а потім екстрагували хлороформом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску з одержанням бензил-9-аміно-3-азаспіро[5.5]ундекан-3-карбоксилату (255 мг).

#### Приклад одержання 80

Транс-4-(дибензиламіно)циклогексанол (200 мг), 2-(3-бромпропокси)тетрагідро-2H-піран (604 мг), подрібнений гідроксид калію (179 мг) і бромід тетрабутиламонію (44 мг) суспендували в ксилолі (2 мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали етилацетат і воду, органічний шар екстрагували і промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на аміносилікагелі (гексан/етилацетат=100/0-80/20) з одержанням транс-N,N-дибензил-4-[3-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)пропокси]-циклогексанаміну (174 мг).

#### Приклад одержання 81

Транс-N,N-дибензил-4-[3-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)пропокси]-циклогексанамін (170 мл) розчиняли в метанолі (1 мл), додавали 4М розчин (972 мкл) хлороводню в 1,4-діоксані, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційний розчин нейтралізували додаванням насиченого водного розчину бікарбонату натрію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, а потім сушили над безводним сульфатом магнію, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску з одержанням 3-[[транс-4-(дибензиламіно)циклогексил]окси]пропан-1-олу (110 мг).

## Приклад одержання 82

До 3-[(транс-4-(добензиламіно)циклогексил)окси]пропан-1-олу (110 мг) при охолодженні на льоду додавали тозилхлорид (60 мг) і піридин (51 мкл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційної суміші додавали N,N-диметилформамід (1,1 мл), карбонат калію (43 мг) і піролідін (26 мкл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали етилацетат і воду, органічний шар екстрагували, промивали насиченим сольовим розчином, а потім сушили над безводним сульфатом магнію. Потім розчинник випарювали в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на аміносилікагелі (гексан/етилацетат=90/10-70/30) з одержанням транс-N,N-добензил-4-[3-(піролідін-1-іл)пропокси]циклогексанаміну (70 мг).

## Приклад одержання 83

Транс-N,N-добензил-4-[3-(піролідін-1-іл)пропокси]циклогексанамін (115 мг) розчиняли в етанолі (2,3 мл), додавали 20 % гідроксид паладію на вугіллі (50 % вологість), а потім проводили каталітичне відновлення при кімнатній температурі протягом 4 годин в атмосфері азоту при тиску 3 атм. Після заміщення азоту, каталізатор видаляли шляхом фільтрування, а потім концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням транс-4-[3-(піролідін-1-іл)пропокси]-циклогексанаміну (48 мг).

## Приклад одержання 84

Триетилфосфоноацетат (107 мг) розчиняли в тетрагідрофурані (1 мл), додавали 60 % гідрид натрію (19 мг), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. По краплях додавали розчин трет-бутил-(транс-4-формілциклогексил)карбамату (90 мг) у тетрагідрофурані (1 мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали етилацетат і воду, а потім екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали насиченим сольовим розчином, а потім сушили над безводним сульфатом магнію, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат=95/5-50/50) з одержанням етил-(2E)-3-{транс-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклогексил}-акрилату (100 мг).

## Приклад одержання 85

Гідрид натрію (60 %, 394 мг) суспендували в 1,2-диметоксіетані (20 мл), додавали трет-бутил-4-гідроксибензилкарбамат (1 г) і 15-краун-5-ефір (1,09 г), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали 4,6-дихлор-2-(метилсульфоніл)піримідин, а потім перемішували при 80 °C протягом ночі. Реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, потім додавали водний розчин хлориду амонію (50 мл), а потім екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою і насиченим сольовим розчином, і сушили органічний шар над безводним сульфатом магнію. Осушник видаляли шляхом фільтрування, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат=95/5-85/15) з одержанням трет-бутил-{4-[(4,6-дихлорпіримідин-2-іл)окси]бензил}карбамату (762 мг).

## Приклад одержання 86

Суміш 4,6-дихлор-2-(метилсульфаніл)піримідину (700 мг), 2-(дифторметил)-4-етокси-1H-бензімідазолу (761 мг), карбонату калію (744 мг) і N,N-диметилформаміду (7 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали воду, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію. Осушник видаляли шляхом фільтрування, а потім випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол=100/0-80/20) з одержанням 1-[6-хлор-2-(метилсульфаніл)піримідин-4-іл]-2-(дифторметил)-4-етокси-1H-бензімідазолу (464 мг) (приклад одержання 86-1) і 1,1'-[2-(метилсульфаніл)піримідин-4,6-дііл]біс[2-(дифторметил)-4-етокси-1H-бензімідазолу]. 1,1'-[2-(Метилсульфаніл)піримідин-4,6-дііл]біс[2-(дифторметил)-4-етокси-1H-бензімідазол] суспендували в етилацетаті і нагрівали. Залишали охолоджуватися, нерозчинні речовини збирали шляхом фільтрування з одержанням 1,1'-[2-(метилсульфаніл)піримідин-4,6-дііл]біс[2-(дифторметил)-4-етокси-1H-бензімідазолу] (275 мг) (приклад одержання 86-2).

## Приклад одержання 87

До суміші транс-4-[(6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)окси]циклогексанаміну (700 мг) і N,N-диметилформаміду (7,0 мл) додавали N-(трет-бутоксикарбоніл)-N-метил-L-метіонін (622 мг), 1H-бензотриазол-1-ол (319 мг) і N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (452 мг), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції додавали воду, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, а потім сушили над безводним сульфатом магнію. Осушник видаляли шляхом фільтрування, а потім

випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат=90/10-40/60) з одержанням трет-бутил-[(2S)-1-[(транс-4-[(6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]окси)циклогексил]аміно]-4-(метилсульфаніл)-1-оксобутан-2-іл]метилкарбамату (859 мг).

5 Приклад одержання 88

До суміші метил-[(2S)-1-[(транс-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-циклогексил]аміно]-4-(метилсульфаніл)-1-оксобутан-2-іл]карбамату (1,5 г), хлористого метилену (15 мл) і метанолу (15 мл) додавали метилйодид (11,6 мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску, і до суміші залишку і  
10 диметилформаміду (7,5 мл) додавали карбонат цезію (3,6 г), а потім перемішували протягом ночі. До реакційного розчину додавали воду, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, осушник видаляли шляхом фільтрування, а потім випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. До залишку додавали етанол, одержану тверду речовину збирали  
15 шляхом фільтрування і сушили в умовах зниженого тиску з одержанням метил-[(3S)-1-[(транс-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклогексил]-2-оксопіролідін-3-іл]карбамату (0,88 г).

Приклад одержання 89

До розчину 1,1'-[2-(метилсульфаніл)піримідин-4,6-дііл]біс[2-(дифторметил)-1H-бензімідазолу] (2 г) у N,N-диметилацетаміді (10 мл) додавали трет-бутил-(3S)-3-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилат (965 мг) і карбонат цезію (2,1 г), а потім перемішували при 60 °C протягом 5 годин. Після завершення реакції до реакційної суміші додавали воду з льодом, і збирали одержану тверду речовину шляхом фільтрування. Після сушіння одержану речовину розчиняли в дихлорметані й очищали методом колонкової хроматографії (гексан/етилацетат=90/10-65/35) з одержанням трет-бутил-(3S)-3-[(6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(метилсульфаніл)піримідин-4-іл]окси)метилпіролідін-1-карбоксилату (2,01 г).

Приклад одержання 90

Суміш 1-[6-хлор-2-(метилсульфаніл)піримідин-4-іл]-2-(дифторметил)-1H-бензімідазолу (350 мг), метил-[(3R)-1-(транс-4-аміноциклогексил)-2-оксопіролідін-3-іл]карбамату гідрохлориду (344 мг), карбонату калію (178 мг), N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміну (1,1 мл) і N,N-диметилацетаміду (1,75 мл) перемішували при 60 °C протягом ночі. До реакційного розчину додавали воду і етилацетат. Нерозчинну речовину збирали шляхом фільтрування, а потім екстрагували етилацетатом. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску, а потім об'єднували залишок і нерозчинні речовини. Додавали етилацетат, суміш суспендували,  
35 перемішували, а потім збирали шляхом фільтрування. Одержану речовину промивали водою і сушили з одержанням метил-[(3R)-1-[(транс-4-[(6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(метилсульфаніл)піримідин-4-іл]аміно)циклогексил]-2-оксопіролідін-3-іл]карбамату (446 мг).

Приклад 1

Суміш 2-дифторметил-1-[2-(метилсульфоніл)-6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл]-1H-бензімідазолу (770 мг), трет-бутил-(3S)-3-амінопіролідін-1-карбоксилату (525 мг), карбонату калію (390 мг) і N,N-диметилацетаміду (19 мл) перемішували в мікрохвильовому реакторі при 100 °C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім вливали у воду, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарювали в  
45 умовах зниженого тиску, а потім очищали залишок методом колонкової хроматографії на аміносиликагелі (гексан/етилацетат=80/20-50/50) з одержанням трет-бутил-(3S)-3-[(4-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-6-морфолін-4-ілпіримідин-2-іл]аміно)піролідін-1-карбоксилату (310 мг) у вигляді біло-жовтої аморфної речовини.

Приклад 22

Суміш 2-(дифторметил)-1-[2-(метилсульфоніл)-6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл]-1H-бензімідазолу (100 мг), 1-бензил-3-(метиламіно)піролідину (93 мг), карбонату калію (50 мг) і N,N-диметилацетаміду (2,5 мл) перемішували в мікрохвильовому реакторі при 100 °C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім вливали воду, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і  
55 сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску, а потім очищали залишок методом колонкової хроматографії на аміносиликагелі (гексан/етилацетат=80/20-50/50). Цільові фракції об'єднували і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок розчиняли в 1,4-діоксані, і додавали 4M розчин (61 мкл) хлороводню в 1,4-діоксані. Потім, додавали діізопропіловий ефір (10 мл). Одержаний порошок збирали  
60 шляхом фільтрування, промивали діізопропіловим ефіром, і сушили в умовах зниженого тиску з



одержанням гідрохлориду N-(1-бензилпіролідін-3-іл)-4-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-N-метил-6-морфолін-4-ілпіримідин-2-аміну (28 мг) у вигляді біло-жовтого порошку.

#### Приклад 26

До суміші дигідрохлориду 4-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-6-морфолін-4-іл-N-[(3S)-піролідін-3-іл]піримідин-2-аміну (58 мг) і N,N-диметилформаміду (1,2 мл) додавали фенолацетальдегід (21 мг), триацетоксиборгідрид натрію (75 мг) і оцтову кислоту (0,29 мл), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску, а потім очищали залишок методом колонкової хроматографії на аміносиликагелі (гексан/етилацетат=80/20-50/50, а потім хлороформ/метанол=100/0-80/20) з одержанням 4-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-6-морфолін-4-іл-N-[(3S)-1-(2-фенілетил)піролідін-3-іл]піримідин-2-аміну (30 мг) у вигляді білого порошку.

#### Приклад 43

До розчину 4-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-6-морфолін-4-іл-N-(піперидин-4-ілметил)піримідин-2-аміну (400 мг) у 1,2-дихлоретані (8 мл) додавали 4-фторциклогексанон (210 мг), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (382 мг), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, а потім екстрагували хлороформом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску, а потім очищали залишок методом колонкової хроматографії на аміносиликагелі (гексан/етилацетат=70/30-40/60) з одержанням двох типів представлених нижче сполук, кожної у вигляді білого порошку.

4-[2-(Дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-N-[[1-(транс-4-фторциклогексил)піперидин-4-іл]метил]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-амін (109 мг).

Значення R<sub>f</sub> при проведенні ТШХ на аміносиликагелі (гексан/етилацетат=50/50) для цієї сполуки складало 0,35.

4-[2-(Дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-N-[[1-(цис-4-фторциклогексил)піперидин-4-іл]метил]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-амін (87 мг).

Значення R<sub>f</sub> при проведенні ТШХ на аміносиликагелі (гексан/етилацетат=50/50) для цієї сполуки складало 0,28.

Одержаний вище 4-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-N-[[1-(транс-4-фторциклогексил)піперидин-4-іл]метил]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-амін (80 мг) розчиняли в суміші хлороформу (1,5 мл) і метанолу (0,3 мл), і додавали 4М розчин (0,37 мл) хлороводню в 1,4-діоксані. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш концентрували з одержанням дигідрохлориду 4-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-N-[[1-(транс-4-фторциклогексил)піперидин-4-іл]метил]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-аміну (сполука прикладу 43-1, 87 мг) у вигляді білого порошку.

Аналогічним чином, з одержаного вище 4-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-N-[[1-(цис-4-фторциклогексил)піперидин-4-іл]метил]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-аміну (62 мг) одержували дигідрохлорид 4-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-N-[[1-(цис-4-фторциклогексил)піперидин-4-іл]метил]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-аміну (сполука прикладу 43-2, 70 мг) у вигляді білого порошку.

#### Приклад 44

До суміші 4-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)-N-[(1-фенілпіперидин-4-іл)метил]піримідин-2-аміну (38 мг), хлороформу (0,75 мл) і метанолу (0,35 мл) додавали 4М розчин (0,2 мл) хлороводню в 1,4-діоксані, і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням дигідрохлориду 4-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)-N-[(1-фенілпіперидин-4-іл)метил]піримідин-2-аміну (43 мг) у вигляді білого порошку.

#### Приклад 45

До суміші дигідрохлориду 4-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-6-морфолін-4-іл-N-[(3S)-піролідін-3-іл]піримідин-2-аміну (75 мг) і N,N-диметилформаміду (1,5 мл) додавали 2-(диметиламіно)етилбромід (26 мг) і карбонат калію (85 мг), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску, а потім очищали залишок методом колонкової хроматографії на аміносиликагелі

(гексан/етилацетат=50/50-0/100, а потім хлороформ/метанол=100/0-80/20). Цільові фракції об'єднували і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок розчиняли в 1,4-діоксані (0,5 мл), і додавали 4М розчин (80 мкл) хлороводню в 1,4-діоксані. Потім додавали діізопропіловий ефір (10 мл). Одержаний порошок збирали шляхом фільтрування, промивали діізопропіловим ефіром, і сушили в умовах зниженого тиску з одержанням дигідрохлориду 4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-N-[(3S)-1-[2-(диметиламіно)етил]піролідін-3-іл]-6-морфолін-4-ілпіримідин-2-аміну (10 мг) у вигляді білого порошку.

#### Приклад 52

До суміші 4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-морфолін-4-іл-N-(піперидин-4-ілметил)піримідин-2-аміну (100 мг) і етанолу (2 мл) додавали 2-(фторметил)оксиран (19 мкл) і N,N-діізопропілетиламін (79 мкл), і перемішували суміш у мікрохвильовому реакторі при 120 °С протягом 1 години. До реакційної суміші додавали воду, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску, а потім очищали залишок методом колонкової хроматографії на аміносилікагелі (етилацетат/гексан) з одержанням 1-{4-[(4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл]аміно)метил]піперидин-1-іл}-3-фторпропан-2-олу (81 мг) у вигляді білого порошку.

#### Приклад 53

До суміші трет-бутил-(3S)-3-[(4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-морфолін-4-ілпіримідин-2-іл]аміно)піролідін-1-карбоксилату (300 мг) і 1,4-діоксану (3 мл) додавали 4М розчин (1,5 мл) хлороводню в 1,4-діоксані, і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали діізопропіловий ефір (10 мл). Одержаний порошок збирали шляхом фільтрування, промивали діізопропіловим ефіром, і сушили в умовах зниженого тиску з одержанням дигідрохлориду 4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-морфолін-4-іл-N-[(3S)-піролідін-3-іл]піримідин-2-аміну (354 мг) у вигляді блідо-жовтого порошку.

#### Приклад 54

До суміші трет-бутил-4-[(4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-морфолін-4-ілпіримідин-2-іл]аміно)піперидин-1-карбоксилату (42 мг) і метанолу (0,84 мл) додавали 4М розчин хлороводню в 1,4-діоксані, і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш нейтралізували додаванням насиченого водного розчину бікарбонату натрію, і екстрагували хлороформом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на аміносилікагелі (гексан/етилацетат=50/50) з одержанням 4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-морфолін-4-іл-N-піперидин-4-ілпіримідин-2-аміну (27 мг) у вигляді блідо-жовтого порошку.

#### Приклад 66

До суміші 4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-морфолін-4-іл-N-піперидин-4-ілпіримідин-2-аміну (18 мг) і N,N-диметилформаміду (0,36 мл) додавали N,N-диметилгліцин (4,8 мг), 1-гідроксибензотриазол (6,2 мг) і N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (8,8 мг), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 6 годин. До реакційної суміші додавали воду, а потім екстрагували хлороформом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску, а потім очищали залишок методом колонкової хроматографії на аміносилікагелі (етилацетат, а потім хлороформ/метанол=96/4). Цільові фракції об'єднували і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок отверджували шляхом додавання невеликої кількості діізопропілового ефіру з одержанням 4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-N-{1-[(диметиламіно)ацетил]піперидин-4-іл}-6-морфолін-4-ілпіримідин-2-аміну (9 мг) у вигляді білого порошку.

#### Приклад 71

До суміші 4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-морфолін-4-іл-N-(піперидин-4-ілметил)-1,3,5-триазин-2-аміну (50 мг) і піридину (2 мл) додавали оцтовий ангідрид (14 мкл), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали толуол, а потім концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок розчиняли в дихлорметані, додавали силікагель, а потім концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат, а потім хлороформ/метанол) з одержанням N-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)метил]-4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-морфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-аміну (44 мг) у вигляді білого порошку.

#### Приклад 74

До суміші 4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-морфолін-4-іл-N-(піперидин-4-ілметил)піримідин-2-аміну (50 мг) і 1,2-диметоксіетану (1 мл) додавали бромбензол (24 мкл), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (6,5 мг), дициклогексил(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-

іл)фосфін (11 мг) і фосфат калію (96 мг), і перемішували суміш у мікрохвильовому реакторі при 130 °C протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували через целіт, додавали до фільтрату силікагель, а потім концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням 4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)-N-[(1-фенілпіперидин-4-іл)метил]піримідин-2-аміну (39 мг) у вигляді білого порошку.

#### Приклад 80

Суміш трет-бутил-4-[(6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(метилсульфініл)піримідин-4-іл)окси]метил]піперидин-1-карбамату (240 мг), морфоліну (0,3 мл) і N,N-диметилацетаміду (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційної суміші додавали воду, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином, а потім сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску, а потім очищали залишок методом колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат=70/30-50/50) з одержанням трет-бутил-4-[(6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)окси]метил]піперидин-1-карбамату (246 мг) у вигляді білого порошку.

#### Приклад 82

1-[4-Хлор-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл]-2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол (100 мг) розчиняли в диметилформаміді (1 мл), додавали 3-метоксипроп-1-ін (45 мкл), тетракис(фенілфосфін)паладій(0) (16 мг), йодид міді(І) (1,3 мг) і карбонат калію (227 мг), а потім перемішували в мікрохвильовому реакторі при 80 °C протягом 1 години. Додавали водний розчин хлориду амонію і хлороформ, органічний шар екстрагували, промивали насиченим сольовим розчином, а потім сушили над безводним сульфатом магнію. Потім випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат=60/40). Додавали суміш діізопропілового ефіру і гексану, одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрування, а потім промивали гексаном з одержанням 2-(дифторметил)-1-[4-(3-метоксипроп-1-ін-1-іл)-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл]-1Н-бензімідазолу (10 мг) у вигляді жовтого порошку.

#### Приклад 83

Метил-транс-4-[(4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл)аміно]метил]циклогексанкарбоксилат (150 мг) розчиняли в суміші метанолу (750 мкл) і тетрагідрофурану (750 мкл), додавали 1М водний розчин гідроксиду натрію (899 мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після завершення реакції при охолодженні на льоду додавали 1М соляну кислоту доти, поки реакційний розчин не ставав злегка кислим, а потім перемішували при 0 °C протягом 1 години. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрування і промивали гексаном з одержанням транс-4-[(4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл)аміно]метил]циклогексанкарбонової кислоти (74 мг) у вигляді білого порошку.

#### Приклад 84

[(3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-{транс-4-[(6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)окси]циклогексил}аміно]-4-оксобутил](диметил)сульфонію йодид (919 мг) розчиняли в тетрагідрофурані (1,4 мл), охолоджували до 0 °C під потоком азоту, по краплях додавали 1,6М розчин (0,7 мл) гексаметилдисилазану літію в тетрагідрофурані, а потім перемішували при 0 °C протягом 2 годин. Потім по краплях додавали 1,6М розчин (0,7 мл) гексаметилдисилазану літію в тетрагідрофурані, а потім перемішували при 0 °C протягом 1 години. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску, і очищали залишок методом колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат=70/30-0/100) з одержанням трет-бутил[(3S)-1-[транс-4-[(6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)окси]циклогексил]-2-оксопіролідин-3-іл]карбамату (154 мг).

#### Приклад 85

N-[(4-амінобіцикло[2,2,2]окт-1-ил)метил]-4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-амін (150 мг) розчиняли в етанолі (3 мл), додавали N,N-діізопропілетиламін (81 мкл) і 2,2-диметилоксиран (36 мкл), а потім перемішували при 120 °C протягом 1 години і при 140 °C протягом 1 години з використанням мікрохвильового реактора. Реакційний розчин концентрували, і очищали залишок методом колонкової хроматографії на аміносилікагелі (гексан/етилацетат=20/80, а потім хлороформ/метанол=98/2) з одержанням 1-[(4-[(4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-

іл)аміно)метил]біцикло[2,2,2]окт-1-іл)аміно)-2-метилпропан-2-олу (148 мг) у вигляді білої аморфної речовини.

#### Приклад 86

1-({Транс-4-((4-[2-(дифторметил)-6-метил-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-[(3S)-3-метилморфолін-4-іл]піримідин-2-іл)аміно)метил]циклогексил)аміно)-2-метилпропан-2-ол (100 мг) розчиняли в тетрагідрофурані (2 мл), додавали ди-1Н-імідазол-1-ілметанон (131 мг) і триетиламін (50 мкл), а потім перемішували протягом 3 годин при нагріванні зі зворотним холодильником. Після завершення реакції додавали воду, а потім екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом магнію, а потім випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на аміносілікагелі (гексан/етилацетат=60/40) з одержанням 3-{транс-4-((4-[2-(дифторметил)-6-метил-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-[(3S)-3-метилморфолін-4-іл]піримідин-2-іл)аміно)метил]циклогексил}-5,5-диметил-1,3-оксазолідин-2-ону (100 мг) у вигляді білого порошку.

#### Приклад 87

До (3S)-3-аміно-1-[транс-4-((6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)окси)циклогексил]піролідин-2-ону (75 мг), триетиламіну (22 мкл) і дихлорметану (750 мкл) додавали метилхлоркарбонат (12 мкл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після завершення реакції додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, а потім екстрагували хлороформом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, а потім сушили над безводним сульфатом магнію, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол) з одержанням метил{(3S)-1-[транс-4-((6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)окси)циклогексил]-2-оксопіролідин-3-іл}карбамату (55 мг) у вигляді білого порошку.

#### Приклад 88

До (3S)-3-аміно-1-[транс-4-((6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)окси)циклогексил]піролідин-2-ону (75 мг), N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміну (73 мкл) і 1,2-дихлоретану (750 мкл) додавали метансульфонілхлорид (17 мкл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після завершення реакції додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, а потім екстрагували хлороформом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, а потім сушили над безводним сульфатом магнію, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол) з одержанням N-((3S)-1-[транс-4-((6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)окси)циклогексил]-2-оксопіролідин-3-іл)метансульфонаміду (82 мг) у вигляді блідо-жовтого порошку.

#### Приклад 89

2-Бром-N-[транс-4-((6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)окси)циклогексил]ацетамід (100 мг) суспендували в диметилформаміді (2 мл), додавали карбонат калію (30 мг) і циклобутиламін (60 мкл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційного розчину додавали воду, а потім екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою і насиченим сольовим розчином, органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом хроматографії на аміносілікагелі (гексан/етилацетат=40/60-10/90) з одержанням N<sup>2</sup>-циклобутил-N-[транс-4-((6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)окси)циклогексил]гліцинаміду (79 мг).

#### Приклад 90

Транс-4-((6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)окси)циклогексанамін (200 мг) розчиняли в етанолі (4 мл), додавали ацетальдегід (28 мкл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Додавали боргідрид натрію (34 мг), а потім додатково перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали воду і етилацетат, органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, а потім сушили над безводним сульфатом магнію, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на аміносілікагелі (гексан/етилацетат=50/50-0/100, а потім хлороформ/метанол=100/0-98/2) з одержанням транс-4-((6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)окси)-N-етилциклогексанаміну (84 мг).

#### Приклад 91

N-[2-(циклопентилсульфаніл)етил]-4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)-1,3,5-триазин-2-амін (60 мг) розчиняли в хлористому метилені (1,2 мл), при 0 °C додавали мета-хлорпероксибензойну кислоту (75 % вологість, 32 мг), а потім перемішували протягом 10

хвилин. Додавали воду, а потім екстрагували хлороформом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат=20/80, а потім метанол/хлороформ=98/2-90/10) з одержанням N-[2-(циклопентилсульфоніл)етил]-4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)-1,3,5-триазин-2-аміну (53 мг) у вигляді білого порошку.

#### Приклад 92

2-(Дифторметил)-1-[6-(1,4-діоксаспіро[4.5]дека-8-їлметокси)-2-(метилсульфаніл)піримідин-4-іл]-1Н-бензімідазол (1,3 г) розчиняли в дихлорметані (20 мл), при 0 °С додавали мета-пероксибензойну кислоту (75 % вологість, 712 мг), а потім перемішували протягом 30 хвилин. До реакційного розчину додавали насичений водний бікарбонат натрію, а потім екстрагували хлороформом. Екстракти промивали водою і насиченим сольовим розчином, органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок розчиняли в диметилформаміді (10 мл), додавали морфолін (1,22 мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційний розчин вливали у воду, а потім екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою і насиченим сольовим розчином, органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат=95/5-80/20) з одержанням 2-(дифторметил)-1-[6-(1,4-діоксаспіро[4.5]дека-8-їлметокси)-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-1Н-бензімідазолу (1,21 г) у вигляді білого порошку.

#### Приклад 93

2-(Дифторметил)-1-[6-(1,4-діоксаспіро[4.5]дека-8-їлметокси)-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-1Н-бензімідазол (1,2 г) розчиняли в суміші тетрагідрофурану (12 мл) і води (12 мл), додавали моногідрат 4-метилбензолсульфонової кислоти (2,27 г), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. До реакційного розчину додавали насичений водний бікарбонат натрію, а потім екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою і насиченим сольовим розчином, органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат=80/20-40/60) з одержанням 4-[[6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]окси]метил]циклогексанону (941 мг) у вигляді білого порошку.

#### Приклад 94

N-[2-(циклопентилсульфаніл)етил]-4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)-1,3,5-триазин-2-амін (60 мг) розчиняли в хлористому метилені (1,2 мл), при 0 °С додавали мета-пероксибензойну кислоту (75 % вологість, 73 мг), а потім перемішували протягом 10 хвилин. Додавали воду, а потім екстрагували хлороформом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на аміносилікагелі (гексан/етилацетат=50/50-0/100) з одержанням N-[2-(циклопентилсульфоніл)етил]-4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)-1,3,5-триазин-2-аміну (58 мг) у вигляді білого порошку.

#### Приклад 237

До розчину [3-((6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]оксі)азетидин-1-іл](цис-4-гідроксициклогексил)метанону (60 мг) у хлористому метилені (1,2 мл) при охолодженні на льоду додавали реагент Десса-Мартіна (53 мг), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали етилацетат і насичений водний розчин бікарбонату натрію, органічний шар екстрагували, промивали насиченим сольовим розчином, а потім сушили над безводним сульфатом магнію, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол=100/0-90/10) з одержанням 4-[[3-((6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]оксі)азетидин-1-іл]карбоніл]циклогексанону (20 мг).

#### Приклад 238

4-(Морфолін-4-їлметил)бензолсульфонамід (35 мг) розчиняли в N,N-диметилацетаміді (1,25 мл), додавали 60 % гідрид натрію (24 мг), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали 1-[6-хлор-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол (50 мг), а потім перемішували при 120 °С протягом 1 години. Суміш охолоджували до кімнатної температури, потім додавали насичений водний розчин хлориду натрію, етилацетат і тетрагідрофуран, потім нейтралізували додаванням 10 % водного розчину гідросульфату калію, а потім екстрагували органічний шар. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, і сушили над безводним сульфатом магнію. Осушник видаляли шляхом фільтрування, а потім випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі

(гексан/етилацетат=20/80-0/100, а потім хлороформ/метанол=100/0-80/20) з одержанням N-{6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл}-4-(морфолін-4-ілметил)бензолсульфонаміду (13 мг).

#### Приклад 239

5 Транс-4-{6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл}аміноциклогексанкарбонову кислоту (232 мг) розчиняли в тетрагідрофурані (2,3 мл), при 0 °С додавали ізобутилхлороформіат (70 мкл) і 4-метилморфолін (60 мкл), а потім перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин і при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім, при 0 °С додавали 28 % водний аміак (300 мкл), а потім перемішували протягом 2 годин. Розчинник випарювали в умовах зниженого тиску й очищали методом хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат=40/60-0/100 і хлороформ/метанол=100/0-95/5) з одержанням транс-4-{6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл}аміноциклогексанкарбоксаміду (230 мг).

#### Приклад 240

15 До розчину N-{4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл}циклогексан-1,3-діаміну (70 мг) у диметилацетаміді (1,4 мл) додавали триетиламін (56 мкл) і біс(2-бромметил)ефір (31 мкл), а потім перемішували при 120 °С протягом 2 годин з використанням мікрохвильового реактора. До реакційного розчину додавали воду, а потім екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, видаляли осушник шляхом фільтрування, а потім випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на аміносилікагелі (гексан/етилацетат=60/40-20/80) з одержанням 4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)-N-[3-(морфолін-4-іл)циклогексил]піримідин-2-аміну (42 мг).

#### Приклад 241

25 До суміші дигідрохлориду 4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)-N-[(3S)-піролідин-3-іл]піримідин-2-аміну (100 мг) і хлористого метилену (1 мл) під потоком азоту і при охолодженні на льоду додавали триетиламін (0,1 мл) і бензоїлхлорид (28,5 мкл), а потім перемішували при тій же температурі протягом 4 годин. До реакційної суміші додавали воду (30 мл), а потім екстрагували етилацетатом (100 мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (50 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Осушник видаляли шляхом фільтрування, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол=100/0-90/10). Залишок отверджували етилацетатом і діізопропіловим ефіром, а потім збирали шляхом фільтрування і сушили з одержанням [(3S)-3-{4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл}аміно)піролідин-1-іл](феніл)метанону (66 мг) у вигляді білого порошку.

#### Приклад 242

40 До розчину транс-N-{4-[2-(дифторметил)-6-метил-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл}циклогексан-1,4-діаміну (150 мг) у етанолі (3 мл) додавали 1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ілметанол (59 мг), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. До цієї суміші додавали боргідрид натрію (25 мг), а потім додатково перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційної суміші додавали воду, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом магнію. Осушник видаляли шляхом фільтрування, а потім випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок розділяли й очищали методом колонкової хроматографії на аміносилікагелі (гексан/етилацетат=50/50-0/100 і хлороформ/метанол=100/0-98/2) з одержанням транс-N'-{4-[2-(дифторметил)-6-метил-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл]-N,N-диметилциклогексан-1,4-діаміну (50 мг) (сполука прикладу 242-1) і транс-N-{4-[2-(дифторметил)-6-метил-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл}-N'-метилциклогексан-1,4-діаміну (100 мг) (сполука прикладу 242-2).

#### Приклад 243

55 До розчину транс-N-{4-[2-(дифторметил)-6-метил-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл}циклогексан-1,4-діаміну (50 мг) у хлористому метилені (1 мл) додавали триетиламін (46 мкл) і 4-хлорбутирилхлорид (16 мкл), а потім перемішували протягом 1 години на водяній бані. Реакційний розчин концентрували в умовах зниженого тиску, додавали до залишку тетрагідрофуран (5 мл) і 60 % гідрід натрію (13 мг), а потім перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин і при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційного розчину додавали воду, а потім екстрагували етилацетатом, екстракти промивали водою і насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом магнію. Осушник видаляли шляхом

фільтрування, а потім випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на аміносилікагелі (гексан/етилацетат=50/50-0/100 і хлороформ/метанол=100/0-90/10) з одержанням 1-[транс-4-({4-[2-(дифторметил)-6-метил-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл}аміно)циклогексил]піролідин-2-ону (40 мг).

#### 5 Приклад 244

До суміші трет-бутил-N-{4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазо-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл}-L-аланінату (80 мг) і хлористого метилену (3 мл) додавали 4М розчин хлороводню в 1,4-діоксані (0,84 мл), а потім перемішували протягом 4 годин. Після завершення реакції розчинник випарювали в умовах зниженого тиску, а потім сушили з одержанням гідрохлориду N-{4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазо-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл}-L-аланіну (83 мг).

#### 10 Приклад 245

До розчину 2-(бензилоксі)етил{(3S)-1-[транс-4-({6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл}окси)циклогексил]-2-оксопіролідин-3-іл}карбамату (84 мг) у метанолі (1 мл) додавали 10 % паладійоване вугілля (50 % вологість, 84 мг), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері водню при тиску 3 атм. Каталізатор видаляли, і концентрували фільтрат в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол=100/0-92/8) з одержанням 2-гідроксіетил{(3S)-1-[транс-4-({6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл}окси)циклогексил]-2-оксопіролідин-3-іл}карбамату (30 мг).

#### 20 Приклад 246

До суміші метил-2-{4-[(4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл]аміно)метил]піперидин-1-іл}циклопентанкарбоксилату (50 мг) і тетрагідрофурану (1 мл) при 0 °C додавали 1,06М розчин метиллітію в діетиловому ефірі, а потім перемішували при тій же температурі протягом 4 годин. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, а потім концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на аміносилікагелі (гексан/етилацетат=1/2-0/100) з одержанням 2-(2-{4-[(4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл]аміно)метил]піперидин-1-іл}циклопентил)пропан-2-олу (11,1 мг).

#### 30 Приклад 247

Транс-4-({6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл}окси)циклогексанол (100 мг) суспендували в N,N-диметилформаміді (4 мл), додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (73 мг), а потім перемішували при 60 °C протягом 2 годин. Потім додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (182 мг), а потім перемішували при 60 °C протягом 2 годин. До цієї суміші при кімнатній температурі додавали карбонат гуанідину (405 мг), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду, потім екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію, а потім випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (10 % MeOH у хлороформі/хлороформ=10/90-90/10) з одержанням транс-4-({6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл}окси)циклогексилкарбамімідилкарбамату (103 мг).

#### 40 Приклад 248

Суміш 2-(дифторметил)-1-[2-(метилсульфоніл)-6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-1Н-бензімідазолу (200 мг), гідрохлориду метил-[(3S)-1-(транс-4-аміноциклогексил)-2-оксопіролідин-3-іл]карбамату (214 мг), карбонату калію (135 мг), N-етил-N-діізопропілпропан-2-аміну (0,38 мл) і N,N-диметилацетаміду (3 мл) перемішували при 100 °C протягом 6 годин. Після охолодження, до реакційного розчину додавали воду, а потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію. Осушник видаляли шляхом фільтрування, і випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (хлороформ/метанол=100/0-80/20) з одержанням метил-[(3S)-1-[транс-4-({4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл}аміно)циклогексил]-2-оксопіролідин-3-іл]карбамату (102 мг) у вигляді білого порошку.

#### 50 Приклад 249

N-(азетидин-3-іл)-6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-амін (100 мг) розчиняли в N,N-диметилформаміді (1 мл), додавали 4-метоксициклогексанкарбонову кислоту (43 мг), гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (HATU) (142 мг) і N,N-діізопропілетиламін (213 мкл), а потім

перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. До реакційної суміші додавали воду (100 мл), а потім екстрагували етилацетатом (100 мл). Екстракти промивали водою і насиченим сольовим розчином, а потім сушили над безводним сульфатом магнію. Осушник видаляли шляхом фільтрування, а потім випарювали розчинник в умовах зниженого тиску. Залишок

розділяли й очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат=50/50-0/100→хлороформ/метанол=100/0-80/20) з одержанням [3-({6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл}аміно)азетидин-1-іл](цис-4-метоксициклогексил)метанону (26 мг) (сполука прикладу 249-1) і [3-({6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл}аміно)азетидин-1-іл](транс-4-метоксициклогексил)метанону (7,1 мг) (сполука прикладу 249-2).

#### Приклад 422

До суміші метил-2-{4-[{4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл}аміно)метил]піперидин-1-іл}циклопентанкарбоксилату (50 мг) і тетрагідрофурану (1 мл) при 0 °С додавали 1,01М розчин діізобутилалюмінію в толуолі (240 мкл), а потім перемішували при тій же температурі протягом 6 годин. До реакційної суміші додавали метанол і декагідрат сульфату натрію, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Нерозчинні речовини видаляли шляхом фільтрування, потім концентрували в умовах зниженого тиску, і очищали залишок методом колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат=50/50-0/100) з одержанням цільового (2-{4-[{4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл}аміно)метил]піперидин-1-іл}циклопентил)метанолу (33 мг).

#### Приклад 432

Рацемат N-{6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)азепан-4-аміну (300 мг) оптично розщеплювали з використанням суперкритичної рідинної хроматографії з одержанням оптично активних речовин, N-{6-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)азепан-4-амінів (135 мг, час утримання 6,76 хв.; і 137 мг, час утримання 8,03 хв.) у вигляді аморфних білих речовин, відповідно.

SFC фракціонування: AD-H/4,6×250 мм/CO<sub>2</sub> 75 %, MeOH (0,1 % DEA) 25 %/потік 3 мл/хв./конц. 2 мг/мл/час утримування 6,76 хв., 8,03 хв.

#### Приклад А1

До розчину 1-метилпіперидин-4-аміну (4,6 мг) у N,N-диметилформаміді (200 мкл) додавали розчин N,N-діізопропілетиламіну (8,7 мкл) у N,N-диметилформаміді (50 мкл) і розчин 1-[4-хлор-6-(морфолін-4-іл)-1,3,5-триазин-2-іл]-2-(дифторметил)-1Н-бензімідазолу (9,2 мг) у N,N-диметилформаміді (300 мкл), а потім перемішували при 80 °С протягом ночі. До реакційної суміші при кімнатній температурі додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію і хлороформ, потім проводили розділення рідких фаз, і концентрували органічний шар в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням 4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазоліл]-N-(1-метилпіперидин-4-іл)-6-(морфолін-4-іл)-1,3,5-триазин-2-аміну (11,1 мг).

#### Приклад В1

До розчину 1-(4-гідроксифеніл)етанону (5,4 мг) у N,N-диметилформаміді (200 мкл) додавали карбонат калію (6,9 мг) і розчин 1-[4-хлор-6-(морфолін-4-іл)-1,3,5-триазин-2-іл]-2-(дифторметил)-1Н-бензімідазолу (9,2 мг) у N,N-диметилформаміді (300 мкл), а потім перемішували при 80 °С протягом ночі. До реакційного розчину при кімнатній температурі додавали воду і хлороформ, потім проводили розділення рідких фаз, і упарювали органічний шар в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням 1-[4-({4-[2-(дифторметил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)-1,3,5-триазин-2-іл}окси)феніл]етанону (1,4 мг).

Умови проведення ВЕРХ для визначення часу утримування в прикладах А1 і В1 представлені нижче.

Колонки: Wakosil-II 5 C18AR (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) (діаметр частинок: 5 мкм, внутрішній діаметр: 2,0 мм, довжина: 30 мм).

Рухома фаза: розчин А - 5 мМ водний розчин трифтороцтової кислоти, розчин В - метанол.

Швидкість потоку: 1,2 мл/хв.; довжина хвилі виявлення: 254 нм; температура колонки: 35,0 °С; ін'єктована кількість: 5 мкл.



Таблиця 3


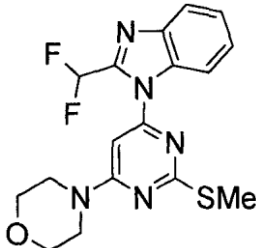
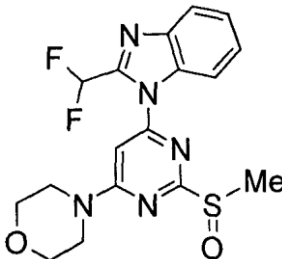

Час (хв.)	Розчин А ( % )	Розчин В ( % )	Елюювання
0-4	95→0	5→100	Градiєнтне
4-4,5	0	100	Ізократичне

Сполуки прикладів одержання і прикладів, представлені нижче в таблицях, одержували способом, аналогічним описаним вище для прикладів одержання і прикладів.

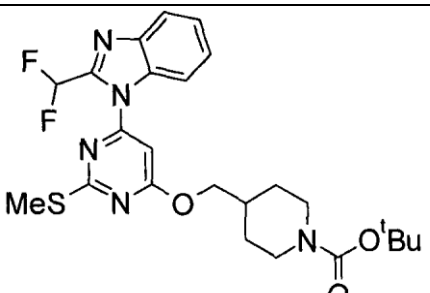
5 Хімічні структурні формули, способи одержання і фізико-хімічні дані сполук прикладів одержання представлені в таблицях 4-34. Крім того, хімічні структурні формули сполук прикладів представлені в таблицях 35-139, і способи одержання і фізико-хімічні дані сполук прикладів представлені в таблицях 140-161.

10 Більше того, структури і фізико-хімічні дані сполук прикладів, одержаних способом, аналогічним представлено в прикладі А1, представлені в таблицях 162-306, і структури і фізико-хімічні дані сполук прикладів, одержаних способом, аналогічним представлено в прикладі В1, представлені в таблицях 307-337.

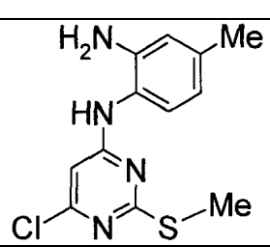
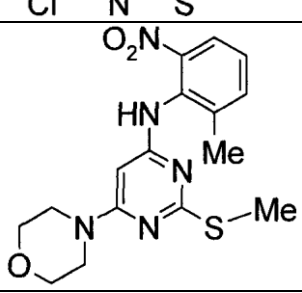
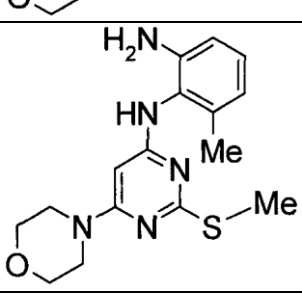
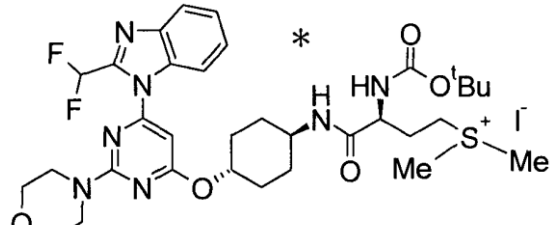
Таблиця 4

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
1	1		ESI+: 327
2	2		ESI+: 378
3	3		ESI+: 394
4	4		ESI+: 410

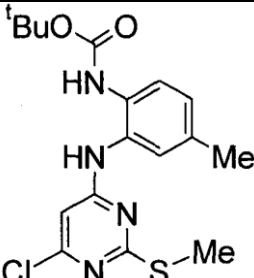
Таблиця 4

5	5		ESI+: 506
---	---	--	-----------

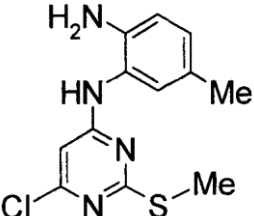
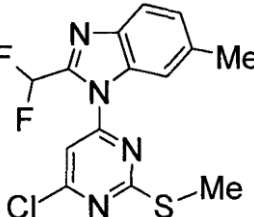
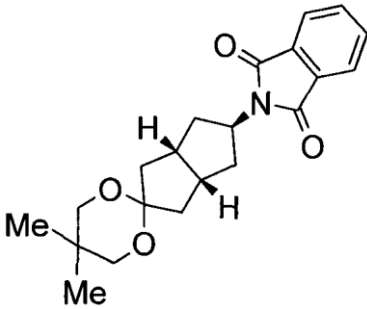
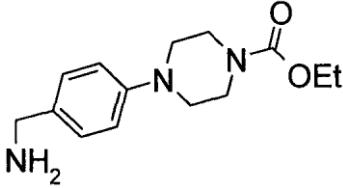
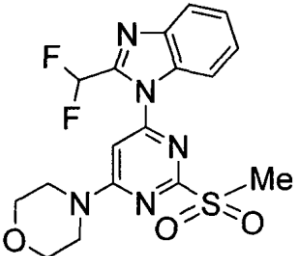
Таблиця 5

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
6	6		ESI+: 281
7	7		ESI+: 362
8	8		ESI+: 332
9	9		ESI+: 690 (M+)

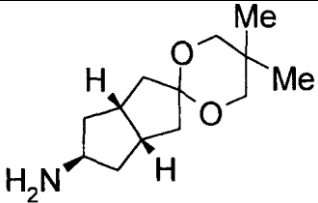
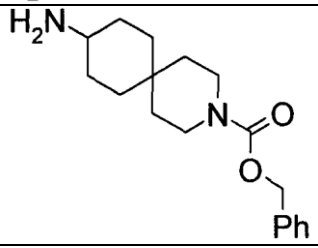
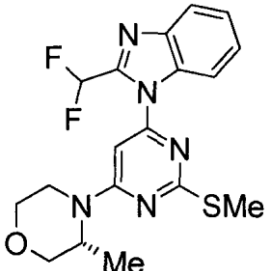
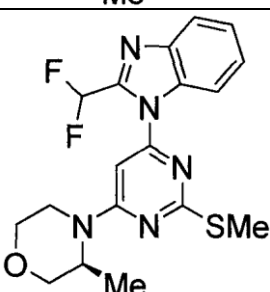
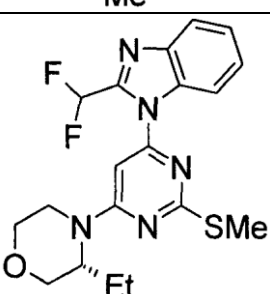
Таблиця 5

10	10		ESI+: 381
----	----	--	-----------

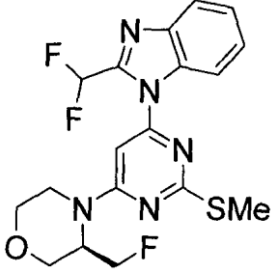
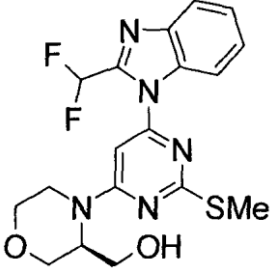
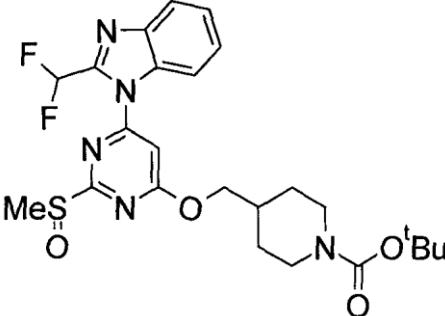
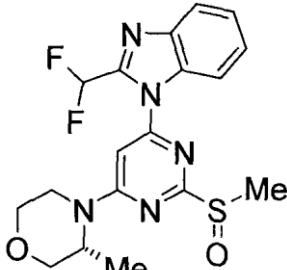
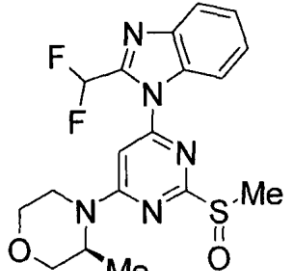
Таблиця 6

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
11	11		ESI+: 281
12	12		ESI+: 341
13	13		ESI+: 356
14	14		ESI+: 264
15	15		ESI+: 410

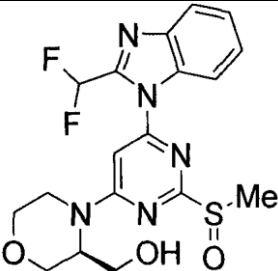
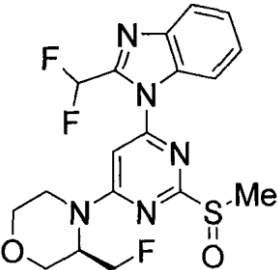
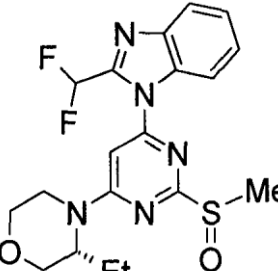
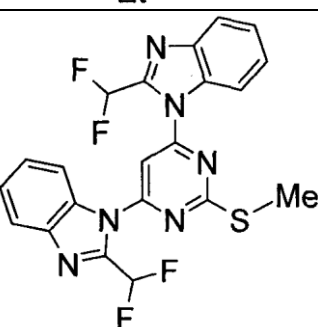
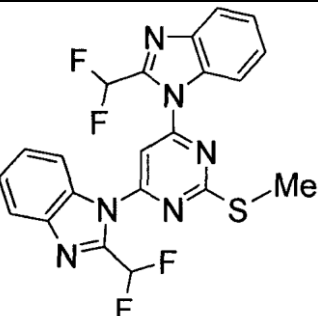
Таблиця 7

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
16	16		ESI+: 226
17	17		ESI+: 303
18	2		ESI+: 392
19	2		ESI+: 392
20	2		ESI+: 406

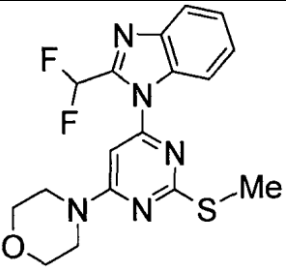
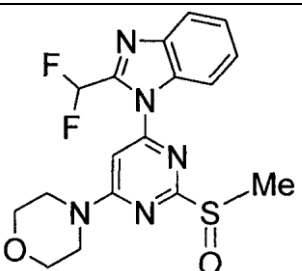
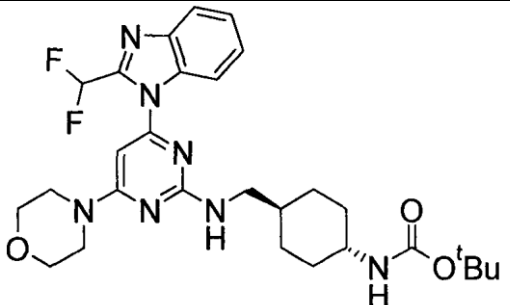
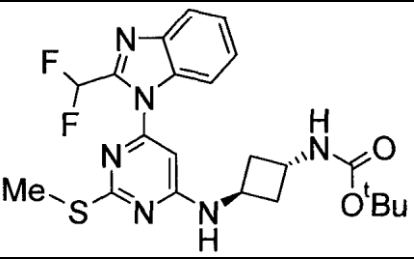
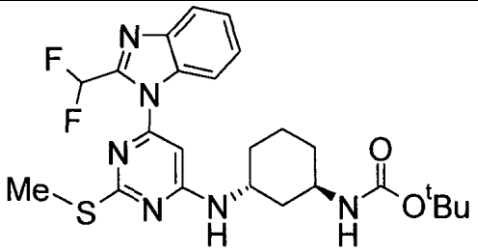
Таблиця 8

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
21	2		ESI+: 410
22	2		ESI+: 408
23	3		ESI+: 522
24	3		ESI+: 408
25	3		ESI+: 408

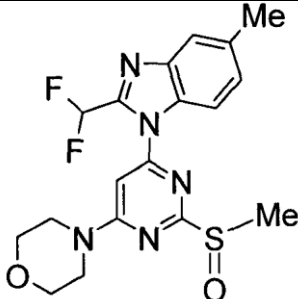
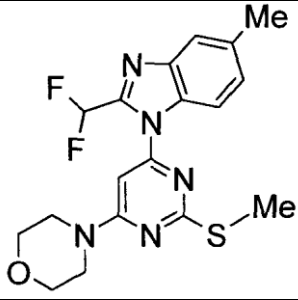
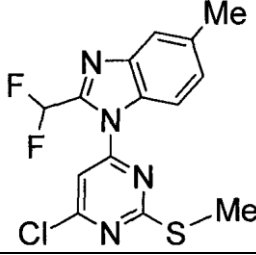
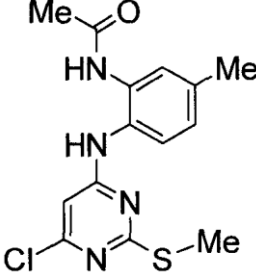
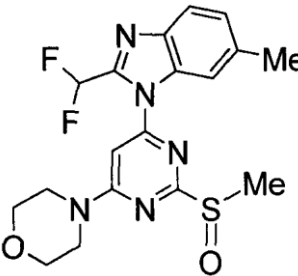
Таблиця 9

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
26	3		ESI+: 424
27	3		ESI+: 426
28	3		ESI+: 422
29	1		ESI+: 459
30	1		ESI+: 459

Таблиця 10

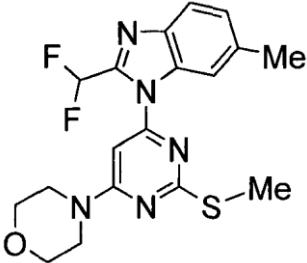
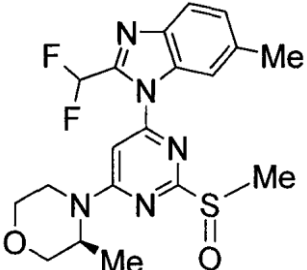
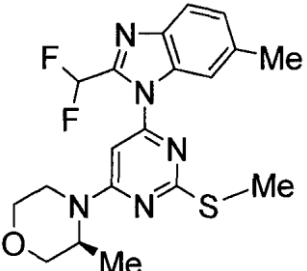
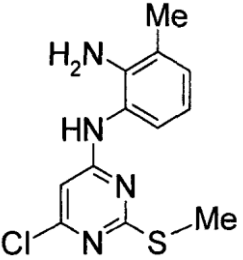
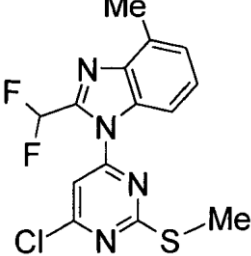
№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
31	1		ESI+: 378
32	4		ESI+: 394
33	1		ESI+: 580 (M+Na)
34	1		ESI+: 477
35	1		ESI+: 505

Таблиця 11

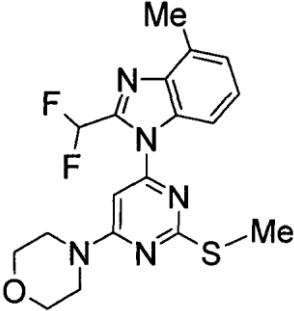
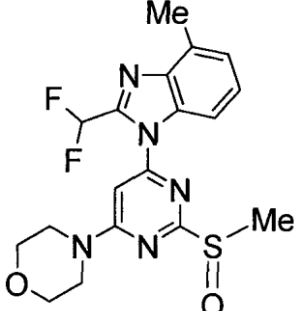
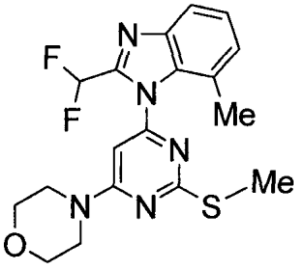
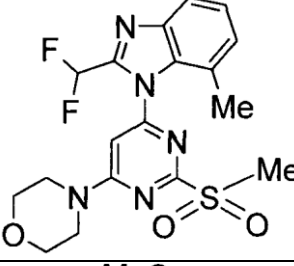
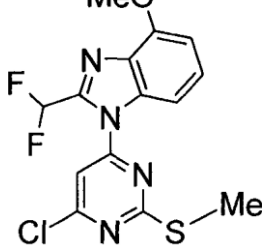
№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
36	1		ESI+: 408
37	1		ESI+: 392
38	12		ESI+: 341
39	1		ESI+: 323
40	3		ESI+: 408



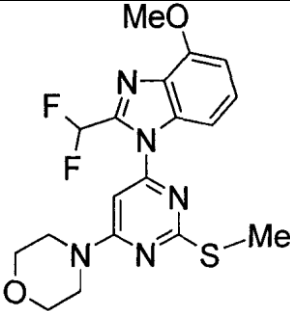
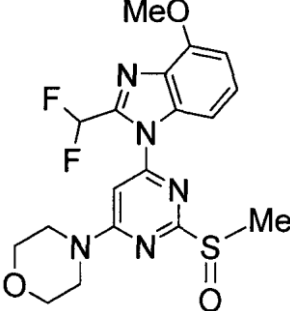
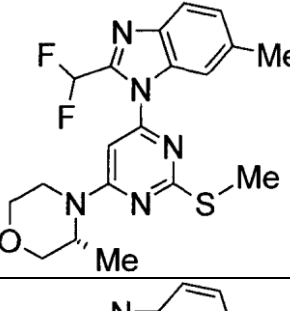
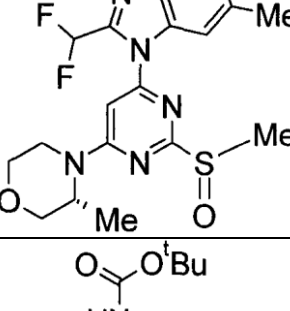
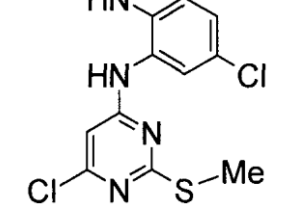
Таблиця 12

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
41	1		ESI+: 392
42	3		ESI+: 422
43	1		ESI+: 406
44	10		ESI+: 281
45	12		ESI+: 341

Таблиця 13

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
46	1		ESI+: 392
47	4		ESI+: 408
48	12		ESI+: 392
49	15		ESI+: 424
50	1		ESI+: 357

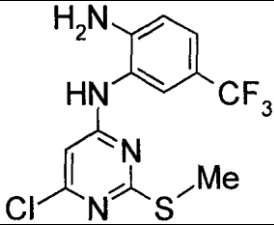
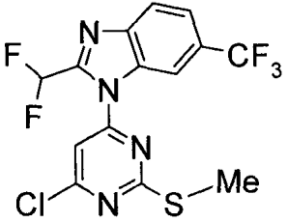
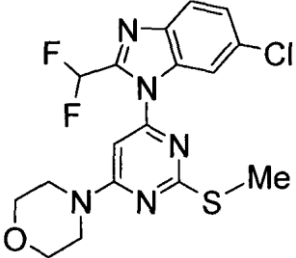
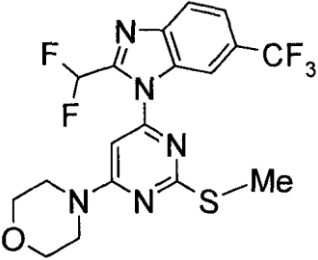
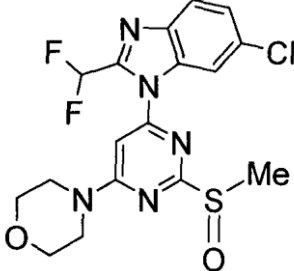
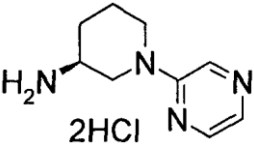
Таблиця 14

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
51	1		ESI+: 408
52	3		ESI+: 424
53	1		ESI+: 406
54	3		ESI+: 422
55	10		ESI+: 401/403

Таблиця 15

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
56	10		ESI+: 435
57	11		ESI+: 301
58	5		ESI+: 492
59	5		ESI+: 492
60	1		ESI+: 279
61	12		ESI+: 361/363

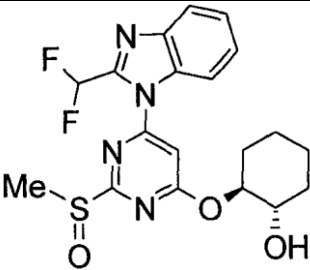
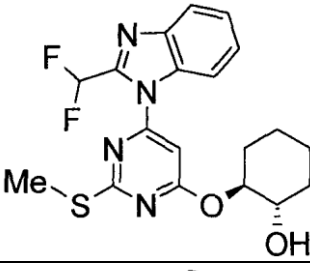
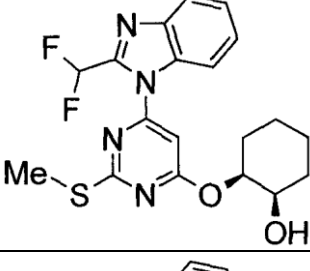
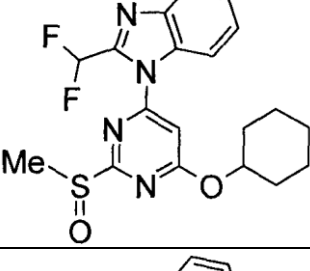
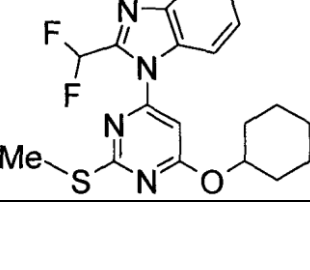
Таблиця 16

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
62	11		ESI+: 335
63	12		ESI+: 395
64	1		ESI+: 412
65	1		ESI+: 446
66	3		ESI+: 428
67	№ прикладу, одержаного тим же способом, 53		ESI+: 179

Таблиця 17

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
68	3		ESI+: 462
69	89		ESI+: 407
70	3		ESI+: 423
71	3		ESI+: 423
72	1		ESI+: 516

Таблиця 18

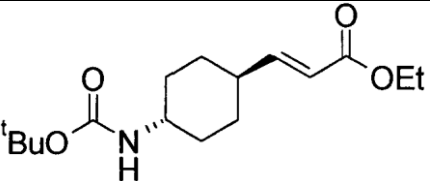
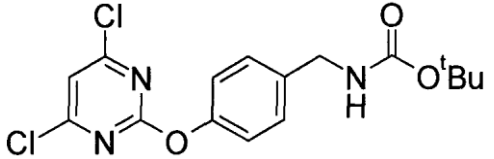
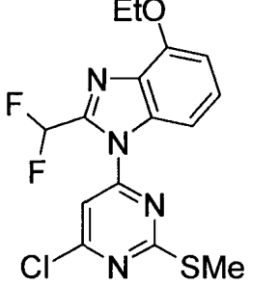
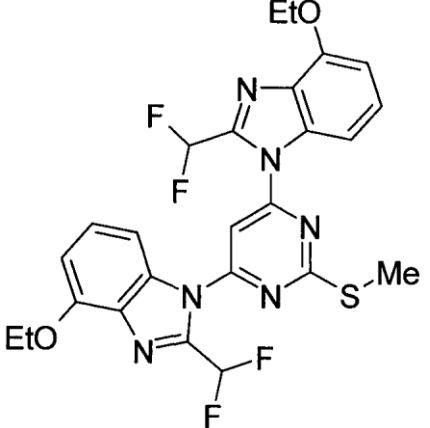
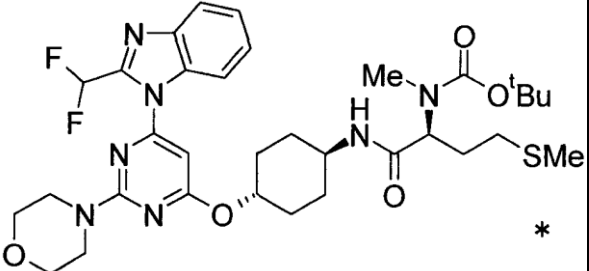
№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
73	3		ESI+: 423
74	89		ESI+: 407
75	89		ESI+: 407
76	3		ESI+: 407
77	5		ESI+: 391

Таблиця 19

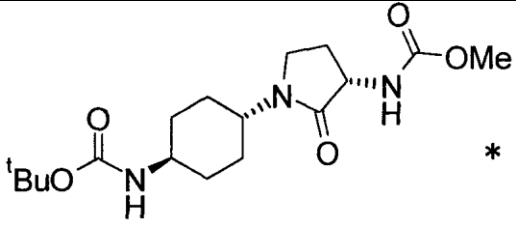
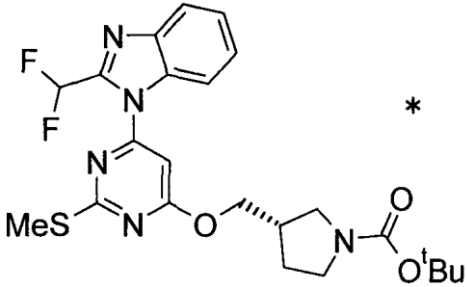
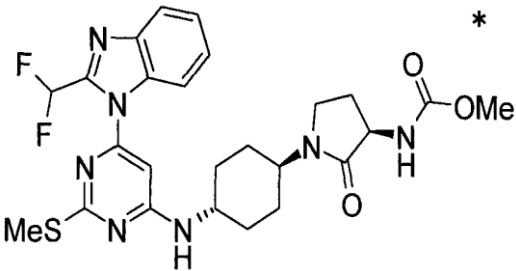
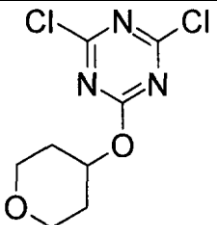
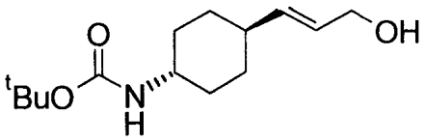
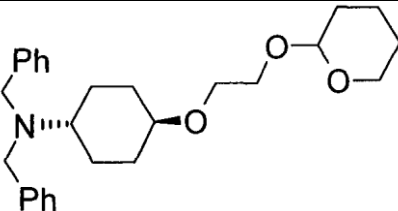
№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
78	1		ESI+: 505
79	11		ESI+: 458 ЯМР1: 0,82-1,03 (4H, м), 1,35-2,60 (2H, м), 1,65-1,82 (4H, м), 2,99-3,03 (2H, м), 3,56-3,75 (8H, м), 6,23-6,37 (1H, м), 7,09-7,17 (1H, м), 7,37-7,48 (2H, м), 7,75-7,79 (1H, м), 7,82-7,88 (1H, м)
80	80		ESI+: 438
81	81		ESI+: 354
82	82		ESI+: 407
83	83		ESI+: 227



Таблиця 20

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
84	84		ESI+: 320 (M+Na) <sup>+</sup>
85	85		ЯМР1: 1,40 (9H, с), 4,08-4,19 (2H, м), 7,09-7,34 (4H, м), 7,37-7,47 (1H, м)
86-1	86		ESI+: 371
86-2	86		ESI+: 547
87	87		ESI+: 690

Таблиця 21

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
88	88		ESI+: 356
89	89		ESI+: 492
90	90		ESI+: 546
91	5		ЯМР2: 1,83-1,95 (2H, м), 2,04-2,14 (2H, м), 3,58-3,67 (2H, м), 3,95-4,03 (2H, м), 5,32-5,40 (1H, м)
92	№ прикладу, одержаного тим же способом, 422		ESI+: 256
93	80		ESI+: 424

Таблиця 22

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
94	5		не знайдено
95	89		ESI+: 506
96	89		ESI+: 449
97	89		ESI+: 550
98	89		ESI+: 407
99	89		ESI+: 506

Таблиця 23

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
100	89		ESI+: 478
101	89		ESI+: 407
102	9		ESI+: 690
103	9		ESI+: 704
104	3		ESI+: 564

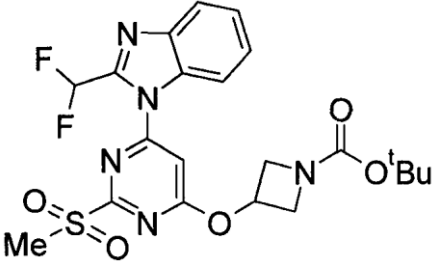
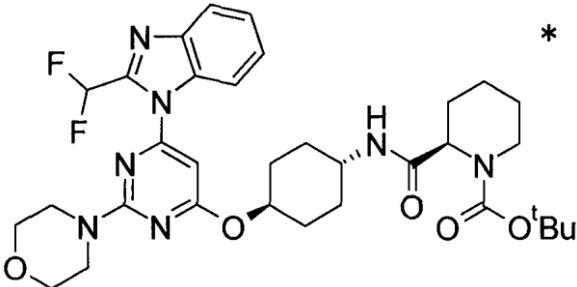
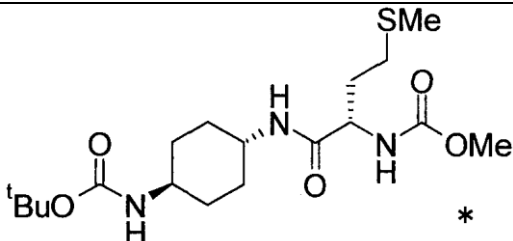
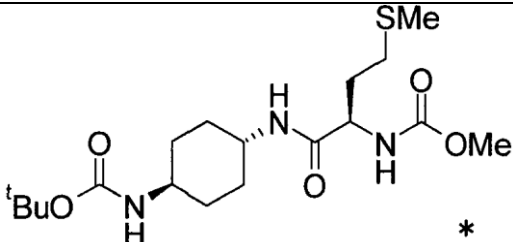
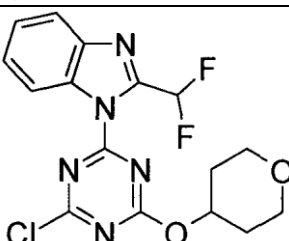
Таблиця 24

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
105	3		ESI+: 550
106	3		ESI+: 423
107	3		ESI+: 566
108	4		ESI+: 454
109	4		ESI+: 537

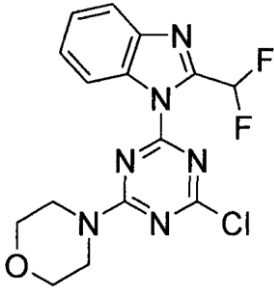
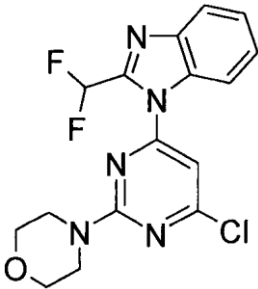
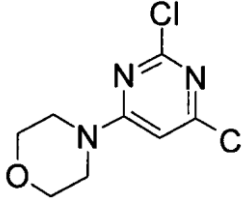
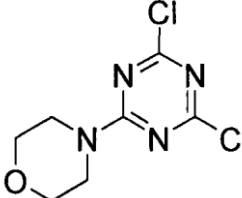
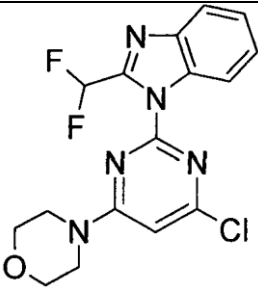
Таблиця 25

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
110	4		ESI+: 529
111	4		ESI+: 440
112	4		ESI+: 577
113	4		ESI+: 538
114	4		ESI+: 510

Таблиця 26

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
115	4		ESI+: 496
116	87		ESI+: 656
117	87		ESI+: 404
118	87		ESI+: 404
119	1		ESI+: 382

Таблиця 27

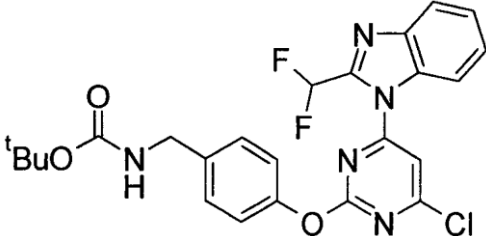
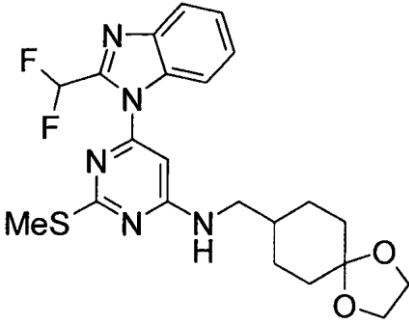
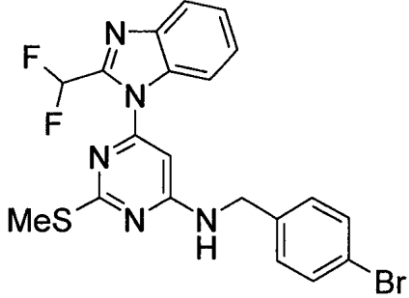
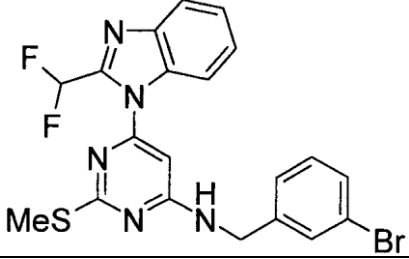
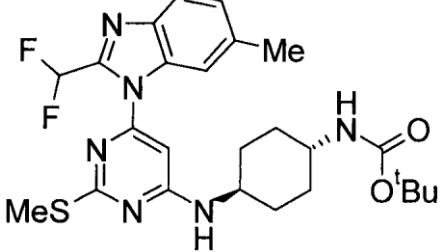
№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
120	1		ESI+: 367
121	1		ЯМР1: 3,66-3,79 (8H, м), 7,40-7,69 (3H, м), 7,8-7,85 (1H, д), 7,87-7,92 (1H, д)
122	1		ESI+:
123	1		ESI+:
124	1		ESI+:



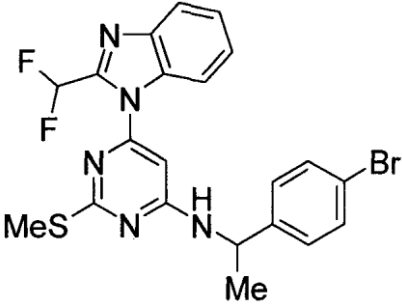
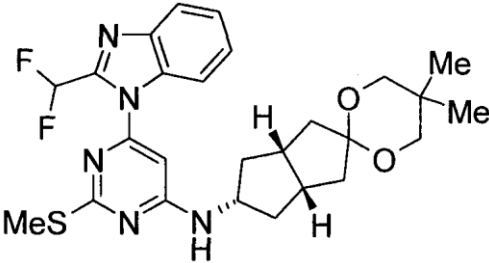
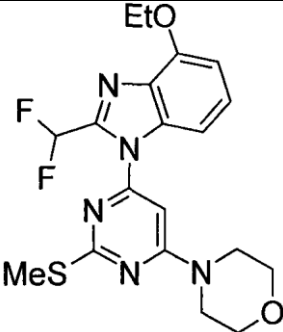
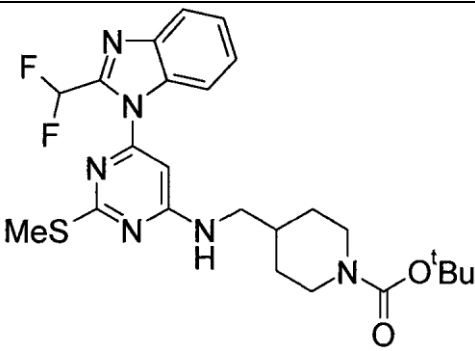
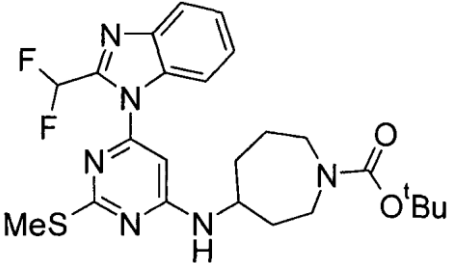
Таблиця 28

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
125	1		ESI+: 422
126	1		ESI+: 527 (M+Na) <sup>+</sup>
127	1		ESI+: 548
128	1		ESI+: 534
129	1		ESI+: 469

Таблиця 29

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
130	1		не знайдено
131	1		ESI+: 462
132	1		ESI+: 476
133	1		ESI+: 476
134	1		не знайдено

Таблиця 30

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
135	1		ESI+: 490
136	1		ESI+: 516
137	1		ESI+: 422
138	1		ESI+: 505
139	1		ESI+: 505

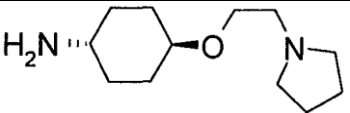
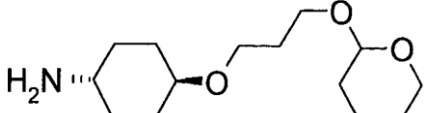
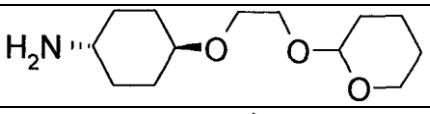
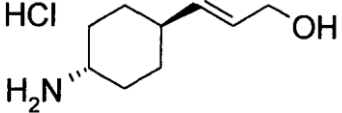
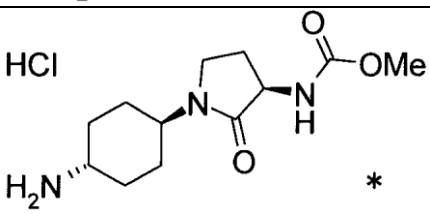
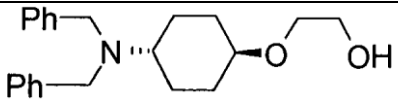
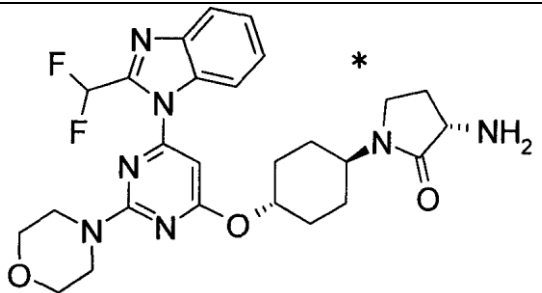
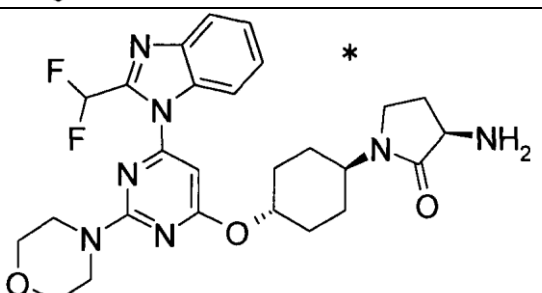
Таблиця 31

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
140	1		ESI+: 497
141	1		ESI+: 544
142	1		ESI+: 545
143	1		ESI+: 517
144	1		ESI+: 477

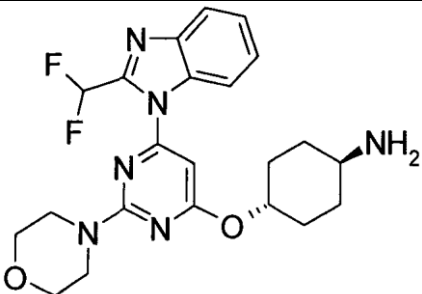
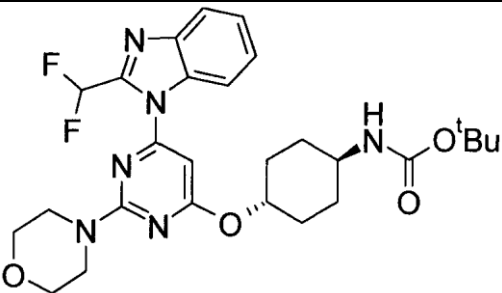
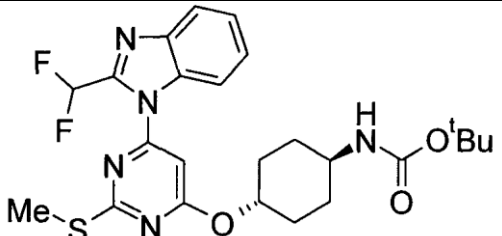
Таблиця 32

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
145	1		ESI+: 491
146	1		ESI+: 477
147	90		ESI+: 546
148	№ прикладу, одержаного тим же способом, 87		ESI+: 706
149	82		ESI+: 393

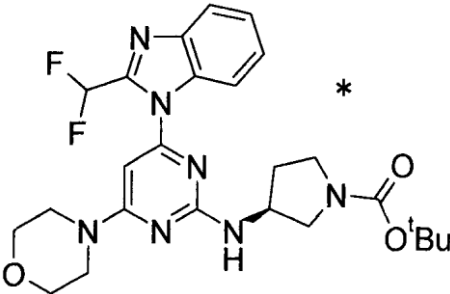
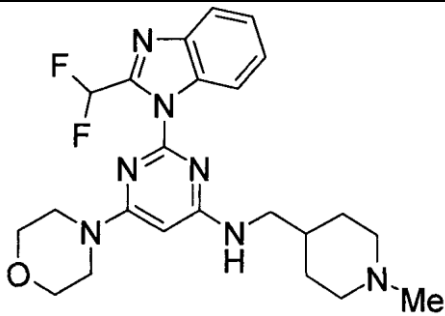
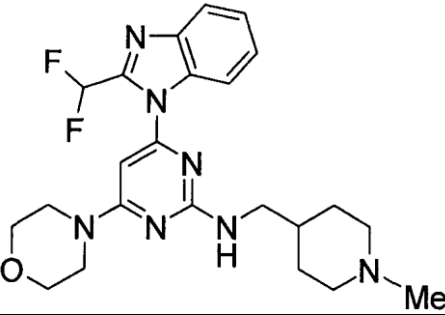
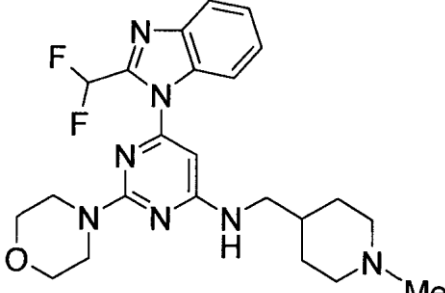
Таблиця 33

№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
150	83		ESI+: 213
151	83		ESI+: 258
152	83		ESI+: 244
153	11		ESI+: 156
154	11		ESI+: 256
155	81		ESI+: 340
156	№ прикладу, одержаного тим же способом, 54		ESI+: 528
157	№ прикладу, одержаного тим же способом, 54		ESI+: 528

Таблиця 34

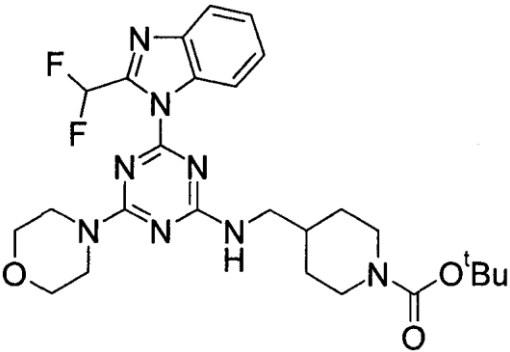
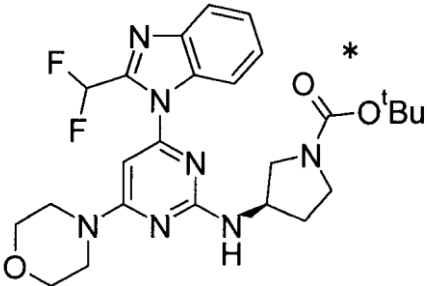
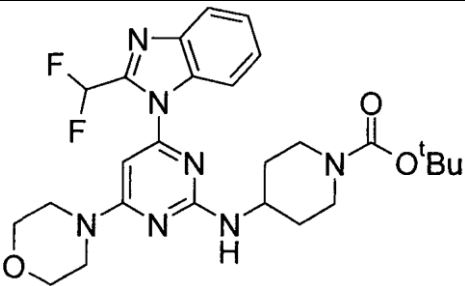
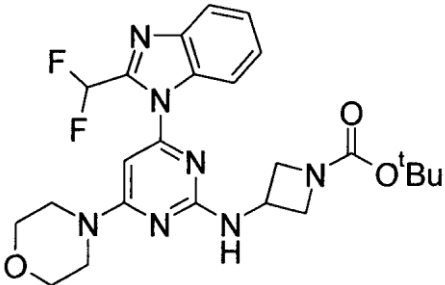
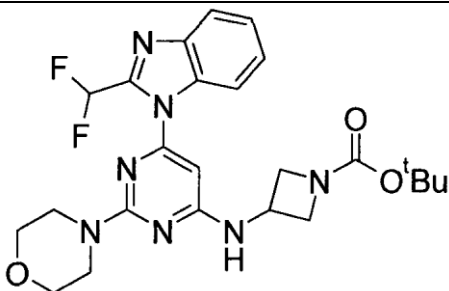
№ прикладу одержання	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом	Структурна формула	Фізико-хімічні дані
158	№ прикладу, одержаного тим же способом, 54		ESI+: 445
159	2		ESI+: 567 [M+Na]
160	5		ESI+: 528 [M+Na]

Таблиця 35

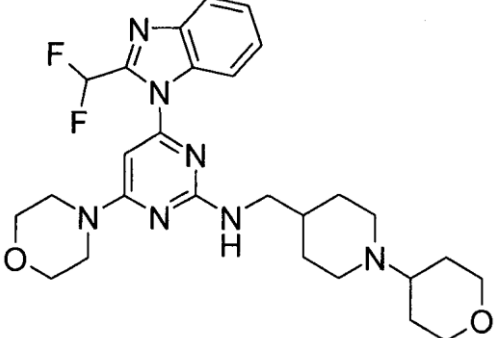
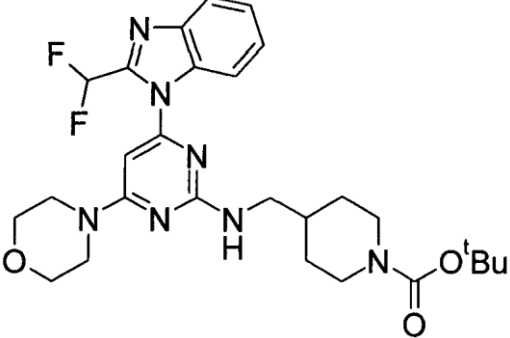
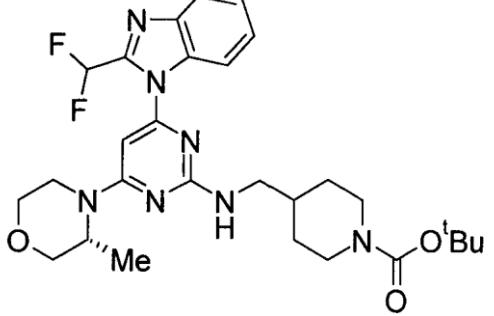
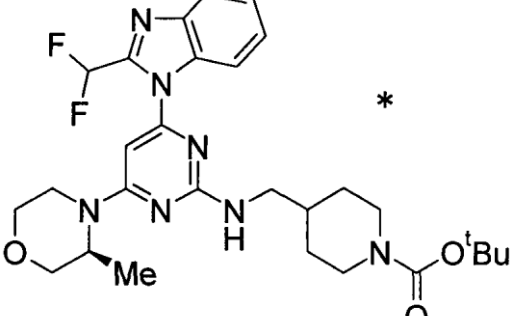
№ прикладу	Структурна формула
1	
2	
3	
4	



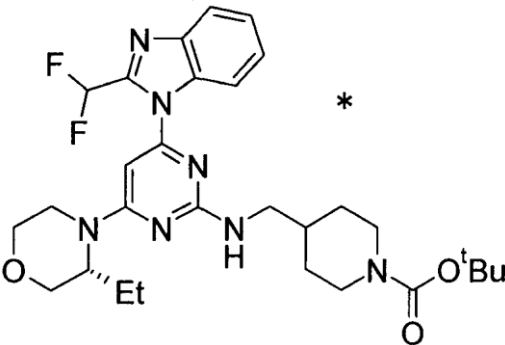
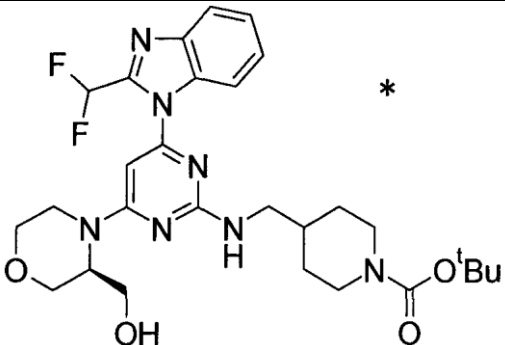
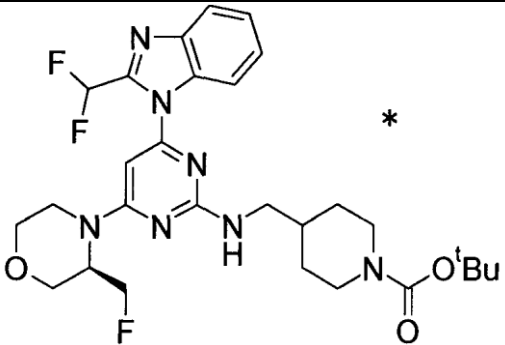
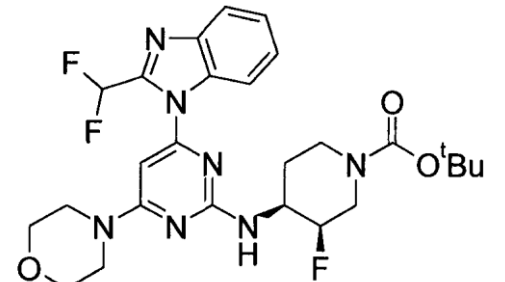
Таблиця 36

№ прикладу	Структурна формула
5	
6	
7	
8	
9	

Таблиця 37

№ прикладу	Структурна формула
10	
11	
12	
13	

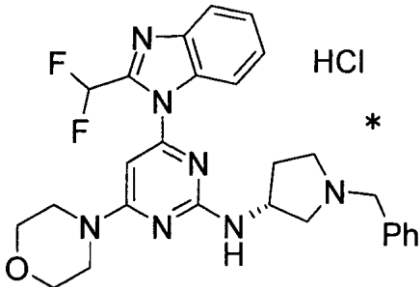
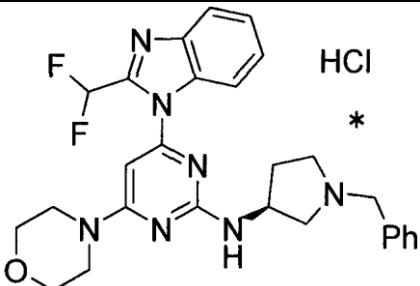
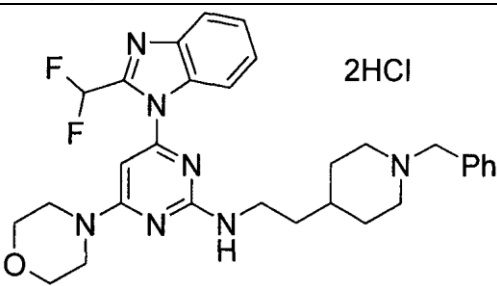
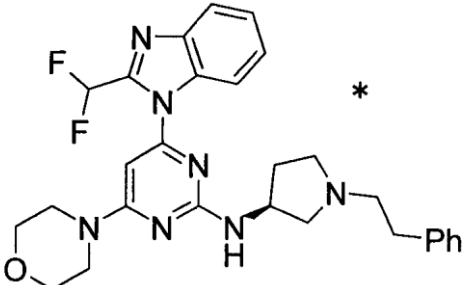
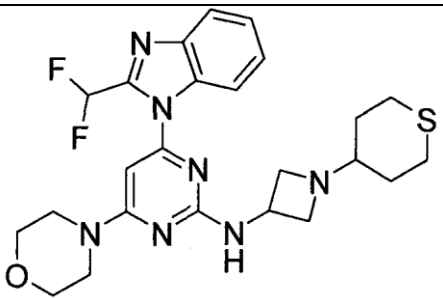
Таблиця 38

№ прикладу	Структурна формула
14	
15	
16	
17	

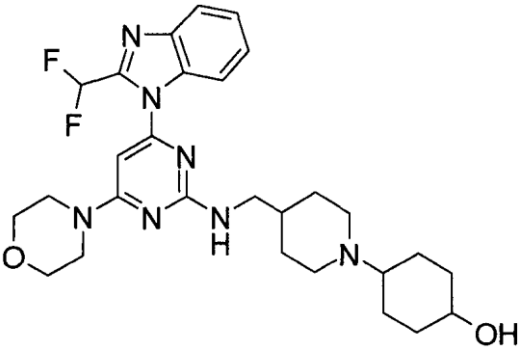
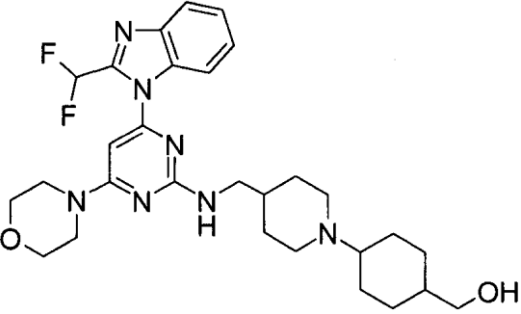
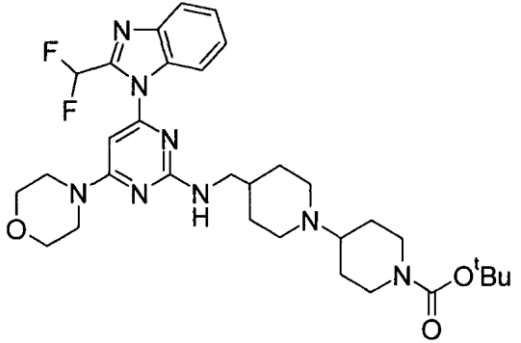
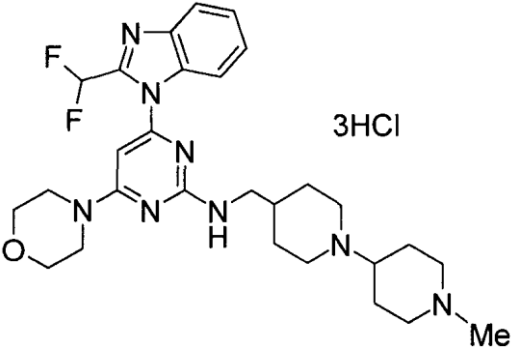
Таблиця 39

№ прикладу	Структурна формула
18	
19	
20	
21	
22	

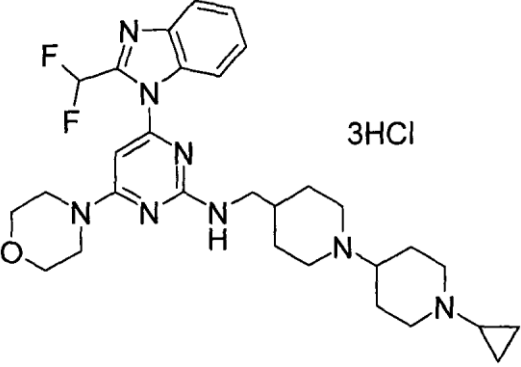
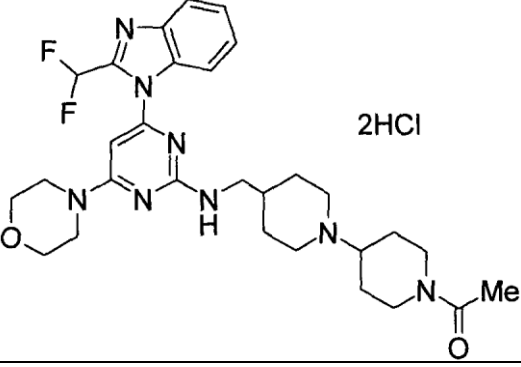
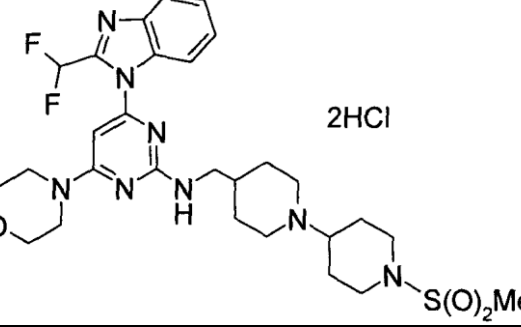
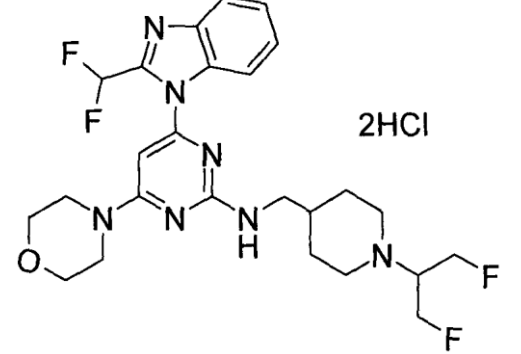
Таблиця 40

№ прикладу	Структурна формула
23	
24	
25	
26	
27	

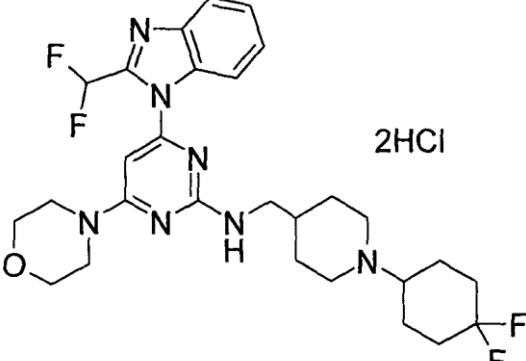
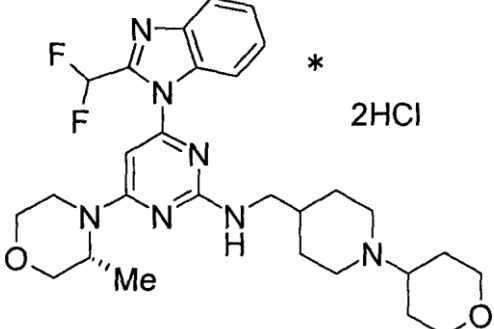
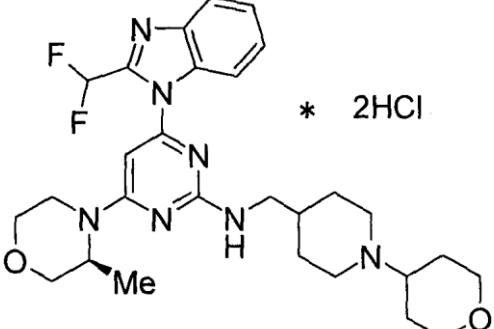
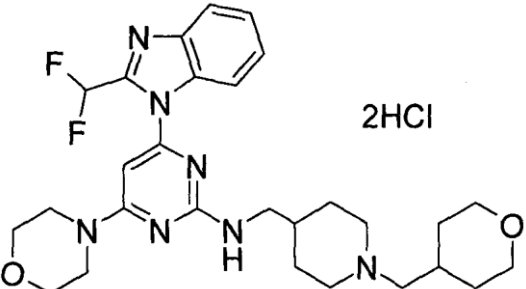
Таблиця 41

№ прикладу	Структурна формула
28	
29	
30	
31	

Таблиця 42

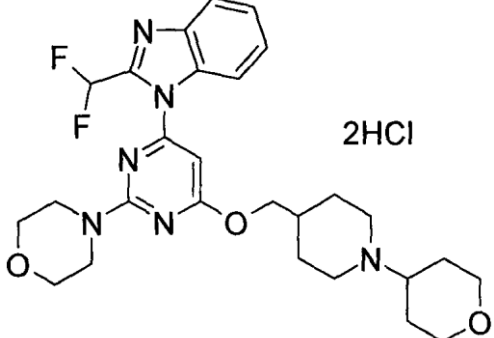
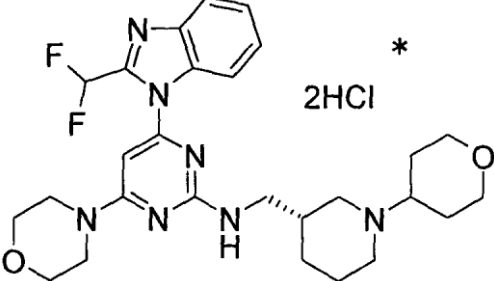
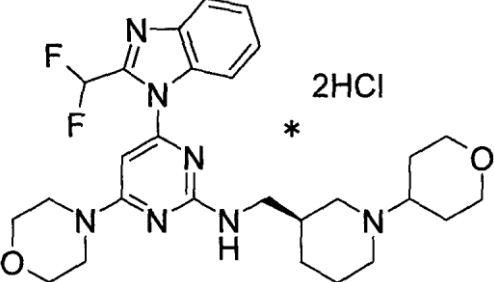
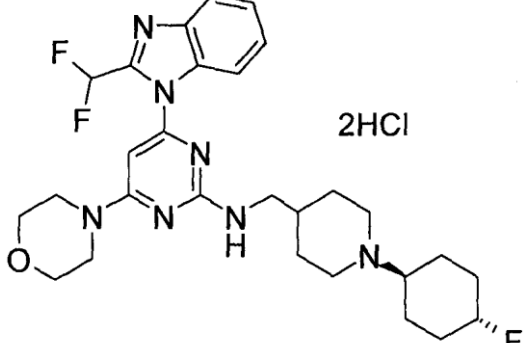
№ прикладу	Структурна формула
32	
33	
34	
35	

Таблиця 43

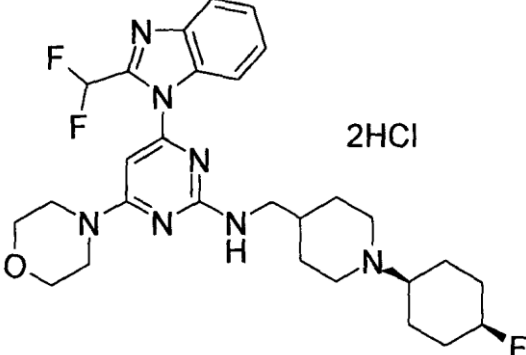
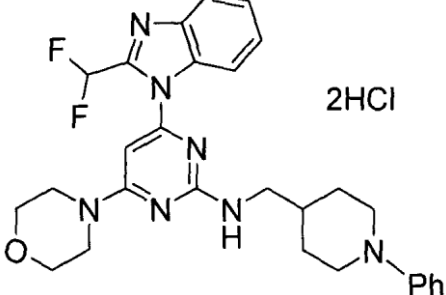
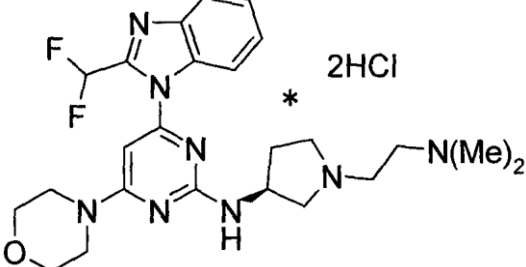
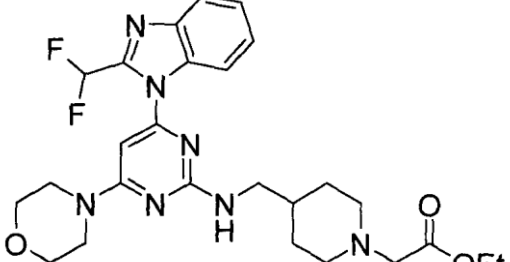
№ прикладу	Структурна формула
36	
37	
38	
39	



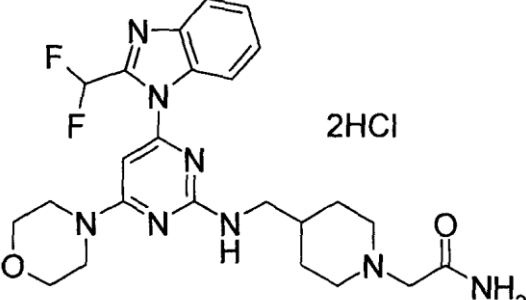
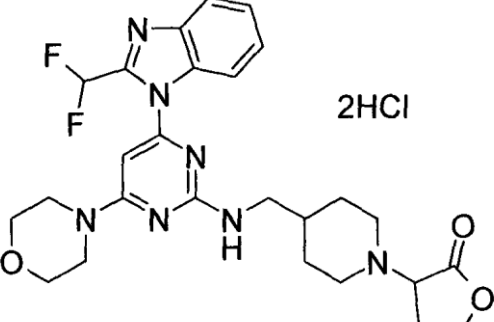
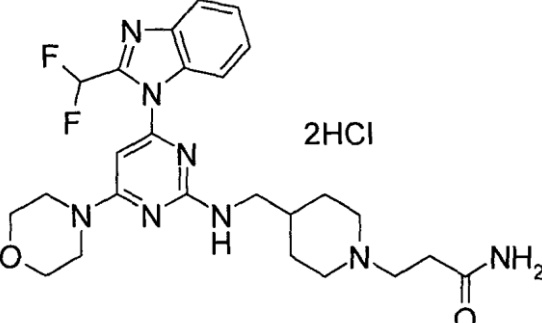
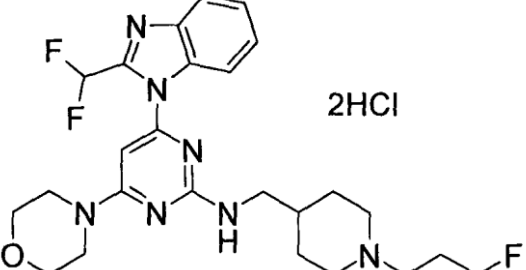
Таблиця 44

№ прикладу	Структурна формула
40	
41	
42	
43-1	

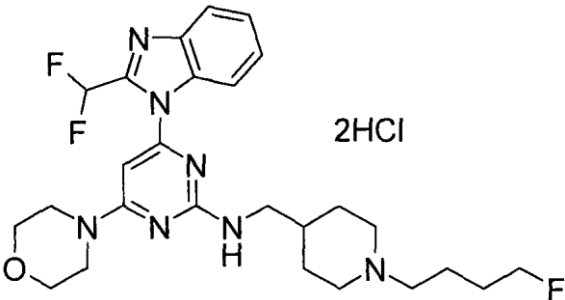
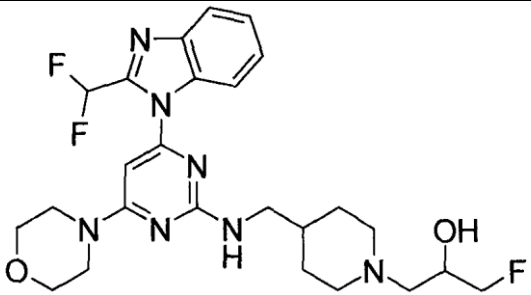
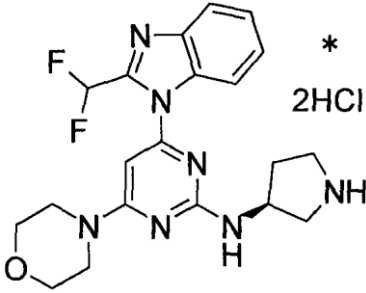
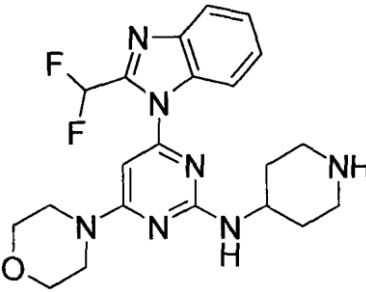
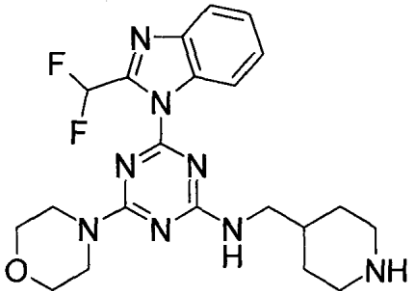
Таблиця 45

№ прикладу	Структурна формула
43-2	
44	
45	
46	

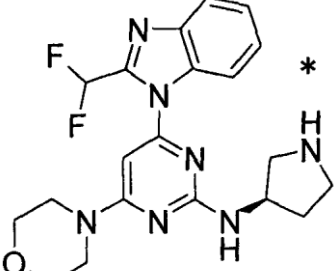
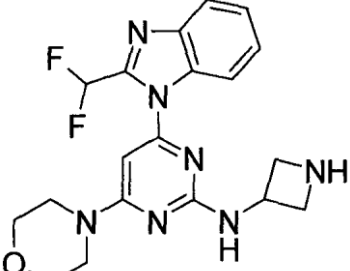
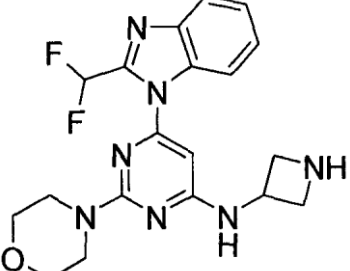
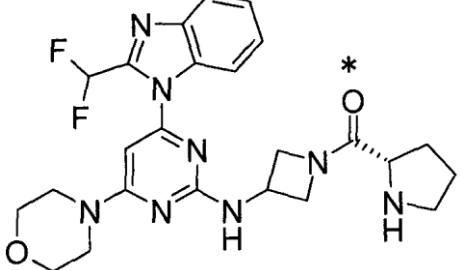
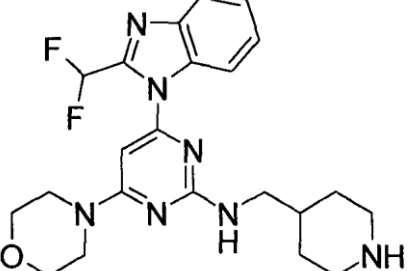
Таблиця 46

№ прикладу	Структурна формула
47	
48	
49	
50	

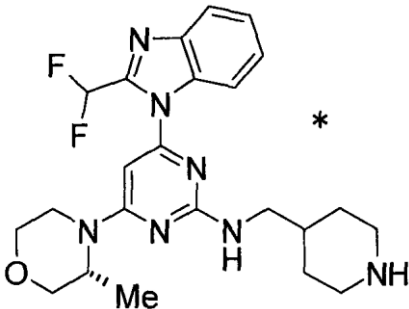
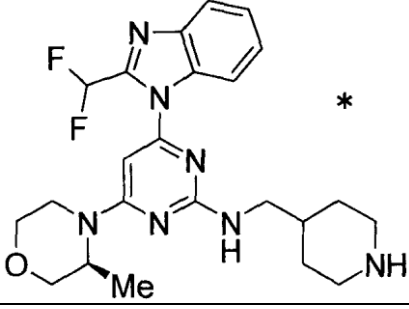
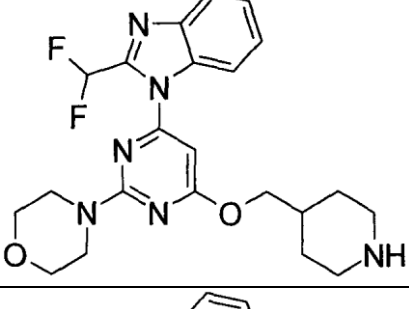
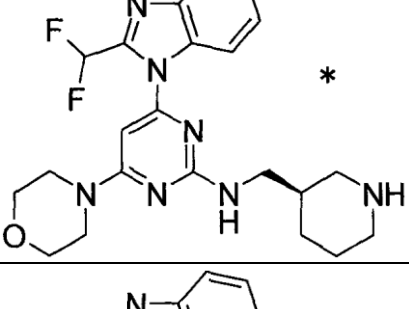
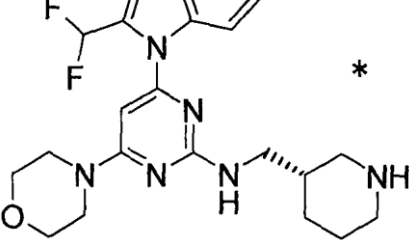
Таблиця 47

№ прикладу	Структурна формула
51	
52	
53	
54	
55	

Таблиця 48

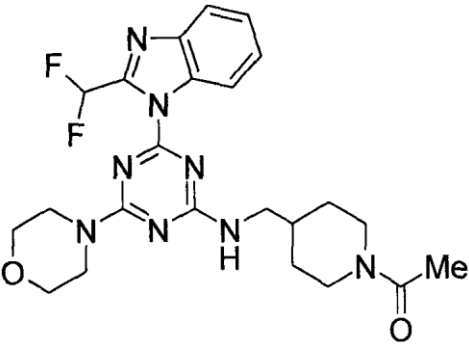
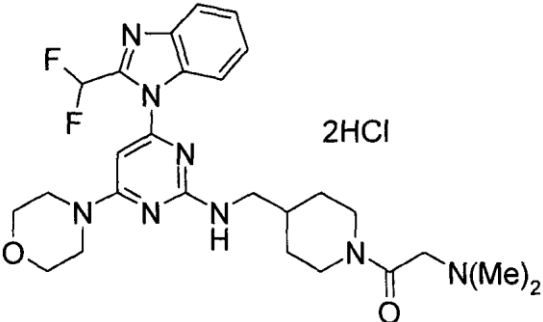
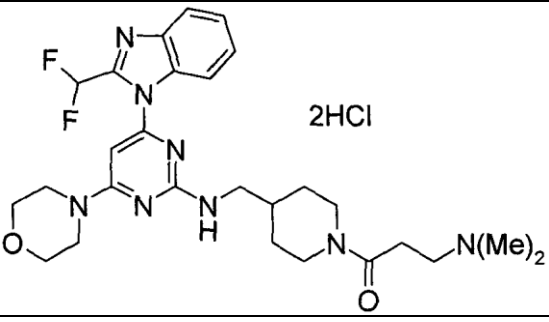
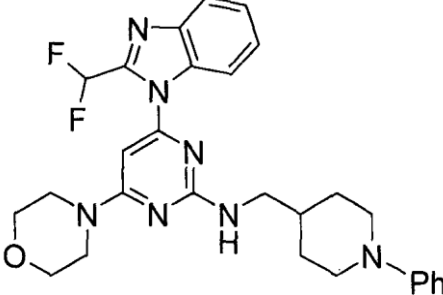
№ прикладу	Структурна формула
56	
57	
58	
59	
60	

Таблиця 49

№ прикладу	Структурна формула
61	
62	
63	
64	
65	

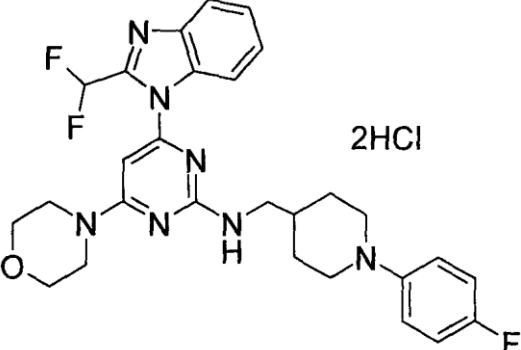
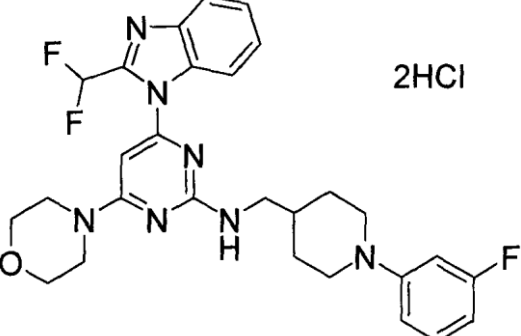
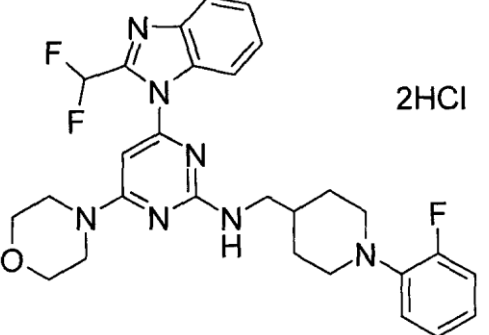
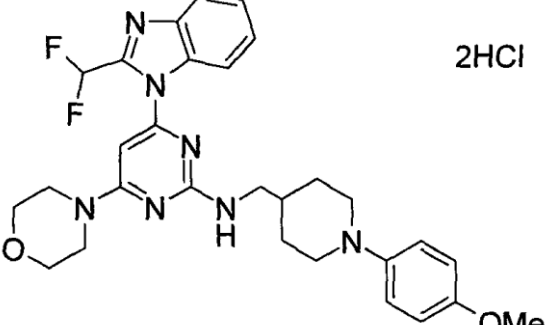
№ прикладу	Структурна формула
66	
67	
68	
69	
70	

Таблиця 51

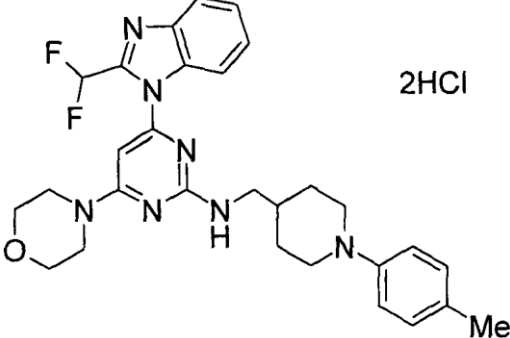
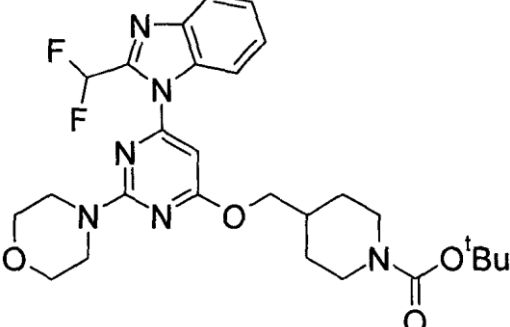
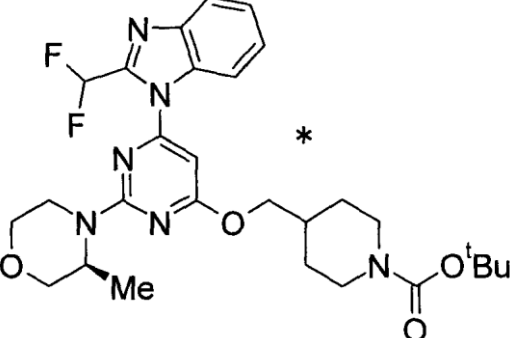
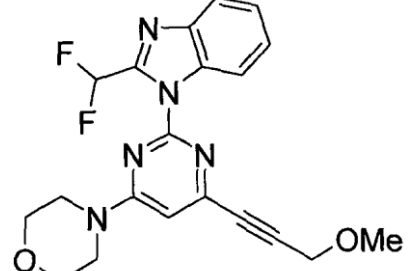
№ прикладу	Структурна формула
71	
72	
73	
74	



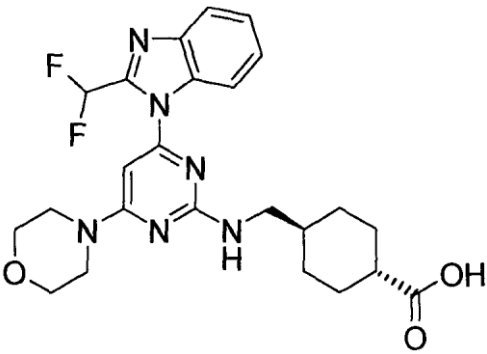
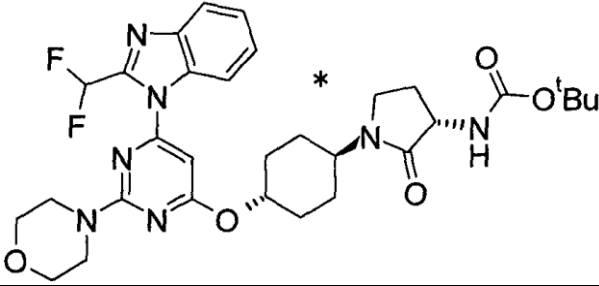
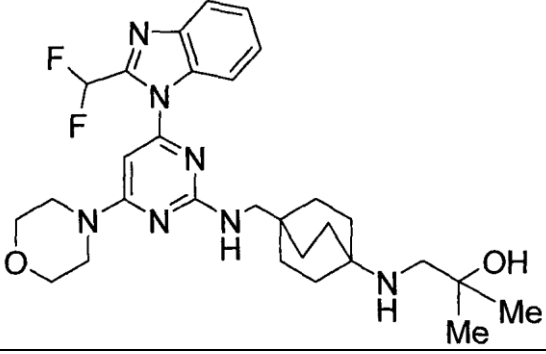
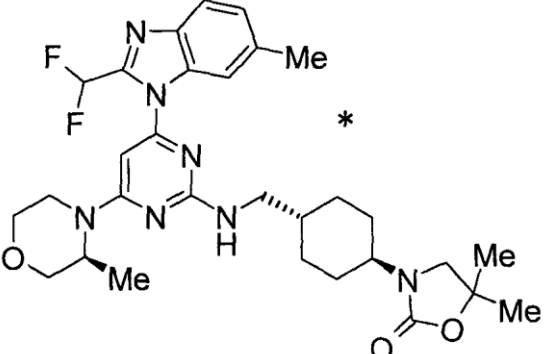
Таблиця 52

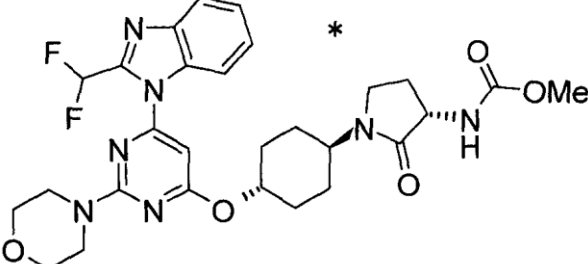
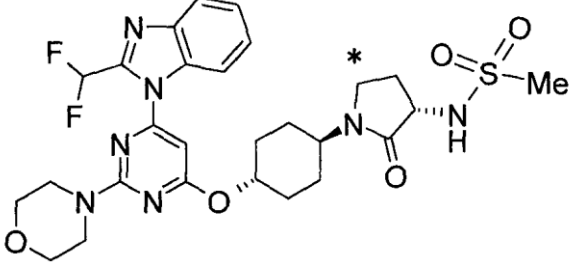
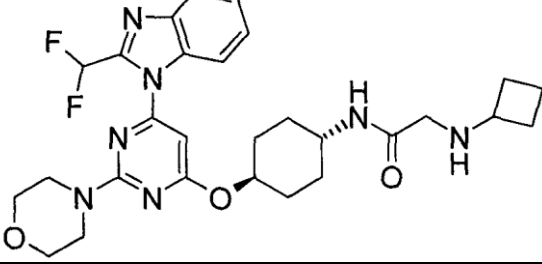
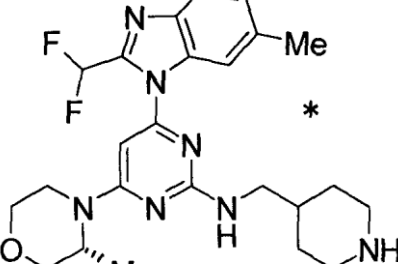
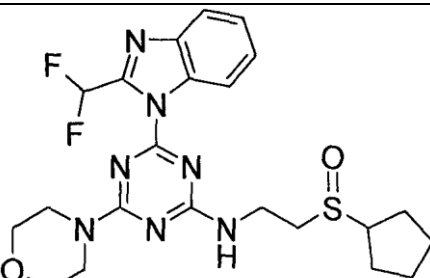
№ прикладу	Структурна формула
75	
76	
77	
78	

Таблиця 53

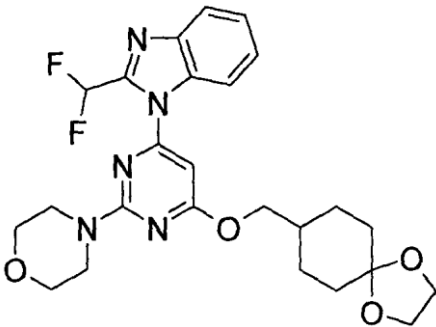
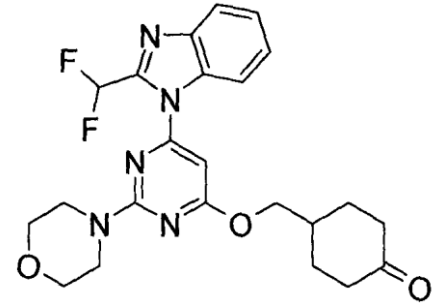
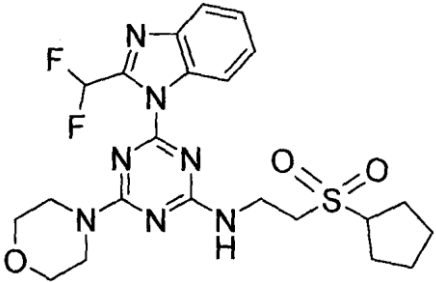
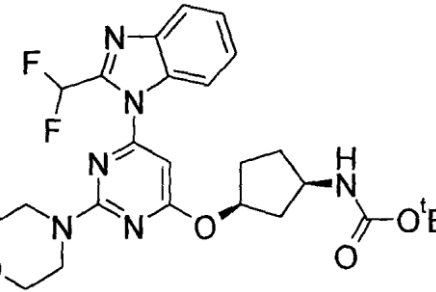
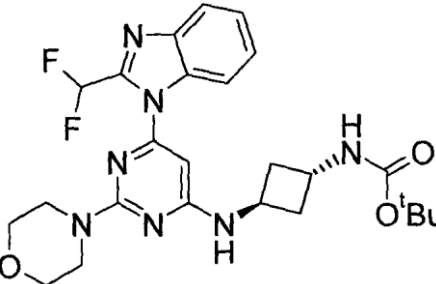
№ прикладу	Структурна формула
79	 <p>2HCl</p>
80	
81	 <p>*</p>
82	

Таблиця 54

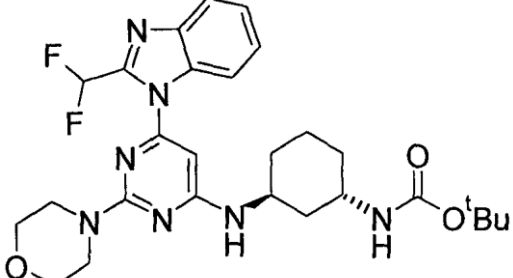
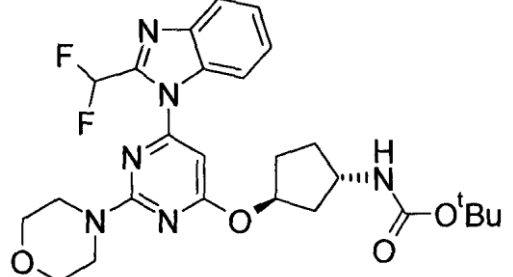
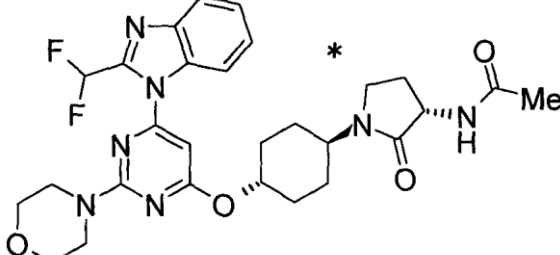
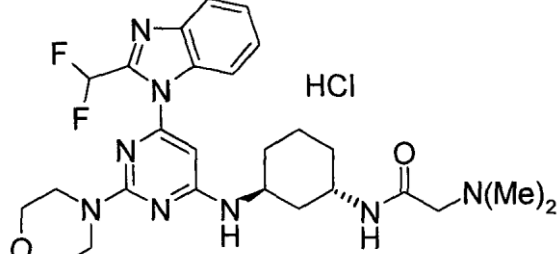
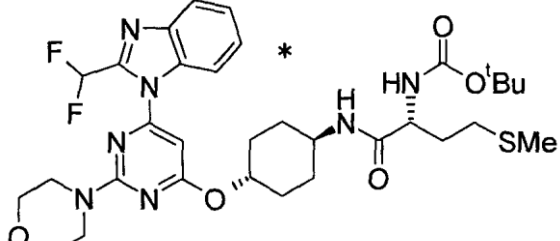
№ прикладу	Структурна формула
83	
84	
85	
86	

№ прикладу	Структурна формула
87	
88	
89	
90	
91	

Таблиця 56

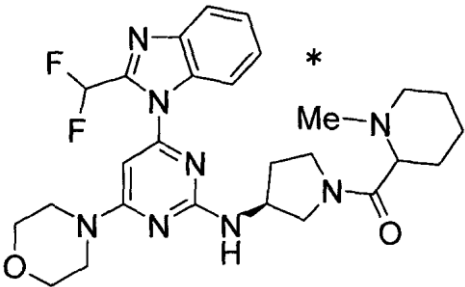
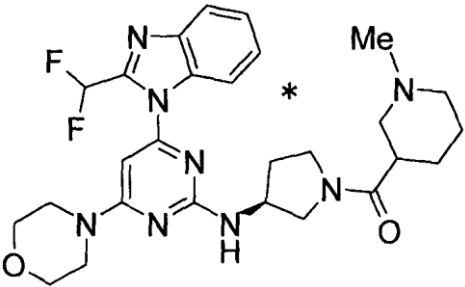
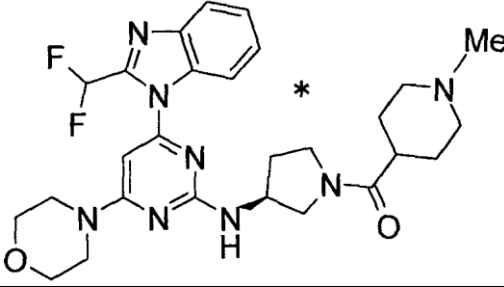
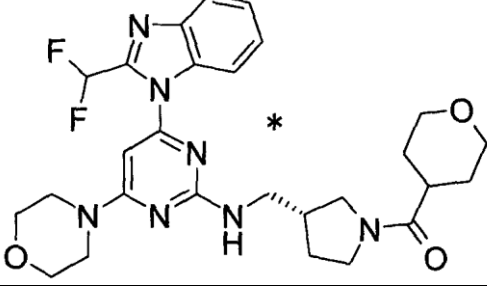
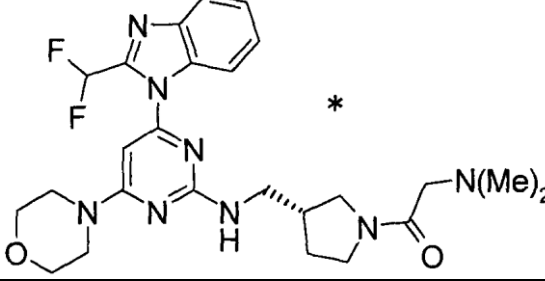
№ прикладу	Структурна формула
92	
93	
94	
95	
96	

Таблиця 57

№ прикладу	Структурна формула
97	
98	
99	
100	
101	

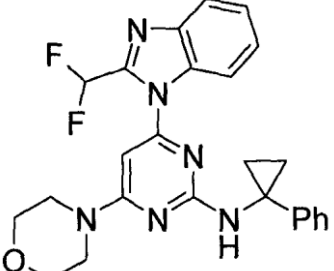
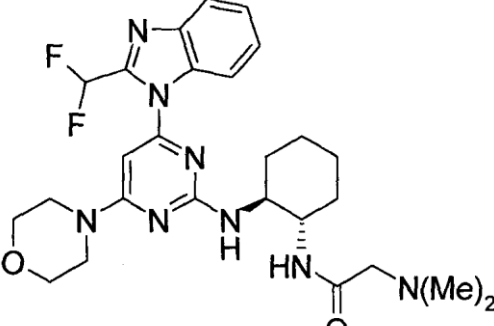
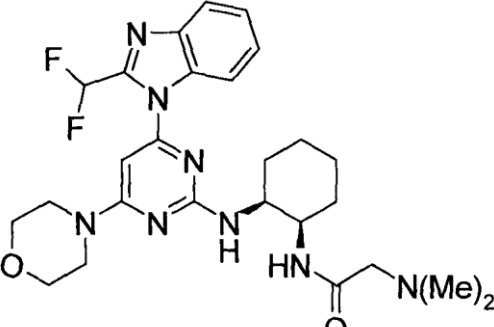
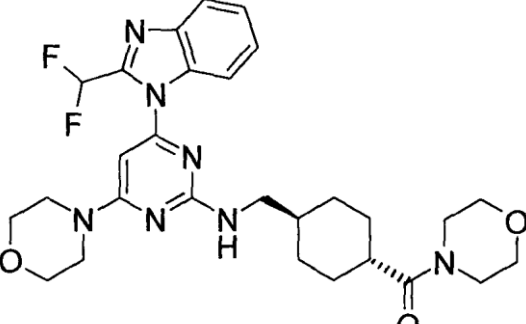
№ прикладу	Структурна формула
102	
103	
104	
105	
106	

Таблиця 59

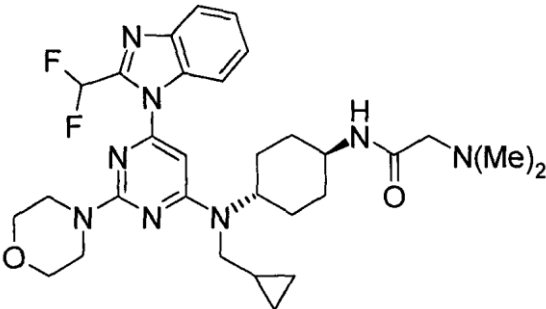
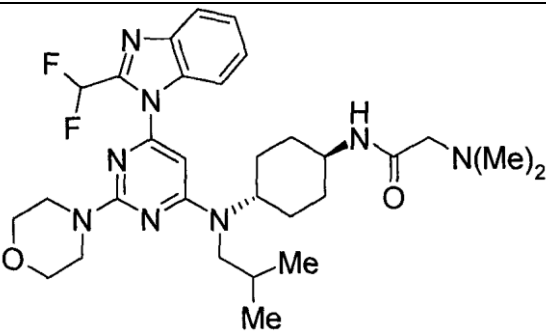
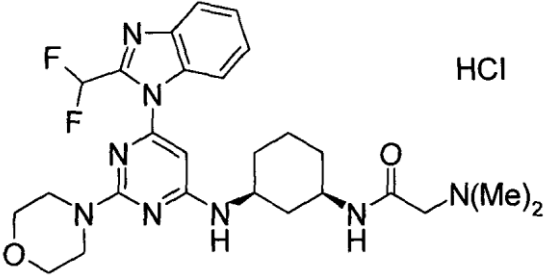
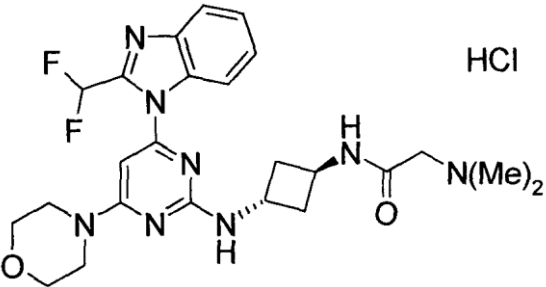
№ прикладу	Структурна формула
107	
108	
109	
110	
111	



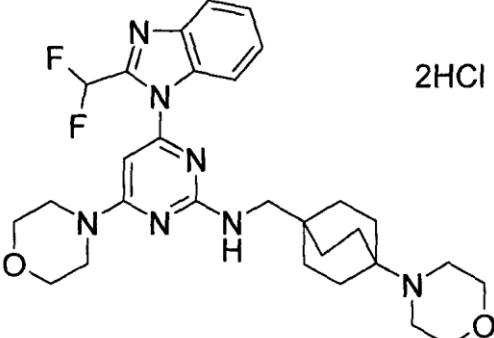
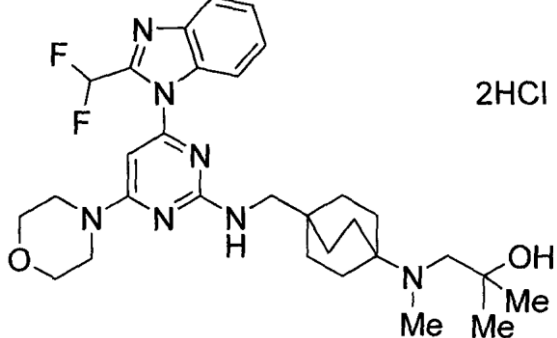
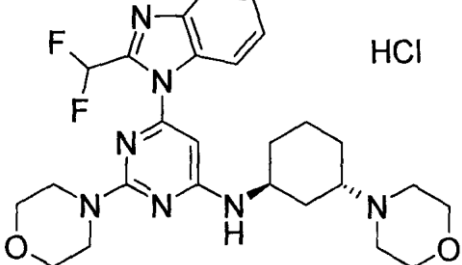
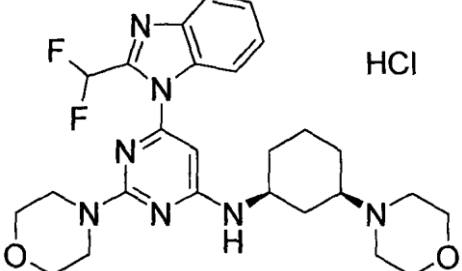
Таблиця 60

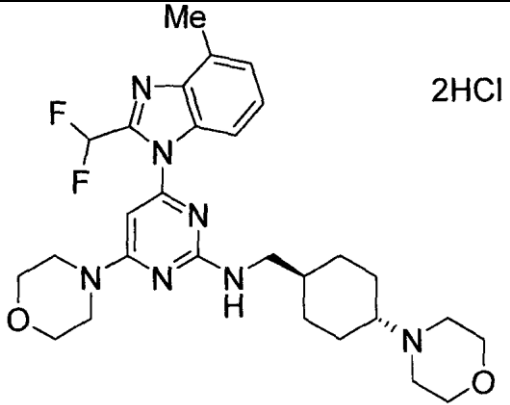
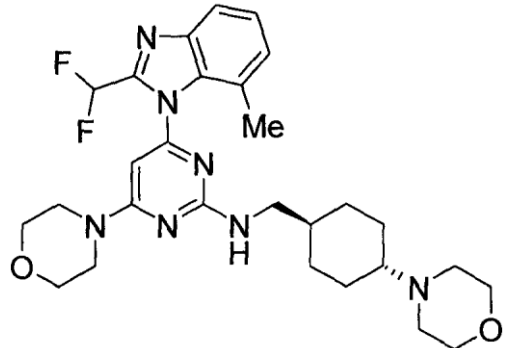
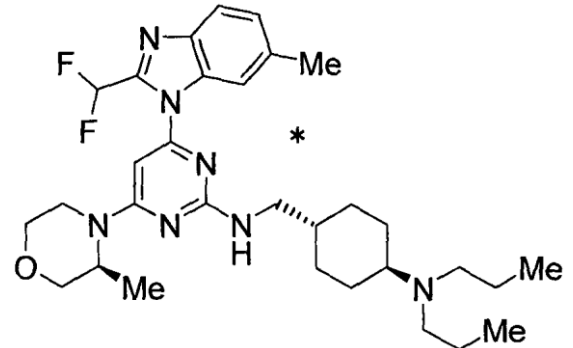
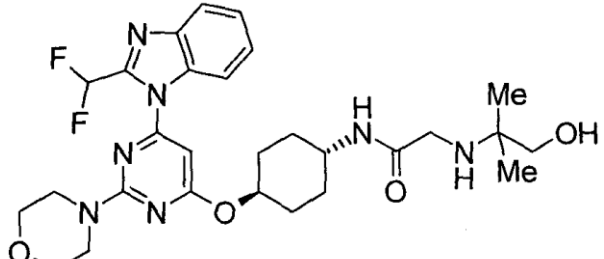
№ прикладу	Структурна формула
112	
113	
114	
115	

Таблиця 61

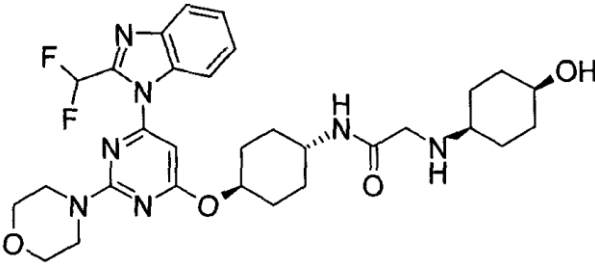
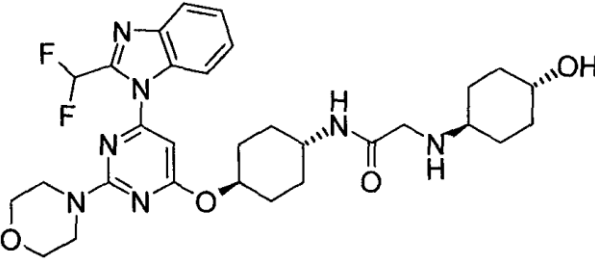
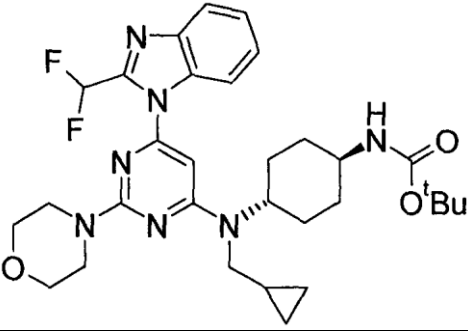
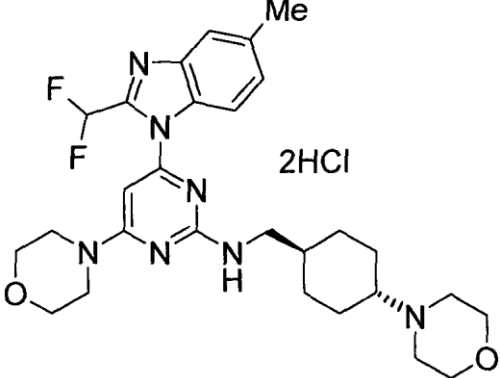
№ прикладу	Структурна формула
116	
117	
118	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
119	 <p style="text-align: right;">HCl</p>

Таблиця 62

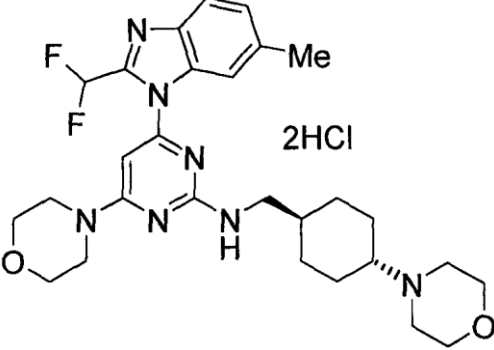
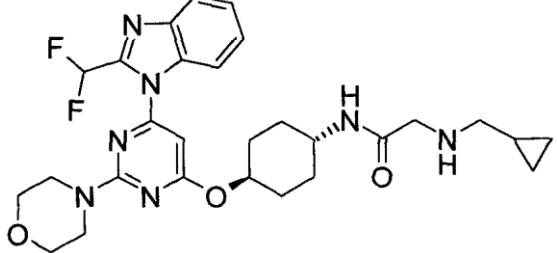
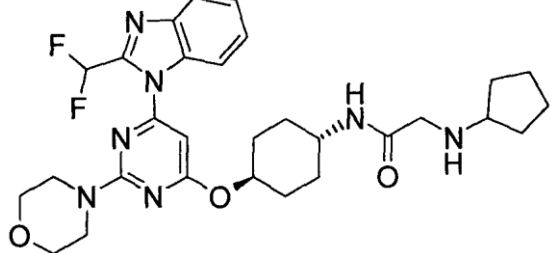
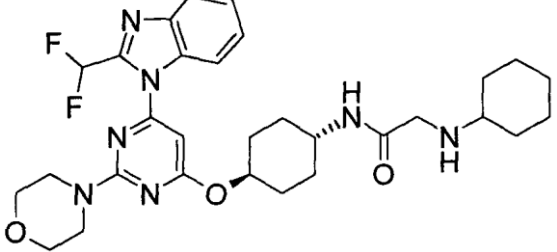
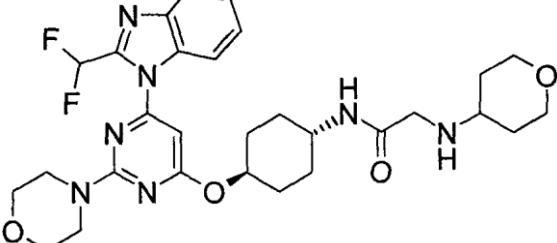
№ прикладу	Структурна формула
120	
121	
122	
123	

№ прикладу	Структурна формула
124	
125	
126	
127	

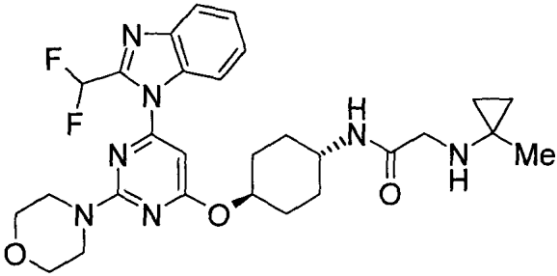
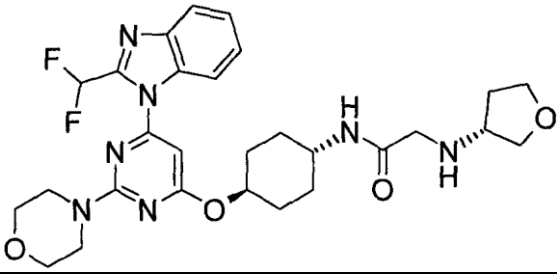
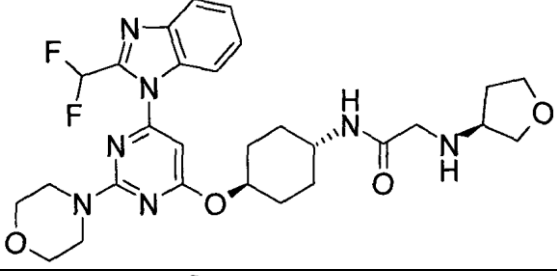
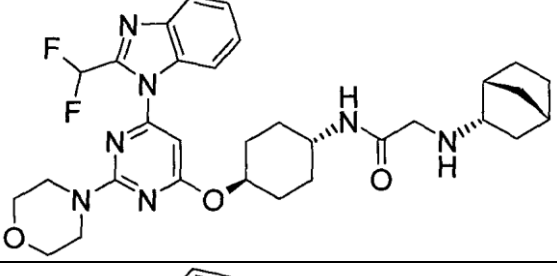
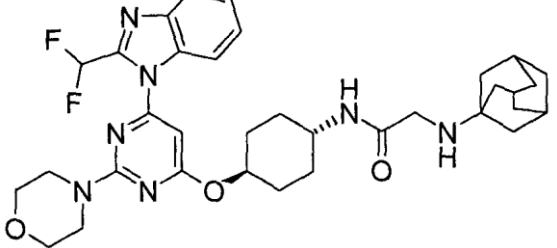
Таблиця 64

№ прикладу	Структурна формула
128	
129	
130	
131	 <p>2HCl</p>

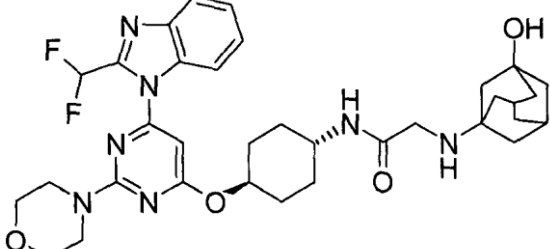
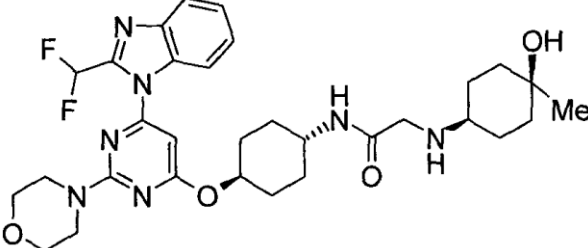
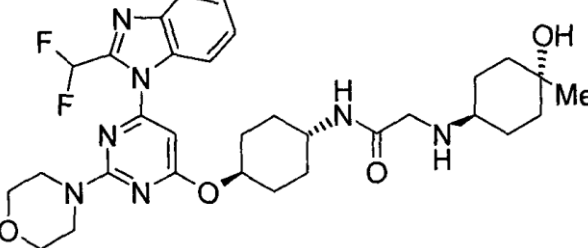
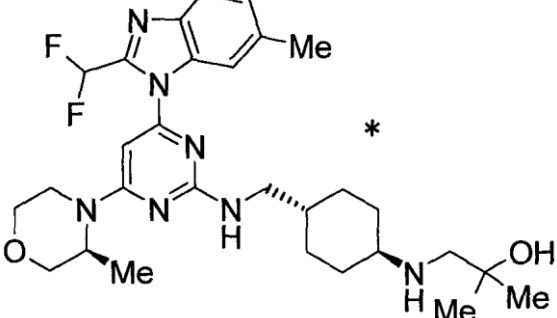
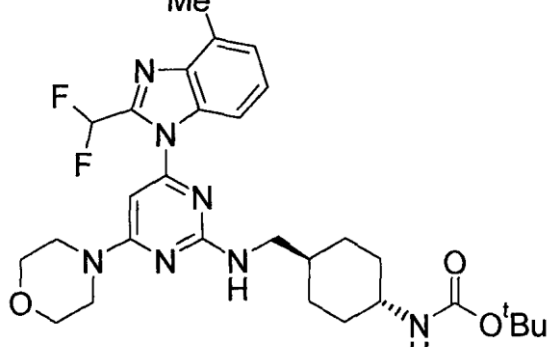
Таблиця 65

№ прикладу	Структурна формула
132	
133	
134	
135	
136	

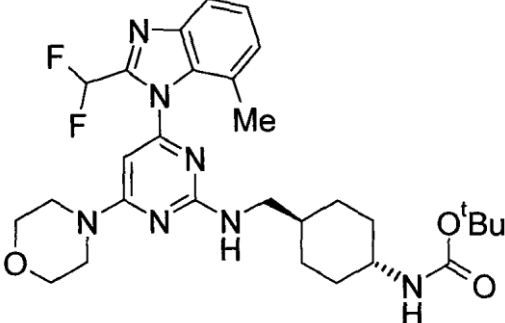
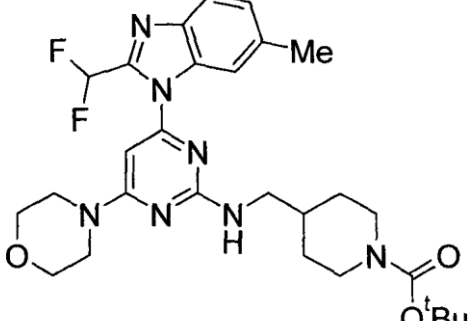
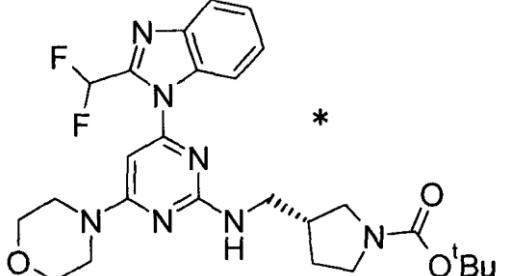
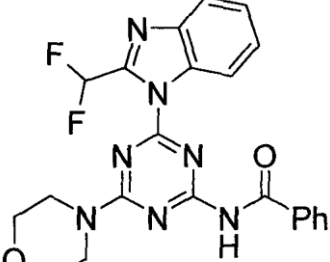
Таблиця 66

№ прикладу	Структурна формула
137	
138	
139	
140	
141	

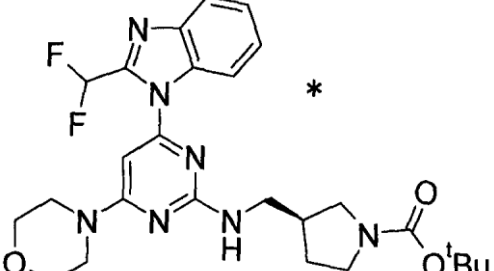
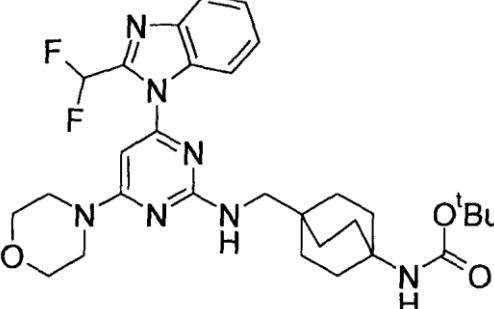
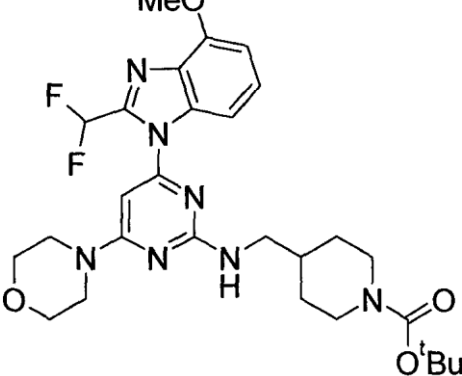
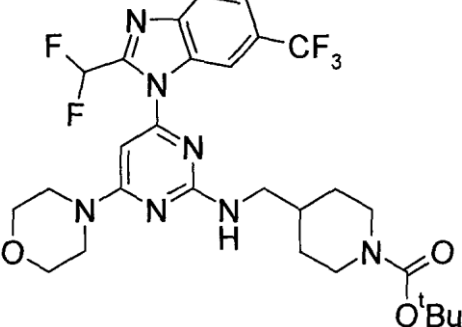
Таблиця 67

№ прикладу	Структурна формула
142	
143	
144	
145	
146	

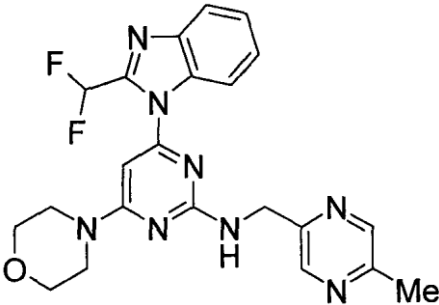
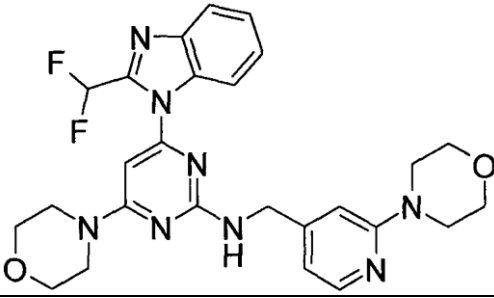
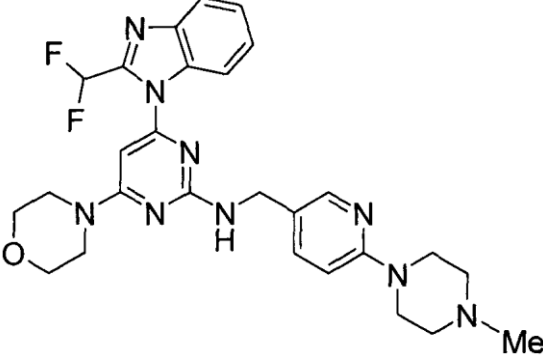
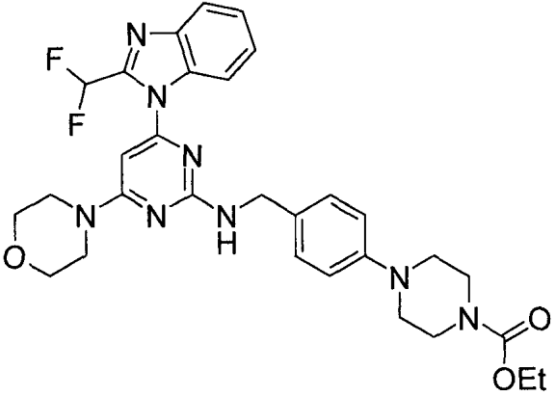


№ прикладу	Структурна формула
147	
148	
149	
150	

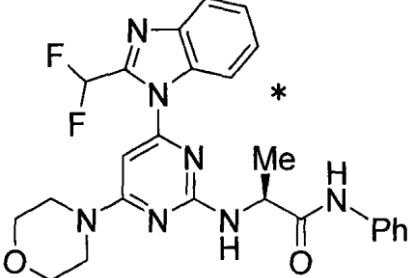
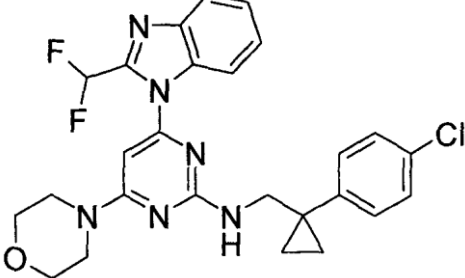
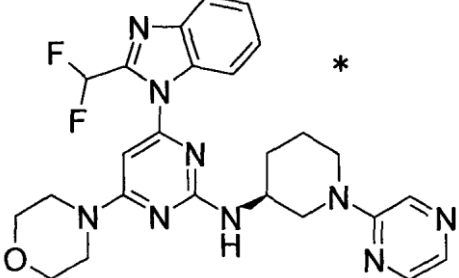
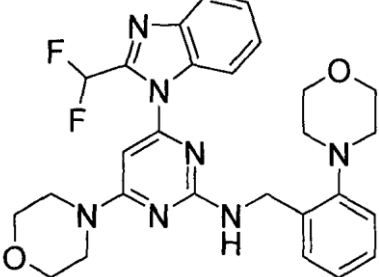
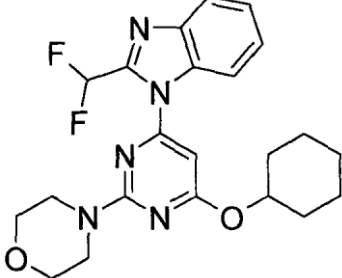
Таблиця 69

№ прикладу	Структурна формула
151	
152	
153	
154	

Таблиця 70

№ прикладу	Структурна формула
155	
156	
157	
158	

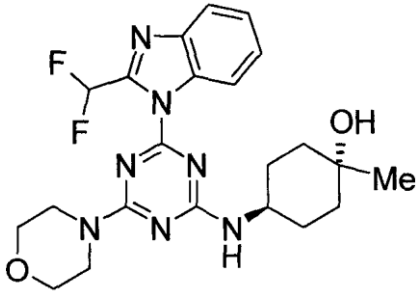
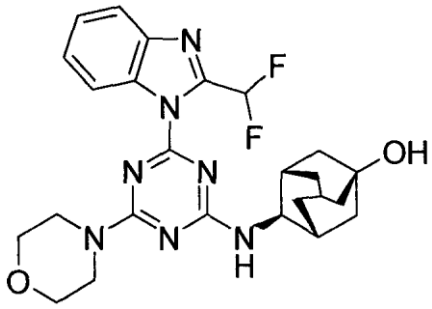
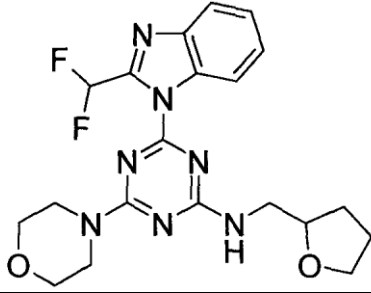
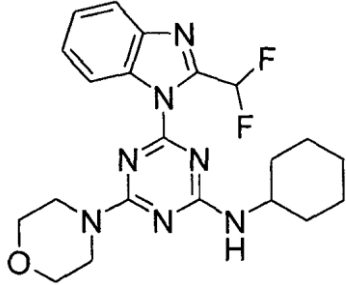
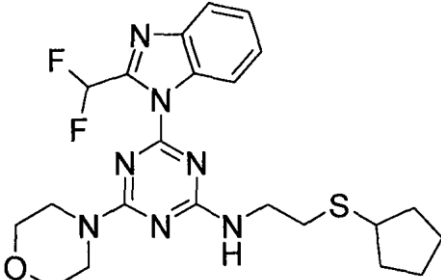
Таблиця 71

№ прикладу	Структурна формула
159	
160	
161	
162	
163	

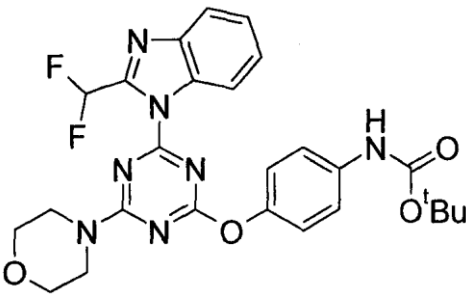
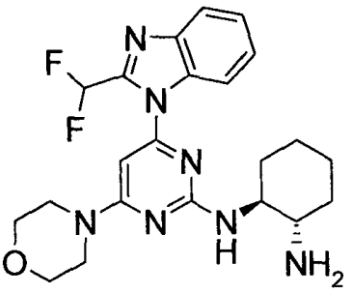
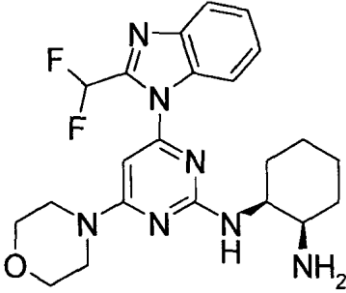
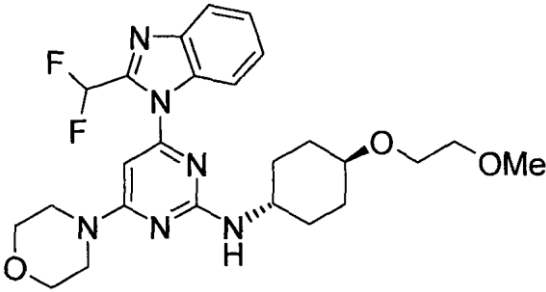
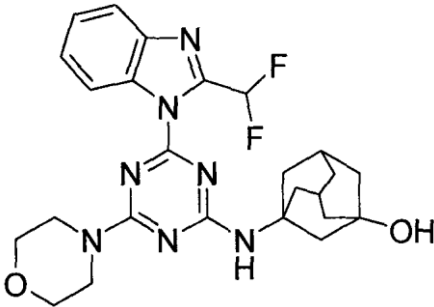
Таблиця 72

№ прикладу	Структурна формула
164	<chem>COc1cc(N2CCOCC2)c3nc(N4C5=CC=CC=C5N(C4)C(F)F)c3n1O[C@H]6CCCCC6</chem>
165	<chem>COc1cc(N2CCOCC2)c3nc(N4C5=CC=CC=C5N(C4)C(F)F)c3n1O[C@H]6CCCC[C@H]6</chem>
166	<chem>COc1cc(N2CCOCC2)c3nc(N4C5=CC=CC=C5N(C4)C(F)F)c3n1NC6CC(C)(C)NC(C)(C)C6</chem>
167	<chem>COc1cc(N2CCOCC2)c3nc(N4C5=CC=CC=C5N(C4)C(F)F)c3n1O[C@H]6CCCCC6</chem>
168	<chem>COc1cc(N2CCOCC2)c3nc(N4C5=CC=CC=C5N(C4)C(F)F)c3n1O[C@H]6CCCC(C)C6</chem>

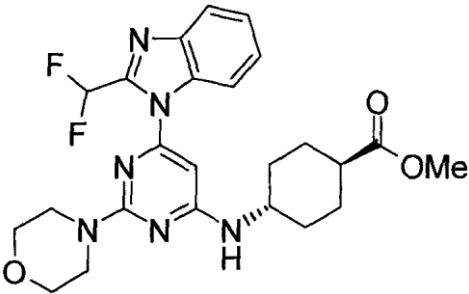
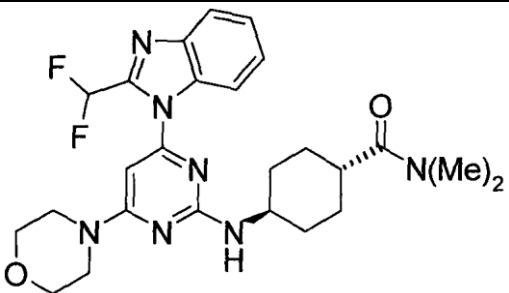
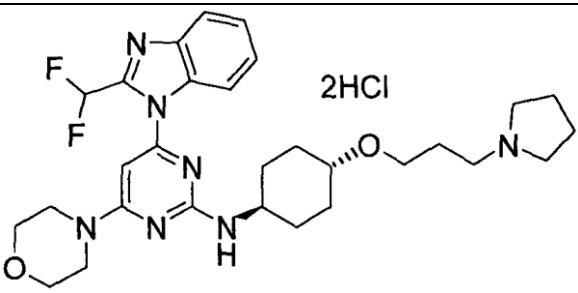
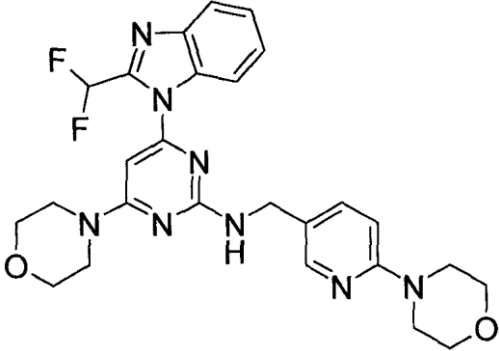
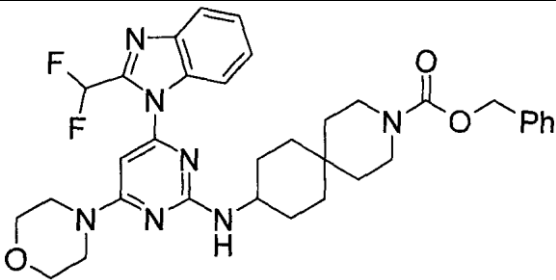
Таблиця 73

№ прикладу	Структурна формула
169	
170	
171	
172	
173	

Таблиця 74

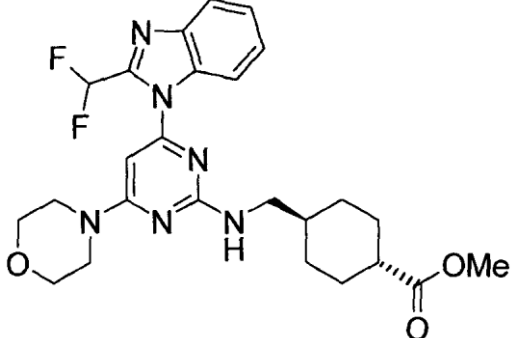
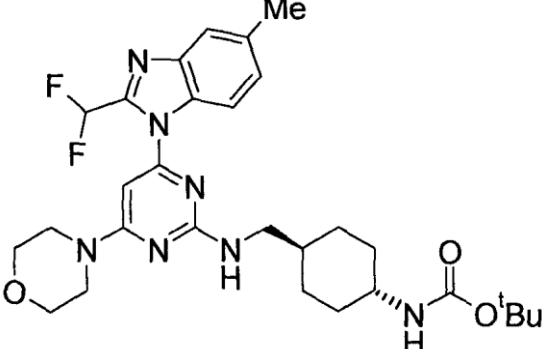
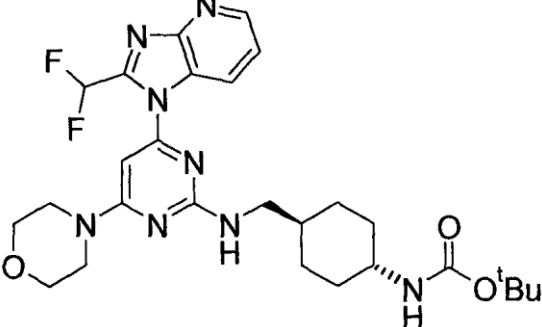
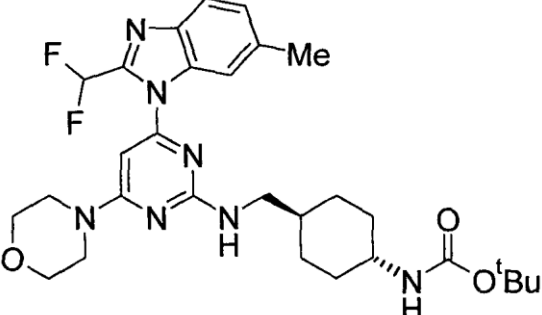
№ прикладу	Структурна формула
174	
175	
176	
177	
178	

Таблиця 75

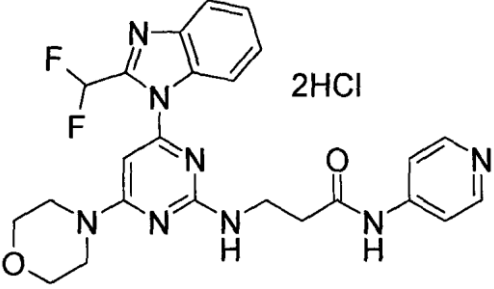
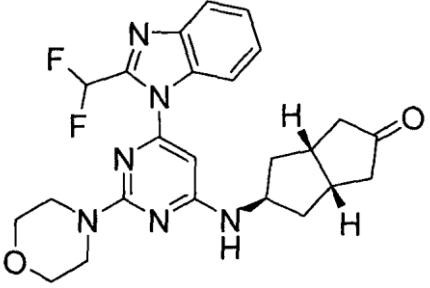
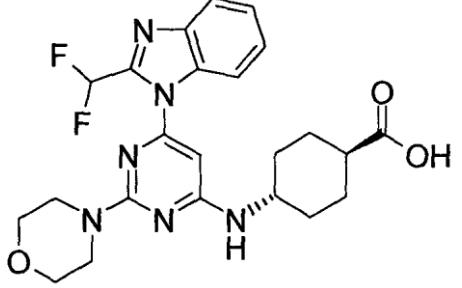
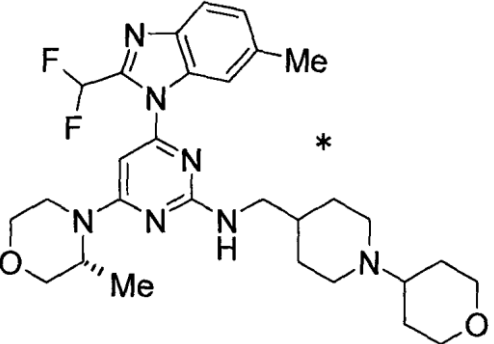
№ прикладу	Структурна формула
179	
180	
181	
182	
183	



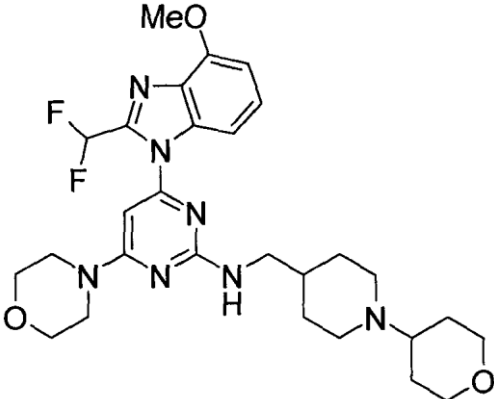
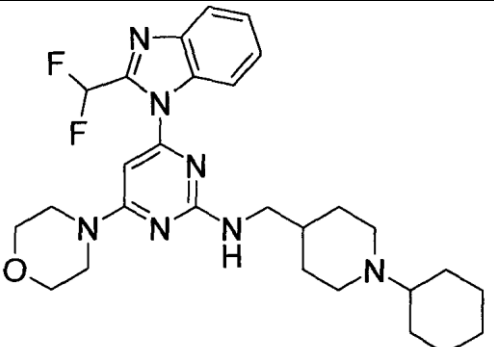
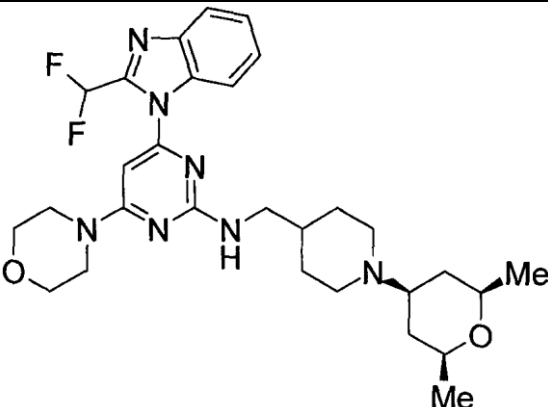
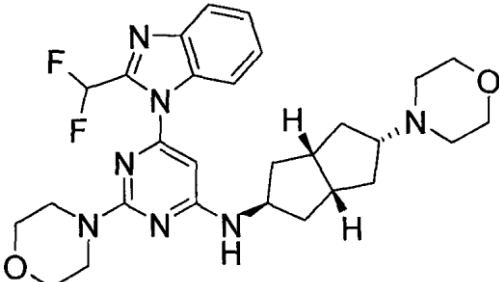
Таблиця 76

№ прикладу	Структурна формула
184	
185	
186	
187	

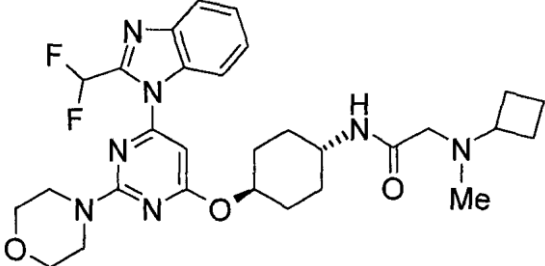
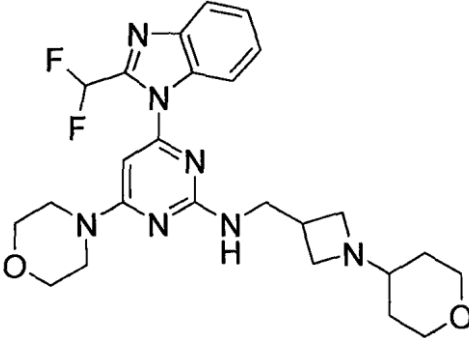
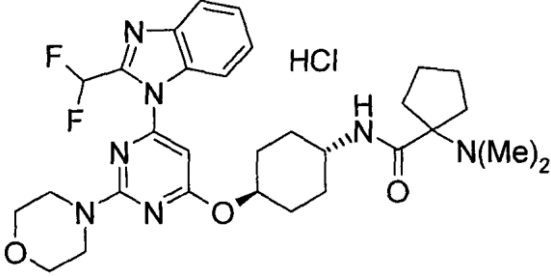
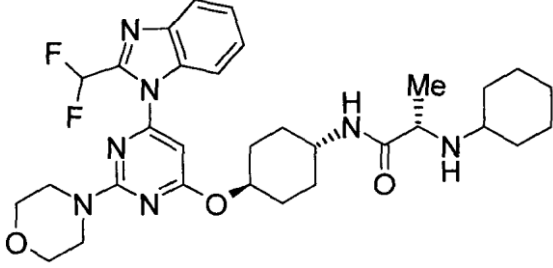
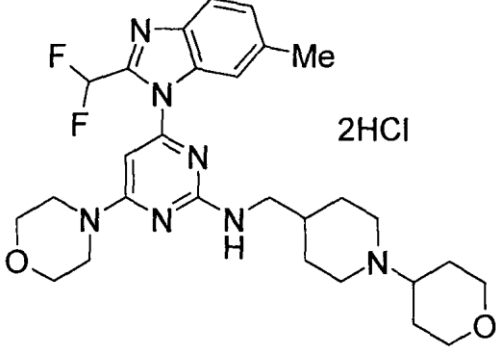
Таблиця 77

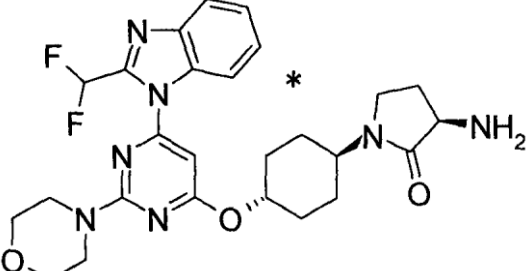
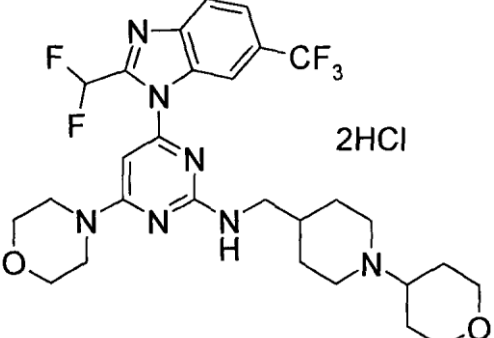
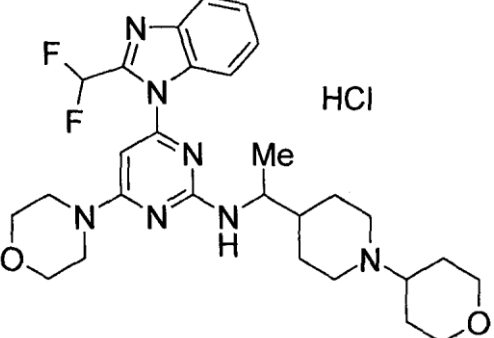
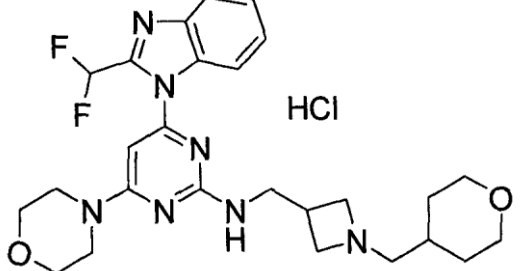
№ прикладу	Структурна формула
188	
189	
190	
191	

Таблиця 78

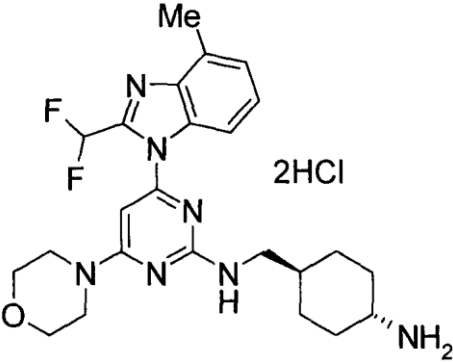
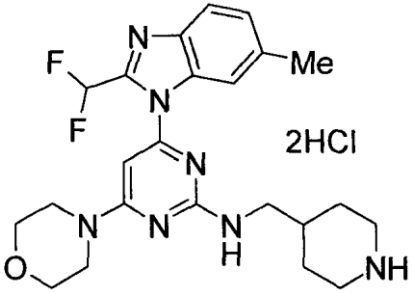
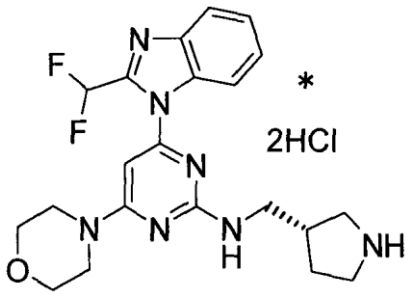
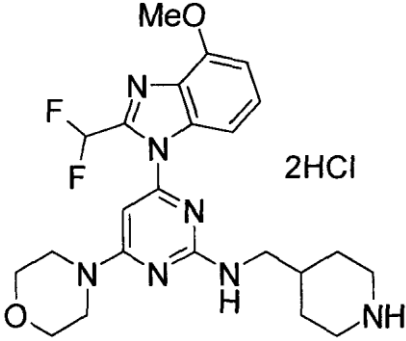
№ прикладу	Структурна формула
192	
193	
194	
195	

Таблиця 79

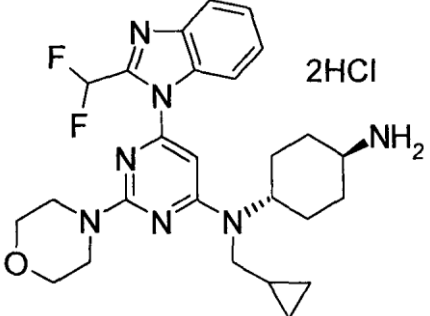
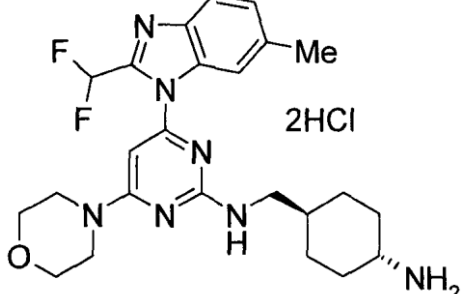
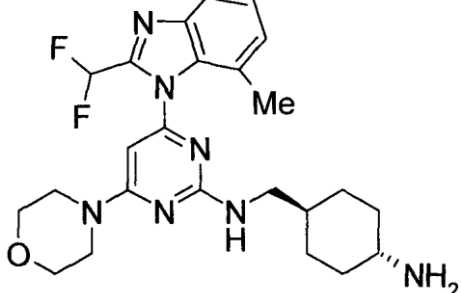
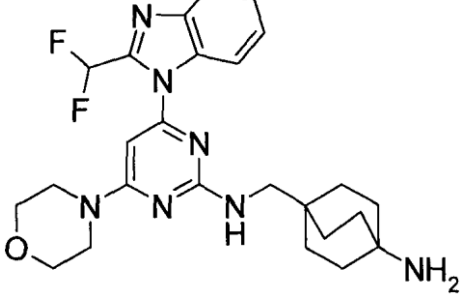
№ прикладу	Структурна формула
196	
197	
198	
199	
200	

№ прикладу	Структурна формула
201	
202	
203	
204	

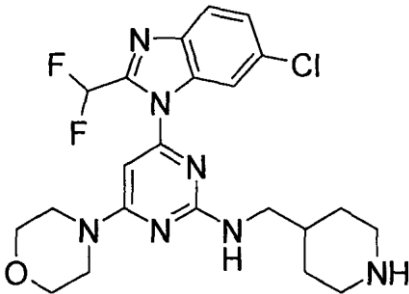
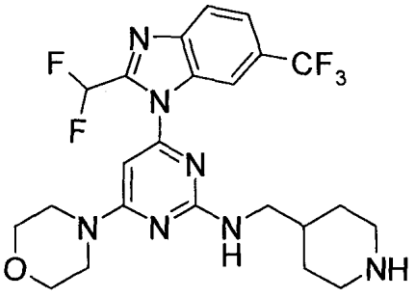
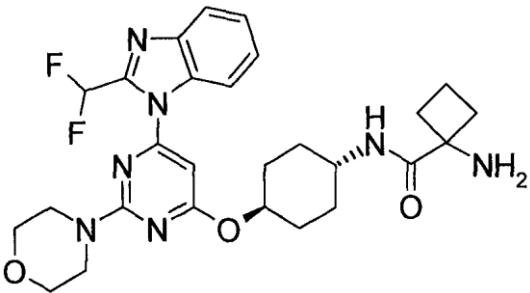
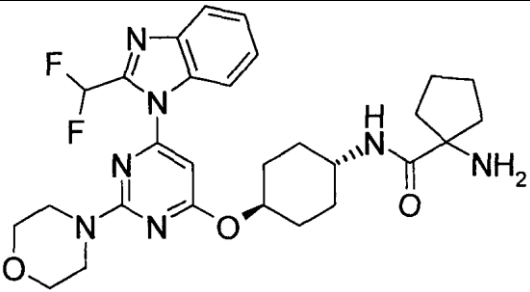
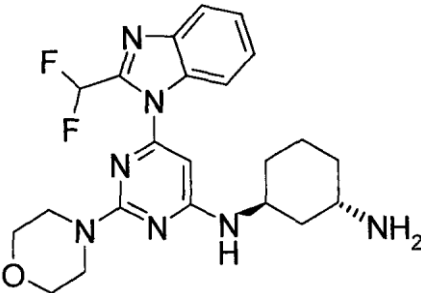
Таблиця 81

№ прикладу	Структурна формула
205	
206	
207	
208	

Таблиця 82

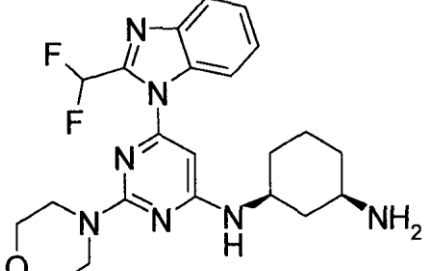
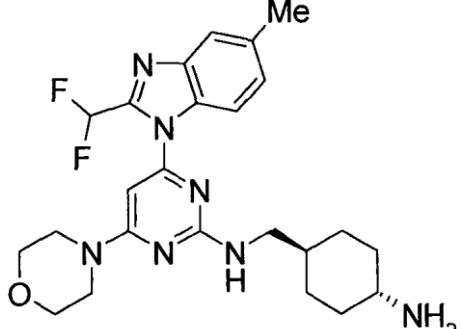
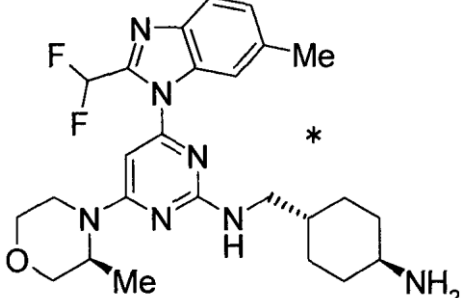
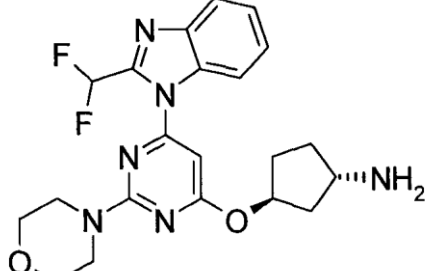
№ прикладу	Структурна формула
209	
210	
211	
212	

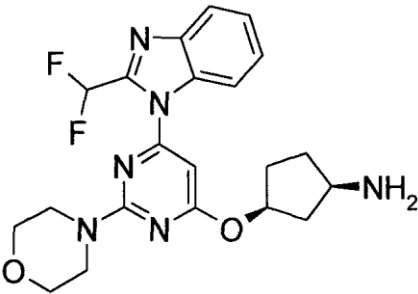
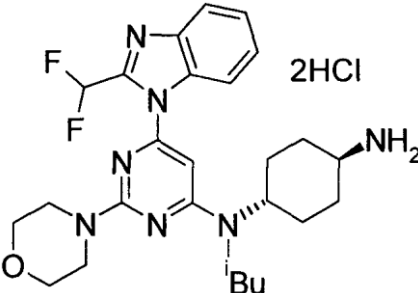
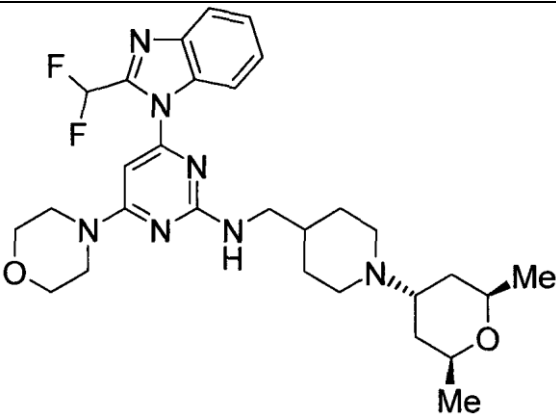
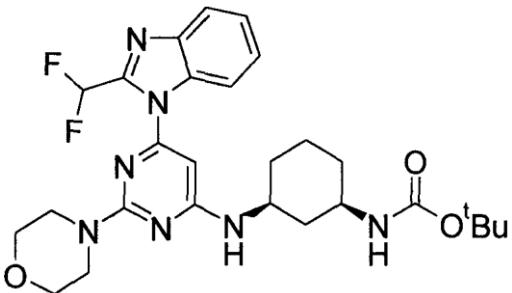
Таблиця 83

№ прикладу	Структурна формула
213	
214	
215	
216	
217	

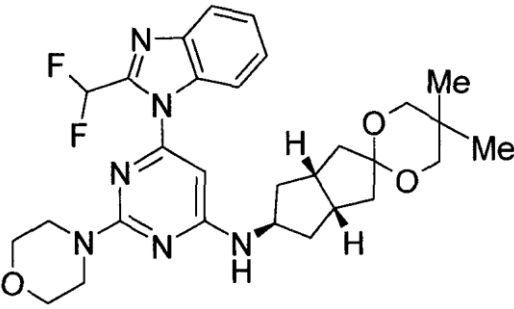
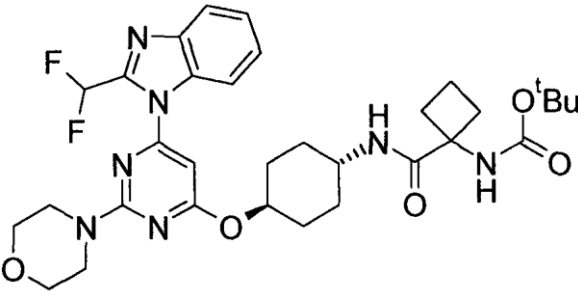
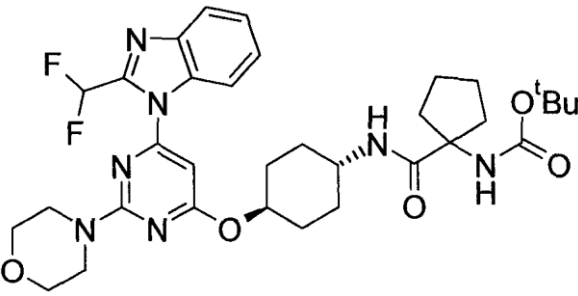
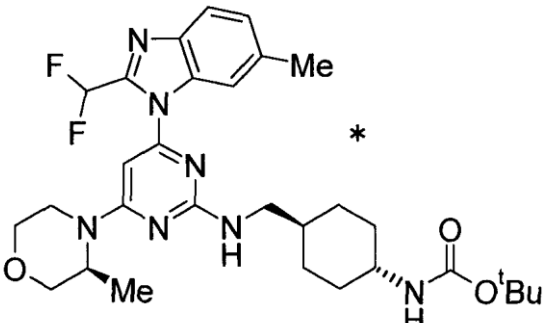


Таблиця 84

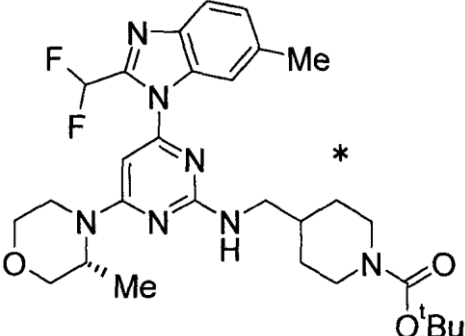
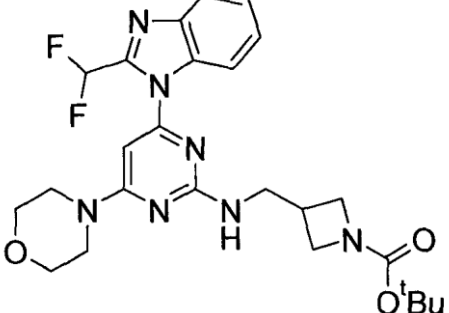
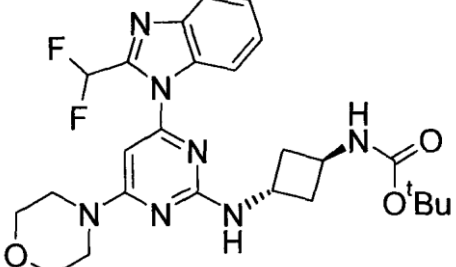
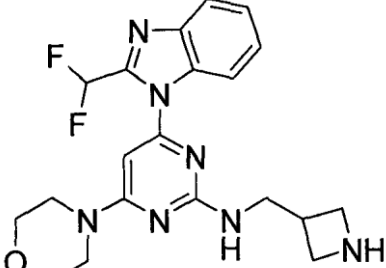
№ прикладу	Структурна формула
218	
219	
220	
221	

№ прикладу	Структурна формула
222	
223	
224	
225	

Таблиця 86

№ прикладу	Структурна формула
226	
227	
228	
229	

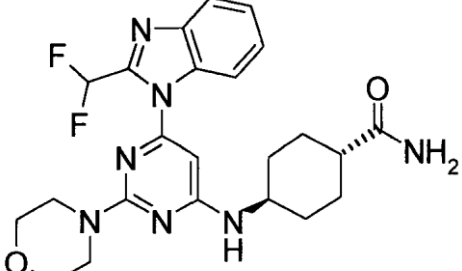
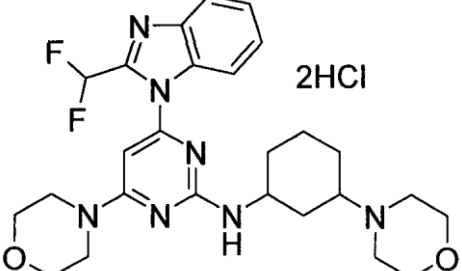
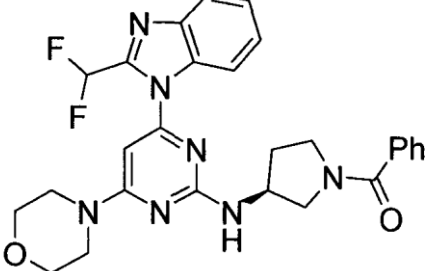
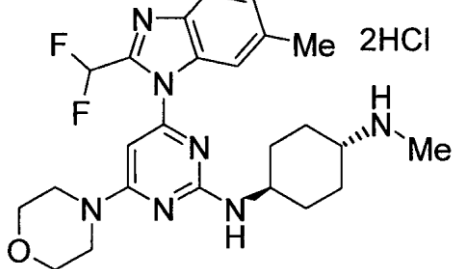
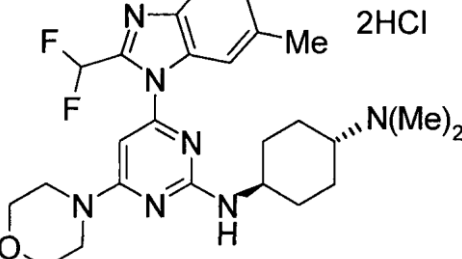
Таблиця 87

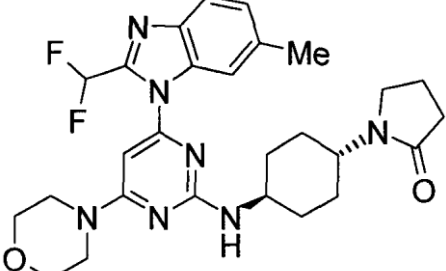
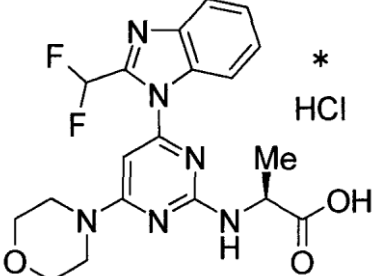
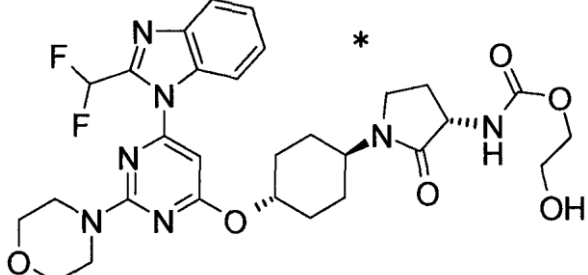
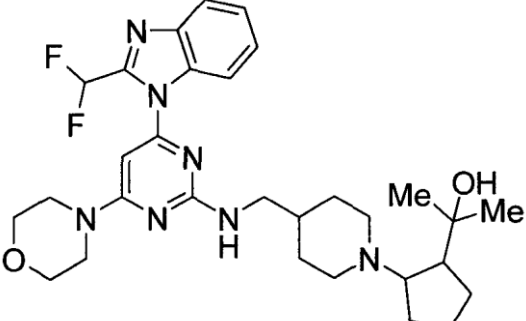
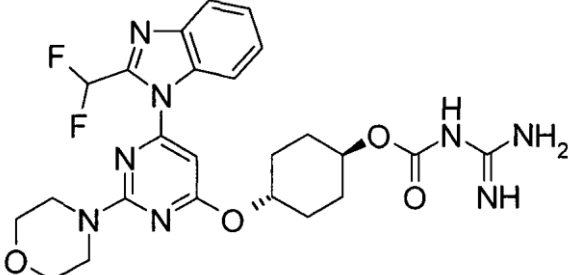
№ прикладу	Структурна формула
230	
231	
232	
233	

Таблиця 88

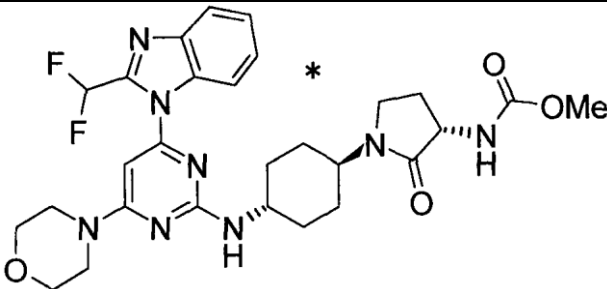
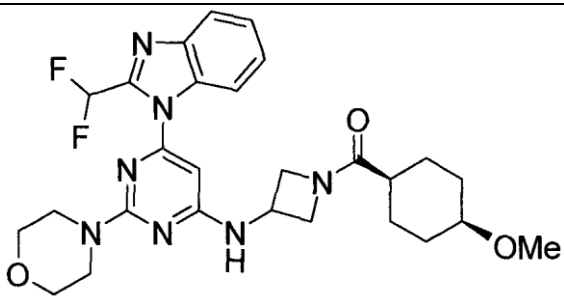
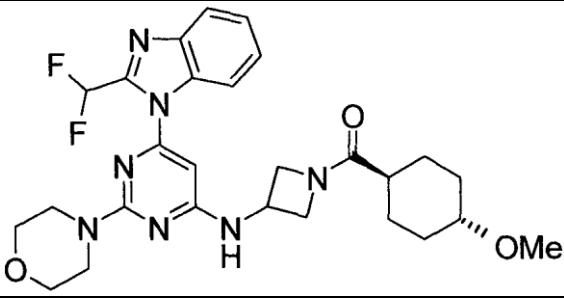
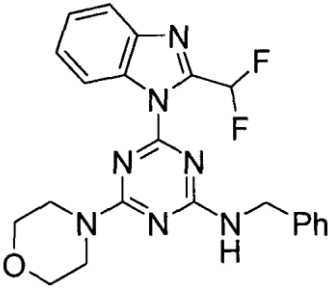
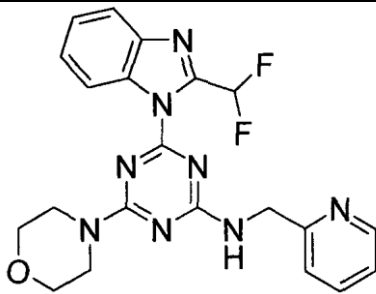
№ прикладу	Структурна формула
234	
235	
236	
237	
238	

Таблиця 89

№ прикладу	Структурна формула
239	
240	
241	
242-1	
242-2	

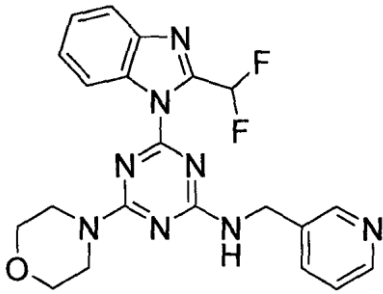
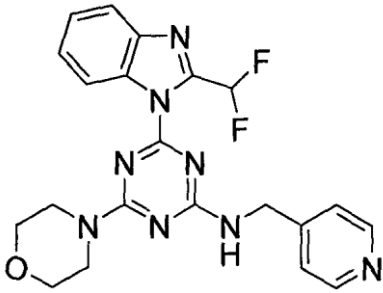
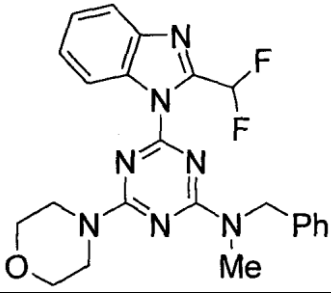
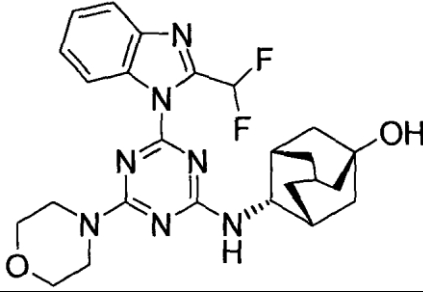
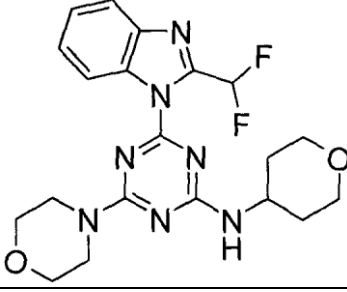
№ прикладу	Структурна формула
243	
244	
245	
246	
247	

Таблиця 91

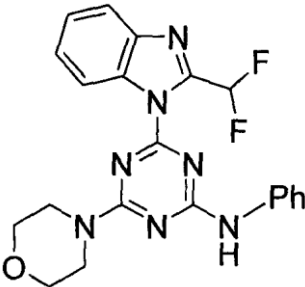
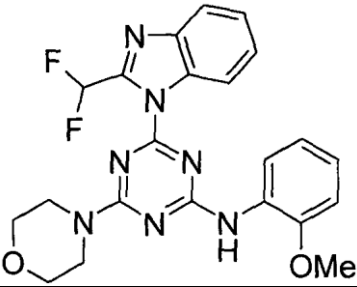
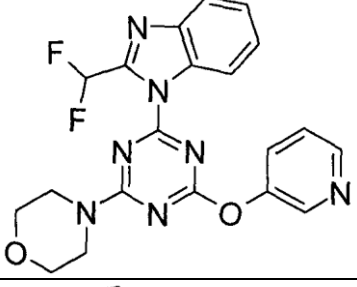
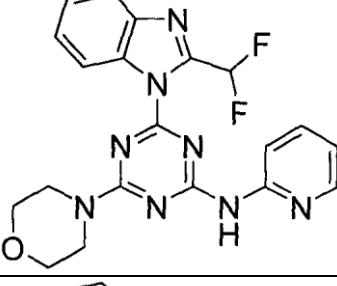
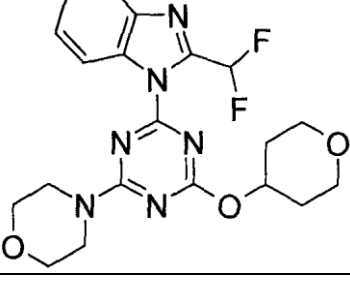
№ прикладу	Структурна формула
248	
249-1	
249-2	
250	
251	



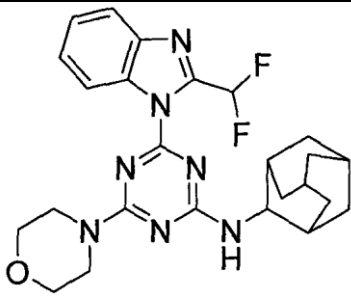
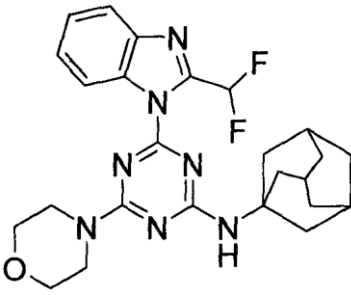
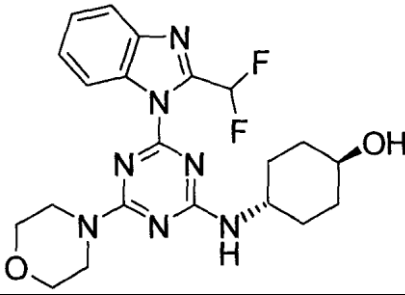
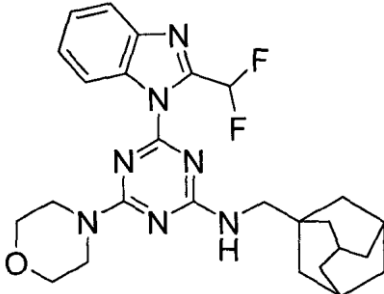
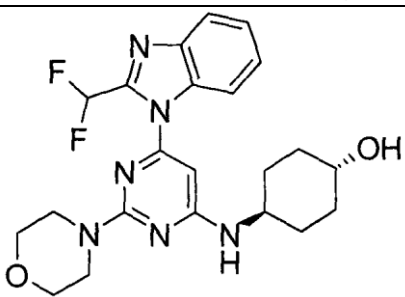
Таблиця 92

№ прикладу	Структурна формула
252	
253	
254	
255	
256	

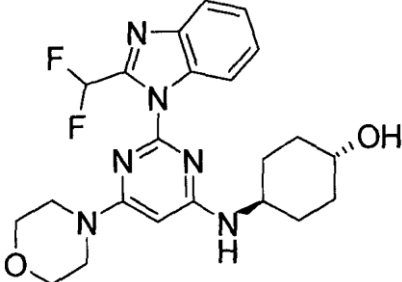
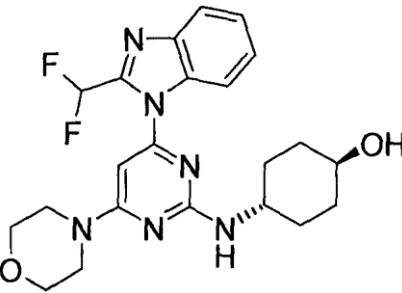
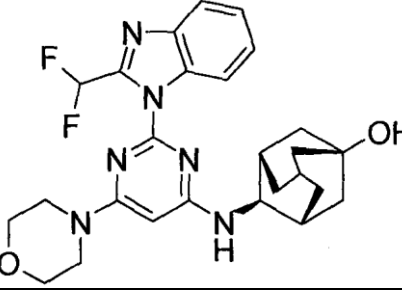
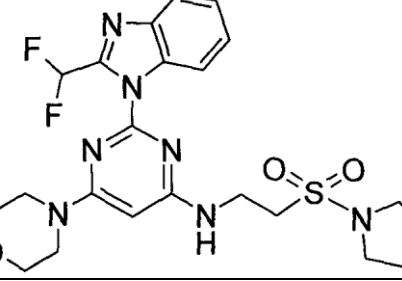
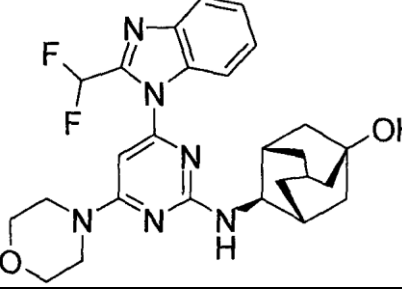
Таблиця 93

№ прикладу	Структурна формула
257	
258	
259	
260	
261	

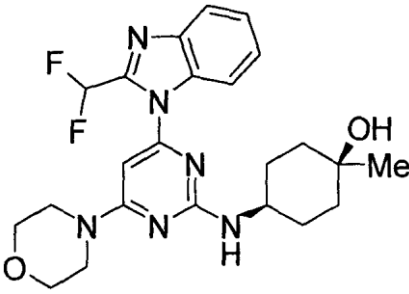
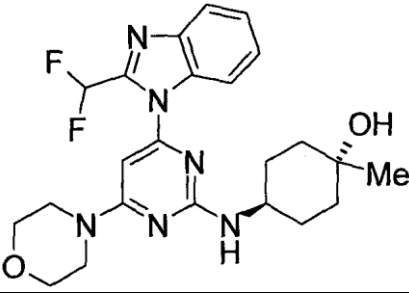
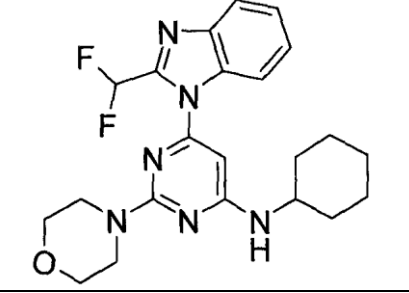
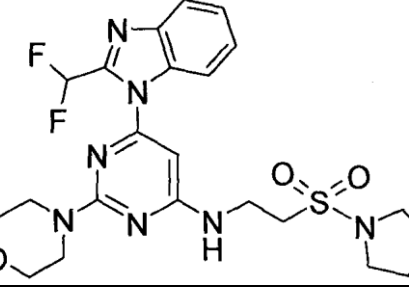
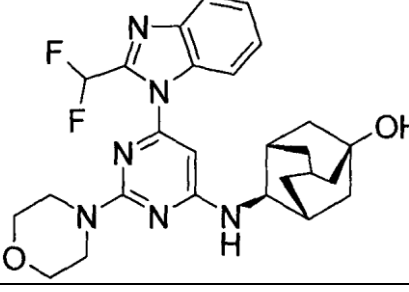
Таблиця 94

№ прикладу	Структурна формула
262	
263	
264	
265	
266	

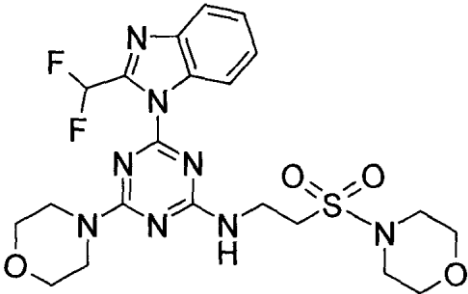
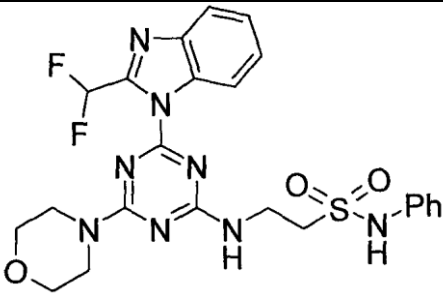
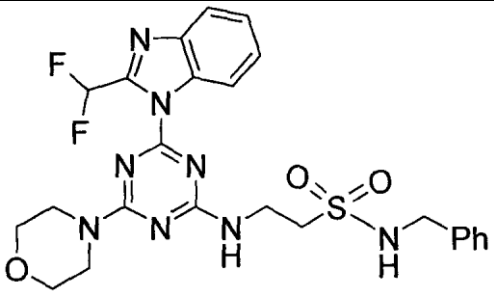
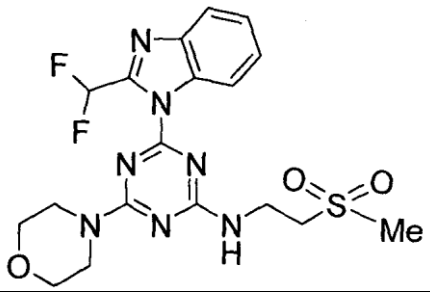
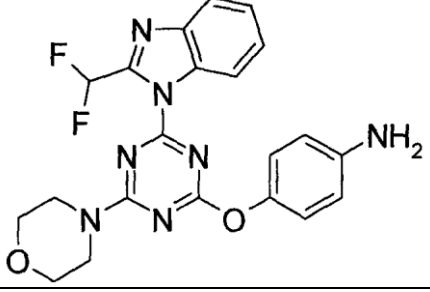
Таблиця 95

№ прикладу	Структурна формула
267	
268	
269	
270	
271	

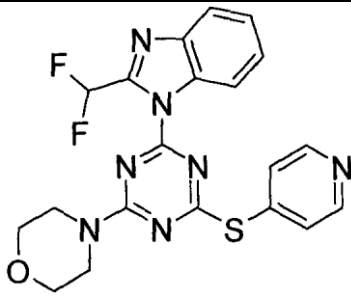
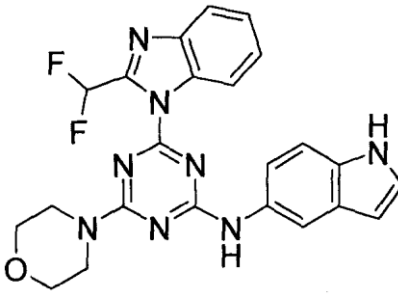
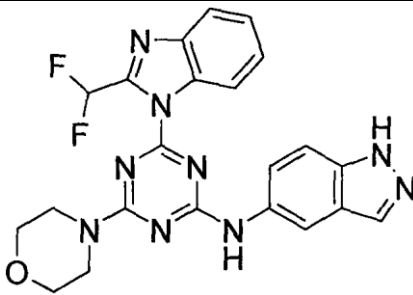
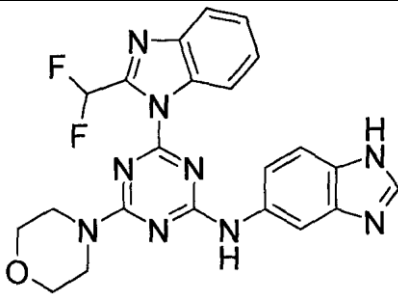
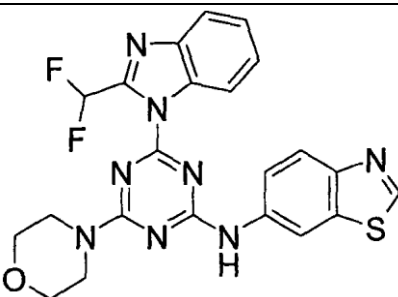
Таблиця 96

№ прикладу	Структурна формула
272	
273	
274	
275	
276	

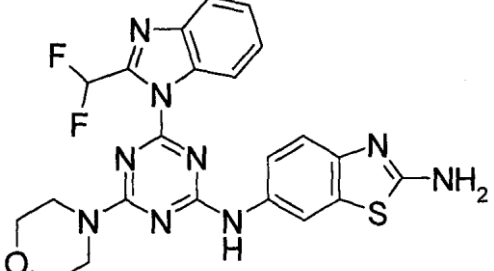
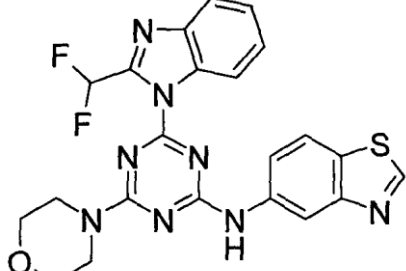
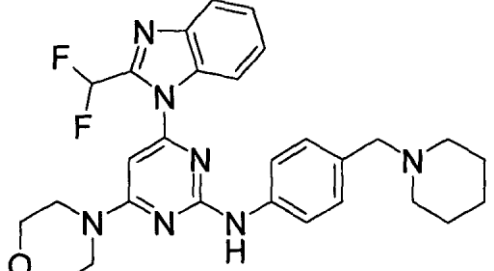
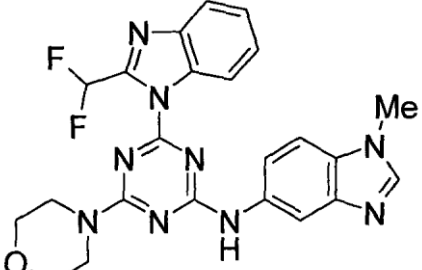
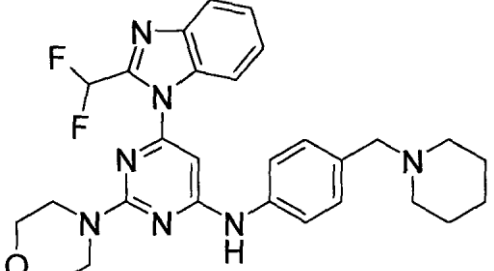
Таблиця 97

№ прикладу	Структурна формула
277	 <chem>COc1ccc(NC(=O)Nc2nc3c(ncn3C(F)F)c4ccccc42)nc5ccccc15</chem>
278	 <chem>COc1ccc(NC(=O)Nc2nc3c(ncn3C(F)F)c4ccccc42)nc5ccccc15</chem>
279	 <chem>COc1ccc(NC(=O)Nc2nc3c(ncn3C(F)F)c4ccccc42)nc5ccccc15</chem>
280	 <chem>COc1ccc(NC(=O)Nc2nc3c(ncn3C(F)F)c4ccccc42)nc5ccccc15</chem>
281	 <chem>COc1ccc(NC(=O)Nc2nc3c(ncn3C(F)F)c4ccccc42)nc5ccccc15</chem>

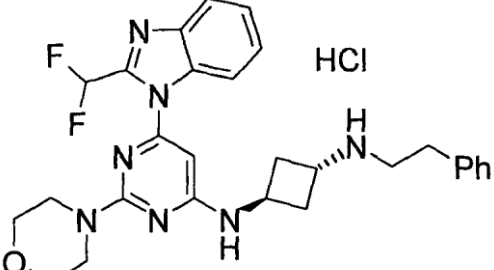
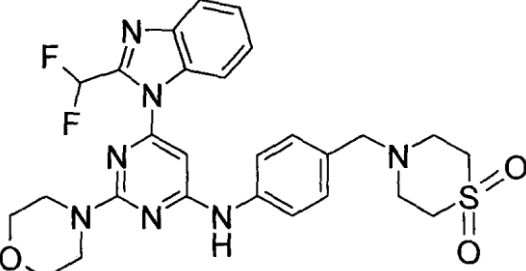
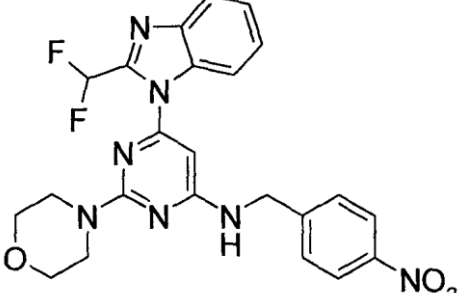
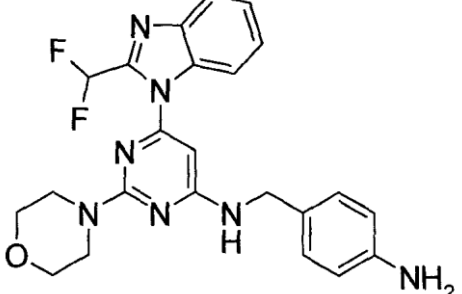
Таблиця 98

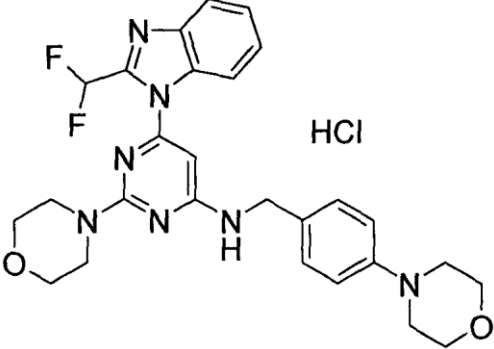
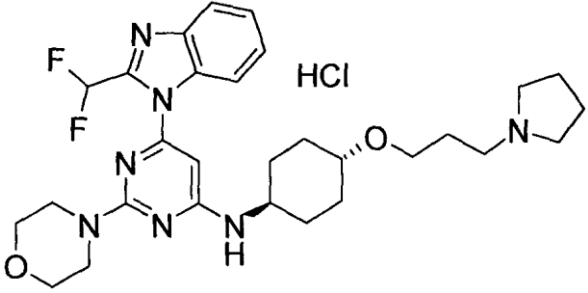
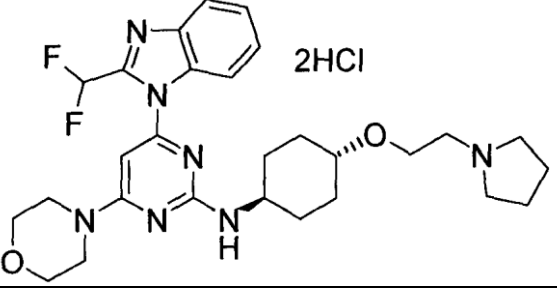
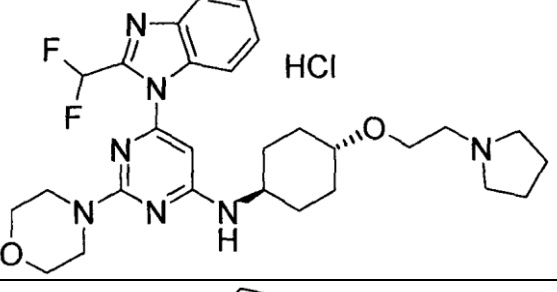
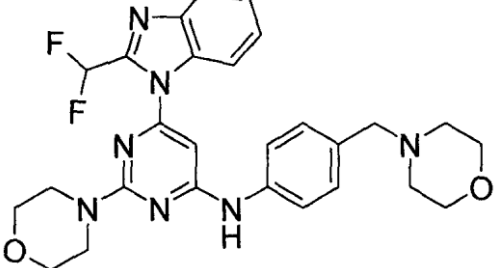
№ прикладу	Структурна формула
282	
283	
284	
285	
286	

Таблиця 99

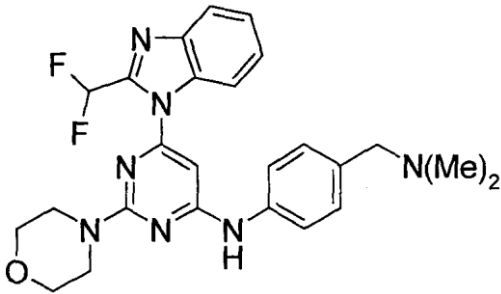
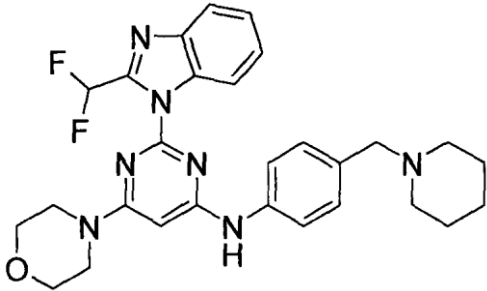
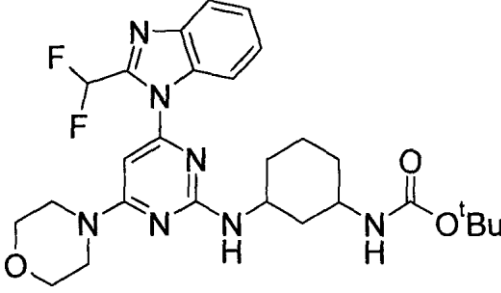
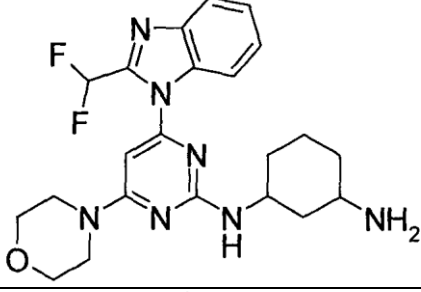
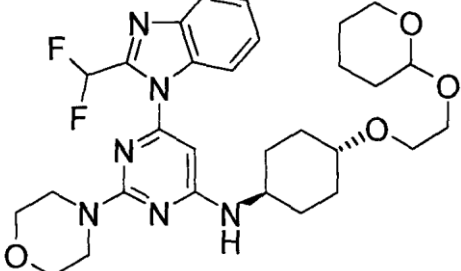
№ прикладу	Структурна формула
287	
288	
289	
290	
291	

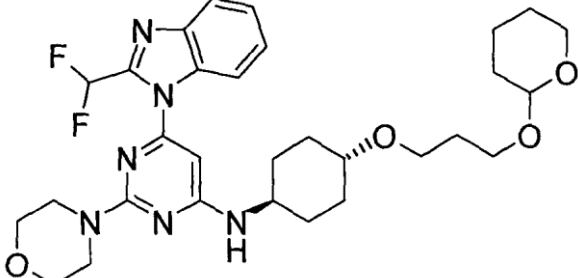
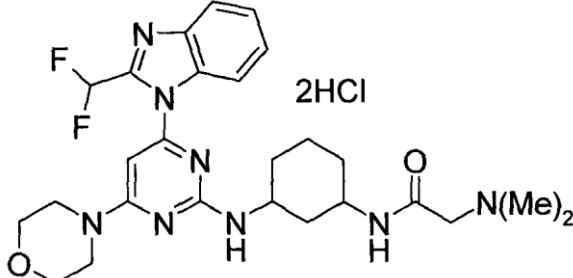
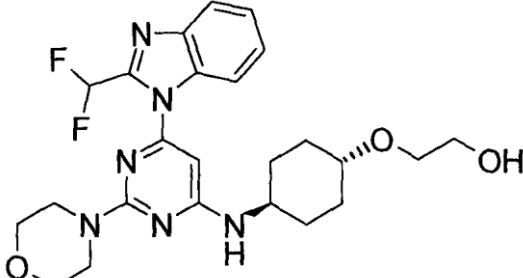
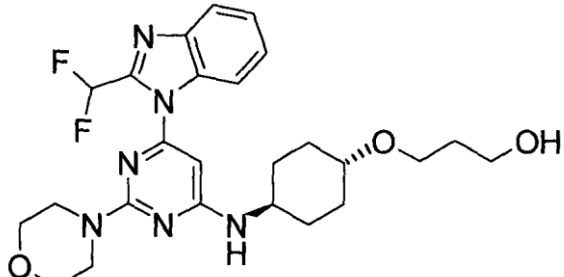
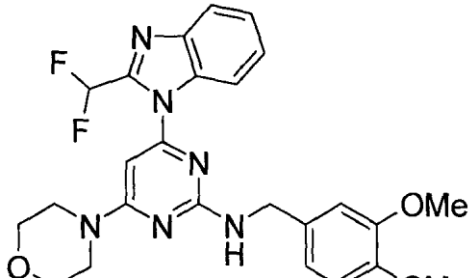


№ прикладу	Структурна формула
292	
293	
294	
295	

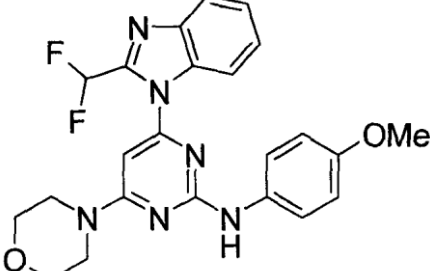
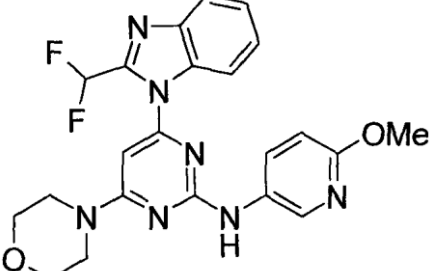
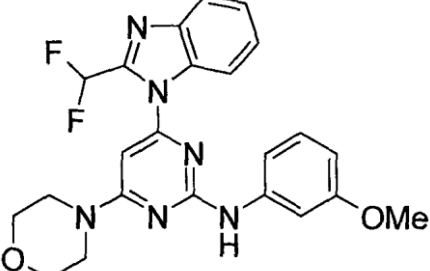
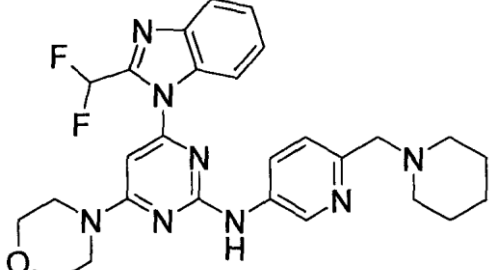
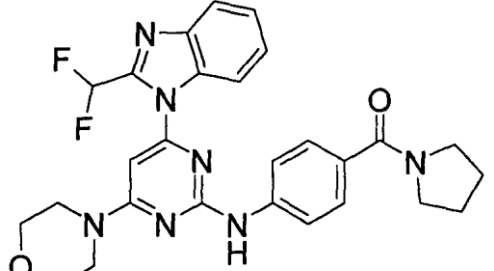
№ прикладу	Структурна формула
296	
297	
298	
299	
300	

Таблиця 102

№ прикладу	Структурна формула
301	
302	
303	
304	
305	

№ прикладу	Структурна формула
306	
307	
308	
309	
310	

Таблиця 104

№ прикладу	Структурна формула
311	
312	
313	
314	
315	

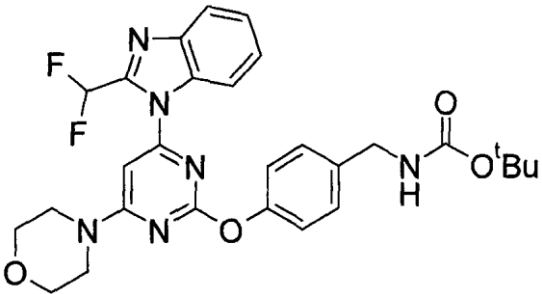
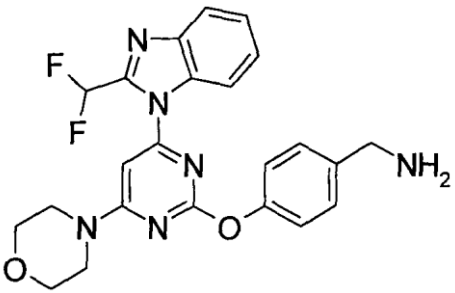
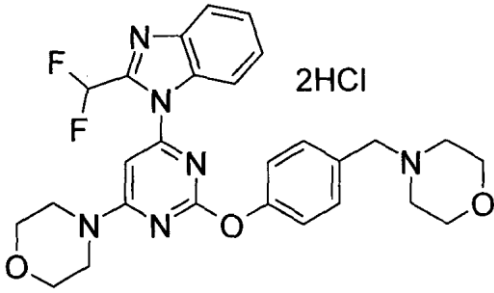
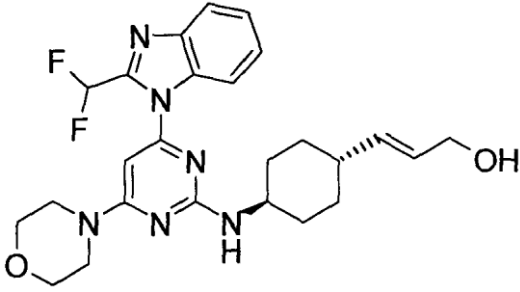
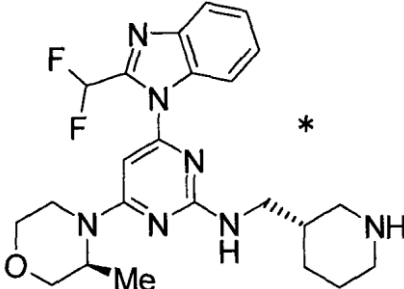
№ прикладу	Структурна формула
316	
317	
318	
319	
320	

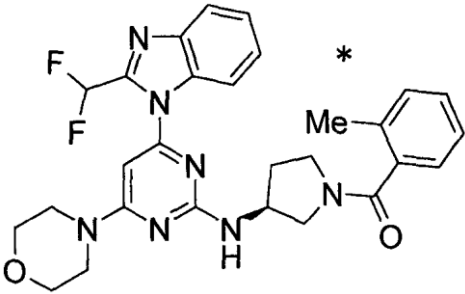
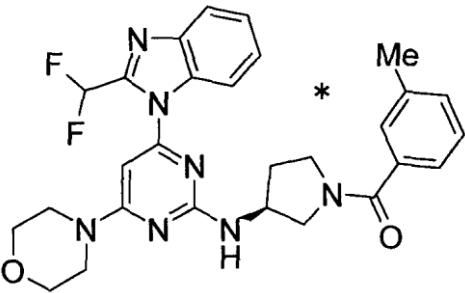
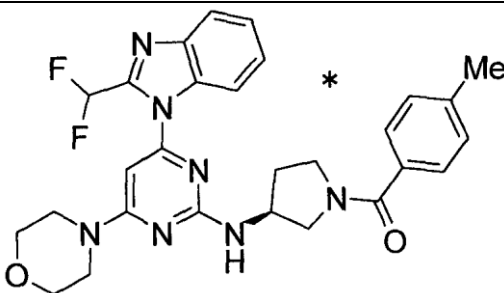
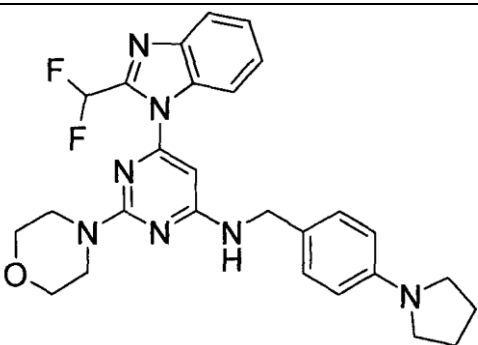
Таблица 106

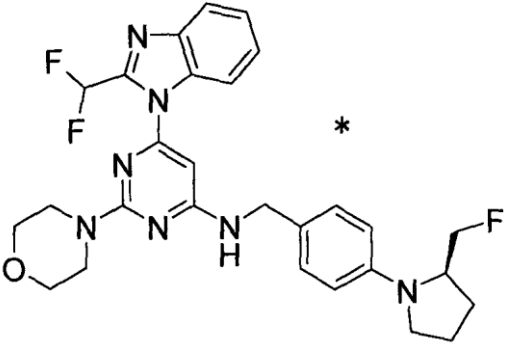
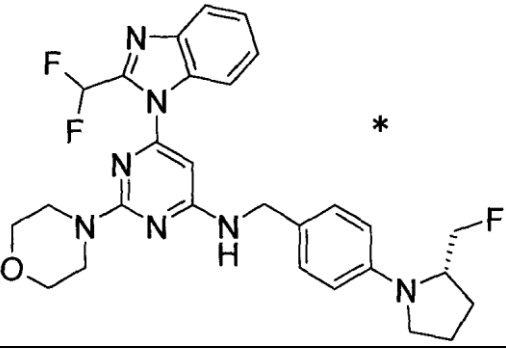
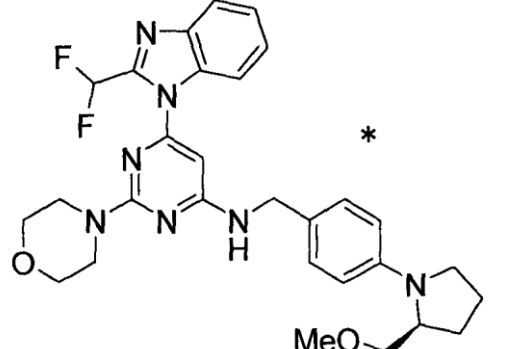
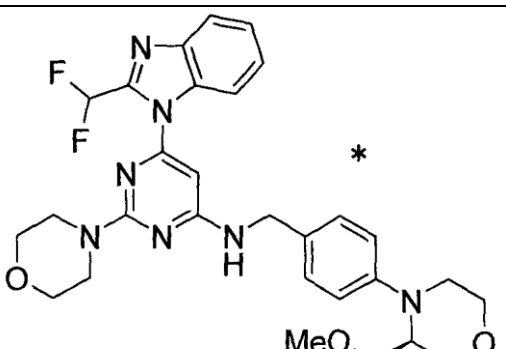
№ прикладу	Структурна формула
321	
322	
323	
324	
325	

Таблиця 107

№ прикладу	Структурна формула
326	
327	
328	
329	
330	



№ прикладу	Структурна формула
331	
332	
333	
334	

№ прикладу	Структурна формула
335	
336	
337	
338	

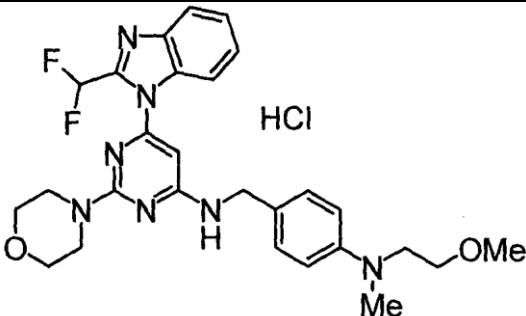
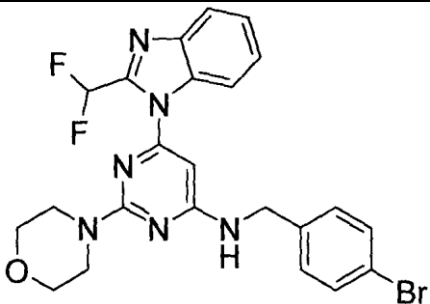
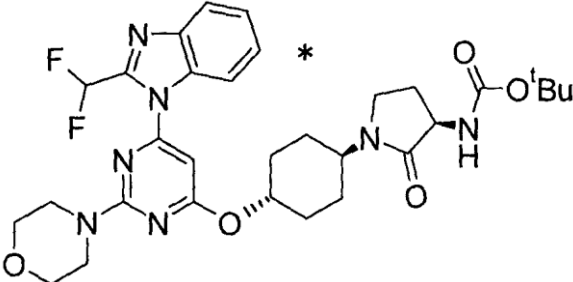
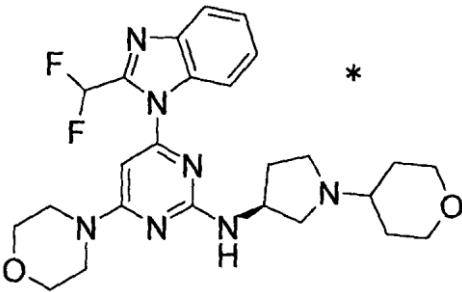
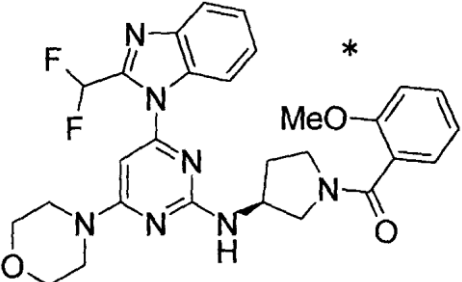
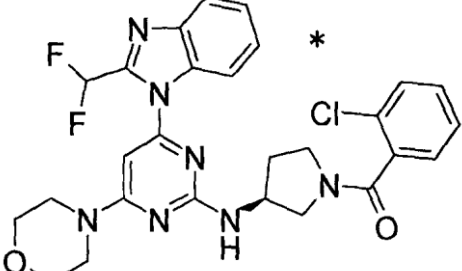
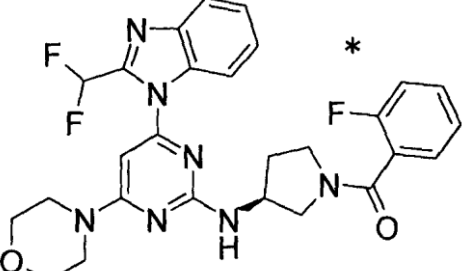
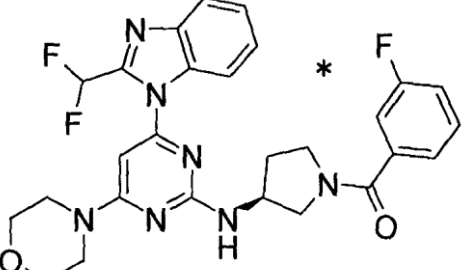
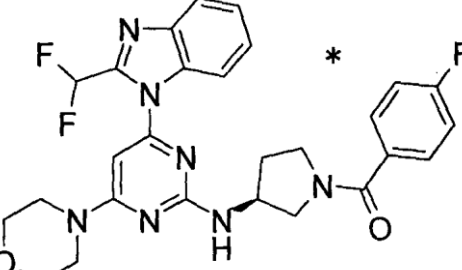
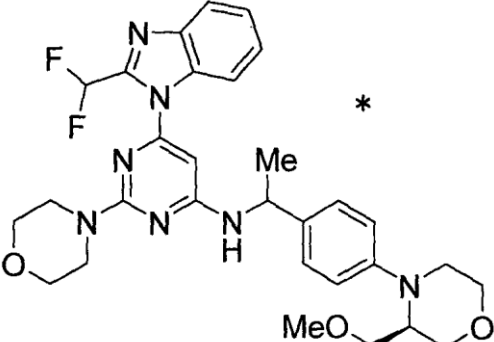
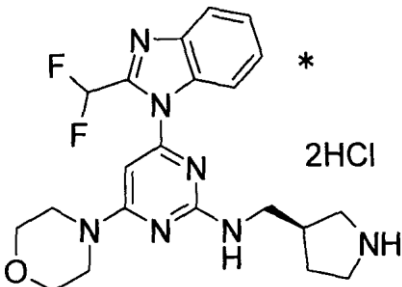
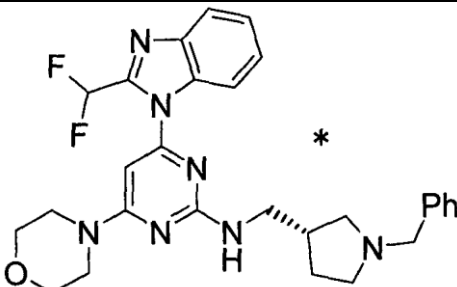
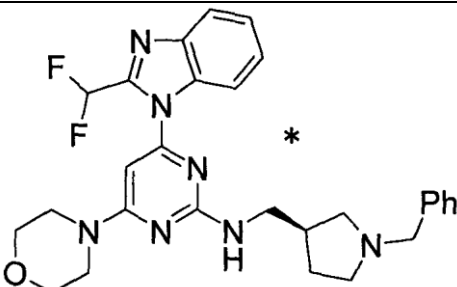
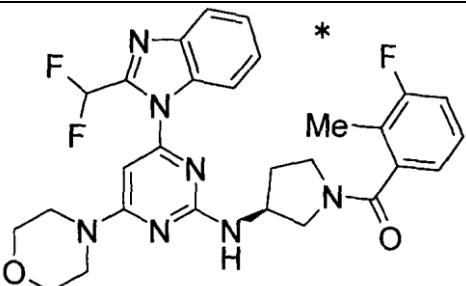
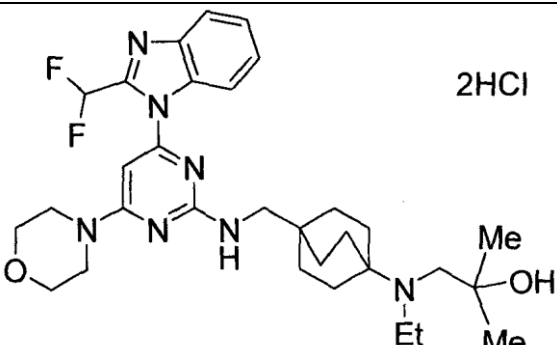
№ прикладу	Структурна формула
339	
340	
341	
342	
343	

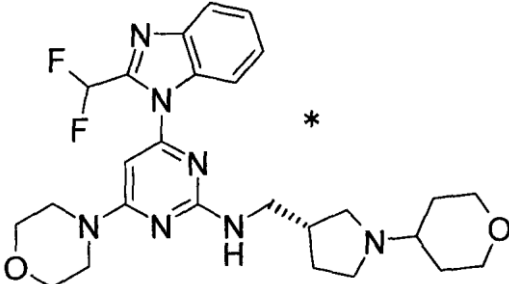
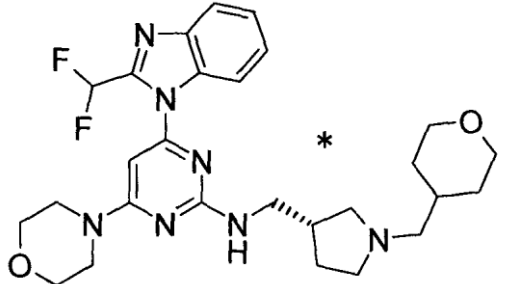
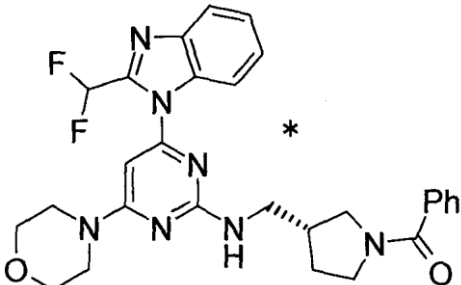
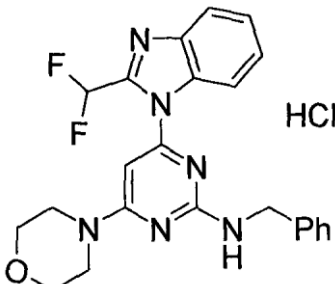
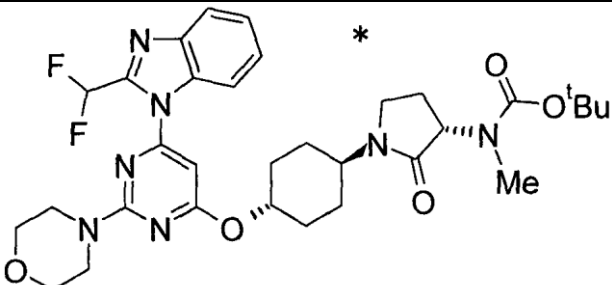
Таблица 111

№ прикладу	Структурна формула
344	
345	
346	
347	
348	

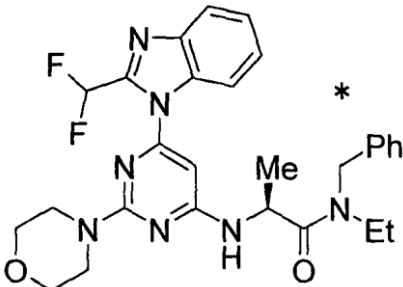
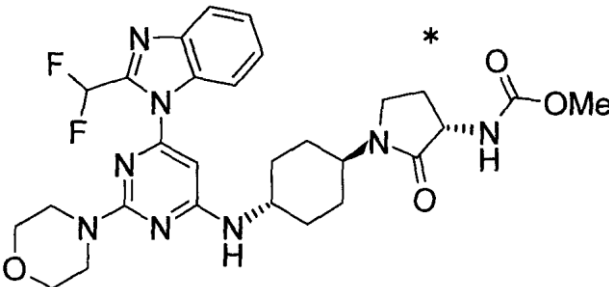
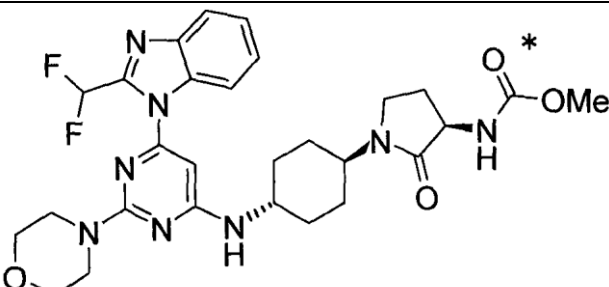
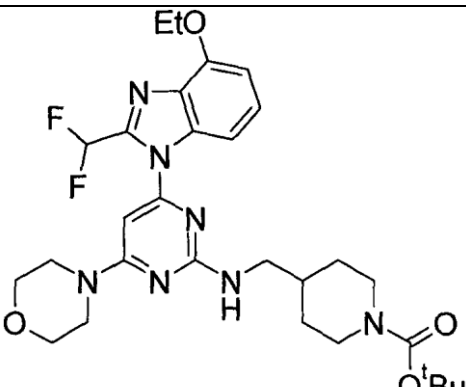
№ прикладу	Структурна формула
349	
350	
351	
352	
353	

№ прикладу	Структурна формула
354	
355	
356	
357	
358	

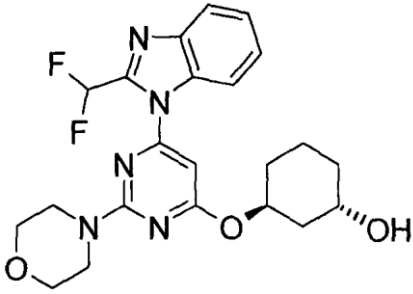
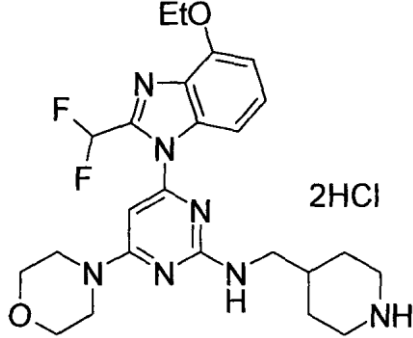
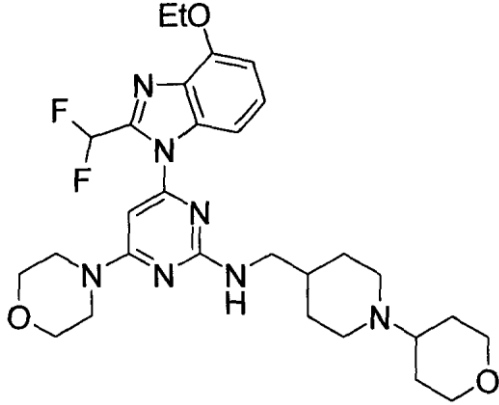
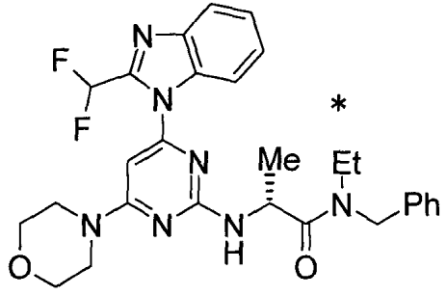
№ прикладу	Структурна формула
359	
360	
361	
362	
363	

№ прикладу	Структурна формула
364	
365	
366	
367	
368	



№ прикладу	Структурна формула
369	
370	
371	
372	

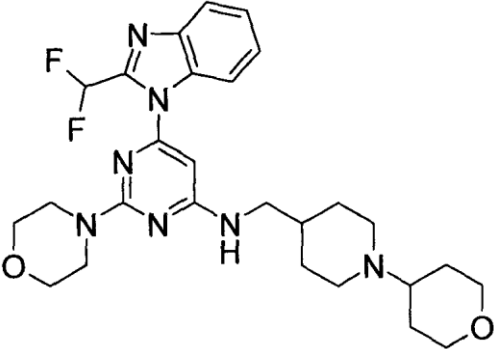
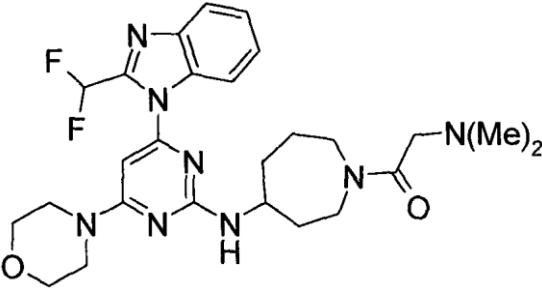
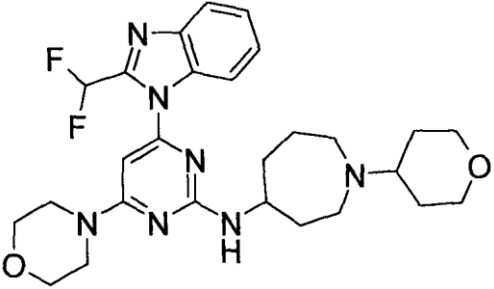
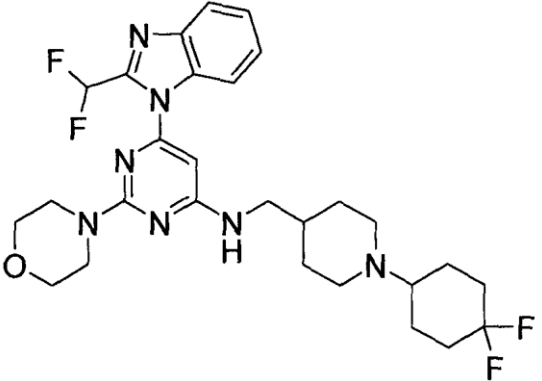
Таблиця 117

№ прикладу	Структурна формула
373	
374	
375	
376	

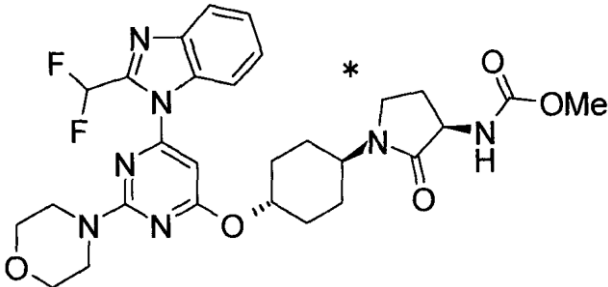
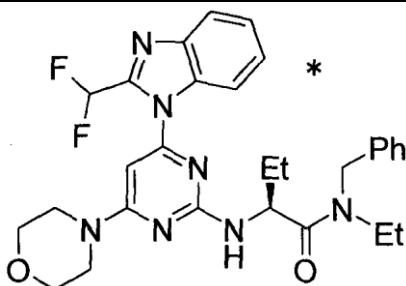
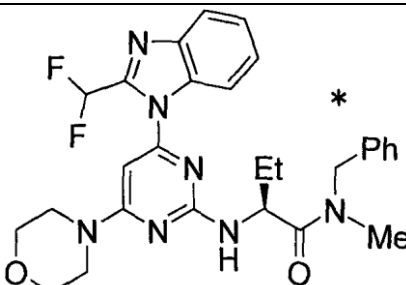
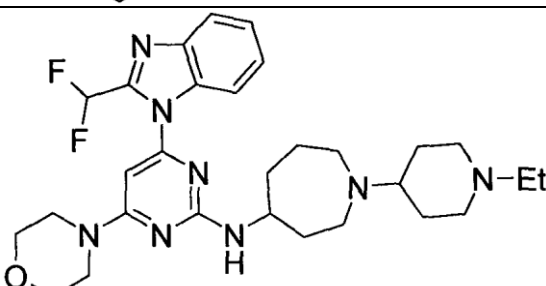
Таблиця 118

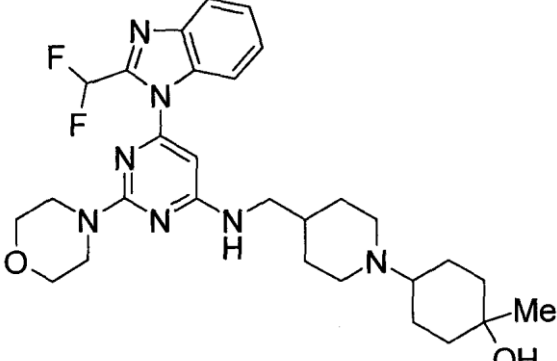
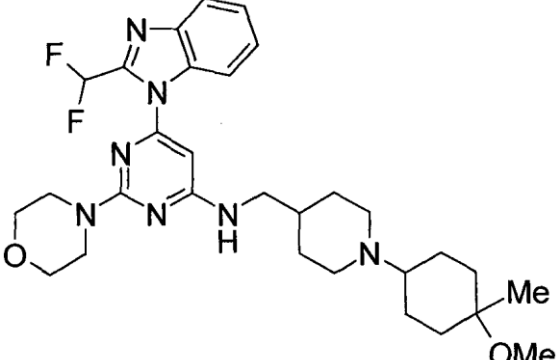
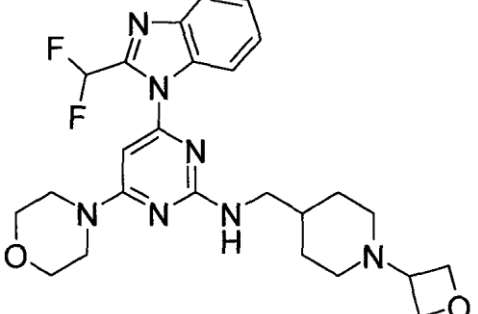
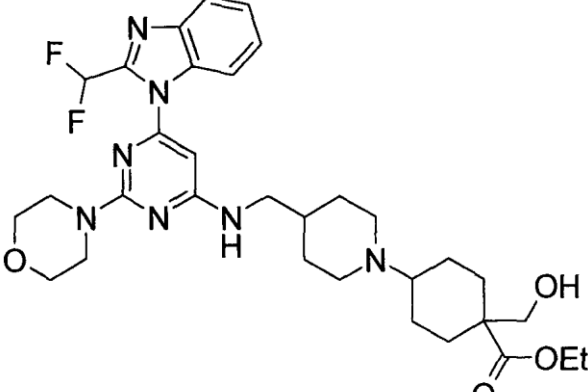
№ прикладу	Структурна формула
377	
378	
379	
380	

Таблиця 119

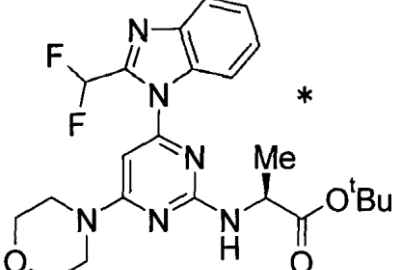
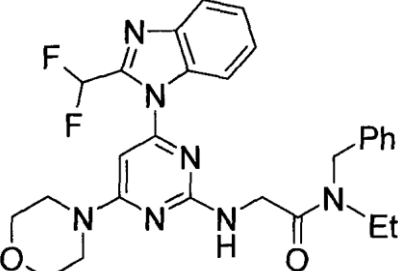
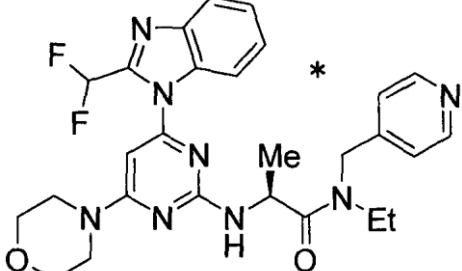
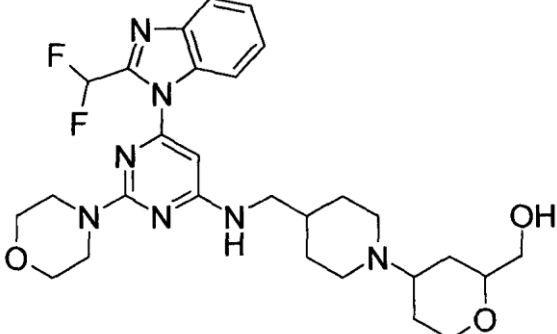
№ прикладу	Структурна формула
381	
382	
383	
384	

№ прикладу	Структурна формула
385	
386	
387	
388	

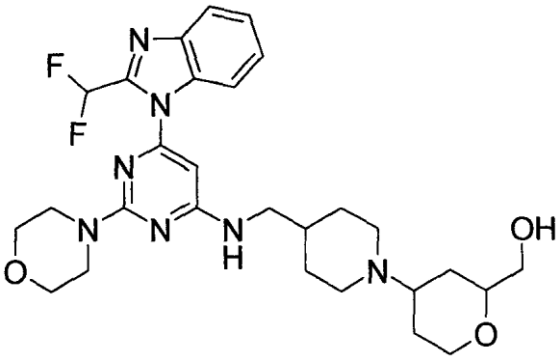
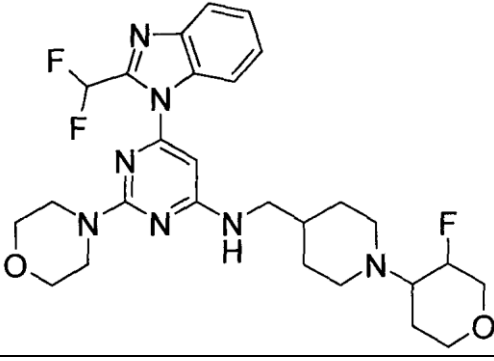
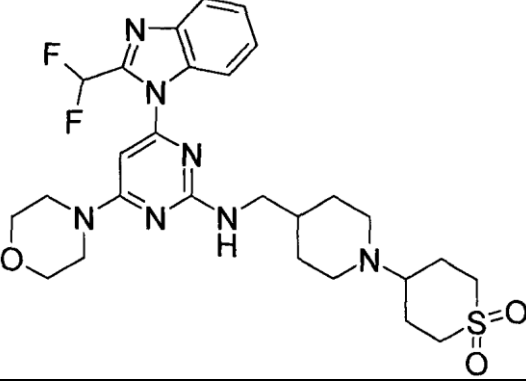
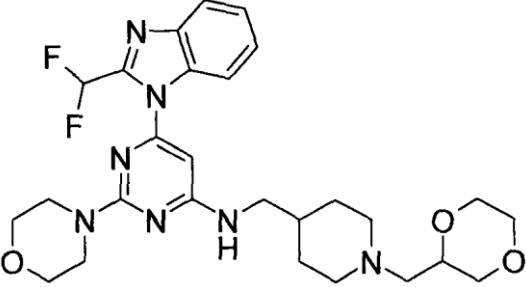
№ прикладу	Структурна формула
389	
390	
391	
392	

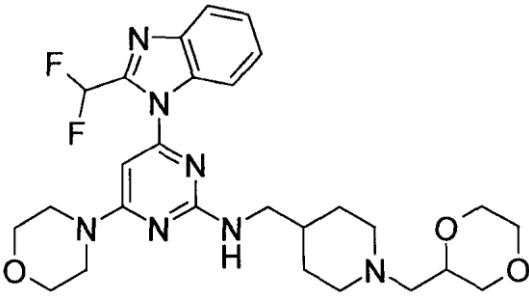
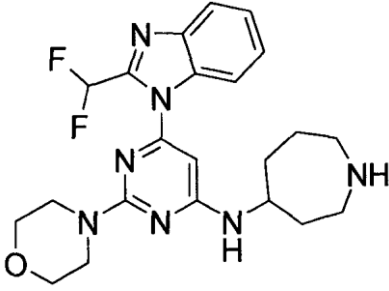
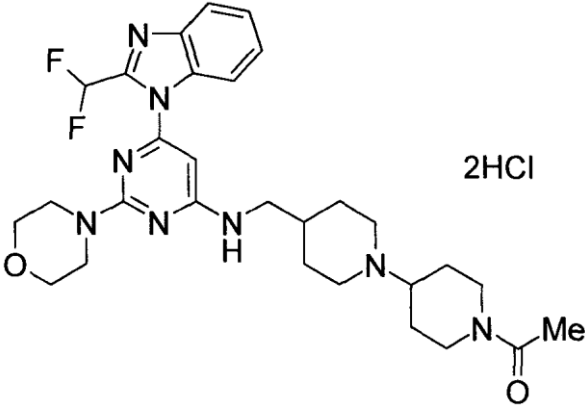
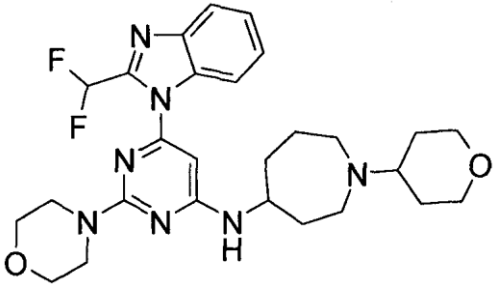
№ прикладу	Структурна формула
393	
394	
395	
396	

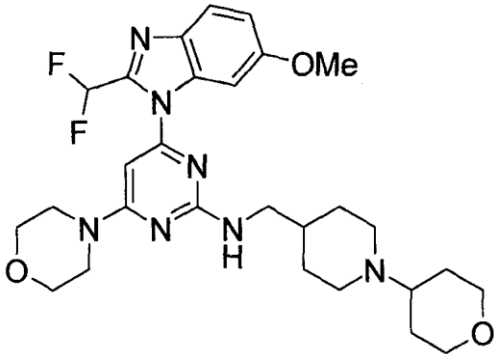
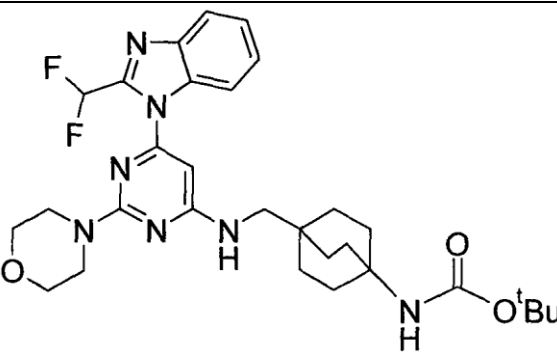
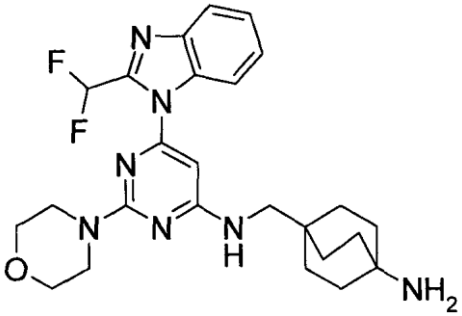
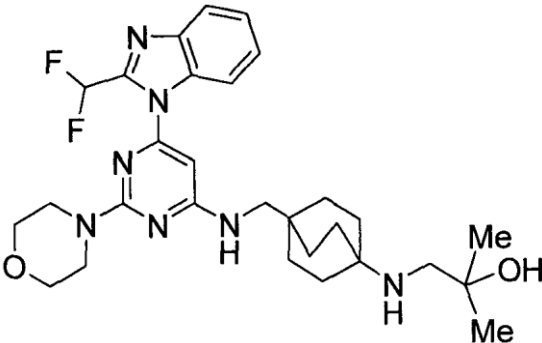
Таблиця 123

№ прикладу	Структурна формула
397	
398	
399	
400	

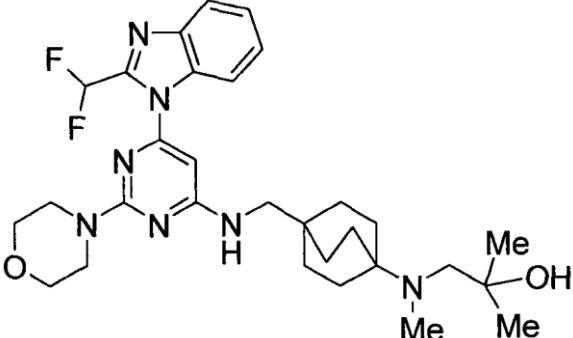
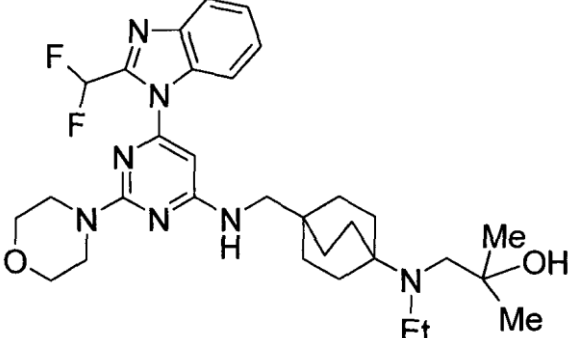
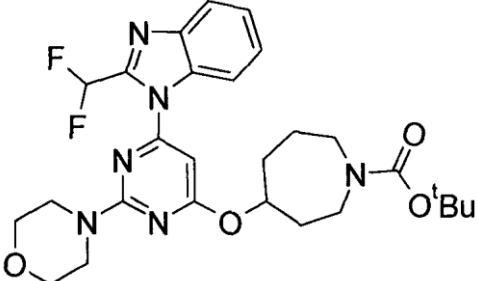
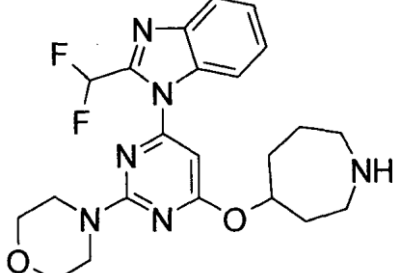


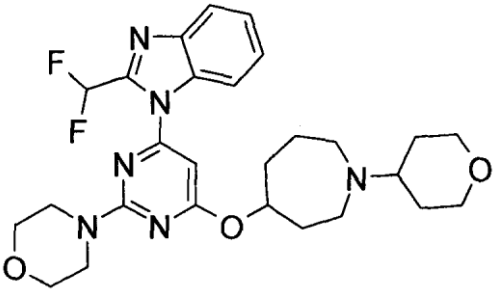
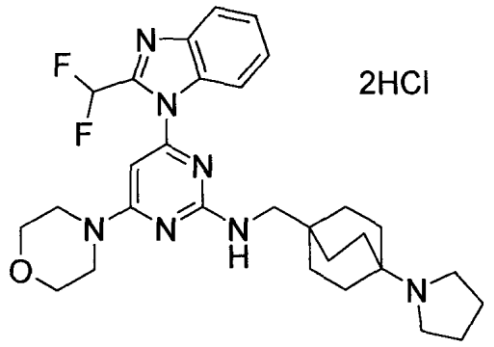
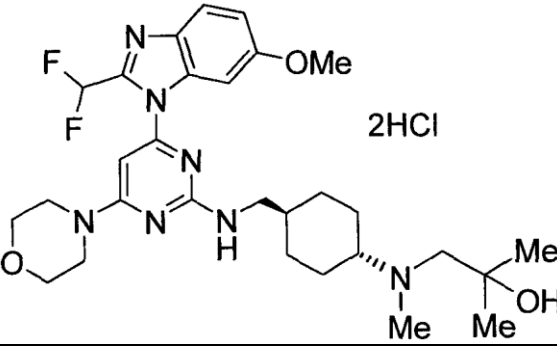
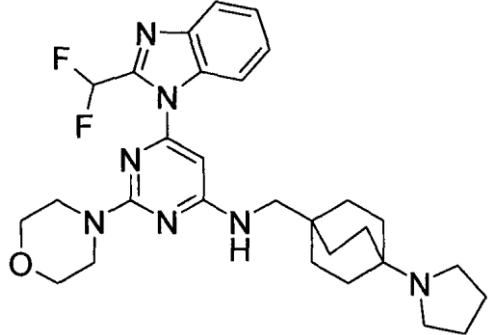
№ прикладу	Структурна формула
401	
402	
403	
404	

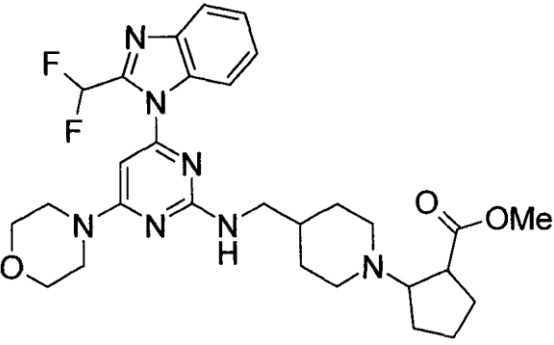
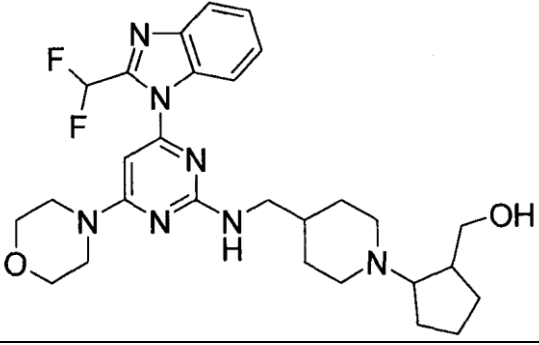
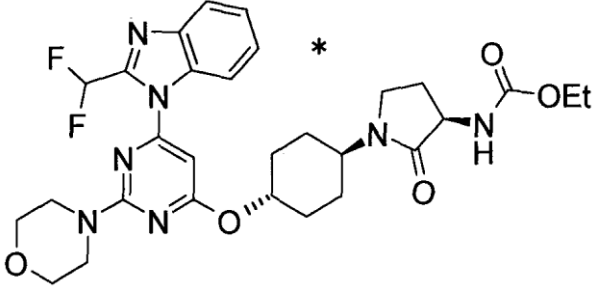
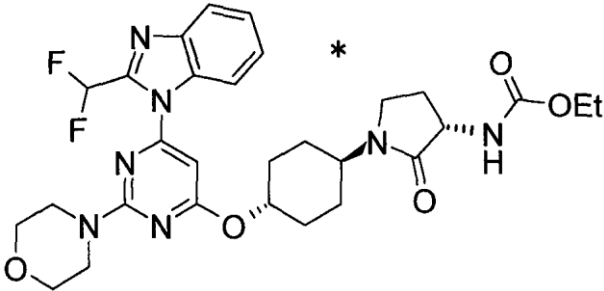
№ прикладу	Структурна формула
405	
406	
407	
408	

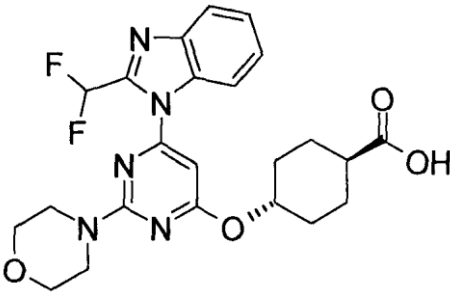
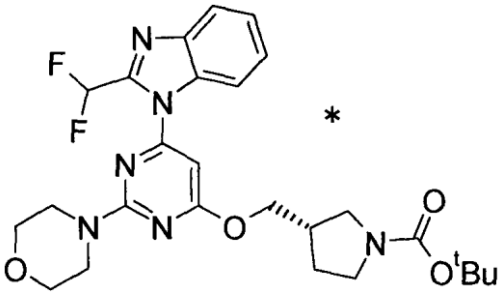
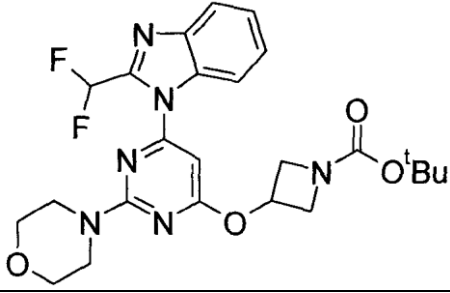
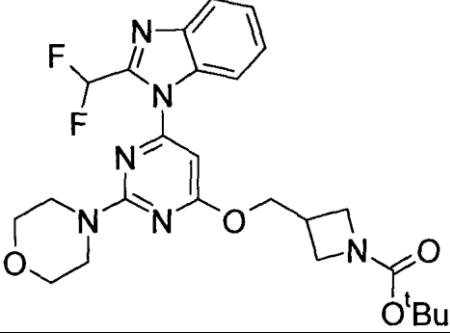
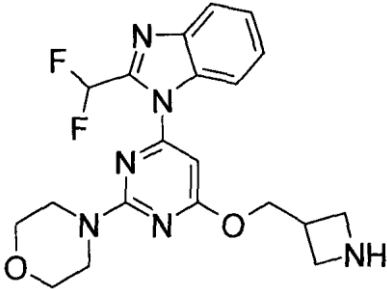
№ прикладу	Структурна формула
409	
410	
411	
412	

Таблиця 127

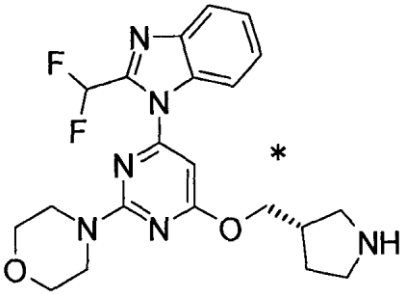
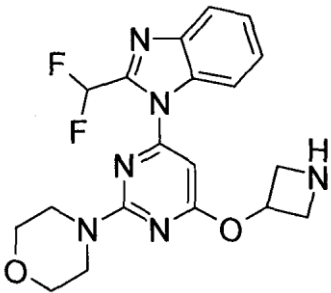
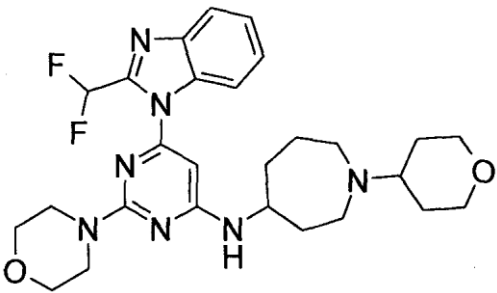
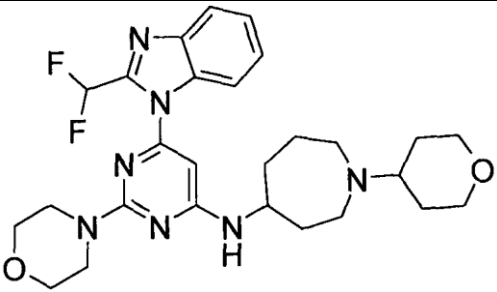
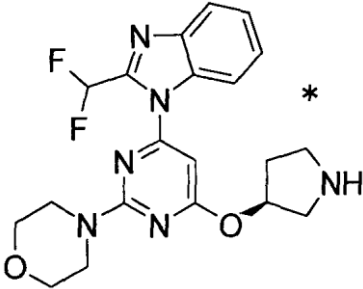
№ прикладу	Структурна формула
413	
414	
415	
416	

№ прикладу	Структурна формула
417	
418	 <p>2HCl</p>
419	 <p>2HCl</p>
420	

№ прикладу	Структурна формула
421	
422	
423	
424	

№ прикладу	Структурна формула
425	
426	
427	
428	
429	

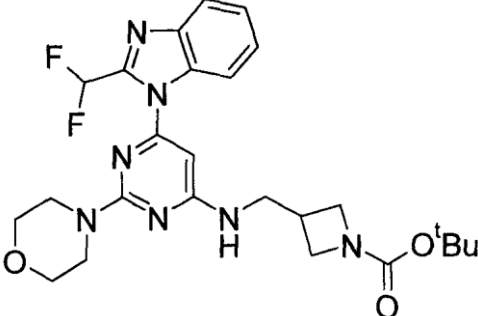
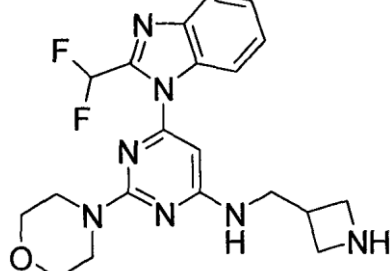
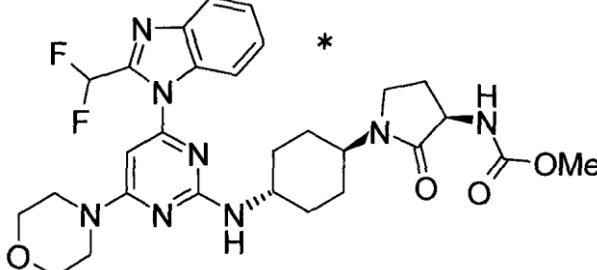
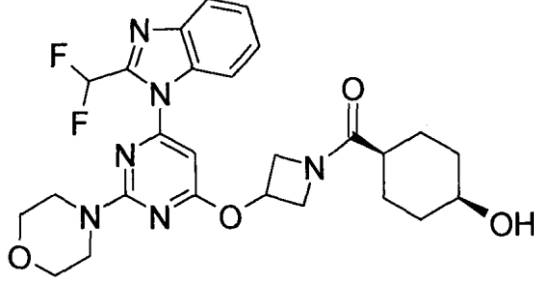
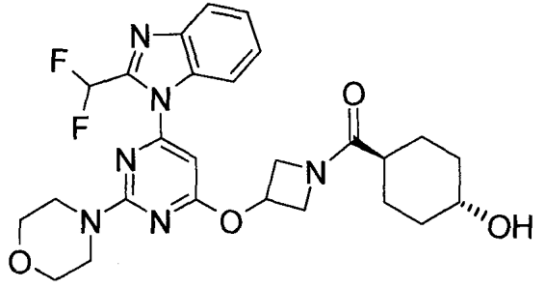
Таблиця 131

№ прикладу	Структурна формула
430	
431	
432-1	
432-2	
433	



№ прикладу	Структурна формула
434	
435	
436	
437	
438	

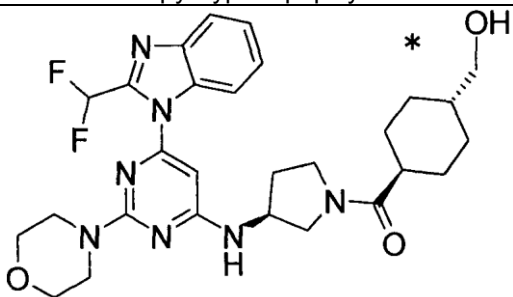
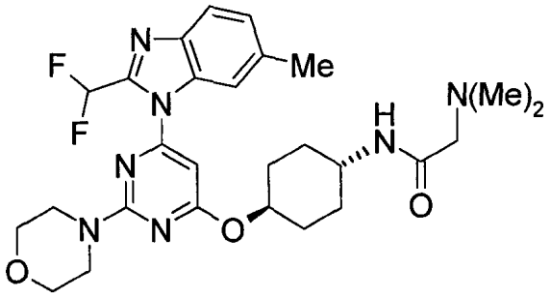
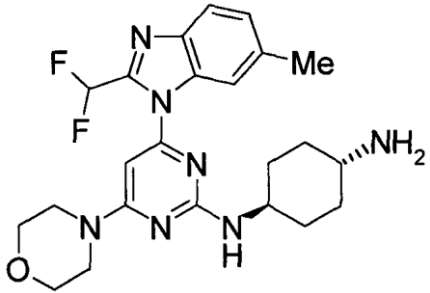
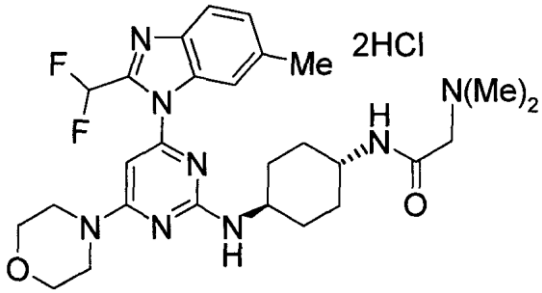
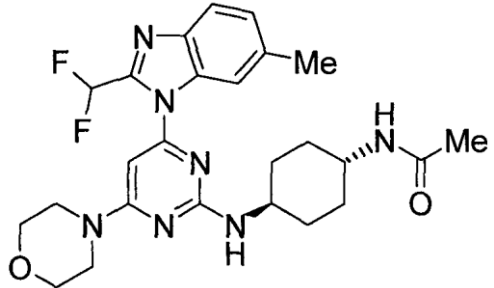
Таблиця 133

№ прикладу	Структурна формула
439	
440	
441	
442	
443	

№ прикладу	Структурна формула
444	
445	
446	
447	
448	

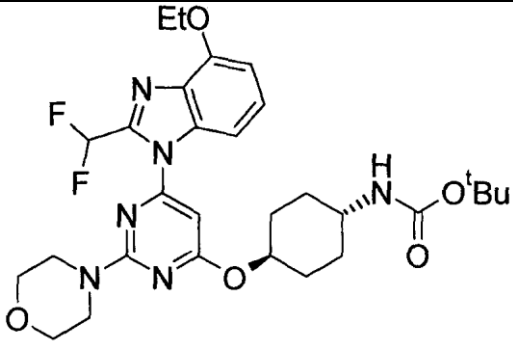
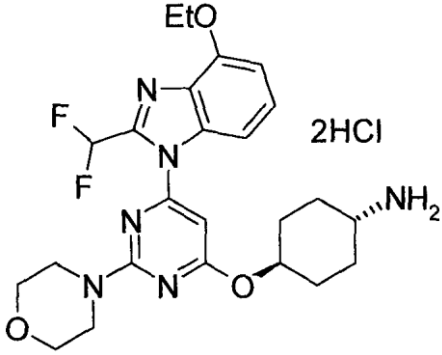
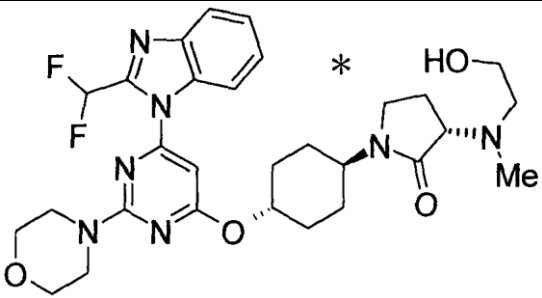
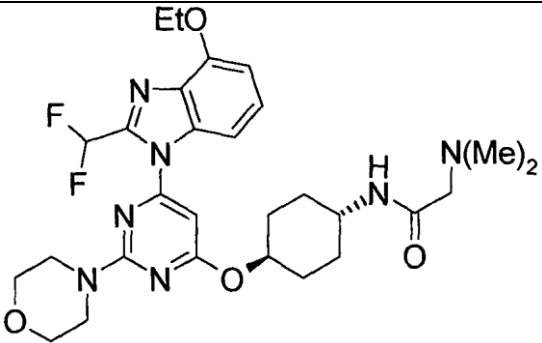
Таблиця 135

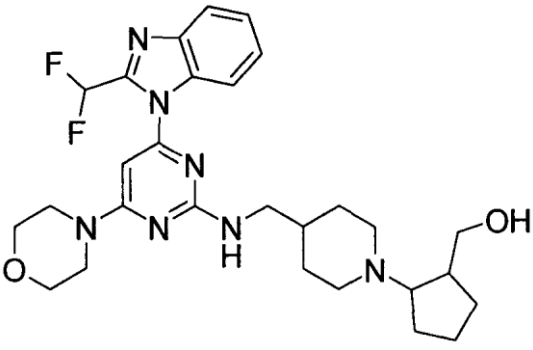
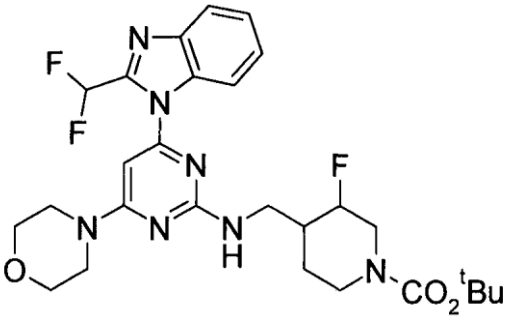
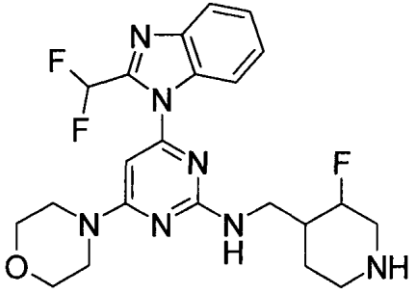
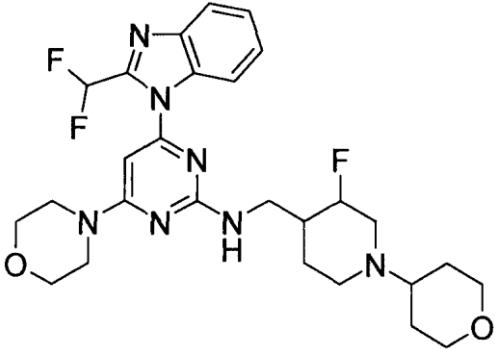
№ прикладу	Структурна формула
449	
450	
451	
452	
453	

№ прикладу	Структурна формула
454	
455	
456	
457	
458	

Таблиця 137

№ прикладу	Структурна формула
459	
460	
461	
462	
463	

№ прикладу	Структурна формула
464	
465	
466	
467	

№ прикладу	Структурна формула
468	
469	
470	
471	



Таблиця 140

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
1	1	ESI+: 516 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,39 (9H, c), 1,81-1,94 (1H, м), 2,02-2,16 (1H, м), 3,11-3,87 (11H, м), 4,27-4,43 (2H, м), 6,33-6,46 (1H, м), 7,29-7,87 (6H, м)
2	1	ESI+: 458 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,14-1,27 (2H, м), 1,46-1,58 (1H, м), 1,64-1,85 (4H, м), 2,13 (3H, c), 2,76 (2H, м), 3,06-3,34 (2H, м), 3,40-3,76 (8H, м), 5,64 (1H, c), 7,33-7,49 (3H, м), 7,79-7,86 (1H, м), 8,32-8,44 (1H, м)
3	1	ESI+: 458 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,79-1,84 (8H, м), 2,12 (3H, c), 2,67-2,71 (2H, м), 3,01-3,18 (1H, м), 3,63-3,68 (8H, м), 5,21-6,38 (1H, м), 7,13-7,19 (1H, м), 7,39-7,86 (5H, м)
4	1	ESI+: 458 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,12-1,30 (2H, τ), 1,43-1,60 (1H, м), 1,63-1,72 (2H, м), 1,75-1,86 (2H, м), 2,14 (3H, c), 2,71-2,80 (2H, м), 3,21-3,32 (2H, м), 3,61-3,72 (8H, м), 6,14 (1H, c), 7,37-7,89 (6H, м)
5	1	ESI+: 567 [M+Na] δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,98-1,13 (2H, м), 1,36-1,40 (9H, м), 1,63-1,83 (3H, м), 2,57-2,80 (2H, м), 3,22-3,32 (2H, м), 3,62-3,84 (8H, м), 3,87-4,01 (2H, м), 7,39-8,07 (5H, м), 8,40-8,58 (1H, м)
6	1	ESI+: 538 [M+Na] δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,39 (9H, c), 1,60-2,16 (2H, м), 3,12-3,45 (2H, м), 3,59-3,76 (9H, м), 3,98-4,08 (1H, м), 4,31-4,40 (1H, м), 6,02-6,09 (1H, м), 6,34-6,45 (1H, м), 7,33-7,90 (5H, м)
7	1	ESI+: 552 [M+Na] δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,39 (9H, c), 1,66-1,98 (4H, м), 3,57-3,74 (10H, м), 3,74-3,94 (3H, м), 6,28-6,41 (1H, м), 6,99-7,13 (1H, м), 7,37-7,90 (5H, м)
8	1	EST+: 524 [M+Na] δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,37 (9H, c), 3,57-4,17 (12H, м), 4,48-4,57 (1H, м), 6,37-6,47 (1H, м), 7,20-7,97 (6H, м)
9	1	ESI+: 524 [M+Na] δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,37-1,41 (9H, м), 3,60-3,72 (8H, м), 3,74-3,84 (2H, м), 4,13-4,26 (2H, м), 4,55-4,70 (1H, м), 6,11 (1H, c), 7,36-7,66 (3H, м), 7,70-7,89 (2H, м), 8,10-8,22 (1H, м)
10	1	ESI+: 528 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,79-1,75 (9H, м), 1,95-2,10 (2H, м), 2,26-2,45 (1H, м), 2,78-2,91 (2H, м), 3,03-3,42 (4H, м), 3,54-3,71 (8H, м), 3,79-3,92 (2H, м), 6,26-6,37 (1H, м), 7,13-7,18 (1H, м), 7,39-7,86 (5H, м)
11	1	ESI+: 544 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,90-1,12 (2H, м), 1,32-1,45 (9H, м), 1,58-1,81 (3H, м), 2,53-2,80 (2H, м), 3,06-3,26 (2H, м), 3,55-3,75 (8H, м), 3,83-4,00 (2H, м), 6,23-6,40 (1H, м), 7,18 (1H, ушир.с), 7,36-7,89 (5H, м)

Таблиця 141

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
12	1	ESI+: 558 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,91-1,12 (2H, м), 1,23 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,38 (9H, с), 1,60-1,82 (3H, м), 2,53-2,78 (2H, м), 3,06-3,29 (3H, м), 3,39-3,52 (1H, м), 3,57-3,66 (1H, м), 3,68-3,77 (1H, м), 3,85-4,16 (4H, м), 4,41 (1H, ушир.с), 6,20-6,35 (1H, м), 7,18 (1H, ушир.с), 7,40-7,90 (5H, м)
13	1	ESI+: 558 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,91-1,12 (2H, м), 1,23 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,38 (9H, с), 1,60-1,82 (3H, м), 2,53-2,78 (2H, м), 3,06-3,29 (3H, м), 3,39-3,52 (1H, м), 3,57-3,66 (1H, м), 3,68-3,77 (1H, м), 3,85-4,16 (4H, м), 4,41 (1H, ушир.с), 6,20-6,35 (1H, м), 7,18 (1H, ушир.с), 7,40-7,90 (5H, м)
14	1	ESI+: 572 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,90 (3H, т, J=7,5 Гц), 0,92-1,11 (2H, м), 1,38 (9H, с), 1,60-1,87 (5H, м), 2,56-2,78 (2H, м), 3,06-4,44 (11H, м), 6,18-6,35 (1H, м), 7,07-7,23 (1H, м), 7,34-7,89 (5H, м)
15	1	ESI+: 574 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,91-1,11 (2H, м), 1,20-1,31 (1H, м), 1,32-1,41 (9H, м), 1,57-1,81 (3H, м), 2,59-2,80 (2H, м), 3,02-3,25 (3H, м), 3,37-3,62 (3H, м), 3,66-3,77 (1H, м), 3,81-4,44 (5H, м), 4,84-4,92 (1H, м), 6,20-6,36 (1H, м), 7,15 (1H, ушир.с), 7,35-7,89 (5H, м)
16	1	ESI+: 576 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,92-1,11 (2H, м), 1,20-1,30 (1H, м), 1,33-1,42 (9H, м), 1,54-1,80 (3H, м), 2,54-2,81 (2H, м), 3,06-4,30 (10H, м), 4,55-4,83 (2H, м), 6,29-6,40 (1H, м), 7,25 (1H, ушир.с), 7,36-7,90 (5H, м)
17	1	ESI+: 548 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,40 (9H, с), 1,56-1,82 (2H, м), 2,71-3,80 (10H, м), 3,91-4,31 (3H, м), 4,66-5,00 (1H, м), 6,31-6,48 (1H, м), 7,00-7,94 (6H, м)
18	1	ESI+: 544 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,99-1,43 (11H, м), 1,54-1,80 (3H, м), 2,69-2,85 (1H, м), 3,02-4,00 (13H, м), 6,25-6,42 (1H, м), 7,12-7,29 (1H, м), 7,35-7,89 (5H, м)
19	1	ESI+: 544 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,99-1,43 (11H, м), 1,54-1,80 (3H, м), 2,69-2,85 (1H, м), 3,02-4,00 (13H, м), 6,25-6,42 (1H, м), 7,12-7,29 (1H, м), 7,35-7,89 (5H, м)
20	1	ESI+: 558 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,00-1,42 (14H, м), 1,53-1,82 (3H, м), 2,69-2,85 (1H, м), 2,99-4,16 (11H, м), 4,32-4,51 (1H, м), 6,20-6,36 (1H, м), 7,11-7,28 (1H, м), 7,35-7,90 (5H, м)
21	1	ESI+: 558 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,00-1,41 (14H, м), 1,54-1,82 (3H, м), 2,68-2,85 (1H, м), 3,00-4,17 (11H, м), 4,42 (1H, ушир.с), 6,19-6,36 (1H, м), 7,10-7,27 (1H, м), 7,35-7,89 (5H, м)
22	22	ESI+: 520 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 2,06-2,27 (3H, м), 2,79-3,85 (14H, м), 4,27-4,48 (2H, м), 5,46-5,70 (1H, м), 7,35-7,89 (11H, м)

Таблиця 142

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
23	22	ESI+: 506 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 2,98-3,84 (14H, м), 4,36-4,63 (3H, м), 6,39-6,52 (1H, м), 7,21-7,88 (11H, м)
24	22	ESI+: 506 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,87-2,54 (2H, м), 2,96-3,85 (12H, м), 4,23-4,67 (3H, м), 6,32-6,53 (1H, м), 7,28-7,88 (11H, м)
25	22	ESI+: 548 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,33-1,96 (8H, м), 2,76-2,72 (16H, м), 6,25-6,42 (1H, м), 6,98-7,21 (1H, м), 7,38-7,89 (9H, м)
26	26	ESI+: 520 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,22-3,08 (10H, м), 3,57-3,71 (8H, м), 4,24-4,38 (1H, м), 6,30-6,42 (1H, м), 7,11-7,88 (11H, м)
27	26	ESI+: 502 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,79-0,89 (1H, м), 1,21-1,38 (2H, м), 2,62-2,71 (2H, м), 2,78-2,86 (1H, м), 3,45-3,61 (4H, м), 3,61-3,72 (8H, м), 4,32-4,45 (1H, м), 6,29-6,44 (1H, м), 7,36-7,93 (6H, м)
28	26	ESI+: 542 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,96-3,38 (21H, м), 3,56-3,78 (8H, м), 4,18-4,45 (1H, м), 6,23-6,37 (1H, м), 7,08-7,18 (1H, м), 7,36-7,89 (5H, м)
29	26	ESI+: 556 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,74-3,36 (23H, м), 3,55-3,75 (8H, м), 4,28-4,37 (1H, м), 6,24-6,37 (1H, м), 7,09-7,17 (1H, м), 7,36-7,90 (5H, м)
30	26	ESI+: 627 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,01-3,74 (35H, м), 3,85-4,01 (2H, м), 6,24-6,37 (1H, м), 7,11-7,19 (1H, м), 7,36-7,89 (5H, м)
31	26+44	ESI+: 541 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,44-3,76 (31H, м), 6,29-6,44 (1H, м), 7,28-7,89 (6H, м)
32	26+44	ESI+: 567 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,70-3,75 (33H, м), 6,29-6,44 (1H, м), 7,26-7,89 (6H, м)
33	26+44	ESI+: 569 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,35-4,70 (31H, м), 6,29-6,45 (1H, м), 7,28-7,89 (6H, м)
34	26+44	ESI+: 605 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,45-3,77 (31H, м), 6,30-6,44 (1H, м), 7,27-7,89 (6H, м)
35	26+44	ESI+: 522 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,49-2,11, (5H, м), 3,04-3,53 (6H, м), 3,59-3,75 (8H, м), 3,83-4,05 (1H, м), 4,80-5,15 (4H, м), 6,29-6,44 (1H, м), 7,25-7,89 (6H, м)
36	26+44	ESI+: 562 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,37-2,23 (13H, м), 2,83-3,49 (7H, м), 3,57-3,78 (8H, м), 6,28-6,43 (1H, м), 7,25-7,35 (1H, м), 7,37-7,89 (5H, м)

Таблиця 143

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
37	26+44	ESI+: 542 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,00-1,27 (5H, м), 1,30-1,74 (7H, м), 1,95-2,10 (2H, м), 2,30-2,42 (1H, м), 2,80-2,91 (2H, м), 3,05-3,34 (5H, м), 3,39-3,52 (1H, м), 3,56-3,65 (1H, м), 3,67-3,97 (4H, м), 4,00-4,14 (1H, м), 4,33-4,49 (1H, м), 6,18-6,32 (1H, м), 7,13 (1H, ушир.с), 7,35-7,89 (5H, м)
38	26+44	ESI+: 542 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,00-1,27 (5H, м), 1,30-1,74 (7H, м), 1,95-2,10 (2H, м), 2,30-2,42 (1H, м), 2,80-2,91 (2H, м), 3,05-3,34 (5H, м), 3,39-3,52 (1H, м), 3,56-3,65 (1H, м), 3,67-3,97 (4H, м), 4,00-4,14 (1H, м), 4,33-4,49 (1H, м); 6,18-6,32 (1H, м), 7,13 (1H, ушир.с), 7,35-7,89 (5H, м)
39	26+44	ESI+: 542 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,02-3,36 (17H, м), 3,42-3,54 (2H, м), 3,59-3,74 (8H, м), 3,77-3,89 (3H, м), 6,39 (1H, ушир.с), 7,25-7,89 (6H, м)
40	26+44	ESI+: 529 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,64-2,17 (9H, м), 2,90-3,03 (2H, м), 3,23-3,81 (13H, м), 3,93-4,01 (2H, м), 4,31 (2H, д, J=6,3 Гц), 6,43 (1H, с), 7,39-7,68 (3H, м), 7,74-7,79 (1H, м), 7,85-7,90 (1H, м)
41	26+44	ESI+: 528 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,43-2,08 (9H, м), 2,74-2,94 (2H, м), 3,07-3,38 (5H, м), 3,40-3,52 (2H, м), 3,58-3,75 (8H, м), 3,88-4,01 (2H, м), 6,28-6,45 (1H, м), 7,24-7,90 (6H, м)
42	26+44	ESI+: 528 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,06-4,30 (28H, м), 6,30-6,45 (1H, м), 7,29 (1H, ушир.с), 7,27-7,88 (5H, м)
43-1	43	ESI+: 544 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,19-2,25 (13H, м), 2,79-3,43 (7H, м), 3,58-3,75 (8H, м), 4,39-4,62 (1H, м), 6,30-6,46 (1H, м), 7,25-7,90 (6H, м)
43-2	43	ESI+: 544 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,20-2,18 (13H, м), 2,82-3,46 (7H, м), 3,59-3,75 (8H, м), 4,72-4,91 (1H, м), 6,26-6,47 (1H, м), 7,19-7,89 (6H, м)
44	44	ESI+: 520 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,68-2,10 (5H, м), 3,18-3,95 (14H, м), 6,29-6,45 (1H, м), 7,31-7,96 (11H, м)
45	45	ESI+: 487 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,96-2,57 (4H, м), 2,75-4,07 (20H, м), 4,45-4,65 (1H, м), 6,41-6,59 (1H, м), 7,37-7,90 (6H, м)
46	45	ESI+: 530 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,07-1,30 (5H, м), 1,43-1,73 (3H, м), 2,03-2,18 (2H, м), 2,75-2,86 (2H, м), 3,07-3,23 (4H, м), 3,58-3,74 (8H, м), 4,02-4,11 (2H, м), 6,23-6,38 (1H, м), 7,09-7,18 (1H, м), 7,28-7,87 (5H, м)
47	45+44	ESI+: 501 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,36-2,01 (5H, м), 2,84-4,51 (16H, м), 6,27-6,45 (1H, м), 7,20-8,06 (8H, м)

Таблиця 144

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
48	45+44	ESI+: 528 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,42-2,03 (5H, м), 2,49-3,44 (7H, м), 3,56-4,60 (12H, м), 6,37 (1H, ушир.с), 7,23-7,88 (6H, м)
49	45+44	ESI+: 515 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,37-1,92 (5H, м), 2,55-2,95 (4H, м), 3,10-3,48 (6H, м), 3,60-3,75 (8H, м), 6,38 (1H, ушир.с), 6,98-7,89 (8H, м)
50	45+44	ESI+: 504 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,36-1,93 (5H, м), 52,01-2,20 (2H, м), 2,76-2,94 (2H, м), 3,03-3,54 (6H, м), 3,60-3,74 (8H, м), 4,42-4,63 (2H, м), 6,29-6,45 (1H, м), 7,24-7,90 (6H, м)
51	45+44	ESI+: 518 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,35-1,92 (9H, м), 2,74-3,53 (8H, м), 3,57-3,73 (8H, м), 4,36-4,57 (2H, м), 6,29-6,44 (1H, м), 7,23-7,34 (1H, м), 7,27-7,88 (5H, м)
52	52	ESI+: 520 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,09-1,31 (2H, м), 1,46-1,72 (2H, м), 1,87-1,98 (2H, м), 2,20-2,34 (2H, м), 2,77-2,91 (2H, м), 3,09-3,21 (2H, м), 3,60-3,73 (8H, м), 3,73-3,83 (2H, м), 4,17-4,47 (2H, м), 4,81-4,87 (1H, м), 6,26-6,37 (1H, м), 7,12-7,20 (1H, м), 7,38-7,90 (5H, м)
53	53	ESI+: 416 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,93-2,02 (1H, м), 2,11-2,23 (1H, м), 3,07-3,92 (12H, м), 4,42-4,53 (1H, м), 3,46 (1H, ушир.с), 7,39-7,87 (7H, м), 9,35 (2H, ушир.с)
54	54	ESI+: 430 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,27-1,38 (2H, м), 1,70-1,88 (2H, м), 2,86-2,98 (2H, м), 3,57-3,78 (11H, м), 6,28-6,38 (1H, м), 6,94-7,06 (1H, м), 7,36-7,87 (6H, м)
55	54	ESI+: 445 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,97-1,13 (2H, м), 1,57-1,73 (3H, м), 2,31-2,48 (2H, м), 2,86-2,96 (2H, м), 3,16-3,32 (2H, м), 3,62-3,86 (8H, м), 7,38-7,52 (2H, м), 7,63-8,08 (3H, м), 8,42-8,59 (1H, м)
56	54	ESI+: 416 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,57-1,65 (1H, м), 1,86-2,04 (1H, м), 2,59-2,78 (2H, м), 2,83-3,07 (2H, м), 3,58-3,72 (8H, м), 4,17-4,27 (1H, м), 6,28-6,43 (1H, м), 7,00-7,18 (1H, м), 7,37-7,87 (5H, м)
57	54	ESI+: 402 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 3,44-3,60 (4H, м), 3,62-3,75 (8H, м), 4,56-4,69 (1H, м), 6,30-6,42 (1H, м), 6,83 (1H, с), 7,37-7,93 (5H, м), 8,31 (1H, с)
58	54	ESI+: 402 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 3,41-3,49 (2H, м), 3,59-3,71 (10H, м), 4,70-4,81 (1H, м), 6,10 (1H, с), 7,36-7,65 (3H, м), 7,69-7,88 (2H, м), 7,98-8,06 (1H, м)
59	54	ESI+: 499 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,52-1,66 (4H, м), 2,62-2,69 (1H, м), 2,85-2,94 (1H, м), 3,39-3,53 (4H, м), 3,62-3,72 (8H, м), 4,52-4,63 (2H, м), 6,37-6,49 (1H, м), 7,37-7,97 (6H, м)

Таблиця 145

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
60	54	ESI+: 444 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,91-3,28 (11H, м), 3,55-3,76 (8H, м), 6,23-6,39 (1H, м), 7,07-7,19 (1H, м), 7,36-7,89 (5H, м)
61	54	ESI+: 458 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,91-1,11 (2H, м), 1,23 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,54-1,70 (3H, м), 2,31-2,44 (2H, м), 2,84-2,95 (2H, м), 3,03-3,52 (5H, м), 3,56-3,77 (2H, м), 3,88-3,98 (1H, м), 4,00-4,16 (1H, м), 4,33-4,50 (1H, м), 6,18-6,32 (1H, м), 7,05-7,19 (1H, м), 7,58-7,88 (5H, м)
62	54	ESI+: 458 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,91-1,11 (2H, м), 1,23 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,54-1,70 (3H, м), 2,31-2,45 (2H, м), 2,84-2,97 (2H, м), 3,03-3,53 (5H, м), 3,57-3,77 (2H, м), 3,88-3,98 (1H, м), 4,00-4,16 (1H, м), 4,33-4,50 (1H, м), 6,18-6,32 (1H, м), 7,05-7,19 (1H, м), 7,58-7,88 (5H, м)
63	54	ESI+: 445 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,09-1,23 (2H, м), 1,62-1,72 (2H, м), 1,78-1,91 (1H, м), 2,40-2,50 (2H, м), 2,91-2,98 (2H, м), 3,64-3,79 (8H, м), 4,22 (2H, д, J=6,4 Гц), 6,42 (1H, с), 7,39-7,50 (2H, м), 7,54 (1H, т, J=52,5 Гц), 7,74-7,89 (2H, м)
64	54	ESI+: 444 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,93-1,13 (1H, м), 1,19-1,37 (2H, м), 1,44-1,80 (3H, м), 2,07-2,45 (2H, м), 2,72-2,99 (2H, м), 3,02-3,20 (2H, м), 3,56-3,74 (8H, м), 6,22-6,39 (1H, м), 7,13 (1H, ушир.с), 7,36-7,89 (5H, м)
65	54	ESI+: 444 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,93-1,13 (1H, м), 1,19-1,37 (2H, м), 1,44-1,80 (3H, м), 2,07-2,45 (2H, м), 2,72-2,99 (2H, м), 3,02-3,20 (2H, м), 3,56-3,74 (8H, м), 6,22-6,3,9 (1H, м), 7,13 (1H, ушир.с), 7,36-7,89 (5H, м)
66	66	ESI+: 515 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,22-1,51 (2H, м), 1,77-2,00 (2H, м), 2,11-2,23 (6H, с), 2,63-2,83 (1H, м), 2,96-3,18 (3H, м), 3,56-3,75 (8H, м), 3,90-4,05 (2H, м), 4,18-4,31 (1H, м), 6,28-6,43 (1H, м), 7,04-7,17 (1H, м), 7,37-7,89 (5H, м)
67	66	ESI+: 530 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,95-1,31 (2H, м), 1,67-1,91 (3H, м), 2,11-2,21 (6H, м), 2,86-3,15 (3H, м), 3,22-3,33 (2H, м), 3,63-3,85 (8H, м), 3,99-4,09 (1H, м), 4,30-4,39 (1H, м), 7,39-7,53 (2H, м), 7,64-8,09 (3H, м), 8,41-8,59 (1H, м)
68	66	ESI+: 501 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,80-2,25 (10H, м), 2,92-3,01 (2H, м), 3,45-3,75 (10H, м), 4,32-4,45 (1H, м), 6,33-6,47 (1H, м), 7,31-7,88 (6H, м)
69	66	ESI+: 487 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 2,17 (6H, с), 2,83-2,96 (2H, м), 3,85-3,74 (8H, м), 3,79-3,85 (1H, м), 4,01-4,19 (2H, м), 4,39-4,61 (2H, м), 6,37-6,48 (1H, м), 7,37-7,89 (6H, м)
70	66	ESI+: 599

Таблиця 146

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
71	71	ESI+: 509 [M+Na] δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,96-1,21 (4H, м), 1,66-1,90 (3H, м), 1,95-1,99 (3H, м), 2,91-3,04 (1H, м), 3,23-3,32 (2H, м), 3,63-3,87 (8H, м), 4,32-4,41 (1H, м), 7,39-7,54 (2H, м), 7,63-8,09 (3H, м), 8,41-8,59 (1H, м)
72	66+44	ESI+: 529 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,92-1,28 (2H, м), 1,67-1,93 (3H, м), 2,59-2,86 (7H, м), 2,91-3,30 (3H, м), 3,54-4,41 (12H, м), 6,26-6,44 (1H, м), 7,27 (1H, ушир.с), 7,37-7,90 (5H, м)
73	66+44	ESI+: 543 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,89-1,28 (2H, м), 1,64-1,91 (3H, м), 2,45-3,28 (15H, м), 3,76-3,97 (8H, м), 4,31-4,41 (1H, м), 6,38 (1H, ушир.с), 7,25-7,99 (6H, м)
74	74	ESI+: 520
75	74+44	ESI+: 538 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,60-2,07 (5H, м), 3,17-3,95 (14H, м), 6,29-6,45 (1H, м), 7,29-7,97 (10H, м)
76	74+44	ESI+: 538 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,41-1,72 (2H, м), 1,79-1,95 (3H, м), 2,95-3,35 (4H, м), 3,59-3,76 (10H, м), 6,38 (1H, ушир.с), 6,80-7,91 (10H, м)
77	74+44	ESI+: 538 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,33-1,53 (2H, м), 1,68-1,88 (3H, м), 2,68-2,83 (2H, м), 3,18-3,32 (2H, м), 3,34-3,44 (2H, м), 3,61-3,73 (8H, м), 6,36 (1H, ушир.с), 6,97-7, 90 (10H, м)
78	74+44	ESI+: 550 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,74-2,08 (5H, м), 3,18-3,78 (17H, м), 6,36 (1H, ушир.с), 7,02-7,13 (2H, м), 7,26-7,90 (8H, м)
79	74+44	ESI+: 534 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,67-2,08 (5H, м), 2,33 (3H, с), 3,16-3,77 (14H, м), 6,36 (1H, ушир.с), 7,25-7,89 (10H, м)
80	80	ESI+: 545 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,11-1,26 (2H, м), 1,40 (9H, с), 1,70-1,79 (2H, м), 1,89-2,03 (1H, м), 2,64-2,85 (2H, м), 3,63-3,80 (8H, м), 3,91-4,05 (2H, м), 4,27 (2H, д, J=6,4 Гц), 6,43 (1H, с), 7,38-7,50 (2H, м), 7,54 (1H, т, J=52,5 Гц), 7,73-7,89 (2H, м)
81	80	ESI+: 559 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,10-1,27 (5H, м), 1,40 (9H, с), 1,70-1,79 (2H, м), 1,91-2,03 (1H, м), 2,68-2,84 (2H, м), 3,17-3,29 (1H, м), 3,40-3,49 (1H, м), 3,55-3,62 (1H, м), 3,68-3,75 (1H, м), 3,89-4,04 (3H, м), 4,19-4,33 (3H, м), 4,56-4, 64 (1H, м), 6,43 (1H, с), 7,39-7,50 (2H, м), 7,54 (1H, т, J=52,5 Гц), 7,74-7,90 (2H, м)
82	82	ESI+: 422 [M+Na]
83	83	ESI+: 487
84	84	ESI+: 628

Таблиця 147

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
85	52	ESI+: 556 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,03 (6H, c), 1,43 (12H, ушир.с), 2,28 (2H, ушир.с), 3,01-3,14 (2H, м), 3,57-3,72 (8H, м), 4,01 (1H, ушир.с), 6,21-6,37 (1H, м), 6,76-7,02 (1H, м), 7,3 4-7,96 (5H, м)
86	86	ESI+: 584
87	87	ESI+: 586 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,50-1,81 (7H, м), 2,23 (3H, ушир), 3,16-3,25 (1H, м), 3,28-3,36 (2H, м) 53,54 (3H, c), 3,70 (4H, ушир), 3,74 (4H, ушир), 3,81 (1H, ушир), 4,08-4,18 (1H, м), 4,99-5,08 (1H, м), 6,40 (1H, c), 7,38-7,50 (3H, м), 7,53 (1H, т, J=52,5 Гц), 7,75 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,86 (1H, д, J=7,8 Гц)
88	88	ESI+: 606
89	89	ESI+: 556 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,36-1,73 (8H, м), 1,81-1,91 (2H, м), 1,97-2,21 (4H, м), 2,97 (2H, c), 3,05-3,16 (1H, м), 3,60-3,80 (9H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 6,40 (1H, c), 7,38-7,68 (4H, м), 7,72-7,78 (1H, м), 7,83-7,89 (1H, м)
90	54	ESI+: 472
91	91	ESI+: 514 [M+Na] δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,44-1,67 (5H, м), 1,76-2,03 (3H, м), 2,76-2,87 (1H, м), 2,95-3,09 (1H, м), 3,12-3,23 (1H, м), 3,62-3,94 (10H, м), 7,39-7,52 (2H, м), 7,70-8,28 (3H, м), 8,43-8,58 (1H, м)
92	92	ESI+: 502
93	93	ESI+: 458
94	94	ESI+: 530 [M+Na] δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,47-1,73 (4H, м), 1,80-2,00 (4H, м), 3,29-3,92 (13H, м), 7,38-8,24 (5H, м), 8,43-8,56 (1H, м)
95	92	ESI+: 531
96	92	ESI+: 516 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,39 (9H, c), 2,15-2,34 (4H, м), 3,61-3,72 (8H, м), 3,99-4,13 (1H, м), 4,38-4,50 (1H, м), 6,09 (1H, c), 7,25-7,94 (7H, м)
97	92	ESI+: 544
98	92	ESI+: 531 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,38 (9H, c), 1,42-2,36 (6H, м), 3,54-4,12 (9H, м), 5,48 (1H, м), 6,97 (1H, д, J=8 Гц), 7,18-7,93 (5H, м)
99	71	ESI+: 570 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,51-1,79 (7H, м), 1,84 (3H, c), 2,17-2,34 (3H, м), 3,17-3,26 (1H, м), 3,27-3,38 (2H, м), 3,70 (4H, ушир), 3,74 (4H, ушир), 3,82 (1H, ушир), 4,98-5,10 (1H, м), 6,40 (1H, c), 7,38-7,49 (2H, м), 7,54 (1H, т, J=52,4 Гц), 7,74 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,86 (1H, д, J=7,4 Гц), 8,15 (1H, д, J=8,2 Гц)
100	66+44	ESI+: 529 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,20-1,90 (8H, м), 2,72-2,85 (6H, м), 3,58-4,38 (13H, м), 6,26 (1H, c), 7,39-7,69 (4H, м), 7,72-7,68 (1H, м), 7,84-7,89 (1H, м), 8,54-8,63 (1H, м)
101	66	ESI+: 676



Таблиця 148

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
102	66	ESI+: 676
103	66	ESI+: 516
104	66	ESI+: 516
105	66	ESI+: 544
106	66	ESI+: 552
107	66	ESI+: 541
108	66	ESI+: 541
109	66	ESI+: 541
110	66	ESI+: 542
111	66	ESI+: 515
112	66	ESI+: 463 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,23 (4H, c), 3,57 (8H, c), 6,21-8,09 (12H, м)
113	66	ESI+: 529
114	66	ESI+: 529
115	66	ESI+: 556
116	66	ESI+: 583 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,2-0,6 (4H, м), 0,65-2 (12H, м), 2,17 (6H, c), 2,80 (2H, c), 3,0-4,0 (9H, м), 6,30 (1H, ушир.с), 7,0-8,0 (5H, м)
117	66	ESI+: 585
118	66+44	ESI+: 529
119	66+44	ESI+: 501
120	45+44	ESI+: 554 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,54 (6H, ушир.с), 1,82 (6H, ушир.с), 2,87-3,02 (2H, м), 3,07-3,20 (2H, м), 3,29-3,39 (2H, м), 3,57-3,76 (8H, м), 3,81-4,01 (4H, м), 6,27-6,46 (1H, м), 7,14 (1H, ушир.с), 7,35-7,92 (5H, м)
121	45+44	ESI+: 570 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,25 (6H, ушир.с), 1,44-2,97 (15H, м), 3,13 (3H, ушир.с), 3,39-3,49 (1H, м), 3-58-3,76 (8H, м), 6,29-6,46 (1H, м), 7,08-7,91 (6H, м)
122	45+44	ESI+: 514
123	45+44	ESI+: 514
124	45+44	ESI+: 542
125	45	ESI+: 542 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,75-2,16 (10H, м), 2,22 (3H, c), 2,43 (4H, ушир.с), 2,95-3,18 (2H, м), 3,42-3,72 (12H, м), 6,36 (1H, ушир.с), 7,02-7,39 (4H, м), 7,61-7,71 (1H, м)
126	45	ESI+: 570
127	45	ESI+: 574 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,80-2,18 (15H, м), 3,02 (2H, c), 3,14 (2H, д, J=5,2 Гц), 3,61-3,77 (9H, м), 4,48 (1H, т, J=5,2 Гц), 5,01-5,10 (1H, м), 6,39 (1H, c), 7,39-7,66 (4H, м), 7,70-7,77 (1H, м), 7,84-7,88 (1H, м)

Таблиця 149

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
128	45	ESI+: 600 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,34-2,40 (19H, м), 3,05 (2H, с), 3,58-3,78 (9H, м), 4,29 (1H, д, J=4,0 Гц), 5,0-5,15 (1H, м), 6,39 (1H, с), 7,39-7,66 (4H, м), 7,72-7,76 (1H, м), 7,84-7,88 (1H, м)
129	45	ESI+: 600 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,81-2,28 (19H, м), 3,05 (2H, с), 3,61-3,77 (9H, м), 4,45 (1H, д, J=4,4 Гц), 5,0-5,15 (1H, м), 6,39 (1H, с), 7,39-7,66 (4H, м), 7,72-7,76 (1H, м), 7,84-7,88 (1H, м)
130	45	ESI+: 598 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,17-0,68 (4H, м), 0,76-2,13 (22H, м), 3,01-3,60 (6H, м), 6,31 (1H, ушир.с), 6,73 (1H, ушир.с), 7,25-8,03 (5H, м)
131	45+44	ESI+: 542
132	45+44	ESI+: 542
133	89	ESI+: 556 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,05-0,11 (2H, м), 0,36-0,44 (2H, м), 0,80-0,90 (2H, м), 1,37-1,63 (4H, м), 1,81-1,92 (2H, м), 2,09-2,19 (2H, м), 2,27-2,37 (2H, м), 3,06 (2H, с), 3,60-3,78 (9H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 6,40 (1H, с), 7,38-7,68 (4H, м), 7,72-7,78 (1H, м), 7,83-7,88 (1H, м)
134	89	ESI+: 570 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,20-1,72 (12H, м), 1,82-1,92 (2H, м), 2,05-2,18 (3H, м), 2,89-2,98 (1H, м), 3,03 (2H, с), 3,60-3,80 (9H, м), 5,01-5,11 (1H, м), 6,40 (1H, с), 7,38-7,68 (4H, м), 7,72-7,77 (1H, м), 7,84-7,89 (1H, м)
135	89	ESI+: 584 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,79-2,35 (20H, м), 3,06 (2H, м), 3,60-3,77 (9H, м), 5,01-5,11 (1H, м), 6,40 (1H, с), 7,39-7,68 (4H, м), 7,72-7,78 (1H, м), 7,84-7,89 (1H, м)
136	89	ESI+: 586 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,18-1,31 (2H, м), 1,36-1,63 (4H, м), 1,65-1,75 (2H, м), 1,814, 91 (2H, м), 2,08-2,18 (2H, м), 3,08 (2H, с), 3,21-3,34 (4H, м), 3,60-3,86 (11H, м), 5,01-5,11 (1H, м), 6,40 (1H, с), 7,38-7,68 (4H, м), 7,72-7,77 (1H, м), 7,84-7,89 (1H, м)
137	89	ESI+: 556 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,26-0,31 (2H, м), 0,46-0,52 (2H, м), 1,15 (3H, с), 1,37-1,62 (4H, м), 1,80-1,90 (2H, м), 2,07-2,18 (2H, м), 2,33-2,44 (1H, м), 3,06-3,11 (2H, м), 3,59-3,78 (9H, м), 5,00-5,11 (1H, м), 6,40 (1H, с), 7,38-7,68 (4H, м), 7,72-7,78 (1H, м), 7,83-7,89 (1H, м)
138	89	ESI+: 572 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,35-3,80 (27H, м), 5,00-5,11 (1H, м), 6,40 (1H, с), 7,38-7,69 (4H, м), 7,71-7,78 (1H, м), 7,83-7,90 (1H, м)
139	89	ESI+: 572 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,35-3,80 (27H, м), 5,00-5,11 (1H, м), 6,40 (1H, с), 7,37-7,69 (4H, м), 7,71-7,78 (1H, м), 7,82-7,89 (1H, м)

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
140	89	ESI+: 596 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,58-2,21 (19H, м), 2,81-3,06 (3H, м), 3,59-3,80 (9H, м), 5,00-5,12 (1H, м), 6,40 (1H, с), 7,39-7,69 (4H, м), 7,72-7,79 (1H, м), 7,84-7,89 (1H, м)
141	89	ESI+: 636 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,37-1,65 (16H, м), 1,80-1,90 (2H, м), 1,94-2,04 (4H, м), 2,08-2,18 (2H, м), 3,03 (2H, с), 3,59-3,79 (9H, м), 5,02-5,13 (1H, м), 6,40 (1H, с), 7,39-7,71 (4H, м), 7,72-7,78 (1H, м), 7,83-7,89 (1H, м)
142	89	ESI+: 652 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,35-1,62 (16H, м), 1,81-1,90 (2H, м), 2,05-2,19 (5H, м), 3,02 (2H, с), 3,59-3,79 (9H, м), 4,40 (1H, с), 5,02-5,12 (1H, м), 6,40 (1H, с), 7,38-7,70 (4H, м), 7,72-7,78 (1H, м), 7,83-7,89 (1H, м)
143	89	ESI+: 614 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,07 (3H, с), 1,15-2,22 (18H, м), 3,06 (2H, с), 3,59-3,80 (9H, м), 3,93 (1H, с), 5,01-5,12 (1H, м), 6,40 (1H, с), 7,38-7,69 (4H, м), 7,72-7,78 (1H, м), 7,83-7,89 (1H, м)
144	89	ESI+: 614 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,11-2,46 (21H, м), 3,10 (2H, с), 3,65-3,87 (9H, м), 4,17 (1H, с), 5,05-5,17 (1H, м), 6,46 (1H, с), 7,43-7,75 (4H, м), 7,77-7,84 (1H, м), 7,88-7,95 (1H, м)
145	52	ESI+: 558
146	1	ESI+: 572
147	1	ESI+: 572
148	1	ESI+: 558
149	1	ESI+: 530
150	1	ESI+: 474 [M+Na] δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 3,63-3,93 (8H, м), 7,41-8,76 (10H, м)
151	1	ESI+: 530
152	1	ESI+: 584
153	1	ESI+: 574 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,85-1,13 (2H, м), 1,38 (9H, с), 1,56-1,80 (3H, м), 2,57-2,76 (2H, м), 3,06-3,24 (2H, м), 3,51-3,75 (8H, м), 3,83-4,03 (5H, м), 6,20-6,35 (1H, м), 6,91 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,09-7,80 (4H, м)
154	1	ESI+: 612
155	1	ESI+: 453 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 2,45 (3H, с), 3,37-3,75 (8H, м), 4,53-4,61 (2H, м), 6,25-6,49 (1H, м), 7,10-7,91 (6H, м), 8,38-8,56 (2H, м)
156	1	ESI+: 523
157	1	ESI+: 536
158	1	ESI+: 593 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,19 (3H, т, J=8,0 Гц), 3,01-3,13 (4H, м), 3,44-3,54 (4H, м), 3,56-3,94 (8H, м), 4,06 (2H, кв, J=8,0 Гц), 4,31-4,45 (2H, м), 6,25-6,40 (1H, м), 6,92 (2H, д, J=12 Гц), 7,10-7,94 (8H, м)

Таблиця 151

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
159	1	ESI+: 494 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,41 (3H, д, J=8,0 Гц), 3,40-3,78 (8H, м), 4,33-4,47 (1H, м), 6,29-6,47 (1H, м), 6,92-7,96 (11H, м), 9,84-10,17 (1H, м)
160	1	ESI+: 511 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,62-0,84 (2H, м), 0,86-1,03 (2H, м), 3,47-3,88 (10H, м), 6,18-6,42 (1H, м), 6,91-7,93 (10H, м)
161	1	ESI+: 508
162	1	ESI+: 522 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 2,73-2,92 (4H, м), 3,47-3,82 (12H, м), 4,48-4,65 (2H, м), 6,21-6,44 (1H, м), 6,86-7,98 (10H, м)
163	1	ESI+: 430
164	1	ESI+: 446 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,28-1,43 (2H, м), 1,50-1,69 (4H, м), 1,70-1,79 (1H, м), 1,92-2,03 (1H, м), 3,69 (4H, д, J=4,7 Гц), 3,72 (4H, д, J=4,7 Гц), 3,90 (1H, ушир), 4,70 (1H, д, J=4,7 Гц), 5,15-5,22 (1H, м), 6,39 (1H, с), 7,39-7,52 (2H, м), 7,55 (1H, т, J=52,5 Гц), 7,77 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,87 (1H, д, J=7,9 Гц)
165	1	ESI+: 446 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,20-1,43 (4H, м), 1,67 (2H, ушир), 1,90 (1H, ушир), 2,12 (1H, ушир), 3,53-3,64 (1H, м), 3,69 (4H, д, J=4,2 Гц), 3,73 (4H, д, J=3,7 Гц), 4,86-4,95 (1H, м), 4,94 (1H, д, J=4,7 Гц), 6,39 (1H, с), 7,40-7,50 (2H, м), 7,55 (1H, т, J=52,5 Гц), 7,77 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,87 (1H, д, J=7,9 Гц)
166	1	ESI+: 486 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,94-1,31 (14H, м), 1,72 (1H, ушир), 1,82 (1H, ушир), 3,64 (4H, ушир), 3,68 (4H, ушир), 4,19 (1H, ушир), 6,32 (1H, ушир), 6,96 (1H, ушир), 7,33-7,88 (5H, м)
167	1	ESI+: 446
168	1	ESI+: 482 [M+Na] δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,02-1,16 (3H, м), 1,33-1,45 (2H, м), 1,55-1,79 (6H, м), 3,64-4,09 (10H, м), 7,37-8,10 (5H, м), 8,39-8,63 (1H, м)
169	1	ESI+: 482 [M+Na] δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,00-1,06 (3H, м), 1,35-1,92 (8H, м), 3,61-3,94 (9H, м), 4,26-4,33 (1H, м), 7,38-8,09 (5H, м), 8,40-8,63 (1H, м)
170	1	ESI+: 498 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,30-1,42 (2H, м), 1,60-1,71 (4H, м), 1,72-1,84 (2H, м), 1,94-2,08 (3H, м), 2,09-2,20 (2H, м), 3,63-3,88 (8H, м), 3,97-4,12 (1H, м), 4,40-4,50 (1H, м), 7,38-7,52 (2H, м), 7,62-8,20 (3H, м), 8,41-8,66 (1H, м)
171	1	ESI+: 454 [M+Na]
172	1	ESI+: 430
173	1	ESI+: 476 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,34-1,74 (6H, м), 1,86-2,03 (2H, м), 2,69-2,77 (2H, м), 3,13-3,27 (1H, м), 3,48-3,88 (10H, м), 7,33-7,53 (2H, м), 7,62-8,18 (3H, м), 8,40-8,58 (1H, м)
174	1	ESI+: 540

Таблиця 152

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
175	1	ESI+: 444 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,99-1,38 (4H, м), 1,38-1,76 (4H, м), 1,76-2,10 (2H, м), 3,25-3,54 (2H, м), 3,54-3,75 (8H, м), 6,22-6,39 (1H, м), 6,87-7,02 (1H, м), 7,35-7,91 (5H, м)
176	1	ESI+: 444 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,13-1,85 (10H, м), 2,94-3,11 (1H, м), 3,51-3,76 (8H, м), 3,76-3,90 (1H, м), 6,24-6,44 (1H, м), 6,44-6,73 (1H, м), 7,35-7,91 (5H, м)
177	1	ESI+: 503
178	1	ESI+: 498 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,42-1,65 (6H, м), 1,92-2,07 (6H, м), 2,16-2,24 (2H, м), 3,64-3,83 (8H, м), 4,55-4,60 (1H, м), 7,38-8,15 (5H, м), 8,44-8,63 (1H, м)
179	1	ESI+: 487
180	1	ESI+: 522 [M+Na]
181	1+44	ESI+: 556
182	1	ESI+: 523
183	1	ESI+: 654 [M+Na] δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,01-1,82 (12H, м), 3,31-3,45 (4H, м), 3,59-3,74 (9H, м), 5,06 (2H, с), 6,25-6,38 (1H, м), 6,89-7,04 (1H, м), 7,27-7,88 (10H, м)
184	1	ESI+: 501
185	1	ESI+: 572
186	1	ESI+: 559
187	1	ESI+: 572
188	22	ESI+: 495
189	93	ESI+: 469
190	83	ESI+: 473 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,18-1,35 (2H, м), 1,39-1,55 (2H, м), 1,85-2,10 (4H, м), 2,16-2,27 (1H, м), 3,60-3,87 (9H, м), 6,09 (1H, с), 7,35-7,66 (4H, м), 7,68-7,74 (1H, м), 7,82-7,87 (1H, м), 12,08 (1H, ушир.с)
191	26	ESI+: 556
192	26	ESI+: 558
193	26	ESI+: 526 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,98-1,13 (2H, м), 1,19 (6H, ушир), 1,57 (2H, д, J=11,2 Гц), 1,72 (6H, ушир), 2,13 (2H, ушир), 2,79 (1H, ушир), 3,16 (2H, ушир), 3,30 (1H, ушир), 3,64 (4H, ушир) 3,68 (4H, ушир), 6,31 (1H, ушир), 7,15 (1H, ушир), 7,37-7,47 (2H, м), 7,53 (1H, ушир), 7,76 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,85 (1H, д, J=7,7 Гц)
194	26	ESI+: 556 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,92-1,02 (2H, м), 1,08 (6H, д, J=6,1 Гц), 1,12 (2H, ушир), 1,50 (1H, ушир), 1,66 (2H, ушир), 1,68 (2H, ушир), 2,05 (2H, ушир), 2,45 (1H, ушир), 2,82 (2H, ушир), 3,14 (1H, с), 3,18 (1H, с), 3,28-3,38 (2H, м), 3,63 (4H, ушир), 3,68 (4H, ушир), 6,31 (1H, ушир), 7,13 (1H, ушир), 7,36-7,47 (2H, м), 7,50-7,72 (1H, м), 7,77 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,85 (1H, д, J=7,6 Гц)
195	26	ESI+: 540

Таблиця 153

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
196	26	ESI+: 570 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,41-1,65 (6H, м), 1,72-2,00 (6H, м), 2,07 (3H, с), 2,10-2,19 (2H, м), 2,76 (2H, с), 2,87-2,97 (1H, м), 3,60-3,79 (9H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 6,40 (1H, с), 7,38-7,68 (4H, м), 7,72-7,78 (1H, м), 7,83-7,89 (1H, м)
197	26	ESI+: 500
198	26	ESI+: 584 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,49-2,30 (16H, м), 2,66-2,71 (6H, м), 3,64-3,84 (9H, м), 4,98-5,11 (1H, м), 6,40 (1H, с), 7,39-7,69 (3H, м), 7,72-7,77 (1H, м), 7,84-7,89 (1H, м), 8,19-8,29 (1H, м), 10,75-1,88 (1H, м)
199	26	ESI+: 598 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,80-2,30 (22H, м), 5,08-3,17 (1H, м), 3,56-3,79 (9H, м), 5,01-5,11 (1H, м), 6,40 (1H, с), 7,38-7,70 (4H, м), 7,72-7,78 (1H, м), 7,84-7,89 (1H, м)
200	26+44	ESI+: 542
201	26+44	ESI+: 562
202	26+44	ESI+: 596
203	26+44	ESI+: 542
204	26+44	ESI+: 514
205	53	ESI+: 472
206	53	ESI+: 458
207	53	ESI+: 430
208	53	ESI+: 474
209	53	ESI+: 498 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,16-0,73 (4H, м), 1,02-2,20 (10H, м), 2,80-3,99 (11H, м), 6,33 (1H, ушир.с), 7,24-8,01 (5H, м), 8,21 (2H, ушир.с)
210	53	ESI+: 472
211	54	ESI+: 472
212	54	ESI+: 484
213	54	ESI+: 478
214	54	ESI+: 512
215	54	ESI+: 542 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,38-2,42 (14H, м), 3,55-3,78 (9H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 6,40 (1H, с), 7,38-7,89 (6H, м)
216	54	ESI+: 556 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,35-2,18 (16H, м), 3,54-3,78 (9H, м), 5,02-5,11 (1H, м), 6,40 (1H, с), 7,39-7,88 (6H, м)
217	54	ESI+: 444
218	54	ESI+: 444
219	54	ESI+: 472
220	54	ESI+: 486
221	54	ESI+: 431
222	54	ESI+: 431

Таблиця 154

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
223	53	ESI+: 500
224	26	ESI+: 556 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,07 (6H, д, J=6,2 Гц), 1,14 (2H, ушир), 1,16 (2H, ушир), 1,52 (1H, ушир), 1,70 (2H, ушир), 1,72-1,79 (2H, м), 1,86 (2H, ушир), 2,28 (1H, ушир), 3,02 (2H, ушир), 3, 13 (1H, ушир), 3,20 (1H, ушир), 3,63 (4H, ушир), 3,68 (4H, ушир), 3,73 (2H, ушир), 6,31 (1H, ушир), 7,14 (1H, т, J=5,7 Гц), 7,36-7,48 (2H, м), 7,49-7,73 (1H, м), 7,76 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,85 (1H, д, J=7,7 Гц)
225	92	ESI+: 544
226	92	ESI+: 555
227	66	ESI+: 642
228	66	ESI+: 656
229	1	ESI+: 586
230	1	ESI+: 572
231	1	ESI+: 516
232	1	ESI+: 516
233	54	ESI+: 416
234	54	ESI+: 416
235	54	ESI+: 458
236	1	ESI+: 558
237	237	ESI+: 527
238	238	ESI+: 586
239	239	ESI+: 472
240	240	ESI+: 514
241	241	ESI+: 520
242-1	242+44	ESI+: 472
242-2	242+44	ESI+: 486
243	243	ESI+: 526
244	244	ESI+: 419
245	245	ESI+: 616
246	246	ESI+: 570
247	247	ESI+: 531
248	248	ESI+: 585 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,27-2,31 (10H, м), 3,06-3,38 (2H, м), 3,53 (3H, с), 3,56-3,92 (10H, м), 4,06-4,20 (1H, м), 6,22-6,43 (1H, м), 6,88-7,13 (1H, м), 7,34-7,96 (6H, м)
249-1	249	ESI+: 542 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,33-1,88 (8H, м), 2,21-2,30 (1H, м), 3,20 (3H, с), 3,60-3,71 (8H, м), 3,75-3,81 (1H, м), 4,01-4,06 (1H, м), 4,15-4,19 (1H, м), 4,48-4,50 (1H, м), 4,59-4,71 (1H, м), 6,12 (1H, с), 7,37-7,64 (3H, м), 7,12-7,74 (1H, м), 7,73 (1H, д, J=8 Гц), 7,86 (1H, д, J=7,6 Гц), 8,12-8,20 (1H, м)

Таблиця 155

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
249-2	249	ESI+: 542 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,07-2,21 (8H, м), 3,22 (3H, с), 3,62-3,71 (8H, м), 3,75-3,81 (1H, м), 4,02-4,06 (1H, м), 4,15-4,19 (1H, м), 4,49-4,53 (1H, м), 4,59-4,70 (1H, м), 6,12 (1H, с), 3,78-3,62 (5H, м), 7,73 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,86 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,13-8,19 (1H, м)
250	1	ESI+: 438
251	1	ESI+: 439
252	1	ESI+: 439
253	1	ESI+: 439
254	1	ESI+: 452
255	1	ESI+: 498
256	1	ESI+: 432
257	1	ESI+: 424
258	1	ESI+: 454
259	1	ESI+: 426
260	1	ESI+: 425
261	1	ESI+: 433
262	1	ESI+: 504 [M+Na]
263	1	ESI+: 504 [M+Na]
264	1	ESI+: 468 [M+Na]
265	1	ESI+: 496
266	1	ESI+: 445
267	1	ESI+: 445
268	1	ESI+: 445
269	1	ESI+: 497
270	1	ESI+: 508
271	1	ESI+: 497
272	1	ESI+: 459
273	1	ESI+: 481 [M+Na]
274	1	ESI+: 429
275	1	ESI+: 530 [M+Na]
276	1	ESI+: 497
277	1	ESI+: 547 [M+Na]
278	1	ESI+: 553 [M+Na]
279	1	ESI+: 567 [M+Na]
280	94	ESI+: 454
281	1	ESI+: 440
282	1	ESI+: 442
283	1	ESI+: 463
284	1	ESI+: 464
285	1	ESI+: 464
286	1	ESI+: 481



Таблиця 156

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
287	1	ESI+: 496
288	1	ESI-: 479
289	74	ESI+: 520
290	1	ESI+: 478
291	1	ESI+: 520
292	26+44	ESI+: 520
293	74	ESI+: 570
294	92	ESI+: 504 [M+Na]
295	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом, 8	ESI+: 452
296	240+44	ESI+: 522
297	22	ESI+: 556
298	22	ESI+: 542
299	22	ESI+: 542
300	74	ESI+: 522
301	74	ESI+: 480
302	1	ESI+: 520
303	1	ESI+: 544
304	54	ESI+: 444
305	1	ESI+: 573
306	1	ESI+: 587
307	66+44	ESI+: 529
308	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом, 81	ESI+: 489
309	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом, 81	ESI+: 503
310	1	ESI+: 497
311	74	ESI+: 453
312	74	ESI+: 454
313	74	ESI+: 453
314	74	ESI+: 521
315	74	ESI+: 520
316	1	ESI+: 575 [M+Na]
317	54	ESI+: 453
318	240+44	ESI+: 523
319	1	ESI+: 485
320	54	ESI+: 458
321	54	ESI+: 458
322	26	ESI+: 542
323	26	ESI+: 542
324	26	ESI+: 528
325	1	ESI+: 532
326	66	ESI+: 529
327	1	ESI+: 520

Таблиця 157

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
328	1	ESI+: 520
329	66	ESI+: 501
330	№ прикладу одержання, одержаного тим же способом, 148	ESI+: 488
331	66	ESI+: 534
332	66	ESI+: 534
333	66	ESI+: 534
334	74	ESI+: 506
335	74	ESI+: 538
336	74	ESI+: 538
337	74	ESI+: 550
338	74	ESI+: 566
339	74	ESI+: 524
340	92	ESI+: 515
341	84	ESI+: 628
342	26	ESI+: 500
343	66	ESI+: 550
344	66	ESI+: 554
345	66	ESI+: 538
346	66	ESI+: 538
347	66	ESI+: 538
348	74	ESI+: 580
349	74	ESI+: 566
350	66	ESI+: 569
351	66	ESI+: 521
352	66	ESI+: 521
353	66	ESI+: 521
354	53	ESI+: 430
355	26	ESI+: 520
356	26	ESI+: 520
357	66	ESI+: 552
358	89+44	ESI+: 584
359	92	ESI+: 556
360	92	ESI+: 555
361	93	ESI+: 469
362	26+44	ESI+: 540
363	92	ESI+: 488
364	26	ESI+: 514
365	26	ESI+: 528
366	241	ESI+: 534
367	22	ESI+: 437
368	84	ESI+: 664 [M+Na]

Таблиця 158

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
369	1	ESI+: 536
370	92	ESI+: 585 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,33 (3H, ушир), 1,52-1,81 (5H, м), 2,10 (2H, ушир), 2,24 (1H, ушир), 3,15-3,25 (1H, м), 3,54 (3H, с), 3,67 (8H, ушир), 3,75 (1H, ушир), 4,06-4,18 (1H, м), 6,10 (1H, с), 7,35-7,50 (5H, м), 7,51 (1H, т, J=52,7 Гц), 7,71 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,85 (1H, д, J=7,9 Гц)
371	92	ESI+: 585 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,20-1,33 (3H, м), 1,50-1,83 (5H, м), 2,01-2,18 (2H, м), 2,17-2,31 (1H, м), 3,13-3,25 (1H, м), 3,54 (3H, с), 3,59-3,91 (10H, м), 4,05-4,19 (1H, м), 6,10 (1H, с), 7,34-7,54 (5H, м), 7,72 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,85 (1H, д, J=7,7 Гц)
372	1	ESI+: 588
373	1	ESI+: 446
374	53	ESI+: 488
375	26	ESI+: 572
376	1	ESI+: 536
377	1	ESI+: 544
378	54	ESI+: 444
379	92	ESI+: 544
380	54	ESI+: 444
381	26	ESI+: 528
382	66	ESI+: 529
383	26	ESI+: 528
384	26	ESI+: 562
385	43	ESI+: 556
386	43	ESI+: 556
387	88	ESI+: 632
388	85	ESI+: 600
389	87	ESI+: 586 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,52-1,82 (7H, м), 2,23 (3H, ушир), 3,17-3,24 (1H, м), 3,28-3,36 (1H, м), 3,54 (3H, с), 3,70 (4H, ушир), 3,75 (4H, ушир), 3,81 (1H, ушир), 4,13 (1H, кв, J=9,3 Гц), 5,00-5,08 (1H, м), 6,40 (1H, с), 7,38-7,50 (3H, м), 7,53 (1H, т, J=52,2 Гц), 7,75 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,86 (1H, д, J=7,7 Гц)
390	1	ESI+: 550
391	1	ESI+: 536
392	26	ESI+: 555
393	26	ESI+: 556
394	26	ESI+: 570
395	26	ESI+: 500
396	26	ESI+: 628
397	1	ESI+: 475

Таблиця 159

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
398	1	ESI+: 522
399	66	ESI+: 537
400	43	ESI+: 558
401	43	ESI+: 558
402	26	ESI+: 546
403	26	ESI+: 576
404	89	ESI+: 544
405	89	ESI+: 544
406	54	ESI+: 444
407	44	ESI+: 569
408	26	ESI+: 528
409	1	ESI+: 558
410	1	ESI+: 584
411	54	ESI+: 484
412	52	ESI+: 556
413	89	ESI+: 570
414	89	ESI+: 584
415	1	ESI+: 545
416	54	ESI+: 445
417	26	ESI+: 529
418	240+44	ESI+: 538
419	89	ESI+: 574
420	240	ESI+: 538
421	26	ESI+: 570
422	422	ESI+: 542
423	87	ESI+: 600 $\delta$ (м.ч.) при $^1\text{H}$ -ЯМР в ДМСО- $d_6$ : 1,16 (3H, J=7,1 Гц), 1,50-1,83 (7H, м), 2,23 (3H, ушир), 3,15-3,25 (1H, м), 3,27-3,36 (1H, м), 3,70 (4H, д, J=4,7 Гц), 3,74 (4H, д, J=4,6 Гц), 3,77-3,86 (1H, м), 3,99 (2H, кв, J=7,1 Гц), 4,12 (1H, кв, J=9,1 Гц), 4,98-5,09 (1H, м), 6,40 (1H, с), 7,34-7,50 (3H, м), 7,53 (1H, т, J=52,5 Гц), 7,75 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,86 (1H, д, J=7,6 Гц)
424	87	ESI+: 600
425	83	ESI-: 474
426	92	ESI+: 531
427	1	ESI+: 503
428	1	ESI+: 517
429	54	ESI+: 417
430	54	ESI+: 431
431	54	ESI+: 403
432-1	432	ESI+: 528
432-2	432	ESI+: 528
433	54	ESI+: 417

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
434	92	ESI+: 446
435	92	ESI+: 516
436	54	ESI+: 416
437	92	ESI+: 530
438	54	ESI+: 430
439	92	ESI+: 516
440	54	ESI+: 416
441	248	ESI+: 585 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,27-2,29 (10H, м), 3,07-3,21 (2H, м), 3,53 (3H, с), 3,57-3,83 (10H, м), 4,06-4,18 (1H, м), 6,22-6,41 (1H, м), 6,87-7,08 (1H, м), 7,31-7, 92 (6H, м)
442	66	ESI+: 529
443	66	ESI+: 529
444	66	ESI+: 528
445	66	ESI+: 528
446	66	ESI+: 542
447	66	ESI+: 542
448	52	ESI+: 560
449	54	ESI+: 488
450	1	ESI+: 588
451	249	ESI+: 543 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,34-1,45 (4H, м), 1,53-1,65 (2H, м), 1,78-1,88 (2H, м), 2,25-2, 35 (1H, м), 3,19 (3H, с), 3,66-3,76 (8H, м), 3,86-3,91 (1H, м), 4,19-4,34 (2H, м), 4,60-4,66 (1H, м), 5,44-5,50 (1H, м), 6,52 (1H, с), 7,41-7,67 (4H, м), 7,77-7,79 (1H, м), 7,86-7,88 (1H, м)
452	249	ESI+: 543 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,03-1,40 (4H, м), 1,67-1,75 (2H, м), 1,96-2,25 (3H, м), 3,00-3,12 (1H, м), 3,22 (3H, с), 3,66-3,76 (8H, м), 3,85-3,92 (1H, м), 4,18-4,33 (2H, м), 4,60-4,67 (1H, м), 5,43-5,51 (1H, м), 6,52 (1H, с), 7,42-7,67 (3H, м), 7,78 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,87 (1H, д, J=7,4 Гц)
453	66	ESI+: 556 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 1,38-1,66 (10H, м), 1,81-2,02 (1H, м), 2,05-2,30 (1H, м), 3,31-3,40 (2H, м), 3,40 (2H, м), 3,40-3,52 (1H, м), 3,56-3,63 (2H, м), 3,84-3,94 (1H, м), 3,66 (4H, ушир), 3,70 (4H, ушир), 4,37 (1H, дт, J=1,4, 5,2 Гц), 4,43-4,60 (1H, м), 6,14 (1H, ушир), 7,36-7,50 (2H, м), 7,52 (1H, т, J=52,7 Гц), 7,73 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,75-7,88 (1H, м), 7,86 (1H, д, J=7,8 Гц)
454	66	ESI+: 556 δ (м.ч.) при <sup>1</sup> H-ЯМР в ДМСО-d <sub>6</sub> : 0,85-1,01 (2H, м), 1,33 (4H, ушир), 1,67-1,80 (4H, м), 1,82-2,03 (1H, м), 2,09-2,40 (1H, м), 3,17-3,23 (2H, м), 3,34-3,50 (1H, м), 3,57-3,63 (2H, м), 3,66 (4H, ушир), 3,70 (4H, ушир), 3,91 (1H, ушир), 4,36 (1H, т, J=5,3 Гц), 4,44-4,60 (1H, ушир), 6,14 (1H, д, J=4,8 Гц), 7,37-7,49 (2H, м), 7,52 (1H, т, J=52,7 Гц), 7,72 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,75-7,88 (1H, ушир), 7,85 (1H, д, J=7,9 Гц)

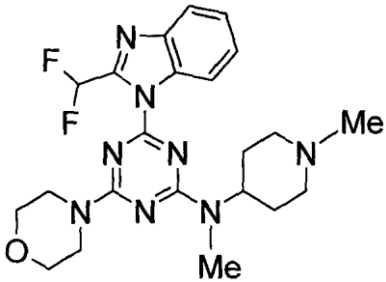
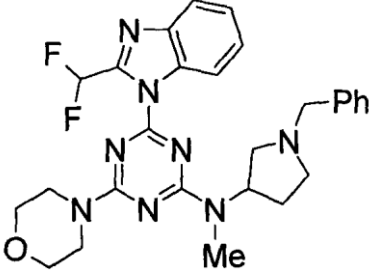
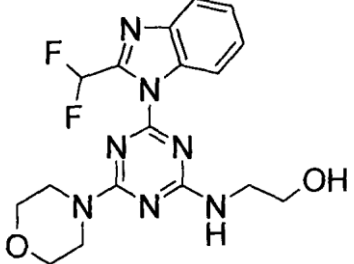
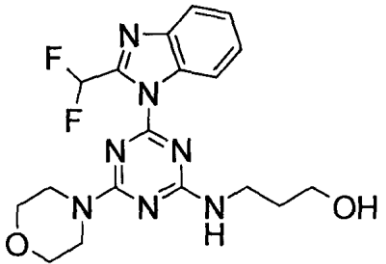
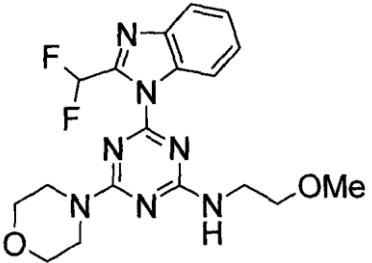
Таблиця 161

№ прикладу	№ прикладу, одержаного тим же способом	Фізико-хімічні дані
455	66	ESI+: 544
456	1	ESI+: 458
457	66+44	ESI+: 543
458	71	ESI+: 500
459	54	ESI+: 458
460	92	ESI+: 558
461	66	ESI+: 543
462	66	ESI+: 557
463	71	ESI+: 514
464	1	ESI+: 589
465	53	ESI+: 489
466	85	ESI+: 586
467	66	ESI+: 574
468	422	ESI+: 593
469	1	ESI+: 562
470	54	ESI+: 462
471	26	ESI+: 546

Таблиця 162

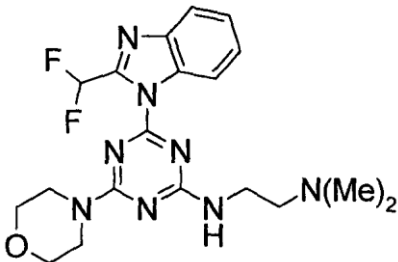
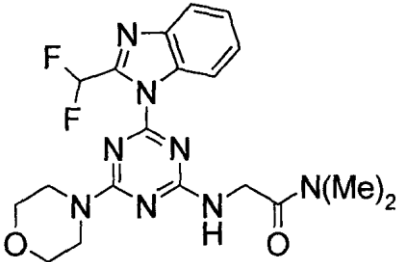
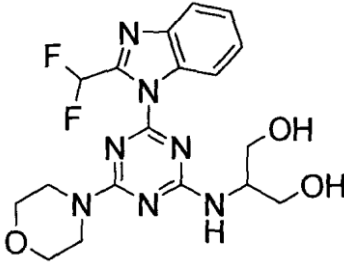
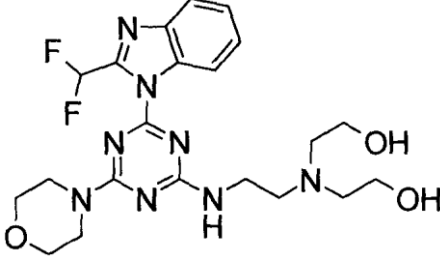
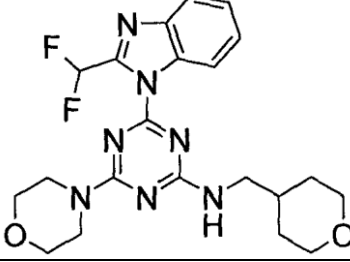
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A1		445	2,19
A2		473	2,81
A3		521	2,56
A4		459	2,28
A5		475	2,19

Таблиця 163

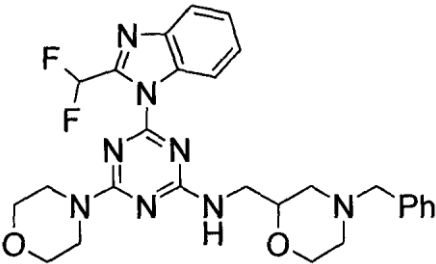
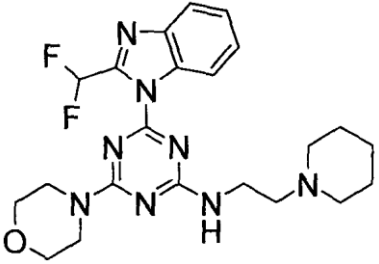
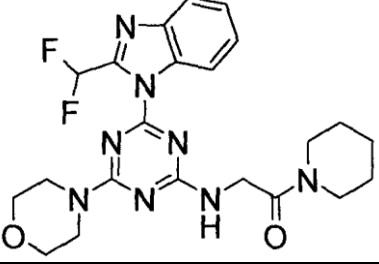
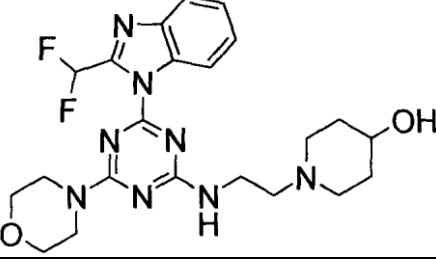
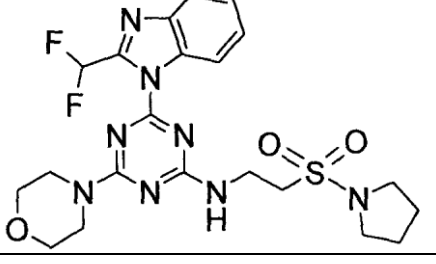
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A6		459	2,33
A7		521	2,61
A8		392	2,58
A9		406	2,67
A10		406	2,87



Таблиця 164

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A11		419	2,1
A12		433	2,59
A13		422	2,37
A14		479	2,06
A15		446	3,03

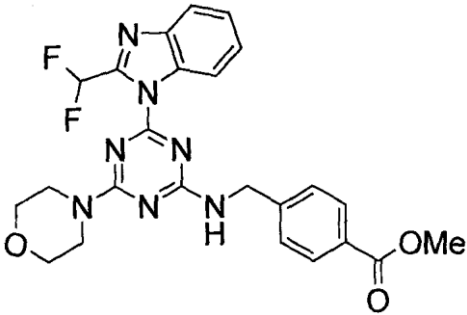
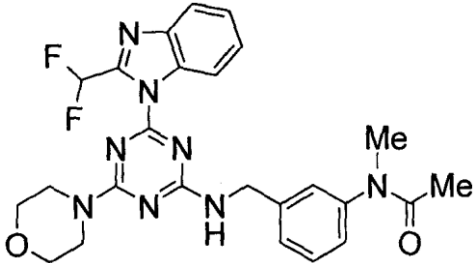
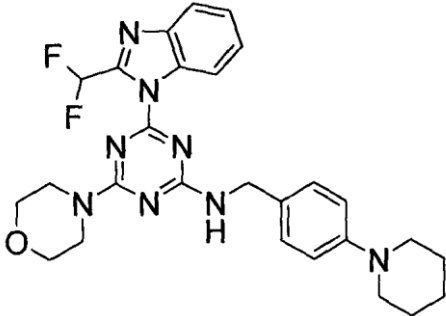
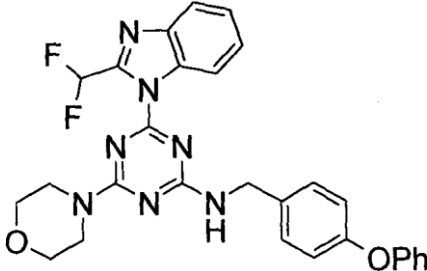
Таблиця 165

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A16		537	2,46
A17		459	2,16
A18		473	2,95
A19		475	2,09
A20		509	2,89

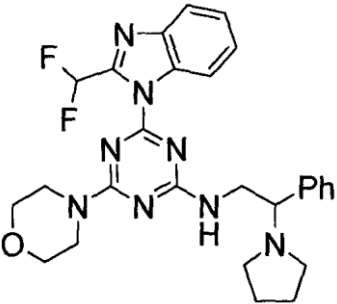
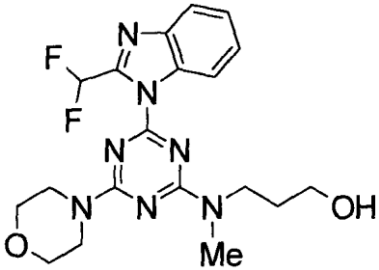
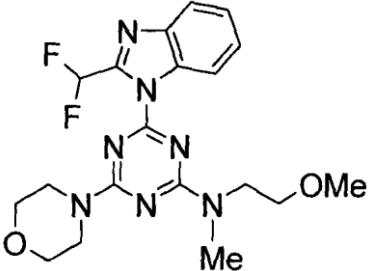
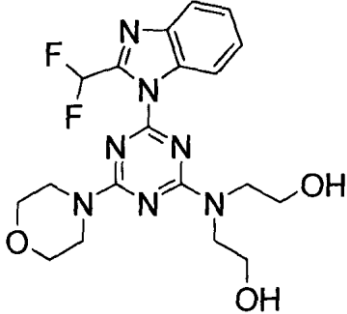
Таблиця 166

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A21		525	3,18
A22		442	2,8
A23		478	3,41
A24		468	3,39
A25		481	2,51

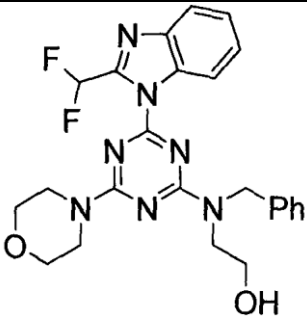
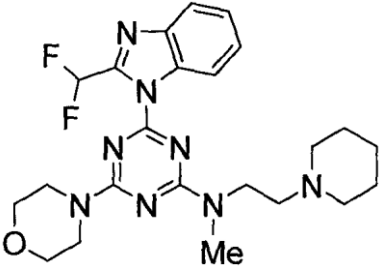
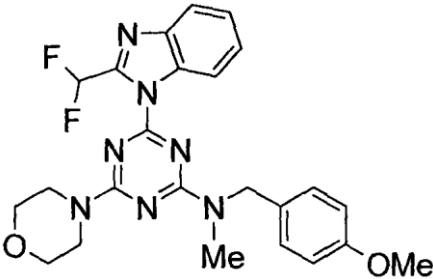
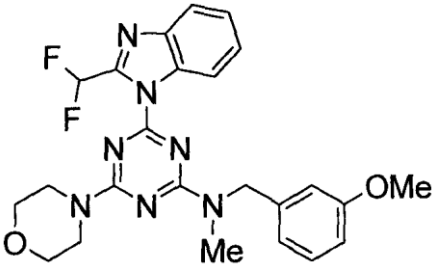
Таблиця 167

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A26		496	3,24
A27		509	3,01
A28		521	2,51
A29		530	3,74

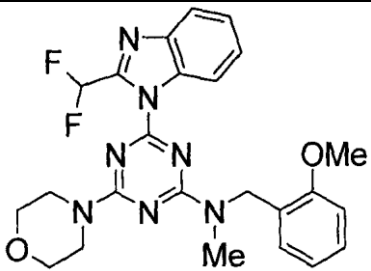
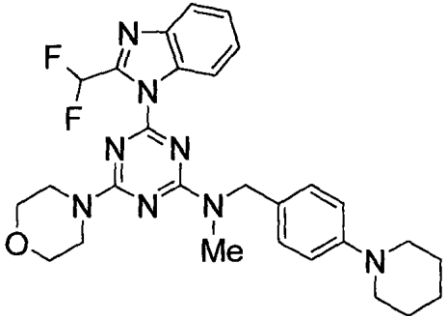
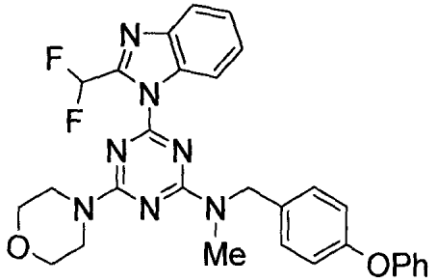
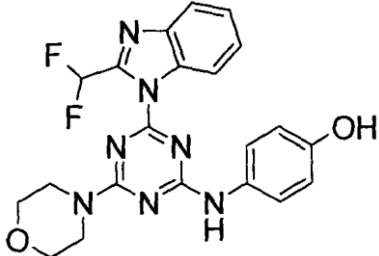
Таблиця 168

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A30		521	2,51
A31		420	2,92
A32		420	3,17
A33		436	2,58

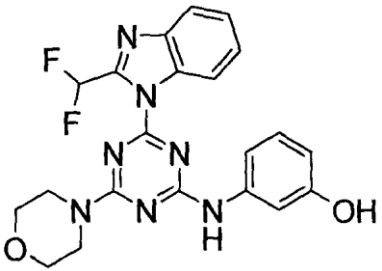
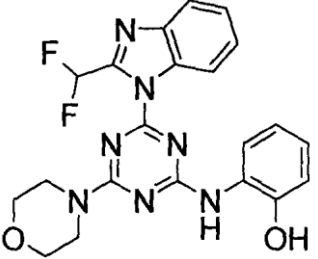
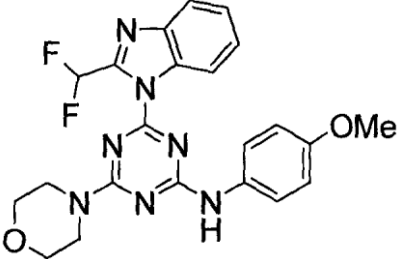
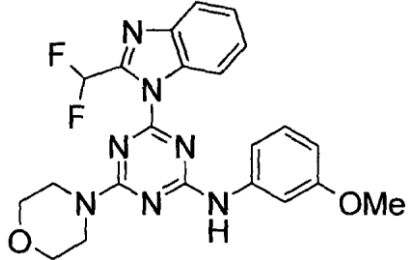
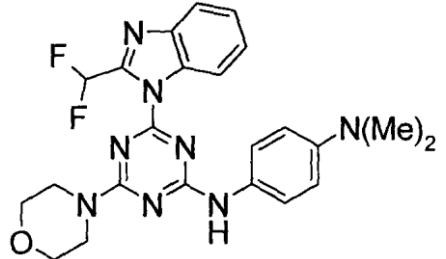
Таблиця 169

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A34		482	3,31
A35		473	2,29
A36		482	3,6
A37		482	3,59

Таблиця 170

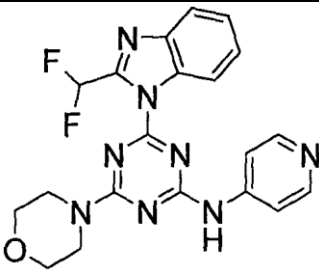
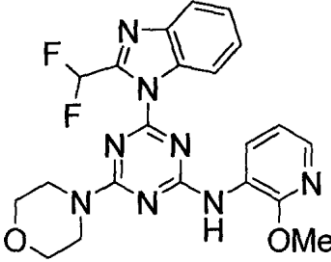
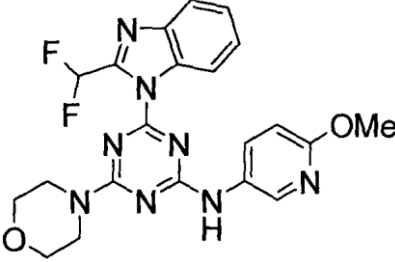
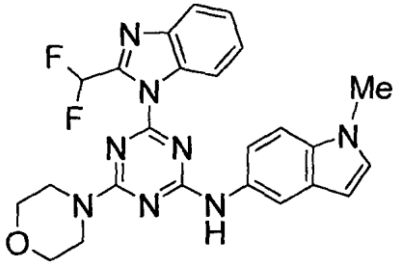
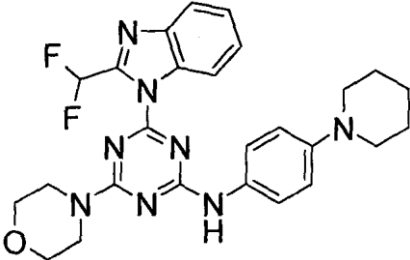
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A38		482	3,68
A39		535	2,76
A40		544	3,95
A41		440	2,94

Таблиця 171

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A42		440	3,01
A43		440	3,16
A44		454	3,3
A45		454	3,36
A46		467	2,54



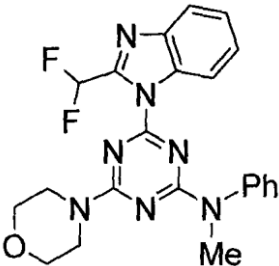
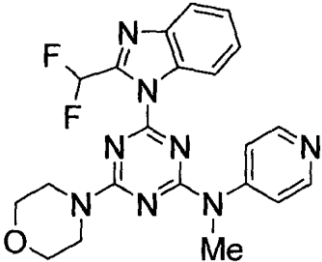
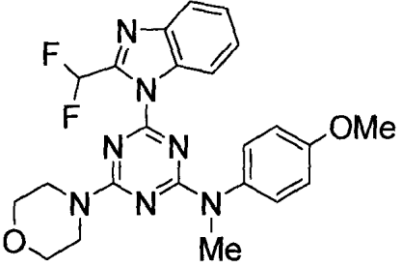
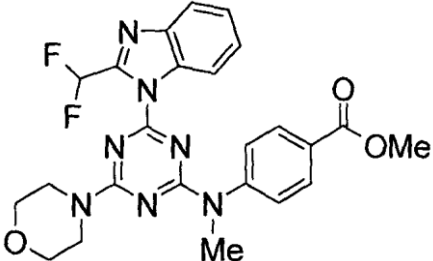
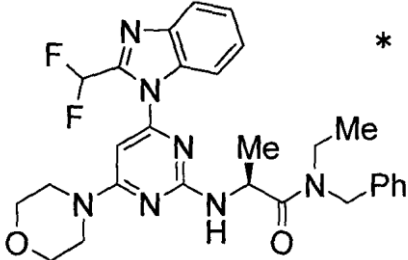
Таблиця 172

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A47		425	2,29
A48		455	3,24
A49		455	3,15
A50		477	3,37
A51		507	2,54

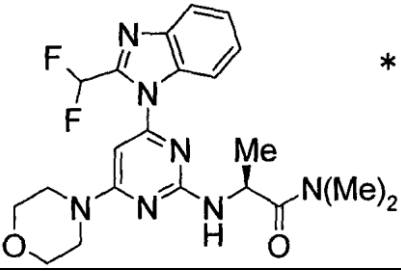
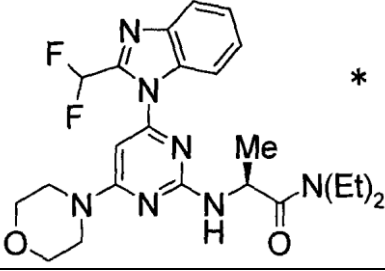
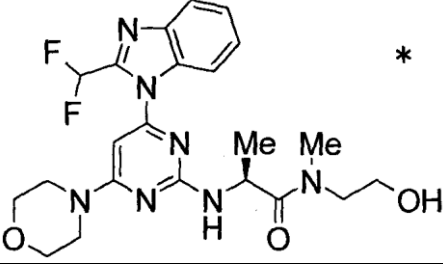
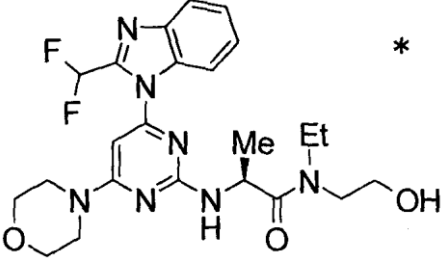
Таблиця 173

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A52		489	3,63
A53		521	2,57
A54		521	3,16
A55		571	3,46
A56		543	3,31

Таблиця 174

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A57		438	3,55
A58		439	2,25
A59		468	3,53
A60		496	3,47
A61		536	2,9

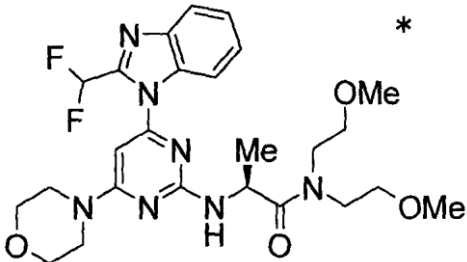
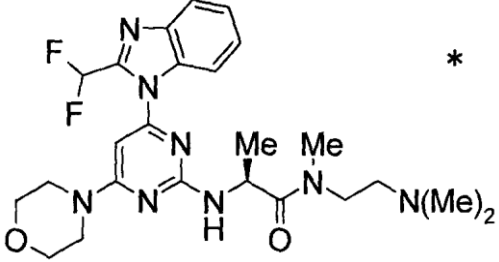
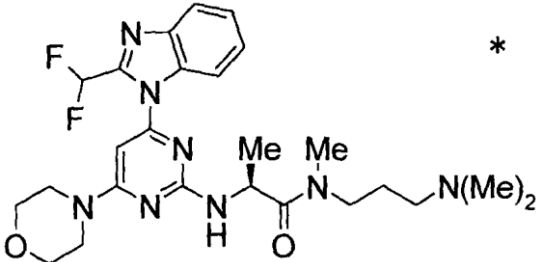
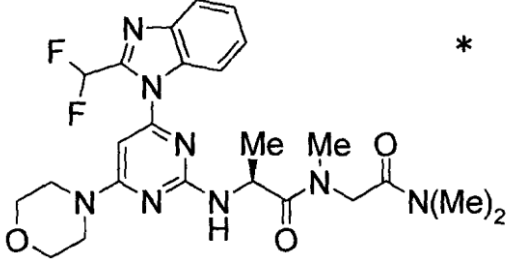
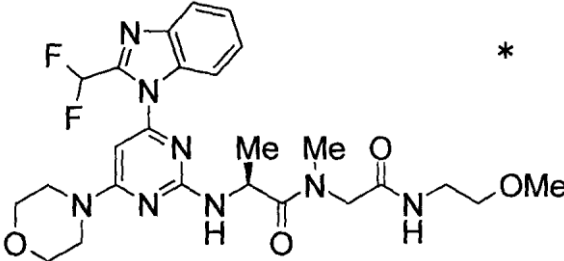
Таблиця 175

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A62		446	2,42
A63		474	2,67
A64		476	2,3
A65		490	2,41

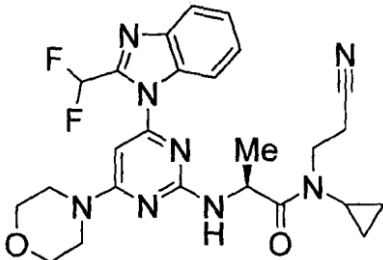
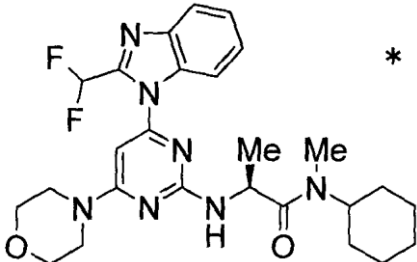
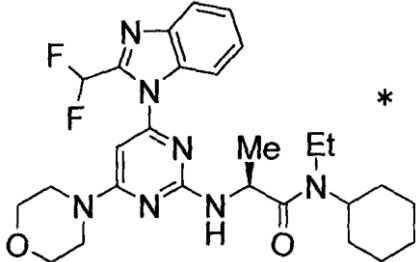
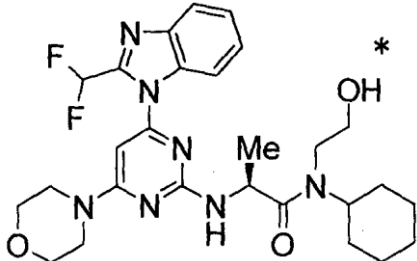
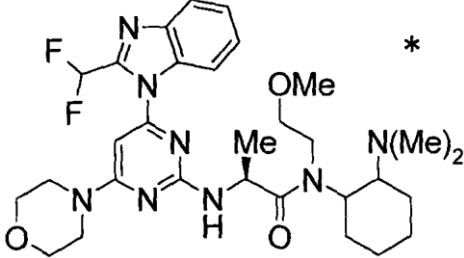
Таблиця 176

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A66		504	2,51
A67		506	2,18
A68		490	2,52
A69		504	2,64
A70		518	2,74

Таблиця 177

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A71		534	2,62
A72		503	1,87
A73		517	1,88
A74		517	2,35
A75		547	2,36

Таблиця 178

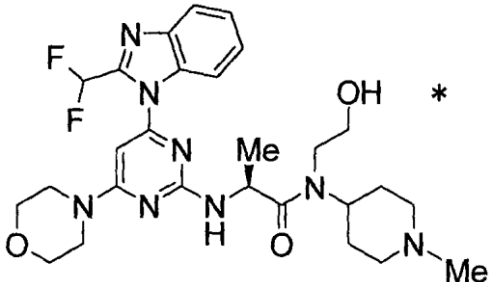
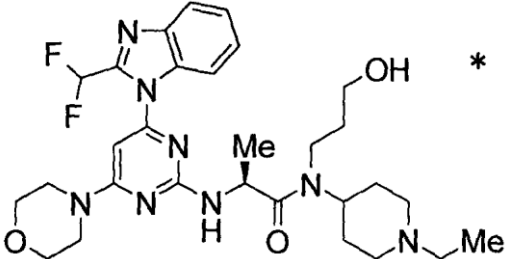
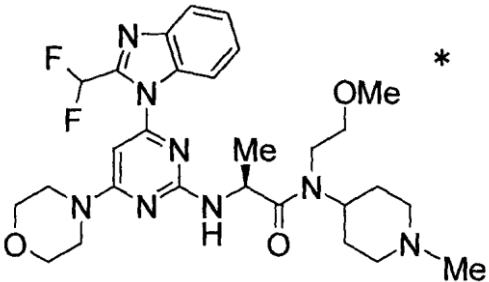
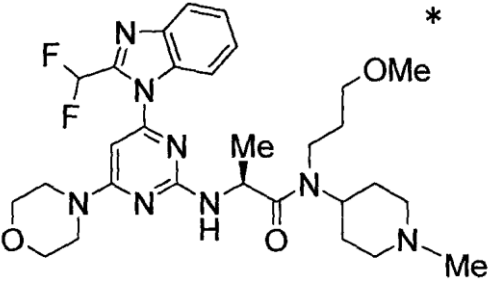
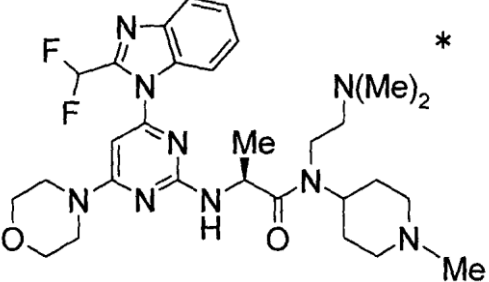
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A76		511	2,53
A77		514	2,94
A78		528	3,06
A79		544	2,79
A80		601	2,07

Таблиця 179

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A81		571	2,31
A82		593	2,73
A83		542	2,69
A84		529	1,88



Таблиця 180

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A85		559	1,84
A86		587	1,88
A87		573	2,02
A88		587	2,05
A89		586	1,41

Таблиця 181

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A90		600	1,41
A91		583	2,58
A92		601	2,46
A93		587	2,69

Таблиця 182

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A94		530	2,78
A95		530	2,52
A96		543	1,93
A97		543	1,93
A98		543	1,91

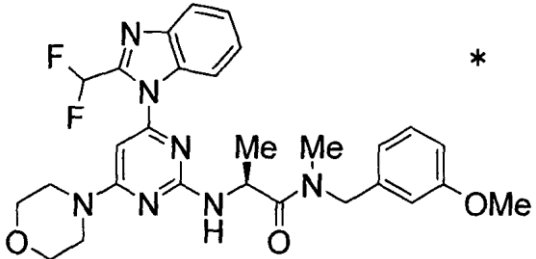
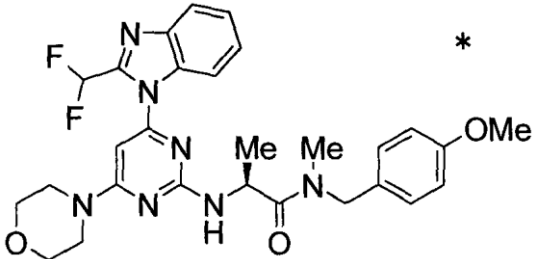
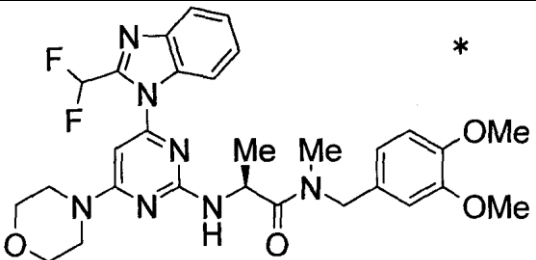
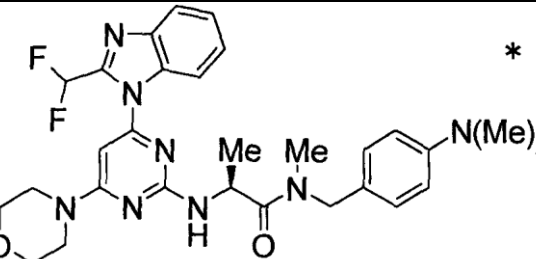
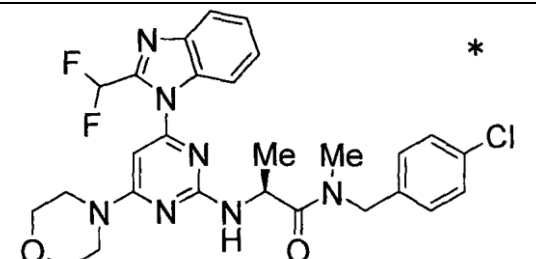
Таблиця 183

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A99		543	1,91
A100		573	1,93
A101		575	1,92
A102		559	2,35
A103		588	2,91

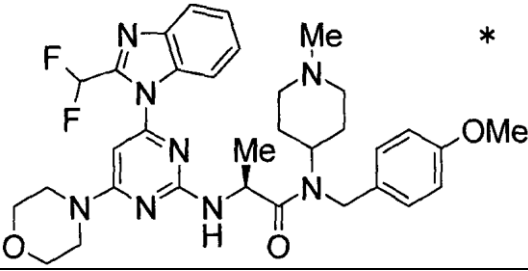
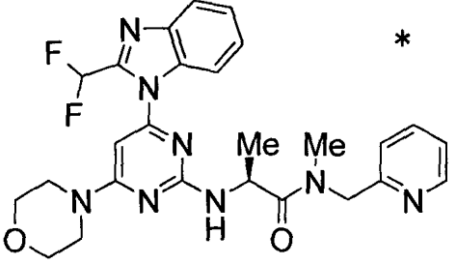
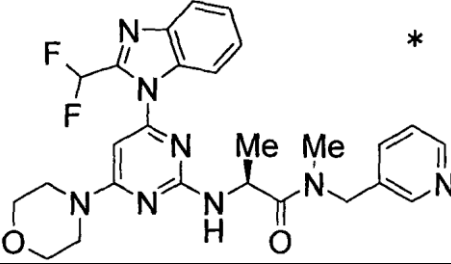
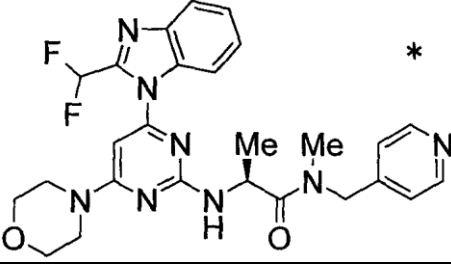
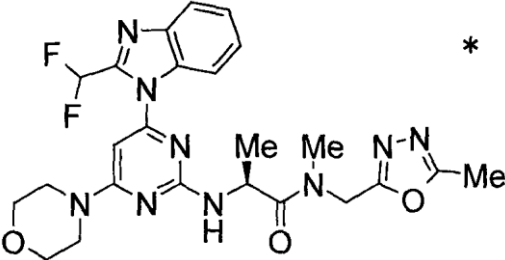
Таблиця 184

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A104		552	2,66
A105		566	2,69
A106		566	2,88
A107		579	2,21
A108		552	2,86

Таблиця 185

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A109		552	2,79
A110		552	2,78
A111		582	2,65
A112		565	2,62
A113		556	2,89

Таблиця 186

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A114		635	2,25
A115		523	2,39
A116		523	2,16
A117		523	2,02
A118		528	2,31

Таблиця 187

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A119		580	2,74
A120		553	1,93
A121		567	1,96
A122		581	2,34
A123		580	1,66



Таблиця 188

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A124		594	1,62
A125		622	1,69
A126		536	2,88
A127		596	2,72
A128		566	2,75

Таблиця 189

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A129		537	1,99
A130		542	2,5
A131		550	2,95
A132		594	3,01

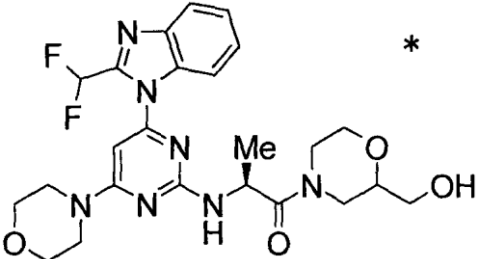
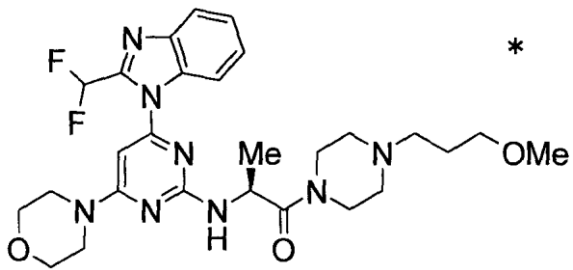
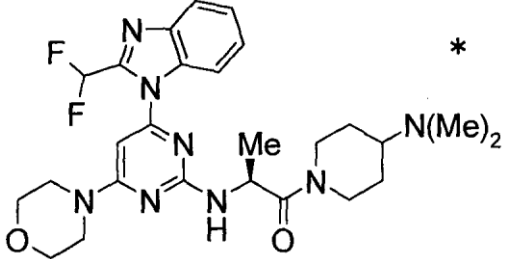
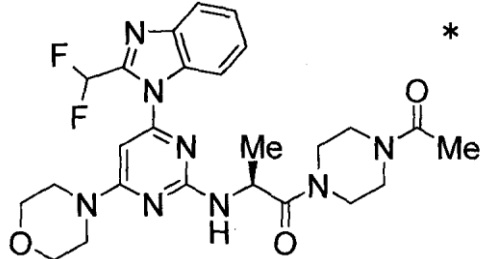
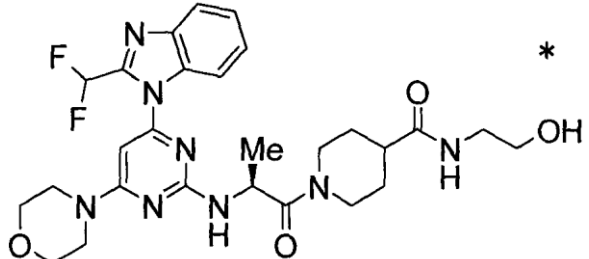
Таблиця 190

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A133		607	2,37
A134		582	2,73
A135		554	1,88
A136		607	2,72
A137		486	2,72

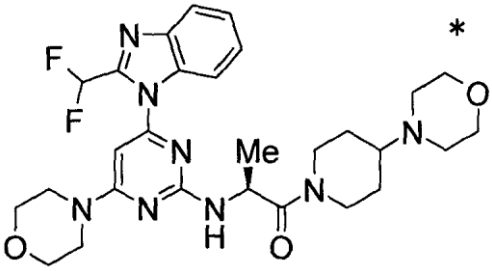
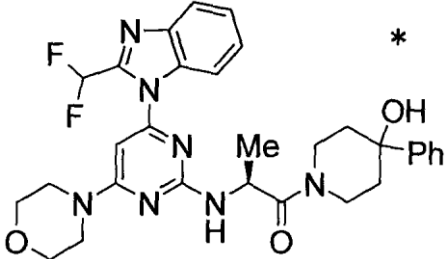
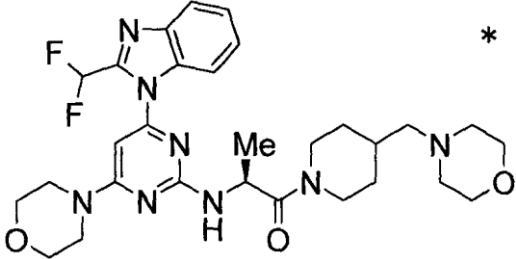
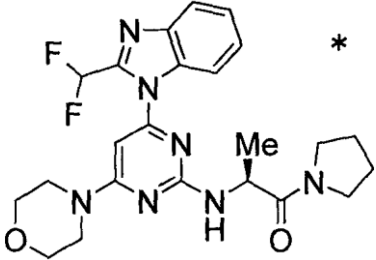
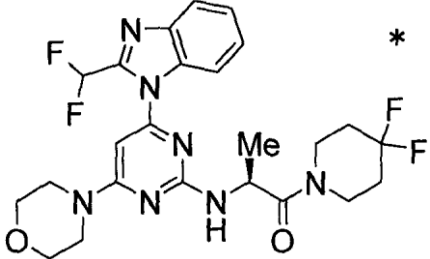
Таблиця 191

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A138		488	2,38
A139		501	1,77
A140		502	2,41
A141		502	2,34
A142		516	2,56

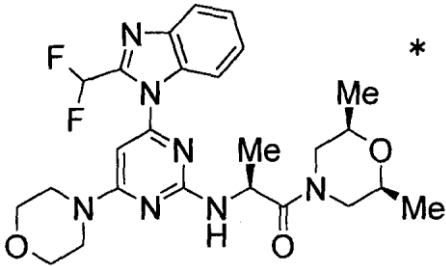
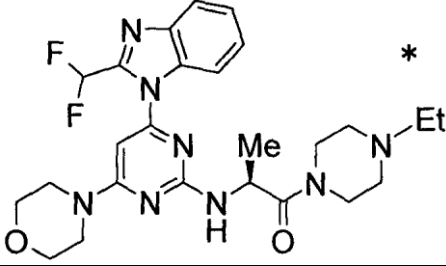
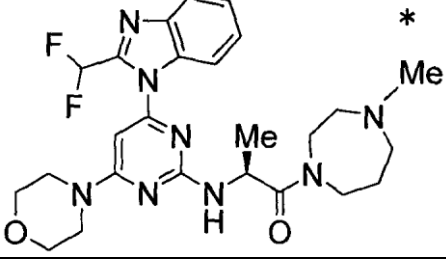
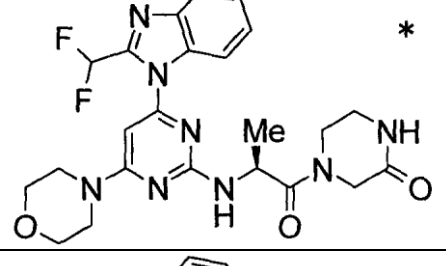
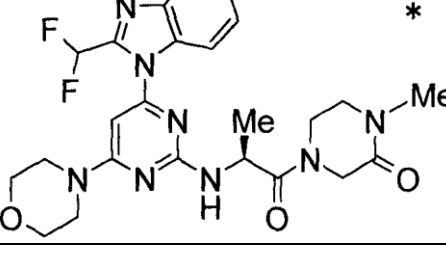
Таблиця 192

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A143		518	2,26
A144		559	1,85
A145		529	1,83
A146		529	2,25
A147		573	2,28

Таблиця 193

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A148		571	1,83
A149		578	2,71
A150		585	1,87
A151		472	2,55
A152		522	2,62

Таблиця 194

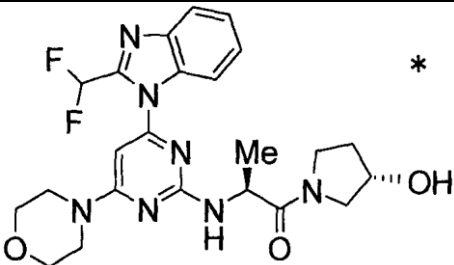
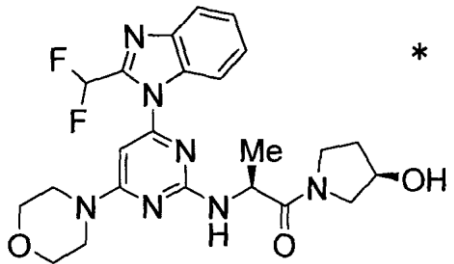
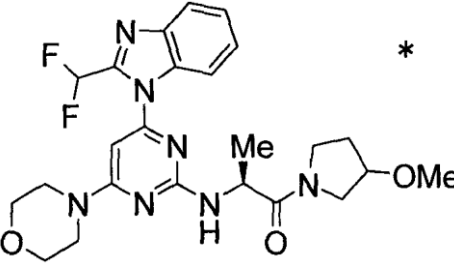
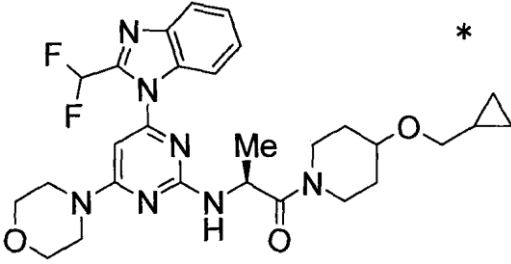
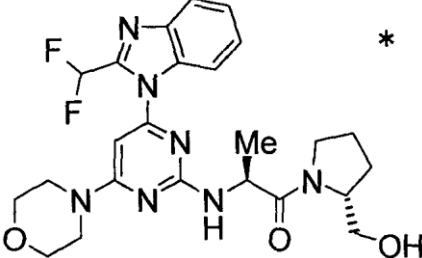
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A153		516	2,61
A154		515	1,76
A155		515	1,8
A156		501	2,13
A157		515	2,19

Таблиця 195

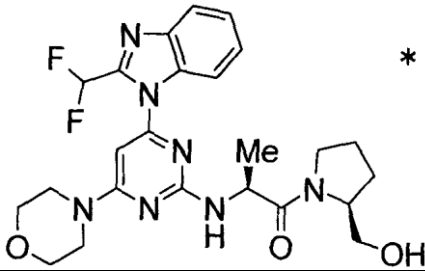
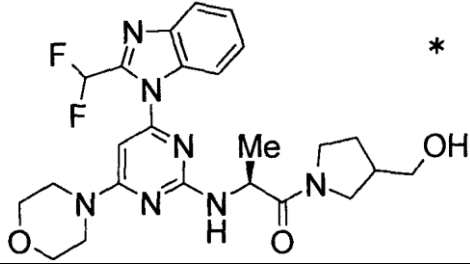
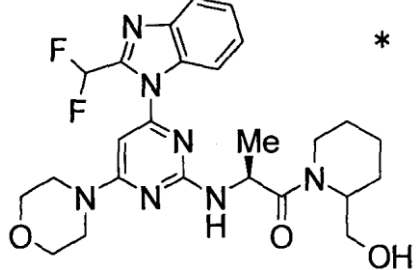
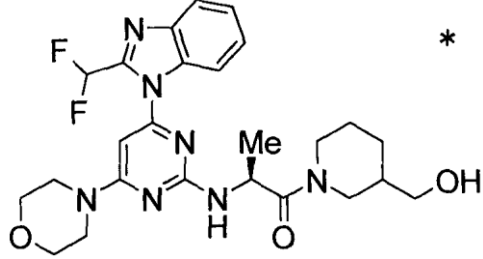
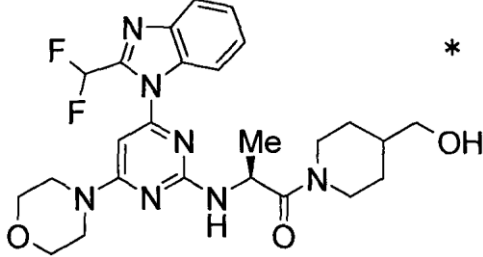
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A158		555	2,42
A159		545	2,45
A160		565	2,3
A161		594	2,45
A162		536	2,21



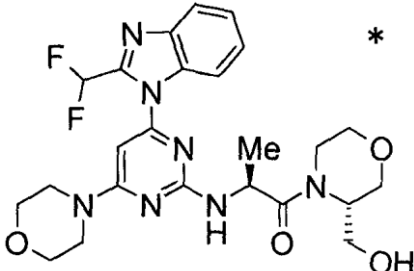
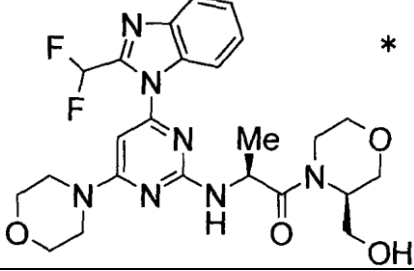
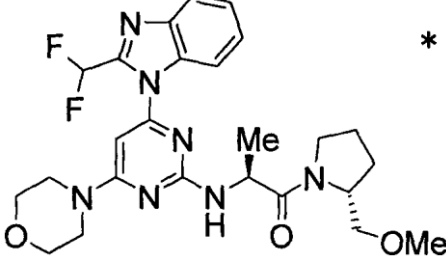
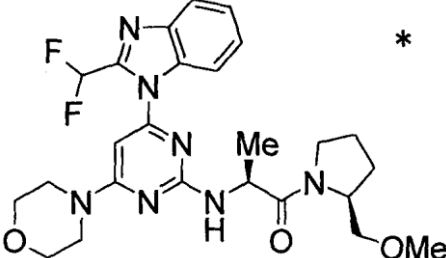
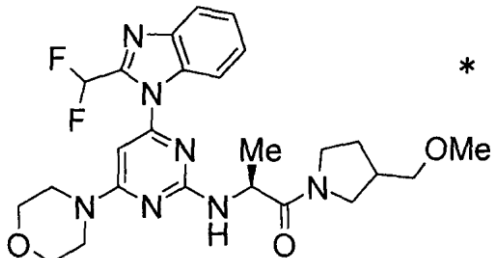
Таблиця 196

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A163		488	2,3
A164		488	2,29
A165		502	2,49
A166		556	2,84
A167		502	2,44

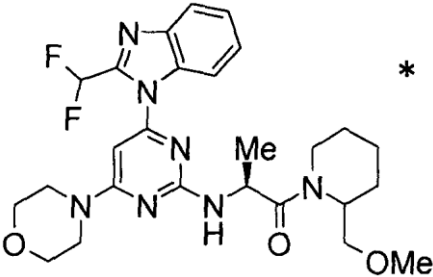
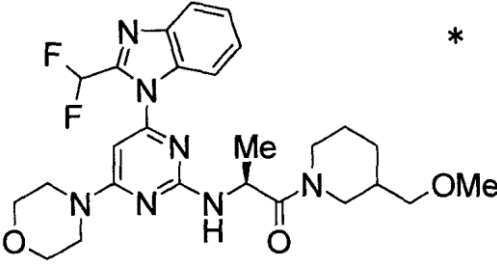
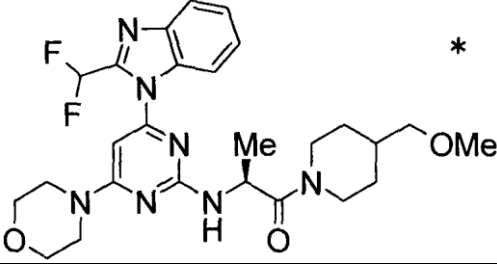
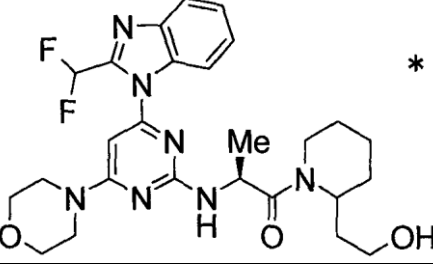
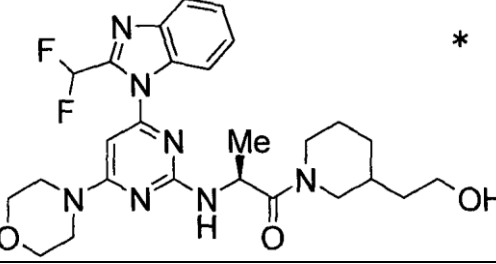
Таблиця 197

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A168		502	2,44
A169		502	2,33
A170		516	2,54
A171		516	2,46
A172		516	2,41

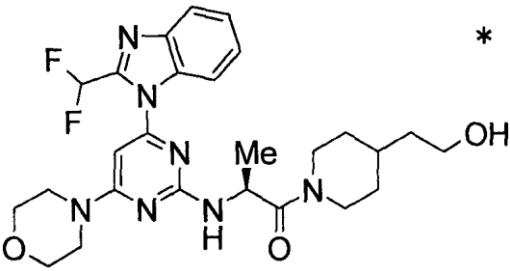
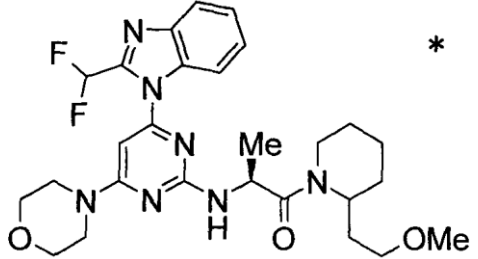
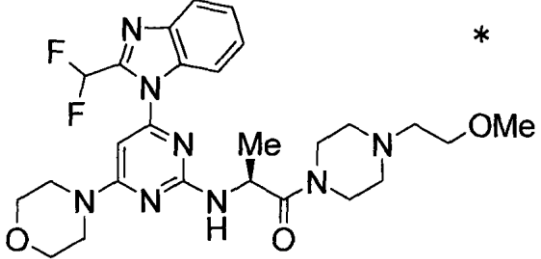
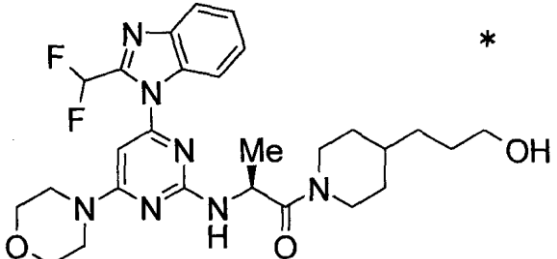
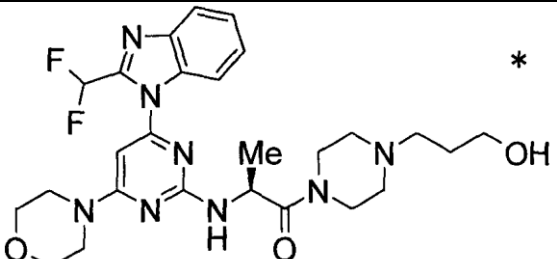
Таблиця 198

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A173		518	2,29
A174		518	2,3
A175		516	2,64
A176		516	2,66
A177		516	2,57

Таблиця 199

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A178		530	2,76
A179		530	2,72
A180		530	2,66
A181		530	2,6
A182		530	2,54

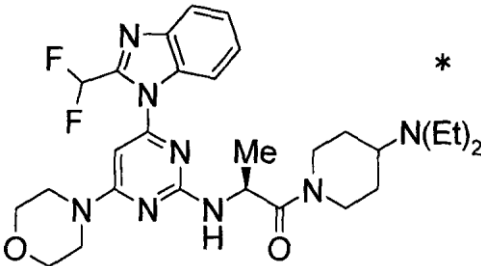
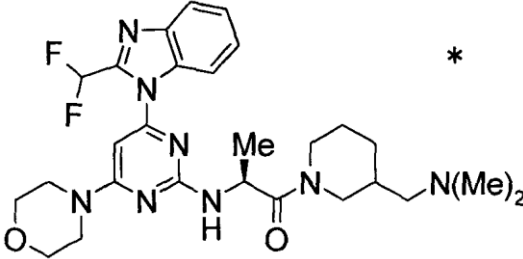
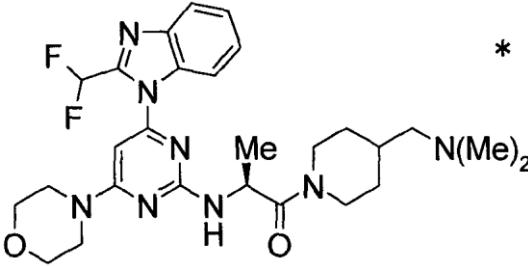
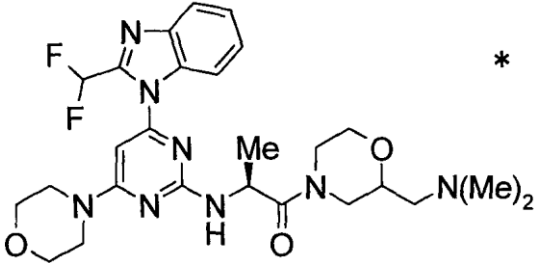
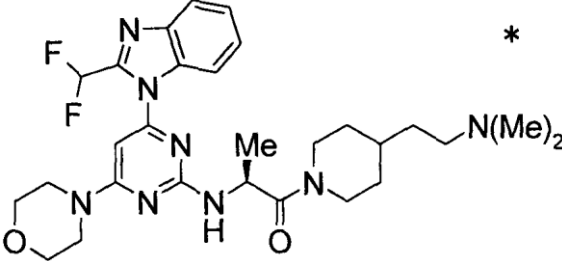
Таблиця 200

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A183		530	2,48
A184		544	2,78
A185		545	1,81
A186		544	2,58
A187		545	1,74

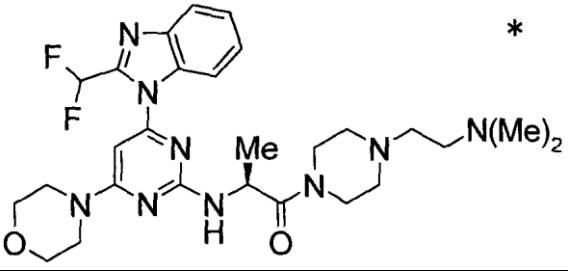
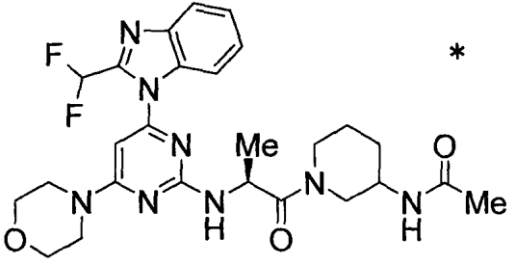
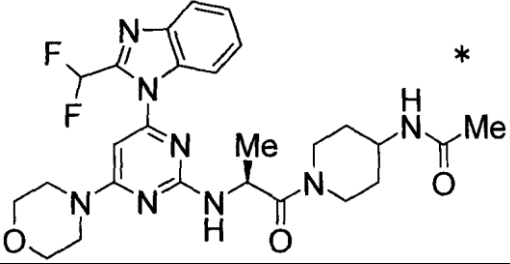
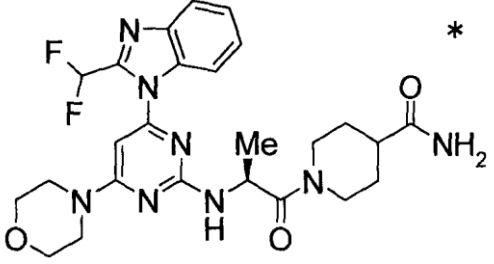
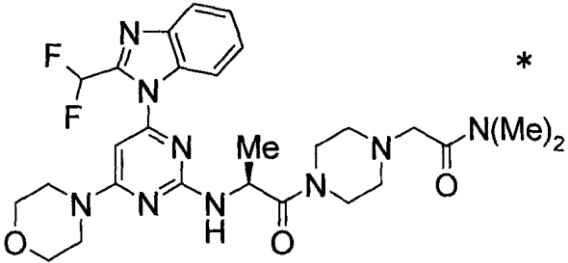
Таблиця 201

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A188		573	1,85
A189		575	1,76
A190		515	1,77
A191		515	1,76
A192		529	1,87

Таблиця 202

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A193		557	1,85
A194		543	1,95
A195		543	1,85
A196		545	1,81
A197		557	1,91

Таблиця 203

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A198		558	1,82
A199		543	2,37
A200		543	2,35
A201		529	2,26
A202		572	1,83



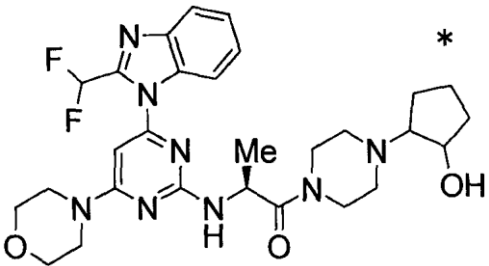
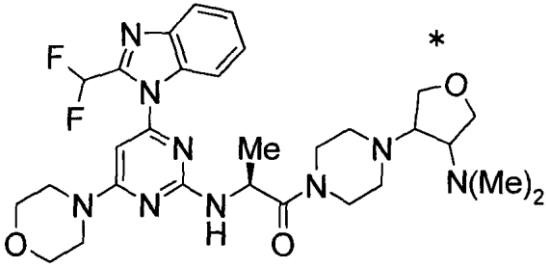
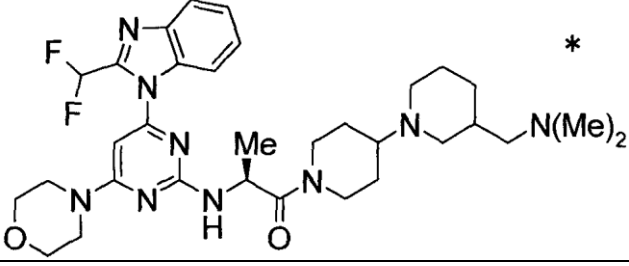
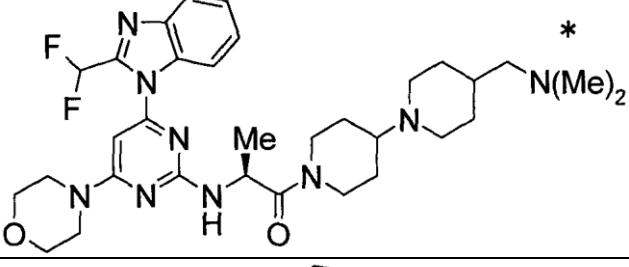
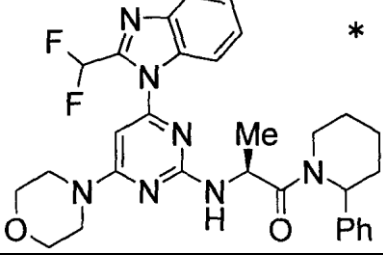
Таблиця 204

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A203		593	2,08
A204		534	2,84
A205		564	2,83
A206		568	2,95
A207		564	2,71

Таблиця 205

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A208		564	2,71
A209		569	1,89
A210		555	1,84
A211		585	1,81
A212		584	1,56

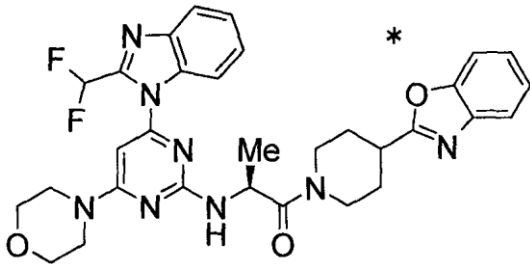
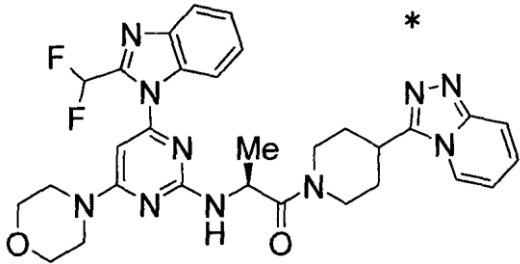
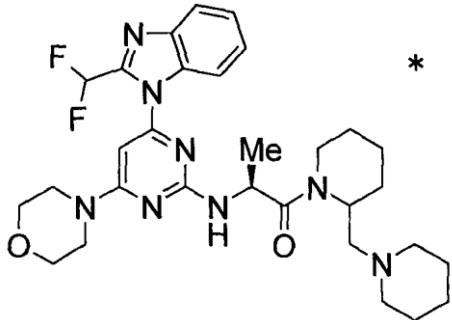
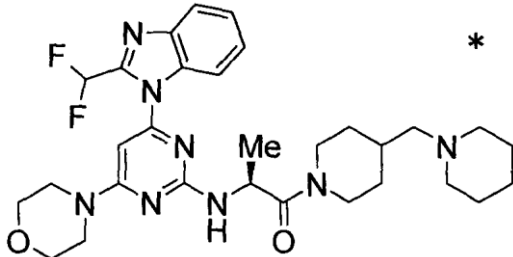
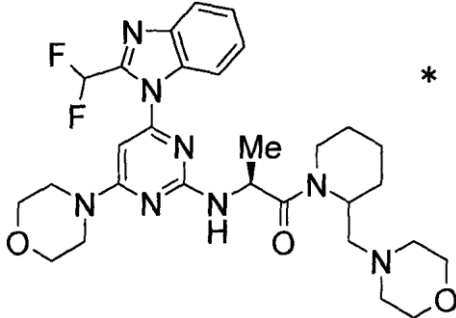
Таблиця 206

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A213		571	1,81
A214		600	1,86
A215		626	1,49
A216		626	1,48
A217		562	3,02

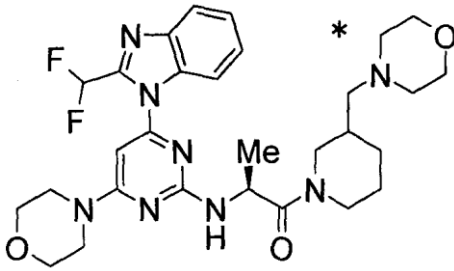
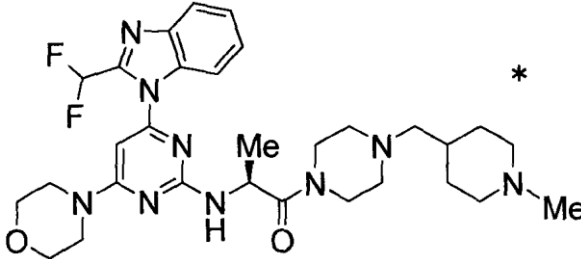
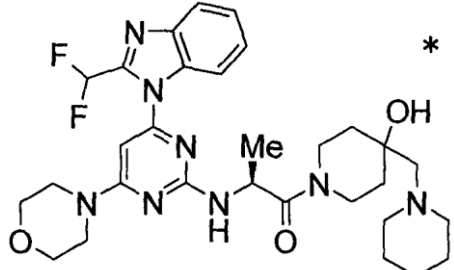
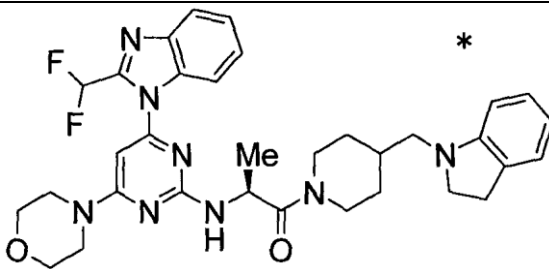
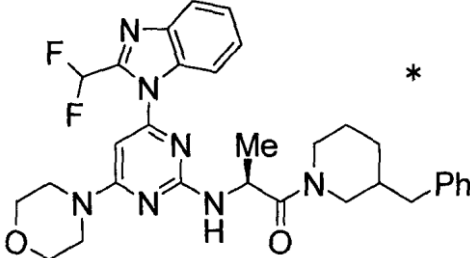
Таблиця 207

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A218		562	3
A219		562	2,98
A220		578	2,83
A221		612	2,86
A222		563	2,02

Таблиця 208

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A223		603	2,87
A224		603	2,34
A225		583	2,08
A226		583	1,91
A227		585	2,08

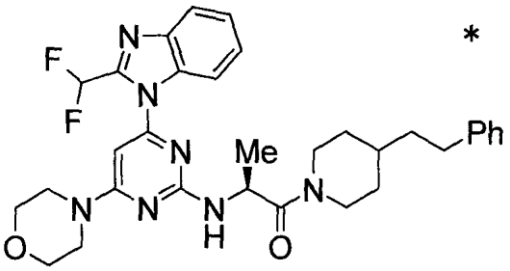
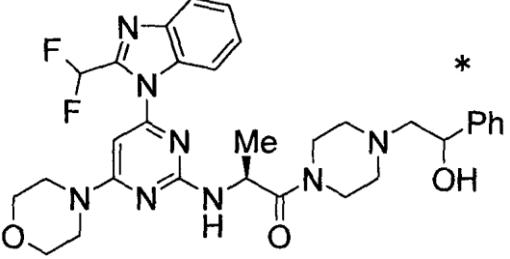
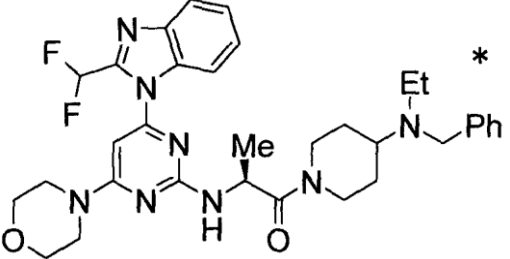
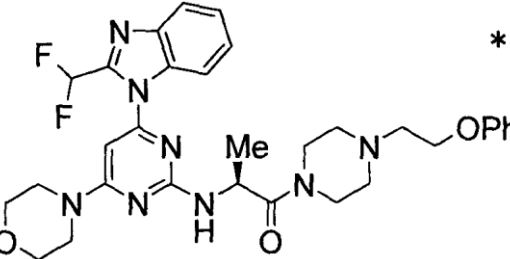
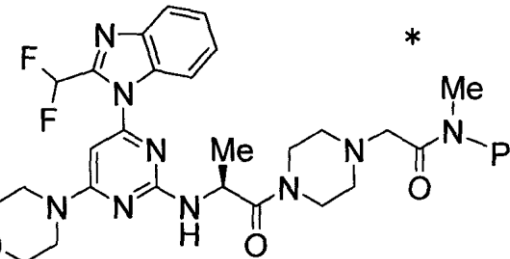
Таблиця 209

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A228		585	1,98
A229		598	1,46
A230		599	1,92
A231		617	3,14
A232		576	3,08

Таблиця 210

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A233		576	3,09
A234		592	2,79
A235		578	2,97
A236		577	2,09
A237		598	1,94

Таблиця 211

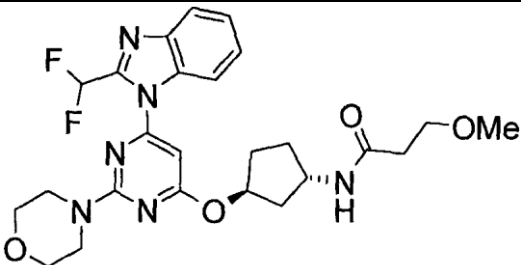
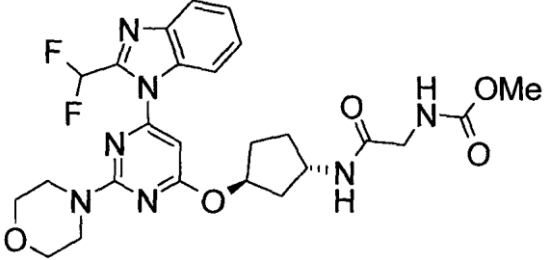
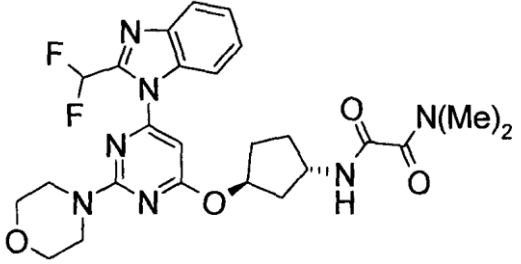
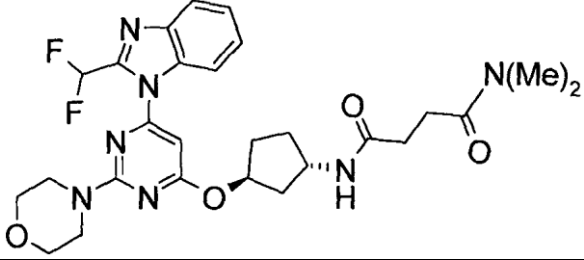
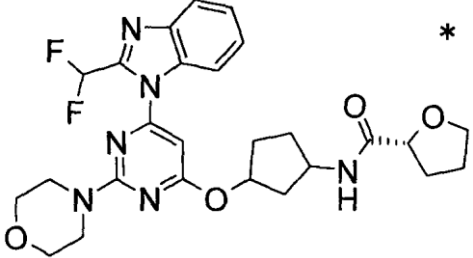
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A238		590	3,17
A239		607	2,03
A240		619	2,24
A241		607	2,2
A242		634	2,23



Таблиця 212

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A243		655	2,46
A244		621	2,19
A245		489	2,66
A246		503	2,66
A247		503	2,8

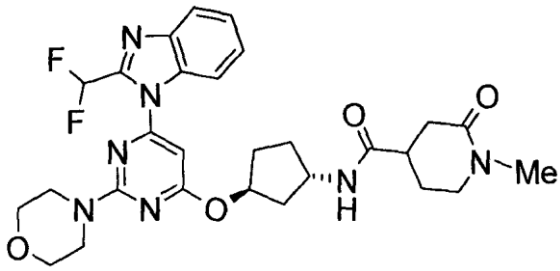
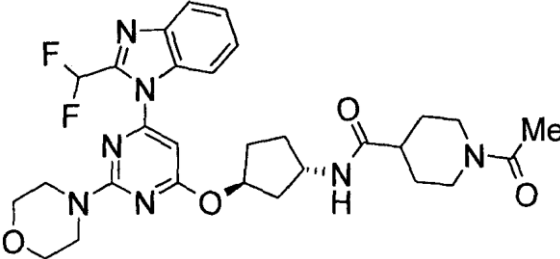
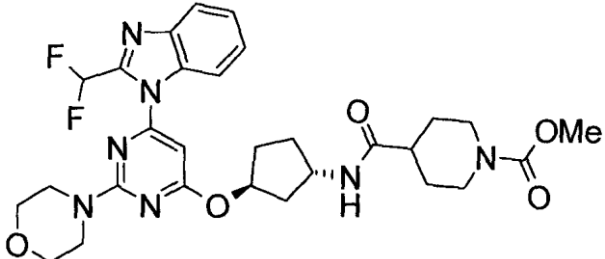
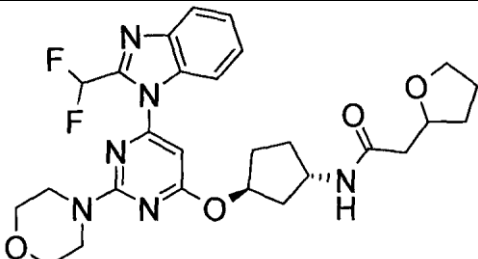
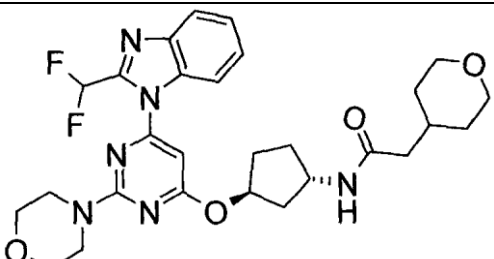
Таблиця 213

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A248		517	2,78
A249		546	2,69
A250		530	2,72
A251		558	2,75
A252		529	2,88

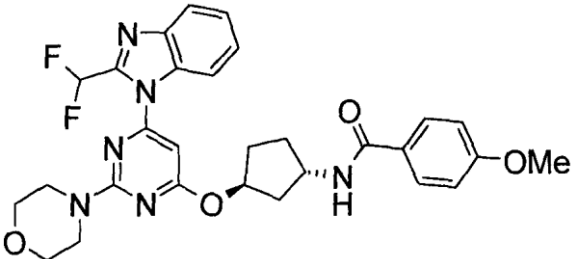
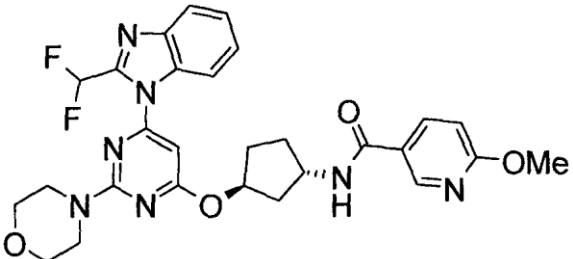
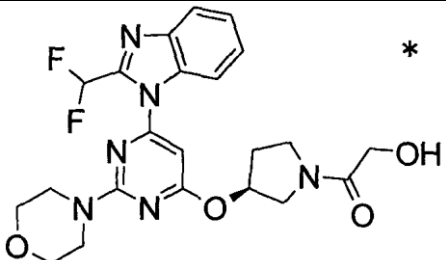
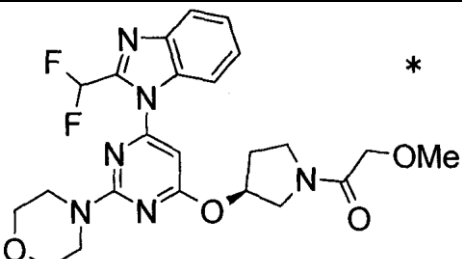
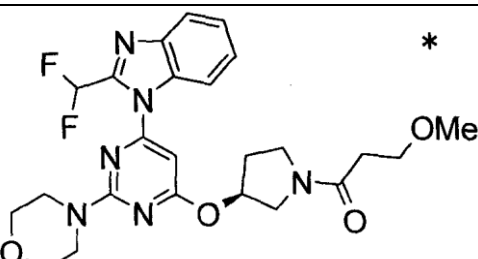
Таблиця 214

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A253		529	2,88
A254		543	2,88
A255		543	2,81
A256		557	2,79
A257		571	2,97

Таблиця 215

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A258		570	2,7
A259		584	2,74
A260		600	2,88
A261		543	2,87
A262		557	2,86

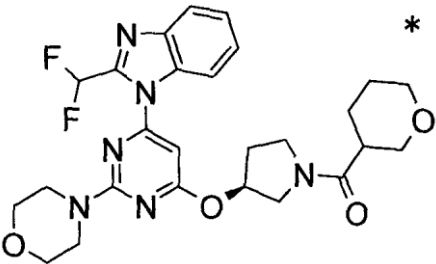
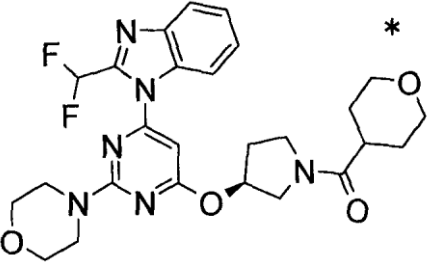
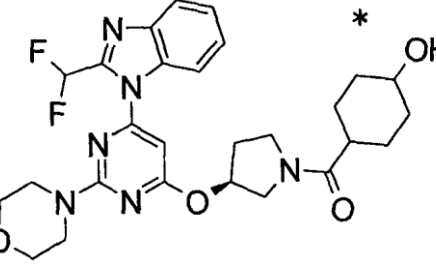
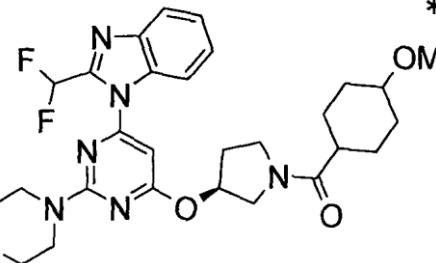
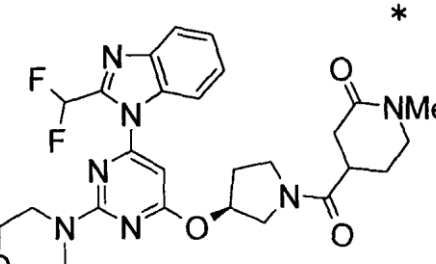
Таблиця 216

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A263		565	3,02
A264		566	3
A265		475	2,46
A266		489	2,57
A267		503	2,65

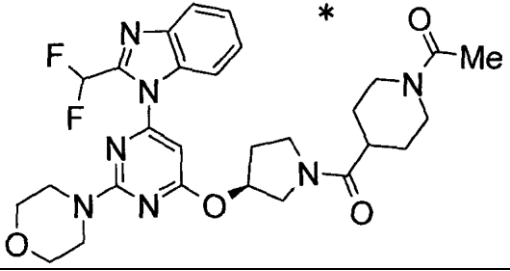
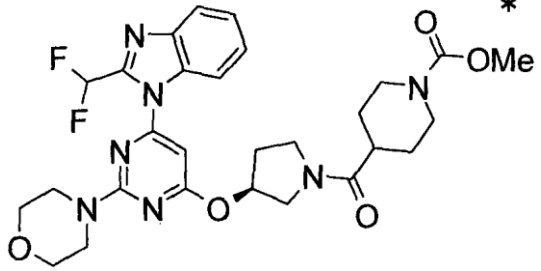
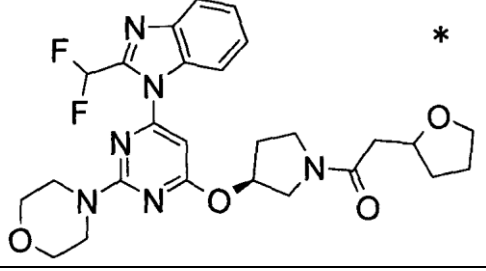
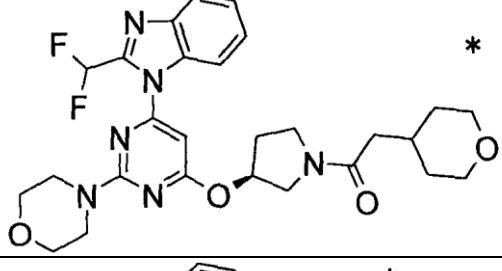
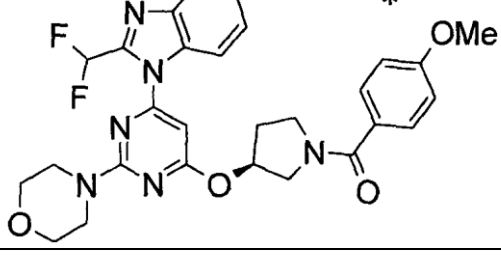
Таблиця 217

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A268		532	2,54
A269		516	2,49
A270		544	2,6
A271		515	2,68
A272		515	2,69

Таблиця 218

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A273		529	2,72
A274		529	2,64
A275		543	2,7
A276		557	2,88
A277		556	2,5

Таблиця 219

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A278		570	2,55
A279		586	2,72
A280		529	2,74
A281		543	2,72
A282		551	2,9



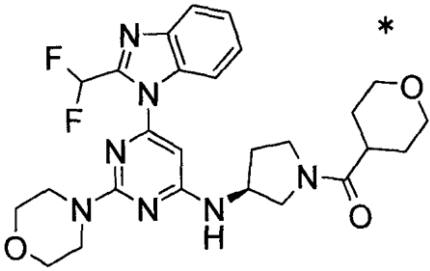
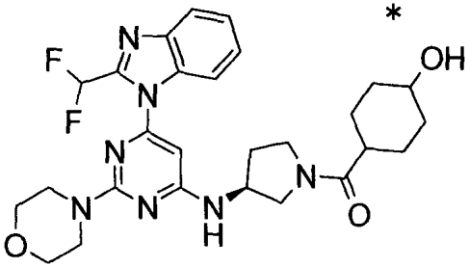
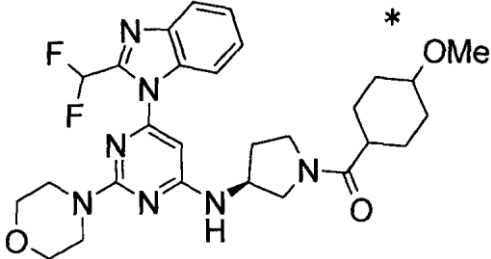
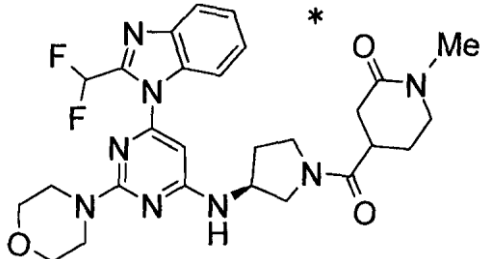
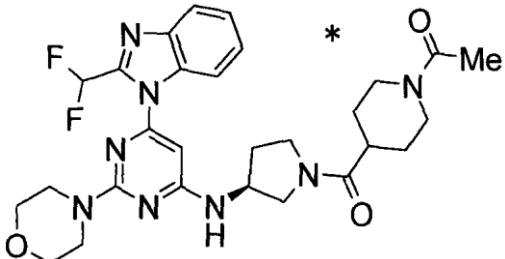
Таблиця 220

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A283		552	2,83
A284		474	2,4
A285		488	2,51
A286		502	2,59
A287		531	2,49

Таблиця 221

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A288		515	2,43
A289		543	2,56
A290		514	2,62
A291		514	2,62
A292		528	2,66

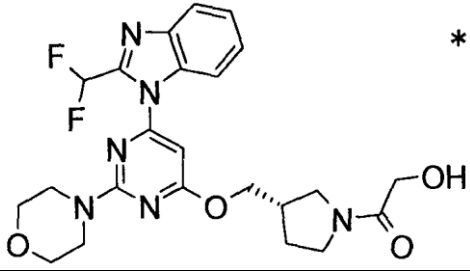
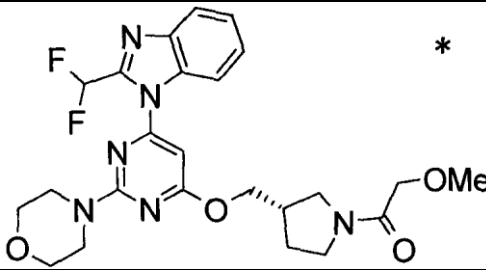
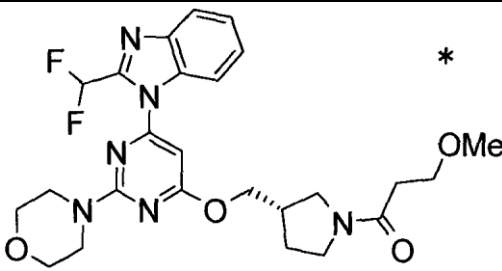
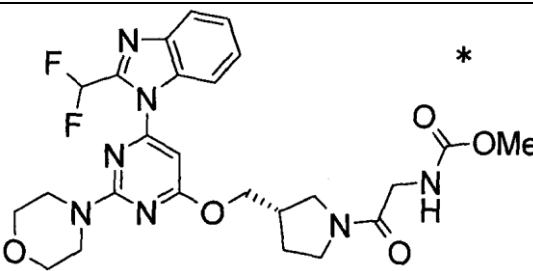
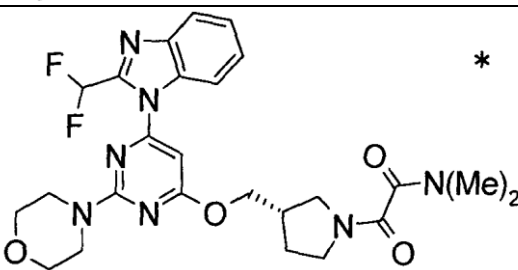
Таблиця 222

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A293		528	2,59
A294		542	2,65
A295		556	2,83
A296		555	2,46
A297		569	2,5

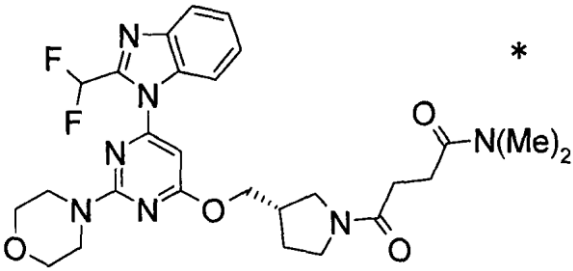
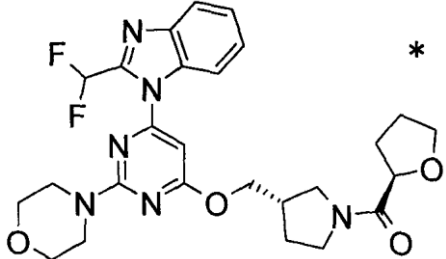
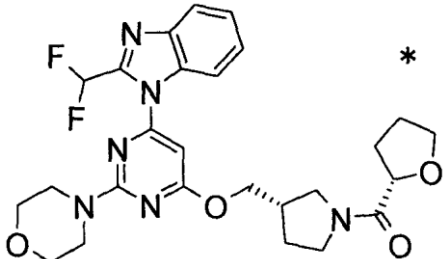
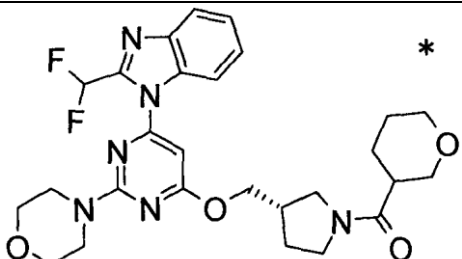
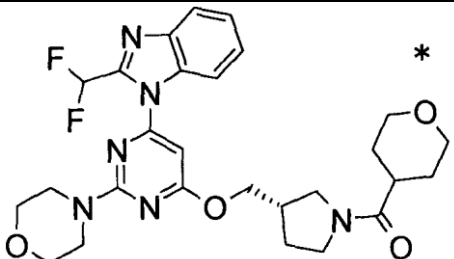
Таблиця 223

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A298		585	2,68
A299		528	2,68
A300		542	2,66
A301		550	2,83
A302		551	2,76

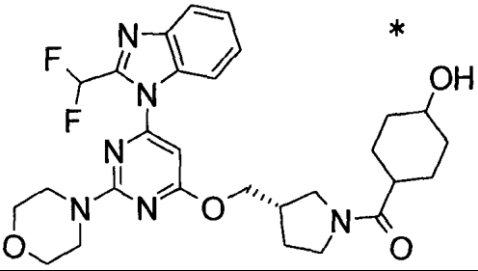
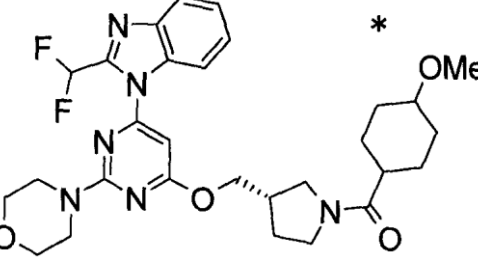
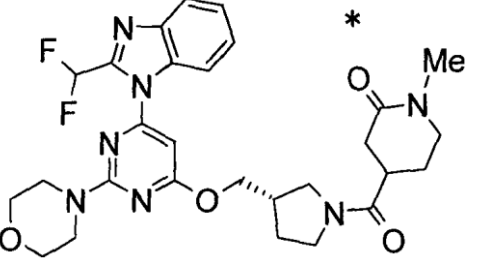
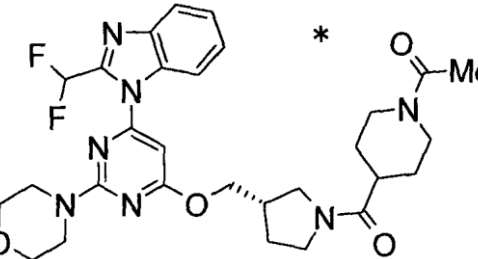
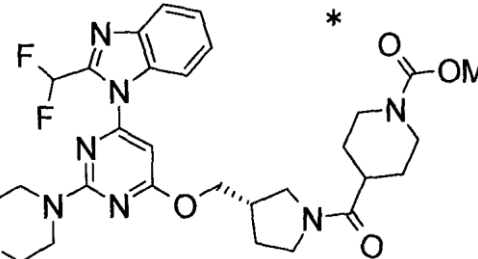
Таблиця 224

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A303		489	2,57
A304		503	2,68
A305		517	2,76
A306		546	2,64
A307		530	2,57

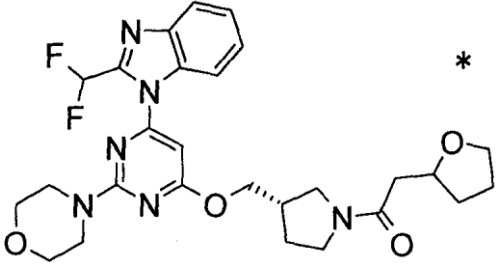
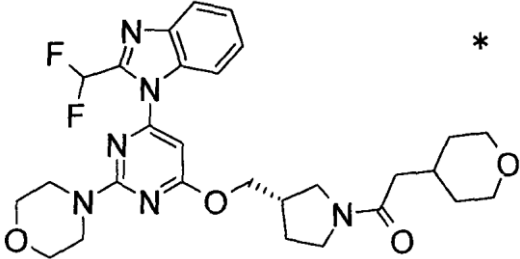
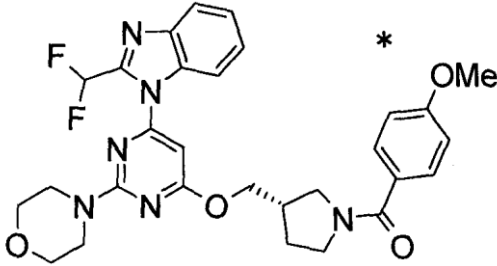
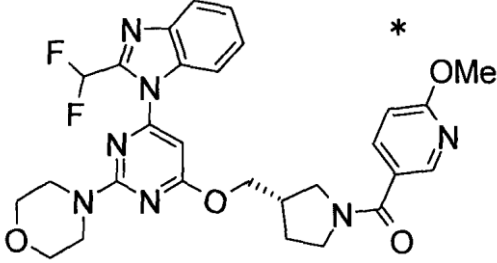
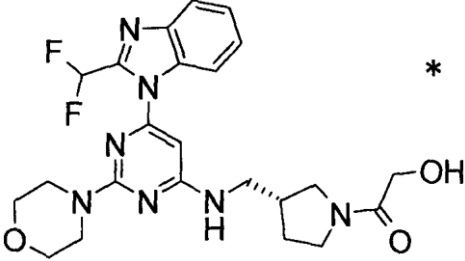
Таблиця 225

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A308		558	2,7
A309		529	2,78
A310		529	2,78
A311		543	2,82
A312		543	2,75

Таблиця 226

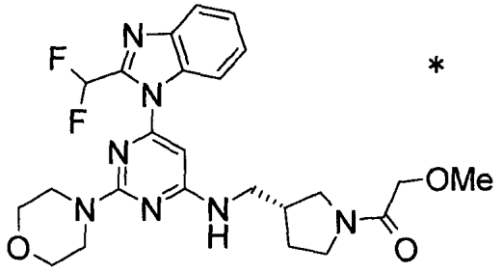
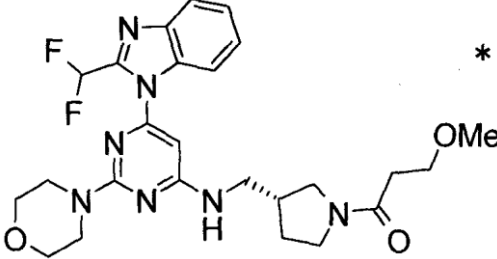
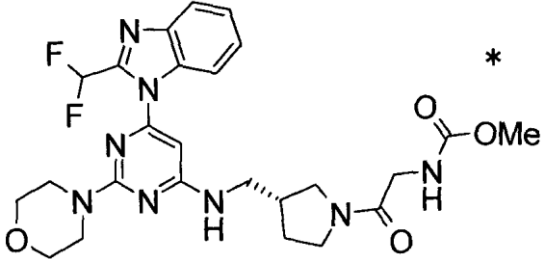
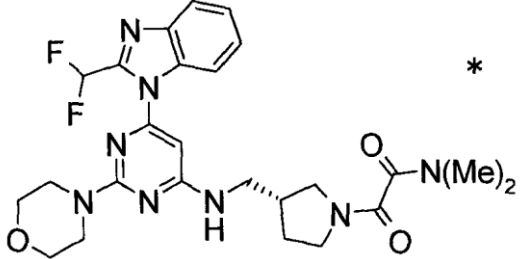
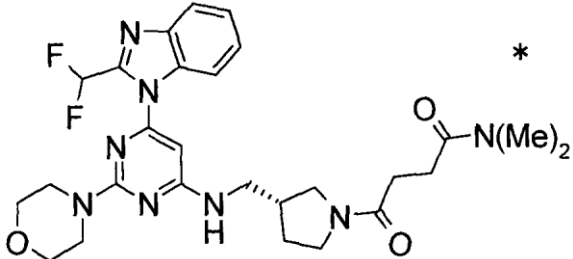
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A313		557	2,8
A314		571	2,97
A315		570	2,61
A316		584	2,65
A317		600	2,82

Таблиця 227

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A318		543	2,84
A319		557	2,83
A320		565	2,97
A321		566	2,9
A322		488	2,44



Таблиця 228

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A323		502	2,54
A324		516	2,62
A325		545	2,52
A326		529	2,45
A327		557	2,58

Таблиця 229

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A328		528	2,65
A329		528	2,65
A330		542	2,69
A331		542	2,62
A332		556	2,66

Таблиця 230

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A333		570	2,85
A334		569	2,48
A335		583	2,53
A336		599	2,7
A337		542	2,71

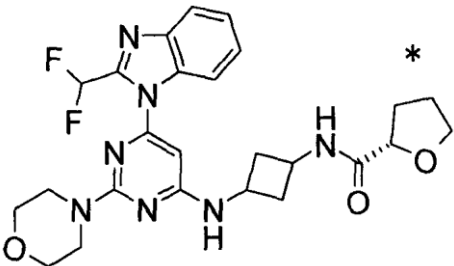
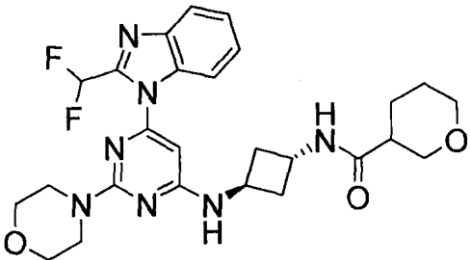
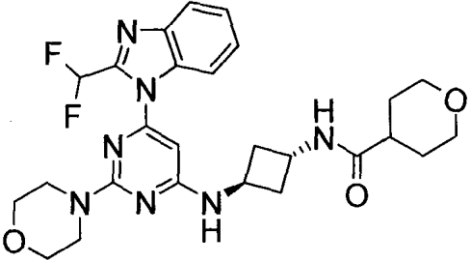
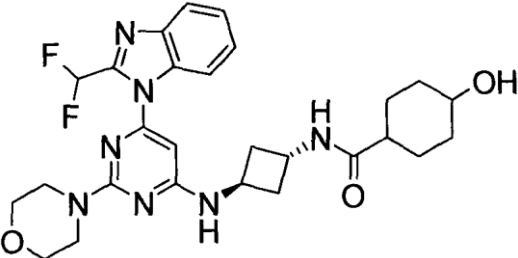
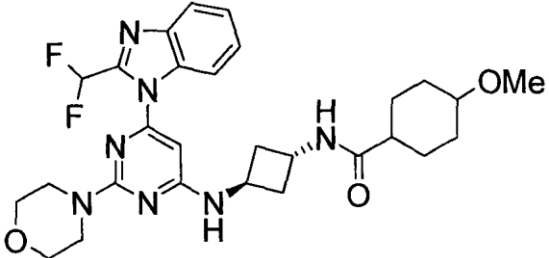
Таблиця 231

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A338		556	2,69
A339		564	2,83
A340		565	2,76
A341		474	2,42
A342		488	2,6

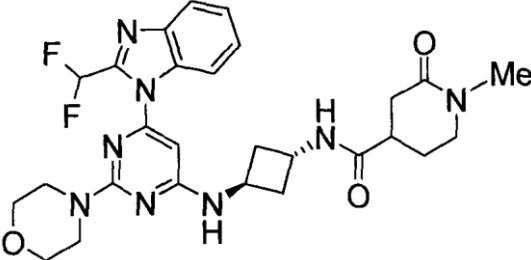
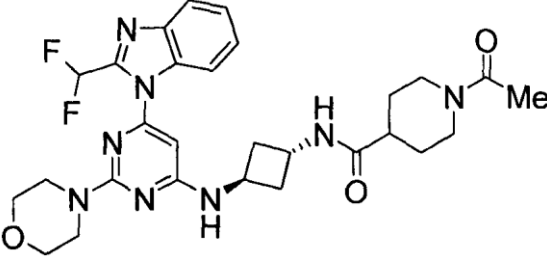
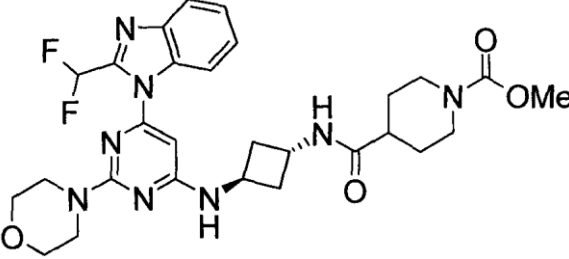
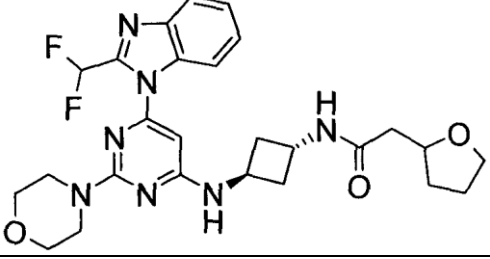
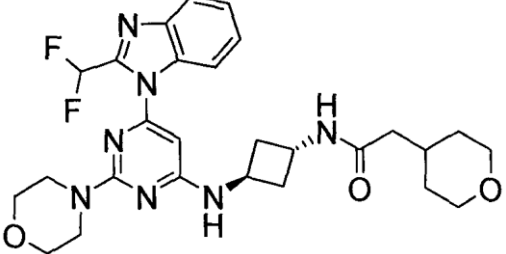
Таблиця 232

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A343		502	2,58
A344		531	2,47
A345		515	2,49
A346		543	2,53
A347		514	2,68

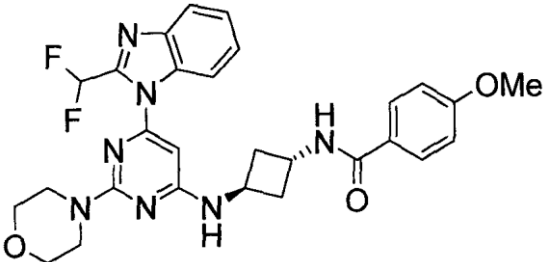
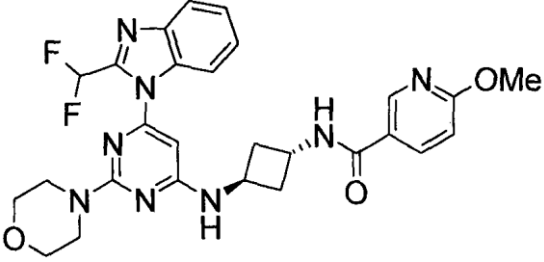
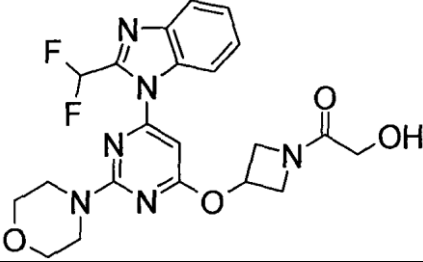
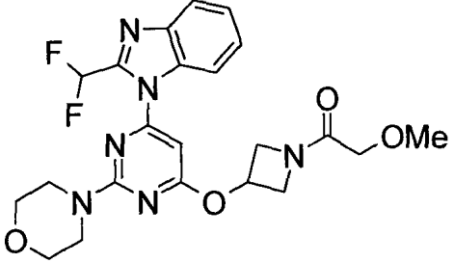
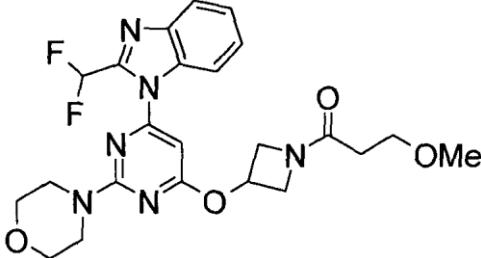
Таблиця 233

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A348		514	2,68
A349		528	2,69
A350		528	2,61
A351		542	2,61
A352		556	2,82

Таблиця 234

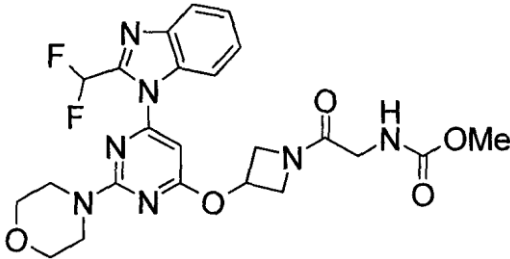
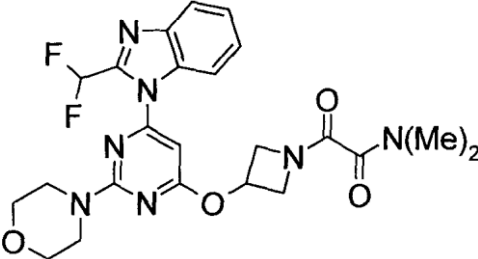
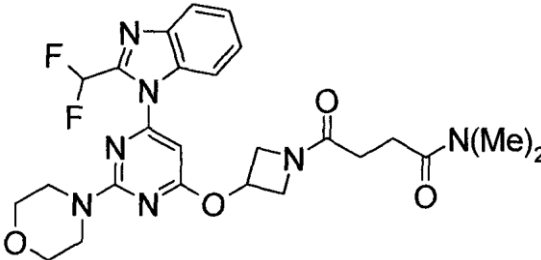
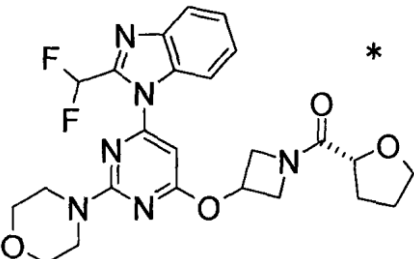
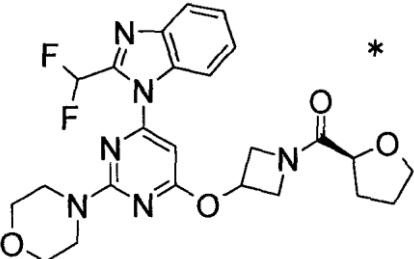
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A353		555	2,49
A354		569	2,53
A355		585	2,71
A356		528	2,68
A357		542	2,66

Таблиця 235

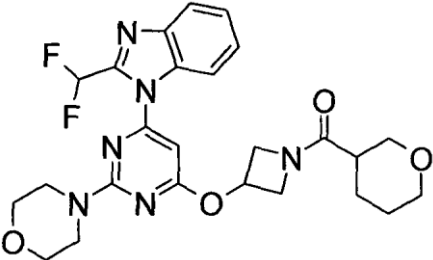
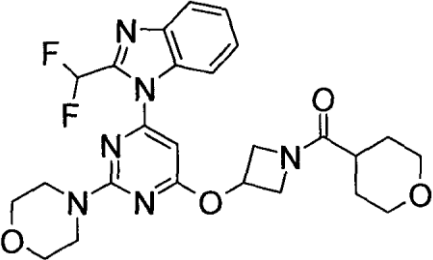
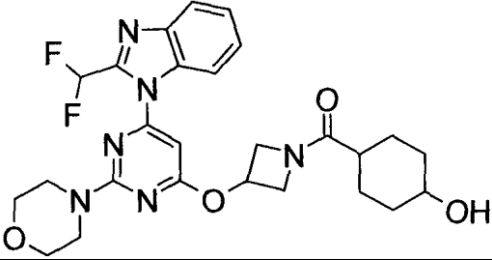
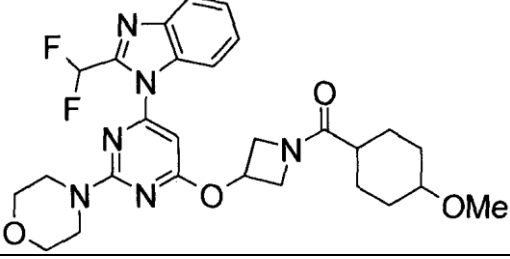
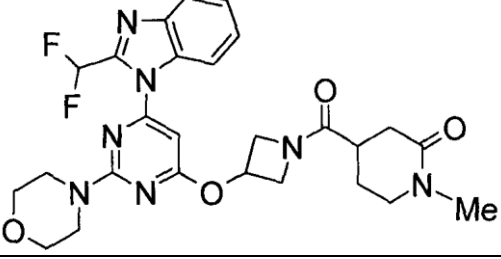
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A358		550	2,87
A359		551	2,84
A360		461	2,4
A361		475	2,58
A362		489	2,61



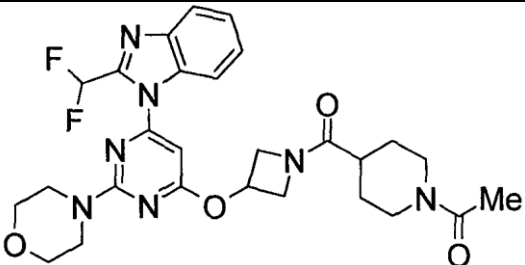
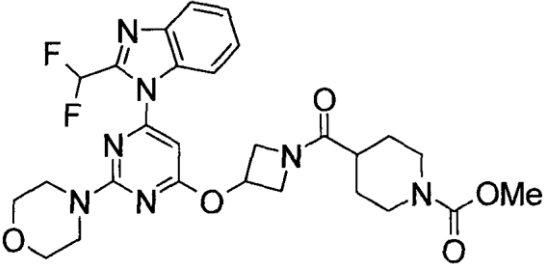
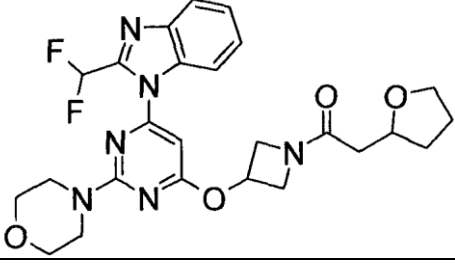
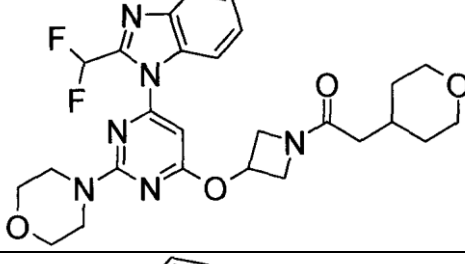
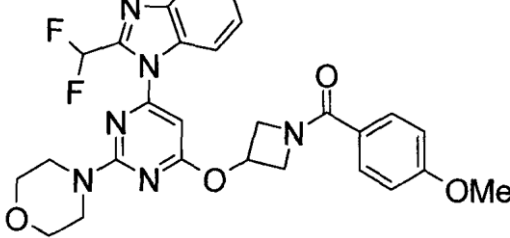
Таблиця 236

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A363		518	2,49
A364		502	2,49
A365		530	2,56
A366		501	2,7
A367		501	2,7

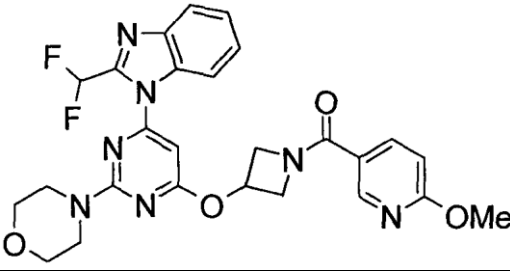
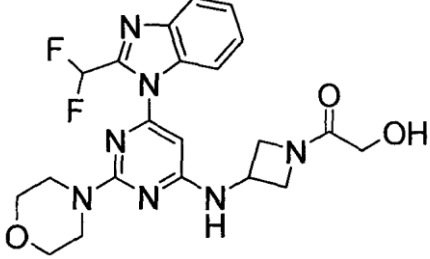
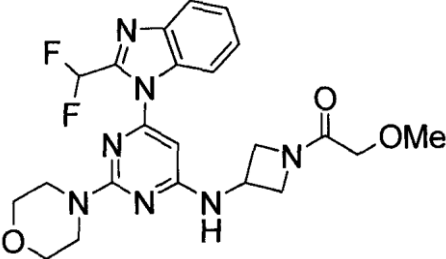
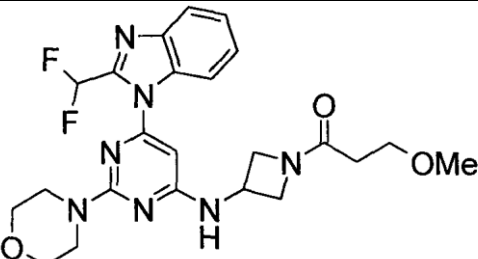
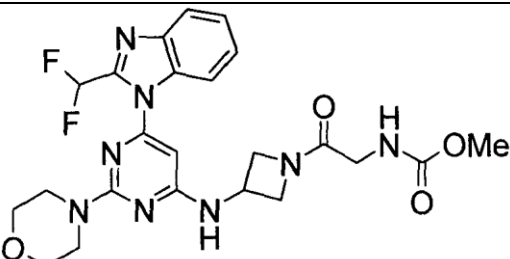
Таблиця 237

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A368		515	2,69
A369		515	2,61
A370		529	2,66
A371		543	2,86
A372		542	2,46

Таблиця 238

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A373		556	2,51
A374		572	2,7
A375		515	2,7
A376		529	2,69
A377		537	2,92

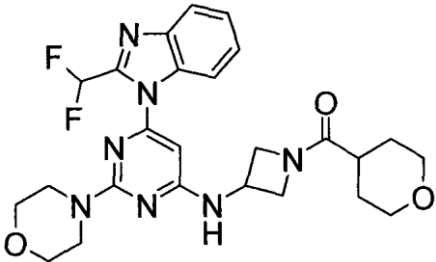
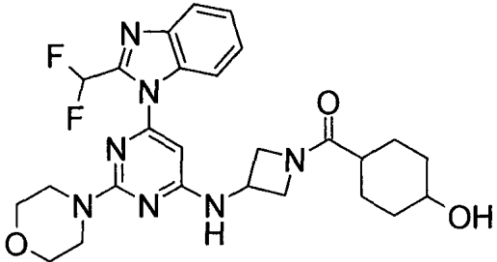
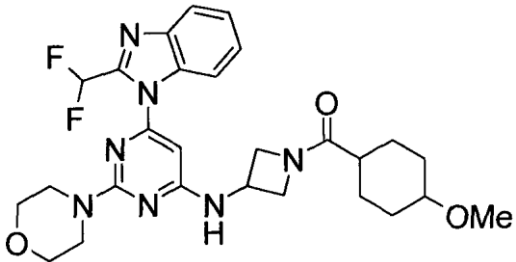
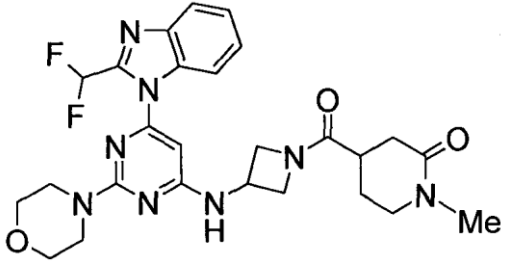
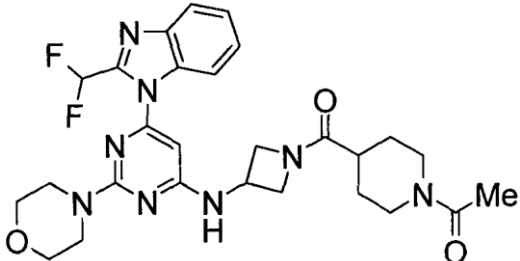
Таблиця 239

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A378		538	2,85
A379		460	2,32
A380		474	2,49
A381		488	2,54
A382		517	2,43

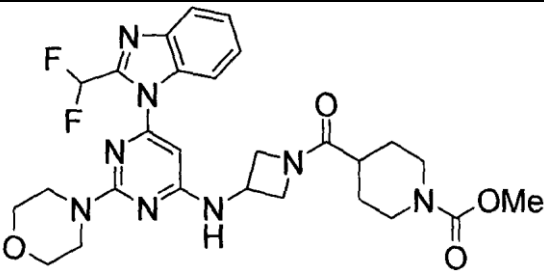
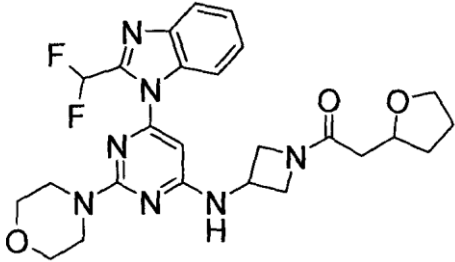
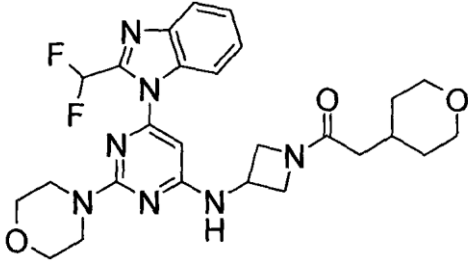
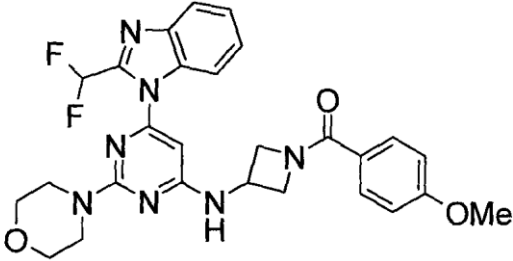
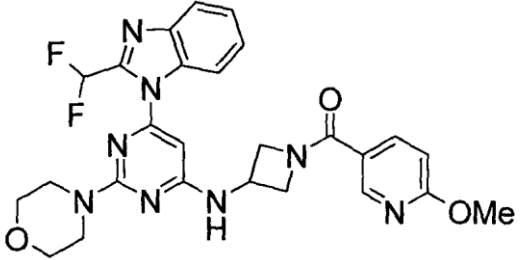
Таблиця 240

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A383		501	2,41
A384		529	2,5
A385		500	2,61
A386		500	2,61
A387		514	2,62

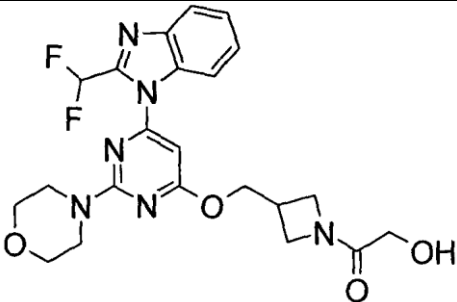
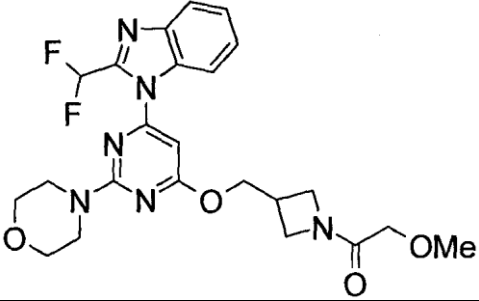
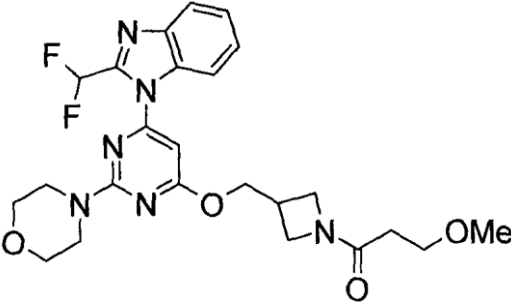
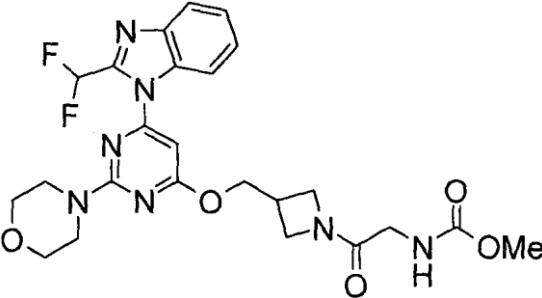
Таблиця 241

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A388		514	2,53
A389		528	2,6
A390		542	2,8
A391		541	2,39
A392		555	2,44

Таблиця 242

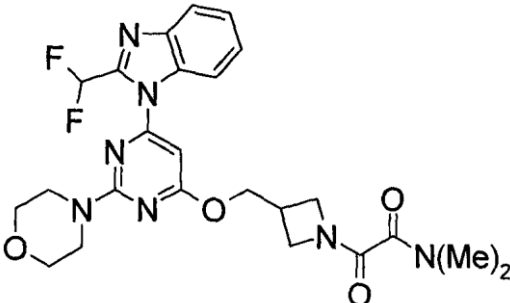
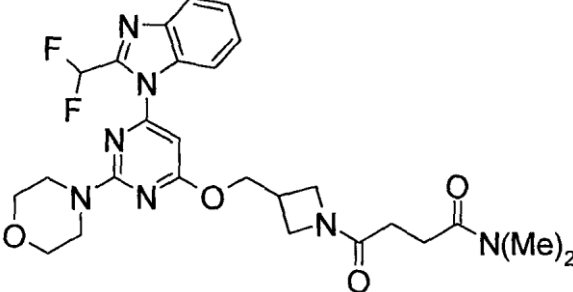
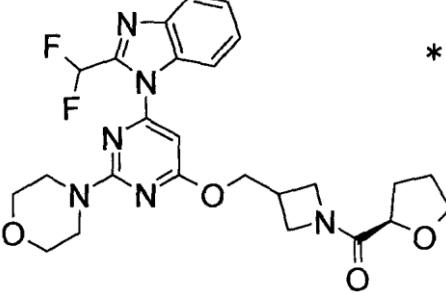
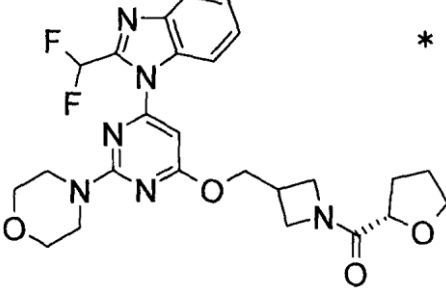
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A393		571	2,63
A394		514	2,64
A395		528	2,62
A396		536	2,83
A397		537	2,77

Таблиця 243

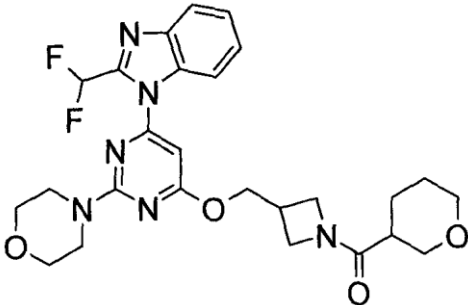
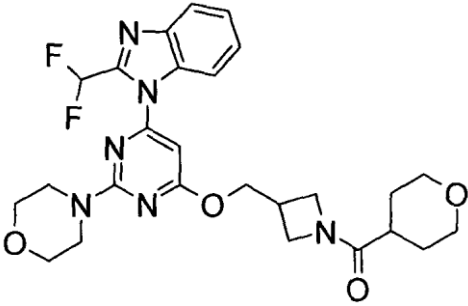
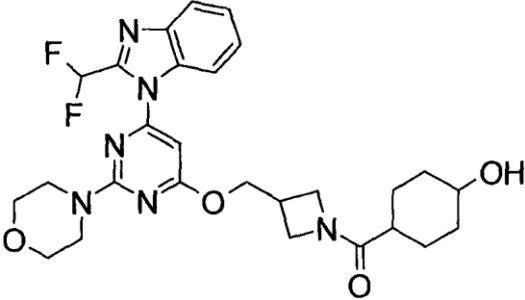
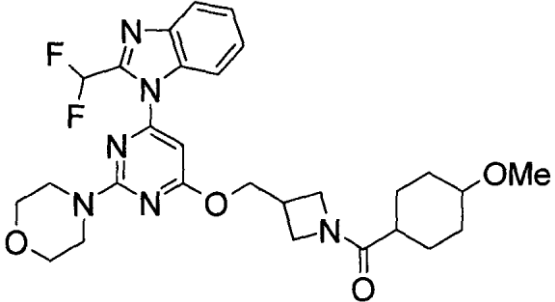
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A398		475	2,45
A399		489	2,61
A400		503	2,64
A401		532	2,53



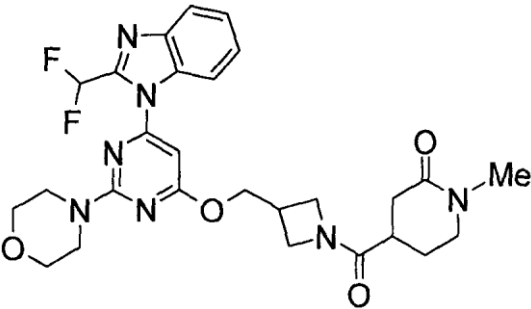
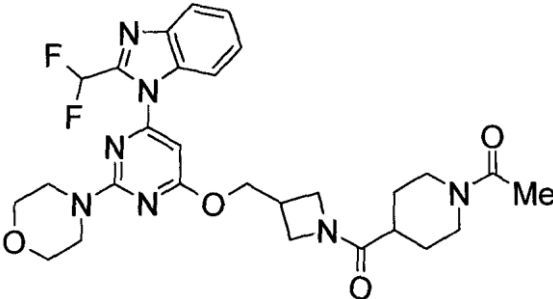
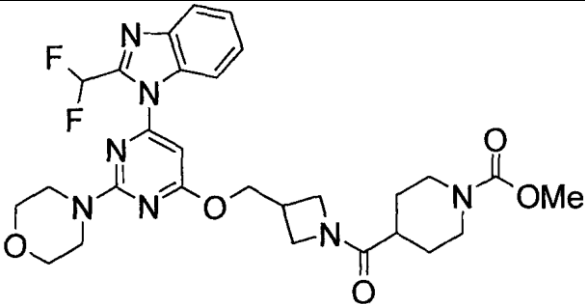
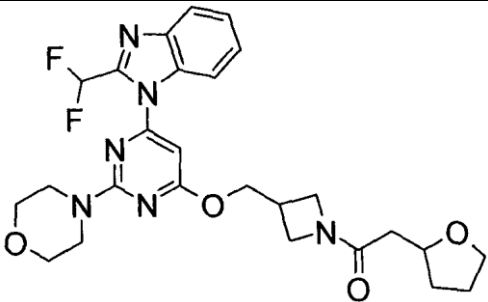
Таблиця 244

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A402		516	2,5
A403		544	2,59
A404		515	2,71
A405		515	2,71

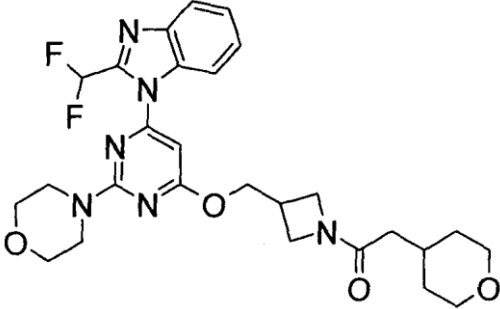
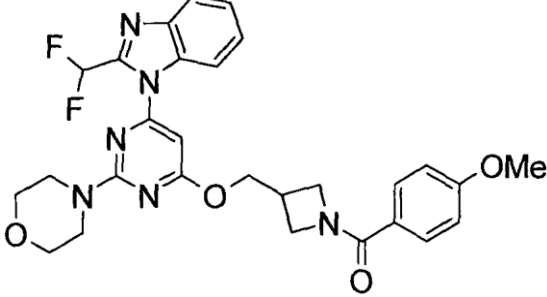
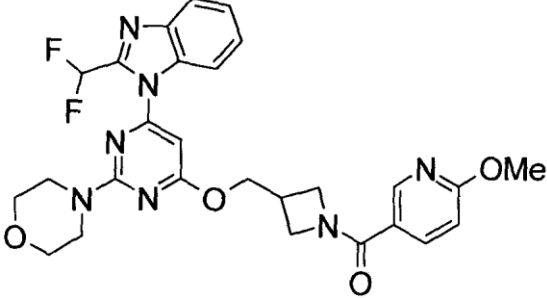
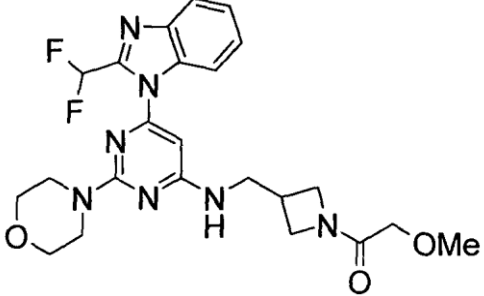
Таблиця 245

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A406		529	2,71
A407		529	2,64
A408		543	2,69
A409		557	2,88

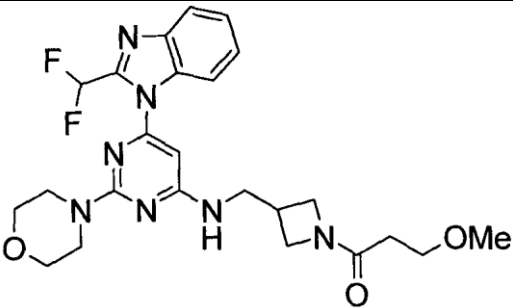
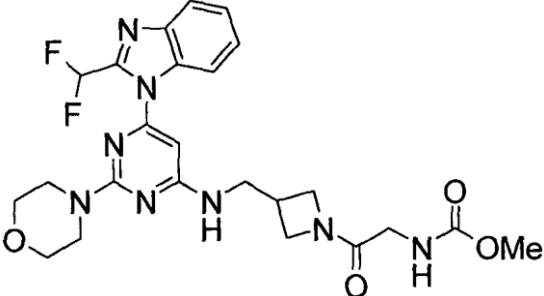
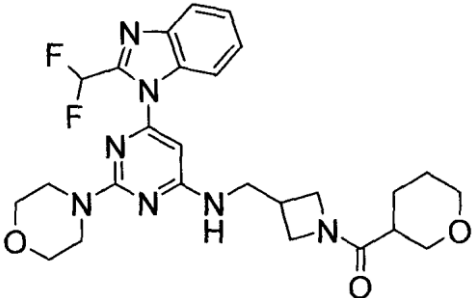
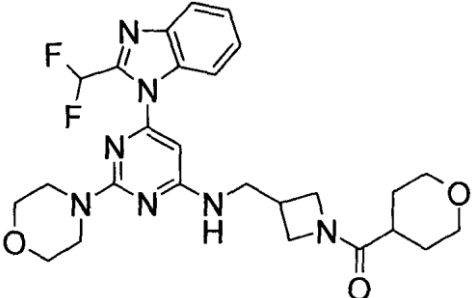
Таблиця 246

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A410		556	2,49
A411		570	2,54
A412		586	2,72
A413		529	2,73

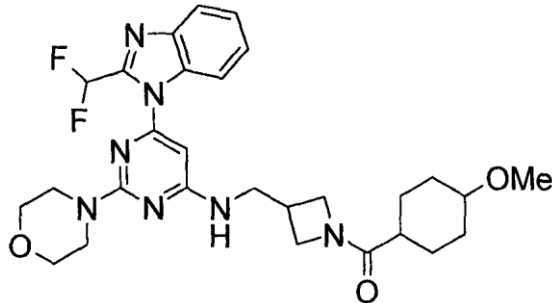
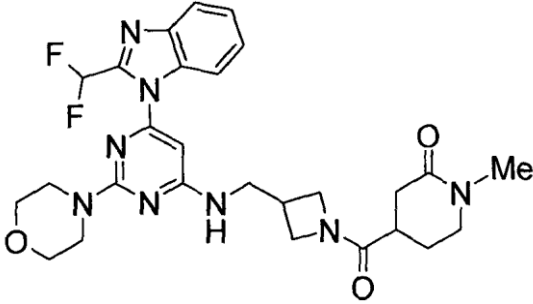
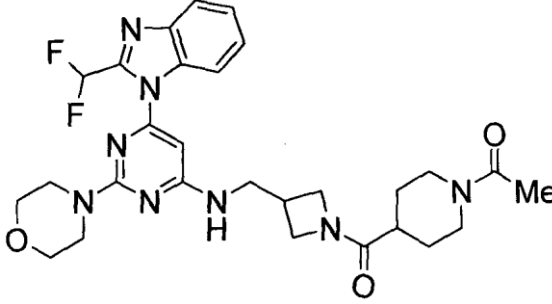
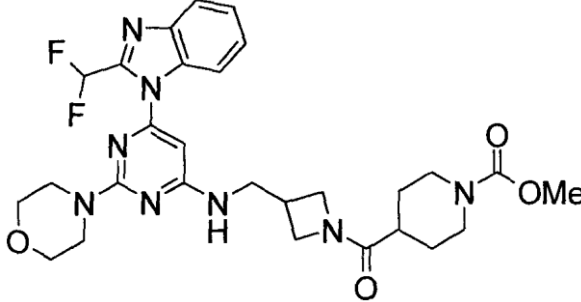
Таблиця 247

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A414		543	2,71
A415		551	2,92
A416		552	2,86
A417		488	2,5

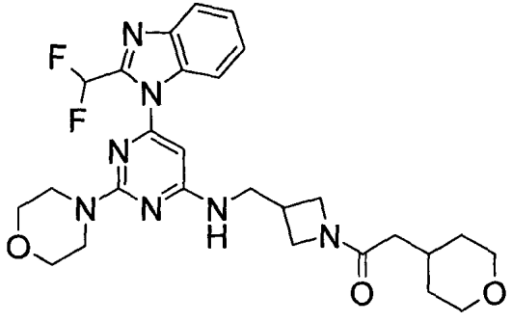
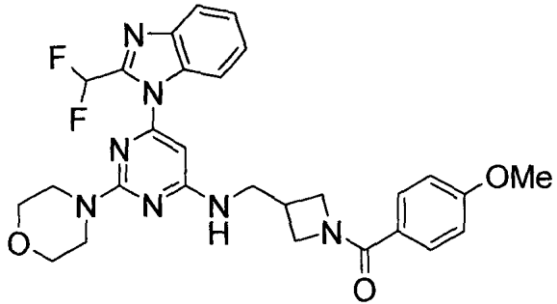
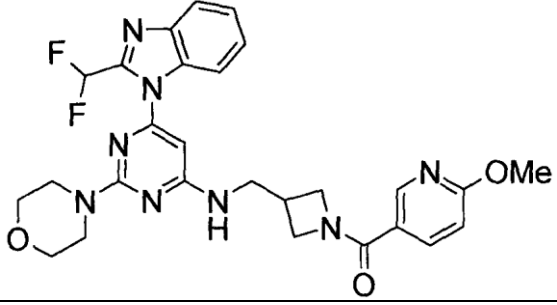
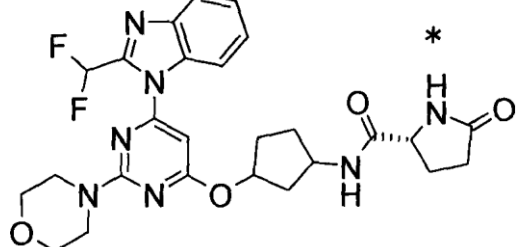
Таблиця 248

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A418		502	2,54
A419		531	2,44
A420		528	2,61
A421		528	2,53

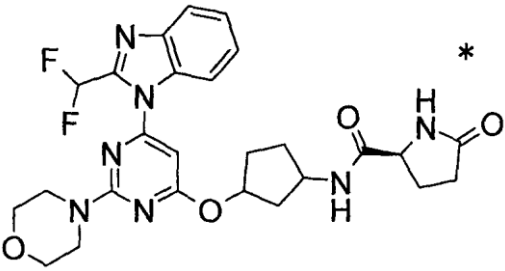
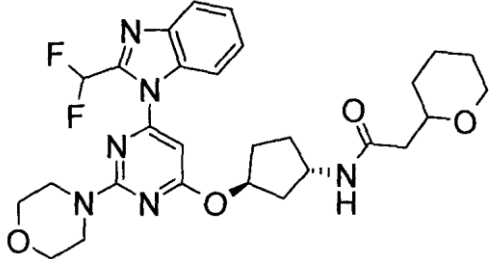
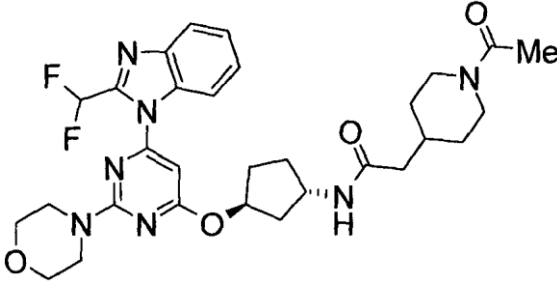
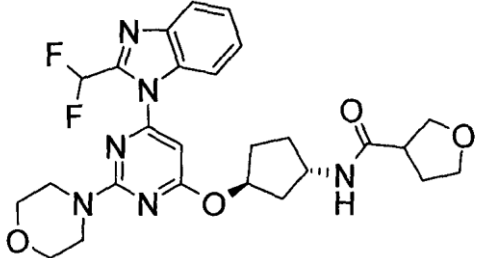
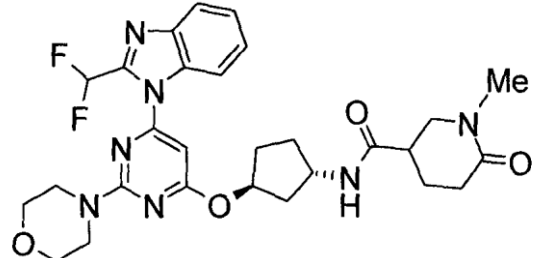
Таблиця 249

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A422		556	2,78
A423		555	2,41
A424		569	2,44
A425		585	2,62

Таблиця 250

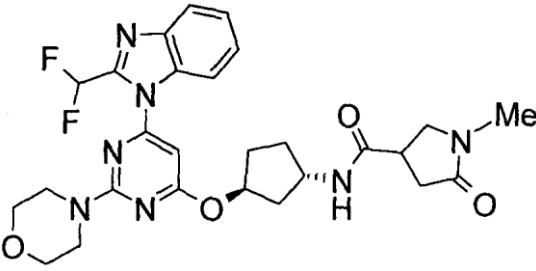
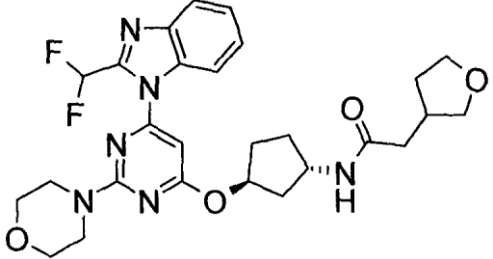
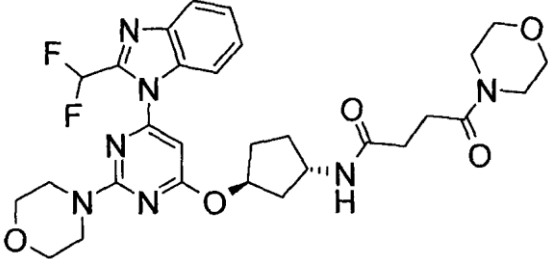
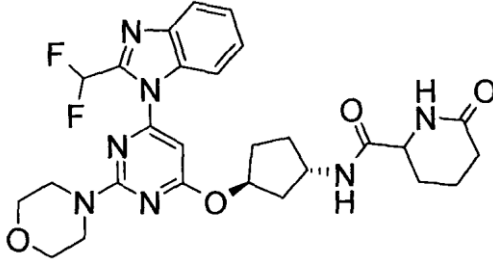
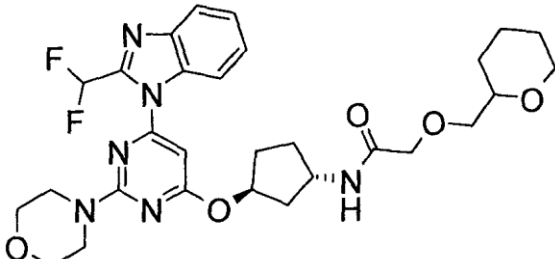
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A426		542	2,6
A427		550	2,8
A428		551	2,75
A429		542	2,65

Таблиця 251

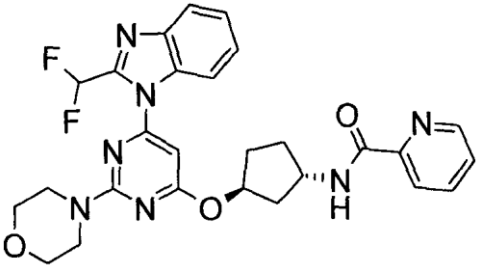
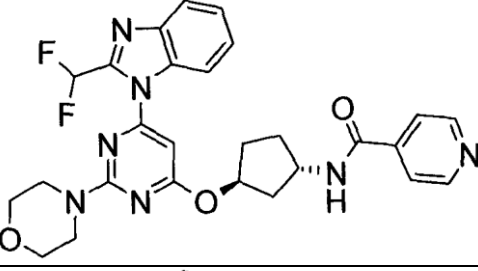
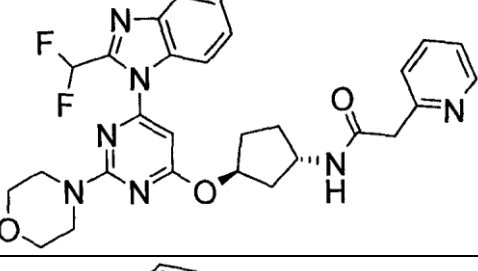
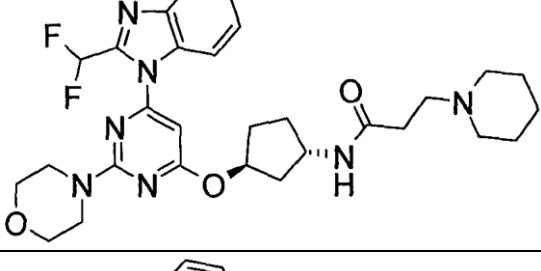
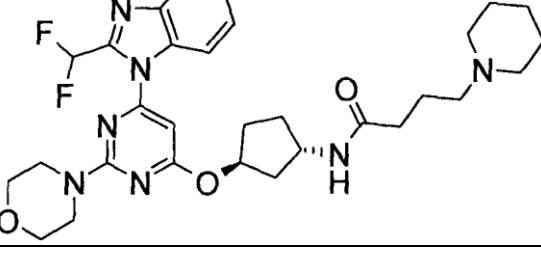
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A430		542	2,65
A431		557	3
A432		598	2,79
A433		529	2,79
A434		570	2,74



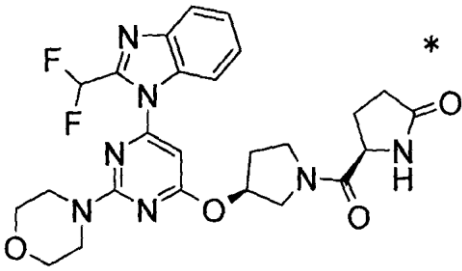
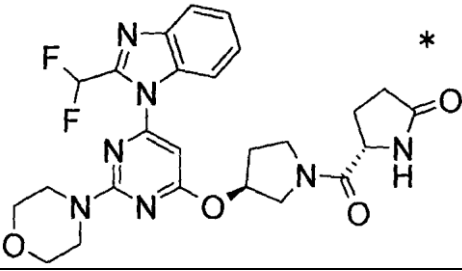
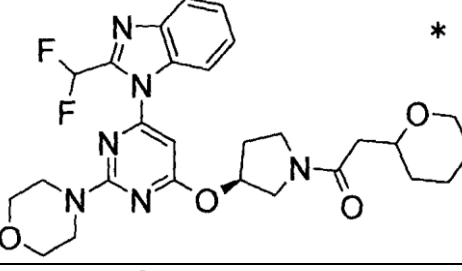
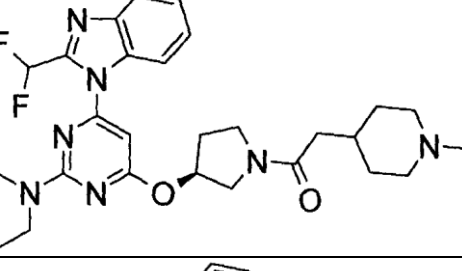
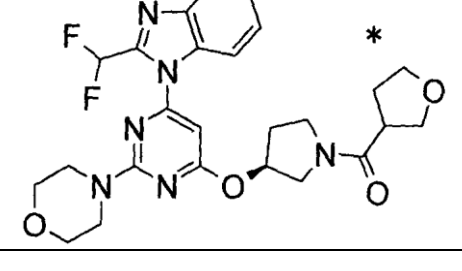
Таблиця 252

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A435		556	2,69
A436		543	2,82
A437		600	2,75
A438		556	2,71
A439		587	3,1

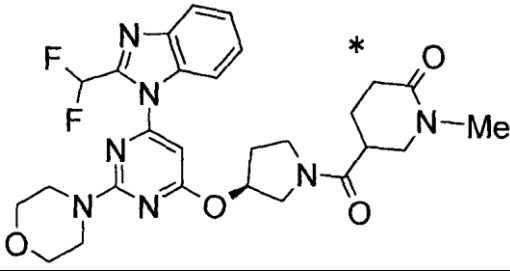
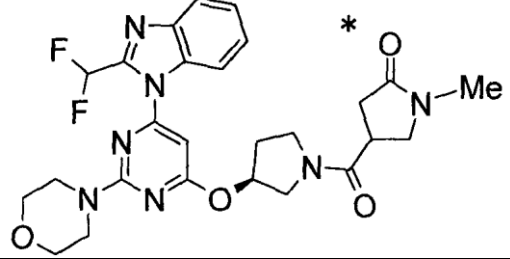
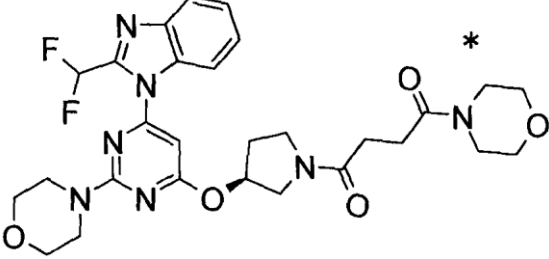
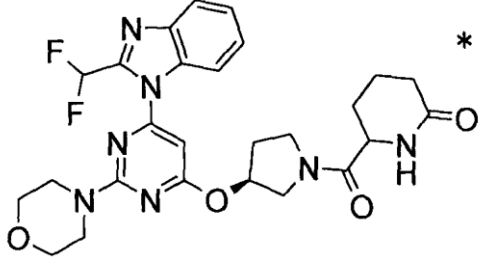
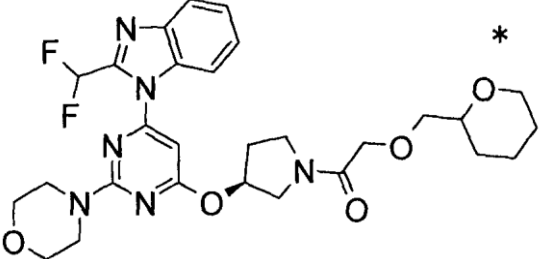
Таблиця 253

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A440		536	3,03
A441		536	2,84
A442		550	2,67
A443		570	2,23
A444		584	2,26

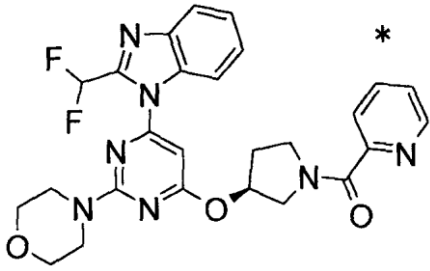
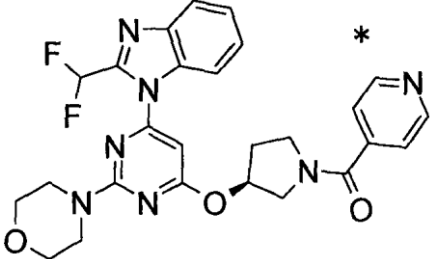
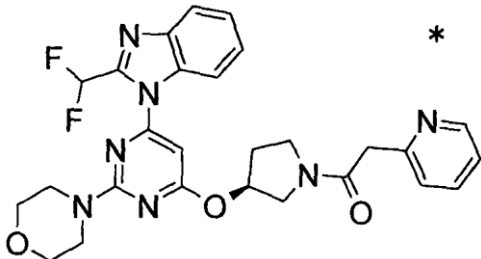
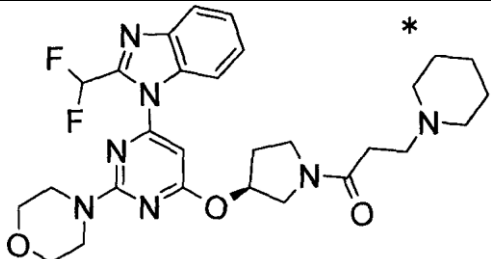
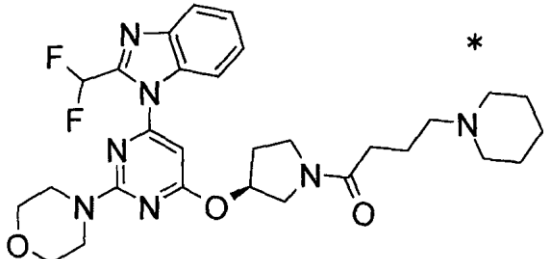
Таблиця 254

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A445		528	2,44
A446		528	2,43
A447		543	2,9
A448		584	2,63
A449		515	2,62

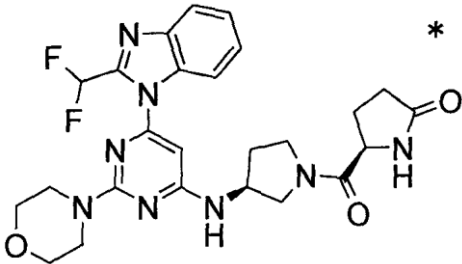
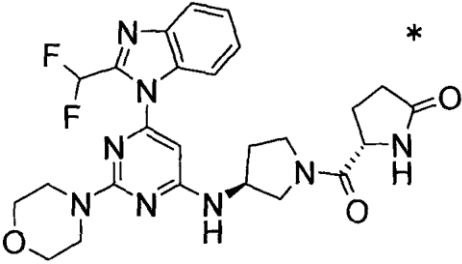
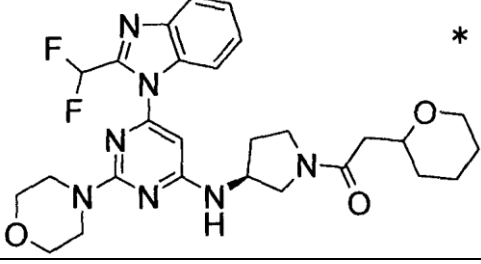
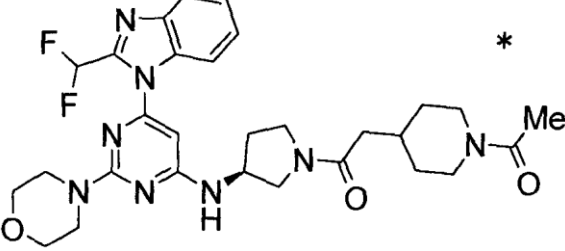
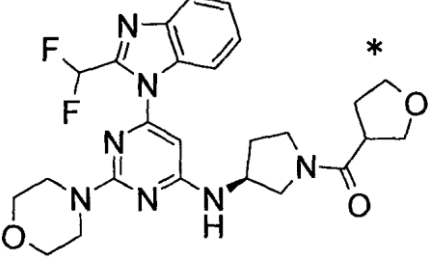
Таблиця 255

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A450		556	2,52
A451		542	2,48
A452		586	2,6
A453		542	2,5
A454		573	2,85

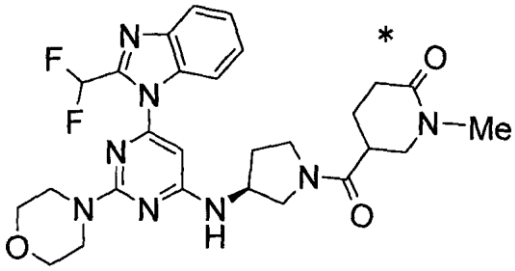
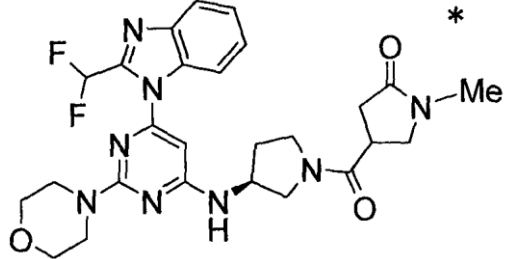
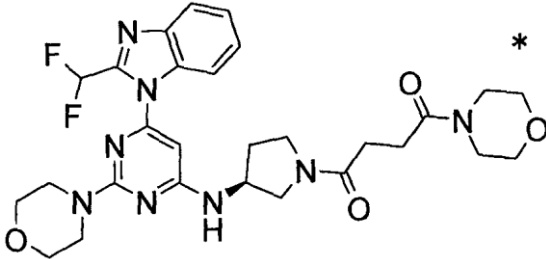
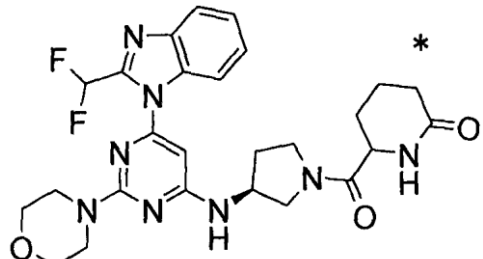
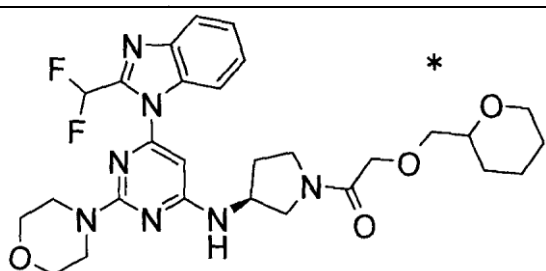
Таблиця 256

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A455		522	2,75
A456		522	2,56
A457		536	2,46
A458		556	2,05
A459		570	2,11

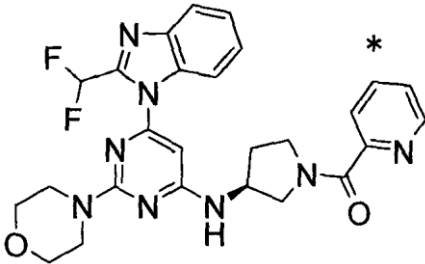
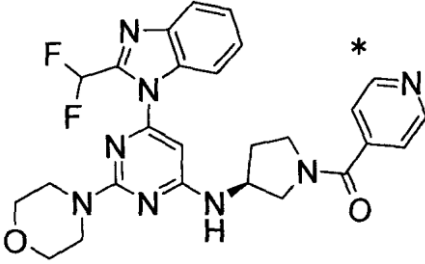
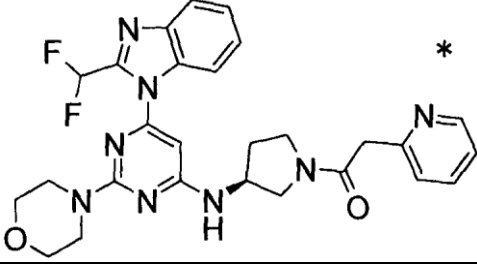
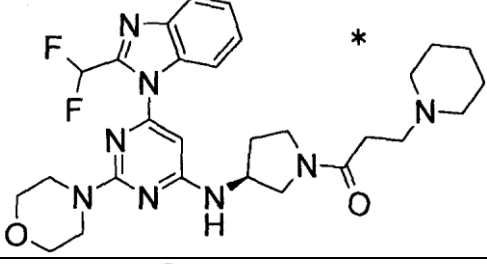
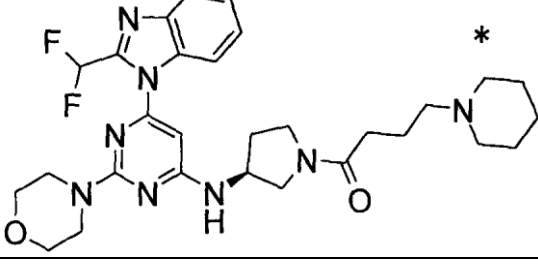
Таблиця 257

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A460		527	2,39
A461		527	2,39
A462		542	2,85
A463		583	2,57
A464		514	2,56

Таблиця 258

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A465		555	2,47
A466		541	2,43
A467		585	2,56
A468		541	2,45
A469		572	2,8

Таблиця 259

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A470		521	2,67
A471		521	2,49
A472		535	2,41
A473		555	2
A474		569	2,05



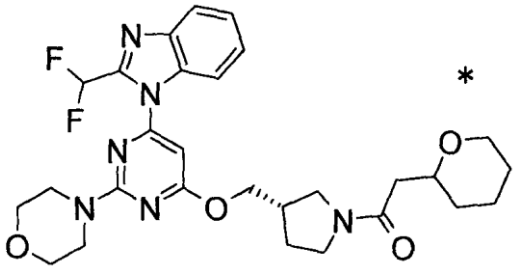
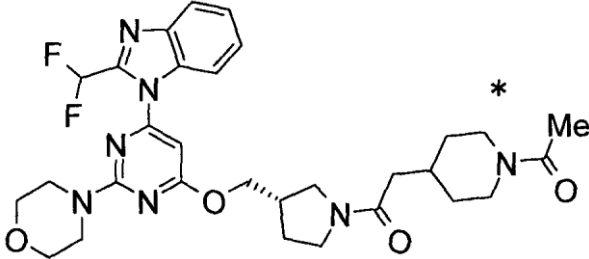
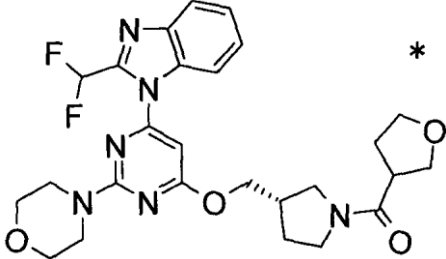
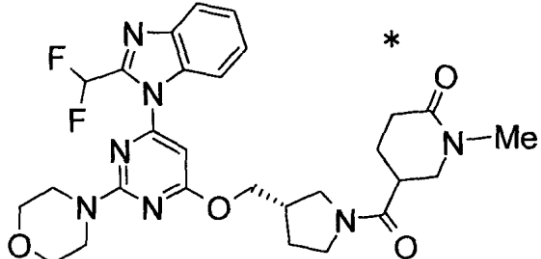
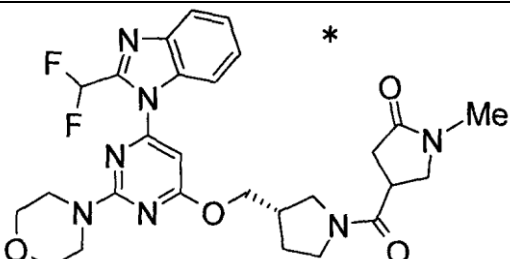
Таблиця 260

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A475		541	1,97
A476		543	1,94
A477		555	2,52
A478		557	1,94
A479		571	1,98

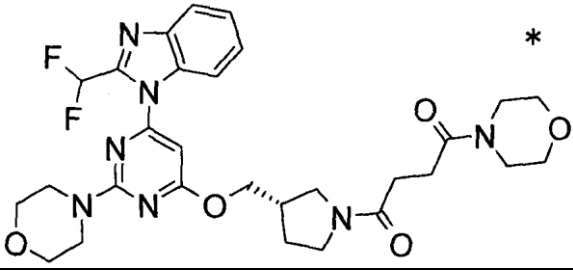
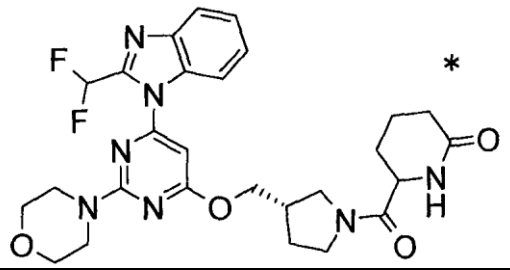
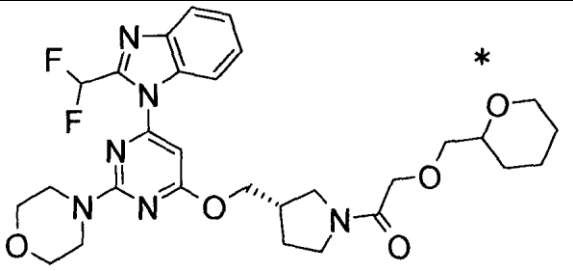
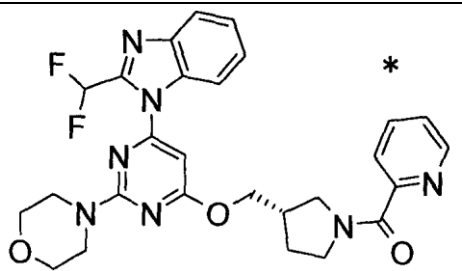
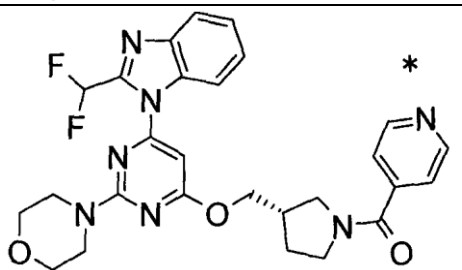
Таблиця 261

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A480		500	2,58
A481		556	2,72
A482		528	2,76
A483		542	2,54
A484		542	2,54

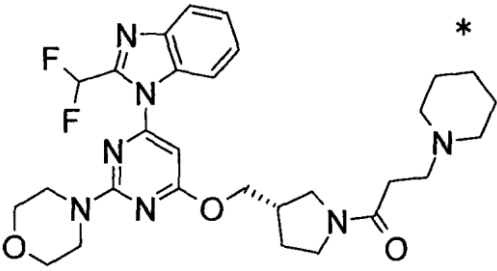
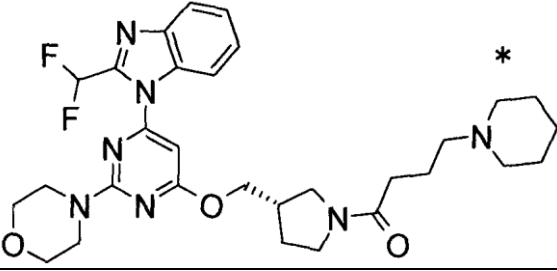
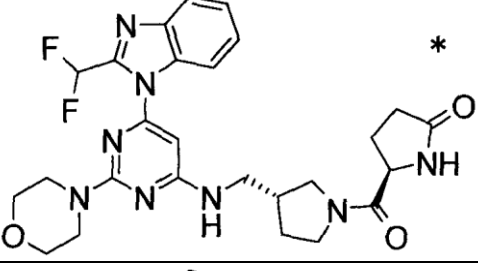
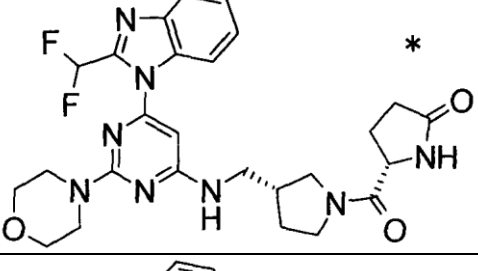
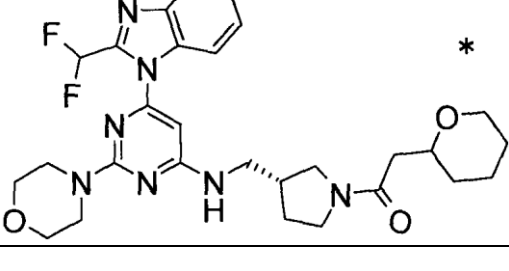
Таблиця 262

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A485		557	2,99
A486		598	2,73
A487		529	2,73
A488		570	2,62
A489		556	2,58

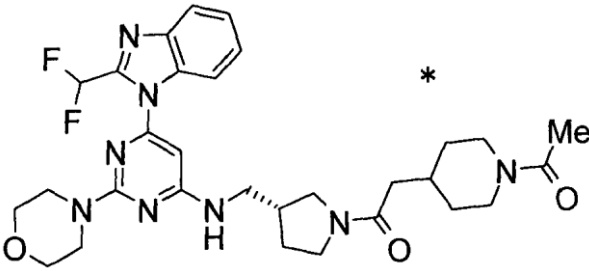
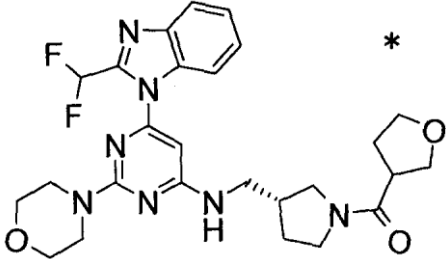
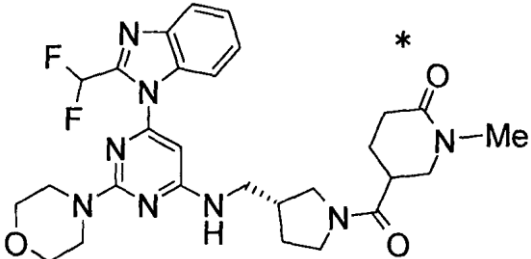
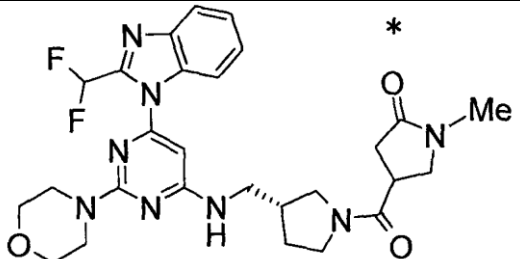
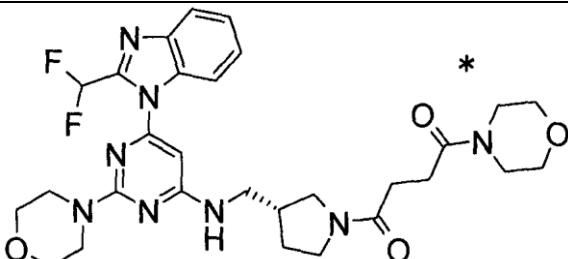
Таблиця 263

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A490		600	2,7
A491		556	2,6
A492		587	2,93
A493		536	2,83
A494		536	2,65

Таблиця 264

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A495		570	2,14
A496		584	2,2
A497		541	2,42
A498		541	2,42
A499		556	2,87

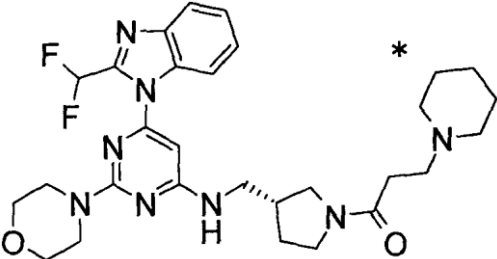
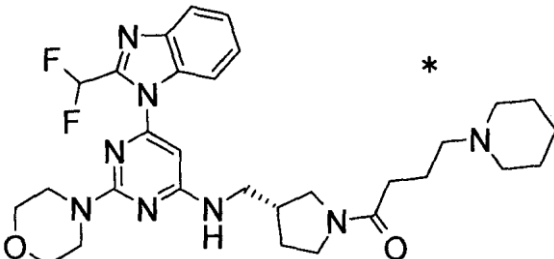
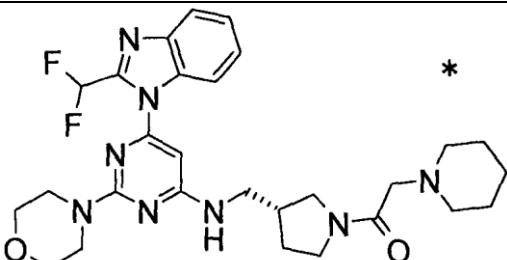
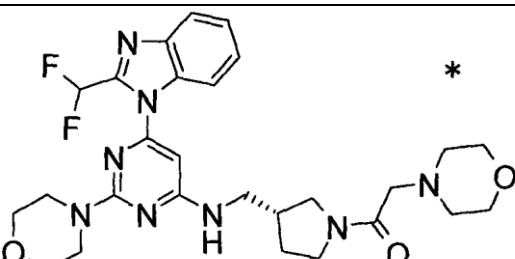
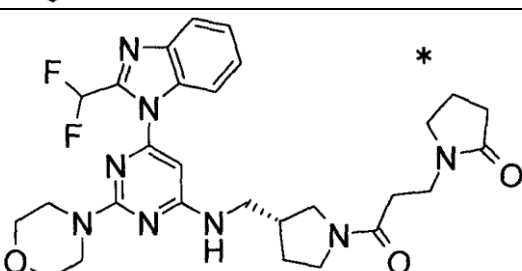
Таблиця 265

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A500		597	2,6
A501		528	2,6
A502		569	2,5
A503		555	2,46
A504		599	2,58

Таблиця 266

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A505		555	2,48
A506		586	2,82
A507		535	2,67
A508		535	2,5
A509		549	2,42

Таблиця 267

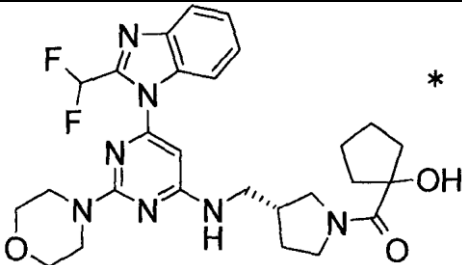
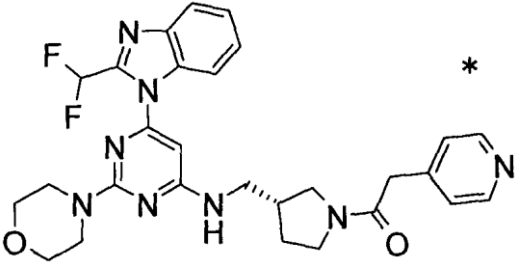
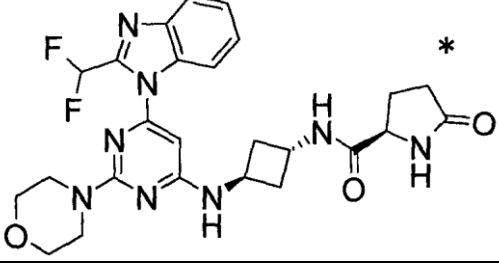
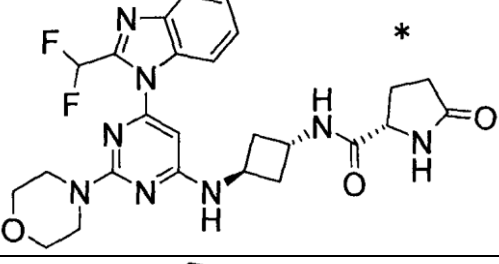
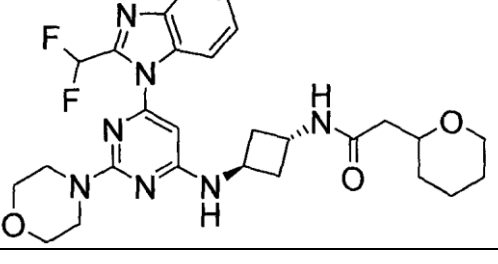
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A510		569	2,04
A511		583	2,08
A512		555	2,02
A513		557	1,98
A514		569	2,55



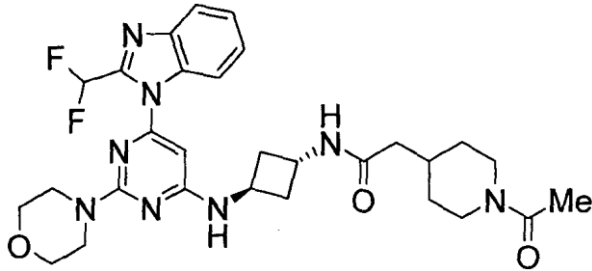
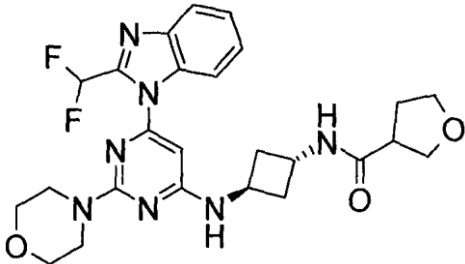
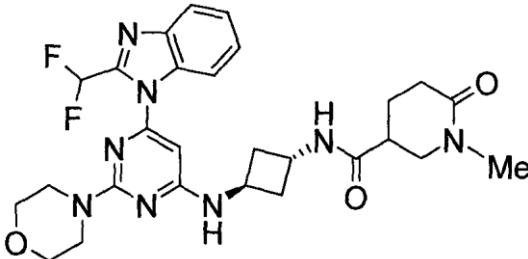
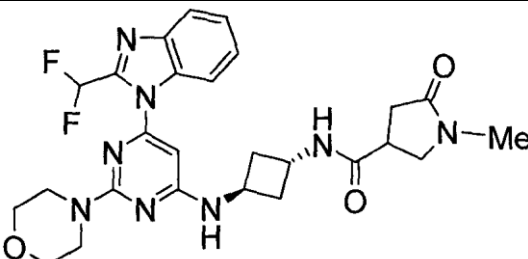
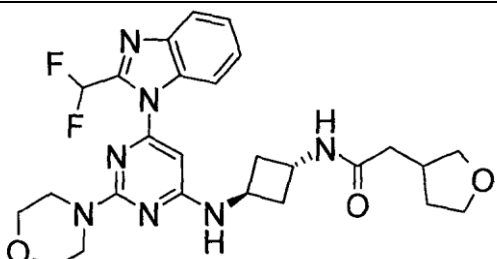
Таблиця 268

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A515		571	1,99
A516		585	2,02
A517		618	2,12
A518		514	2,62
A519		570	2,74

Таблиця 269

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A520		542	2,79
A521		549	2,17
A522		527	2,42
A523		527	2,42
A524		542	2,83

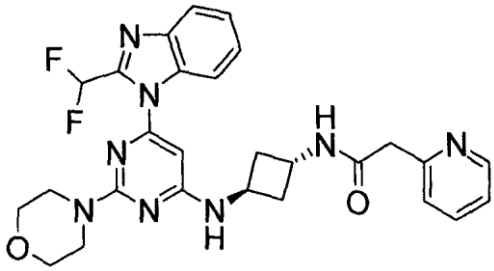
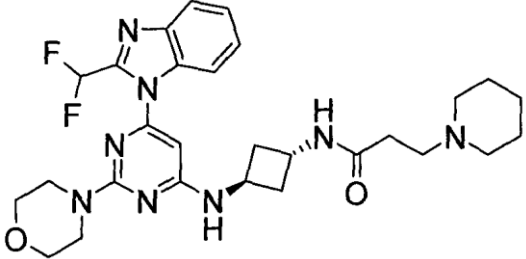
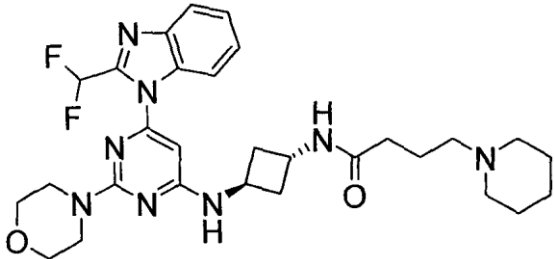
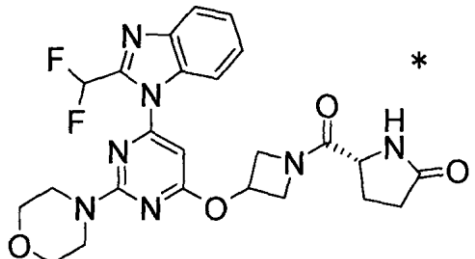
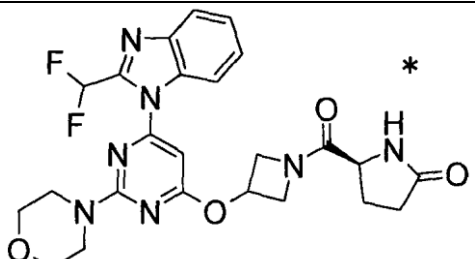
Таблиця 270

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A525		583	2,58
A526		514	2,59
A527		555	2,52
A528		541	2,47
A529		528	2,62

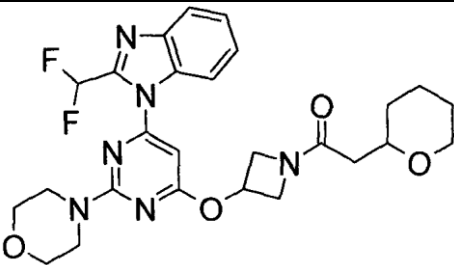
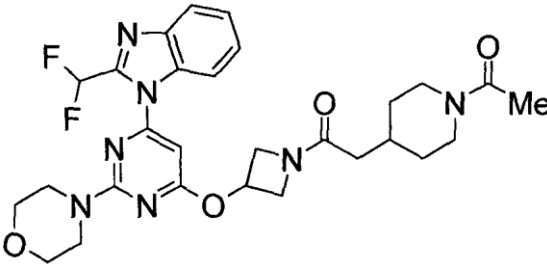
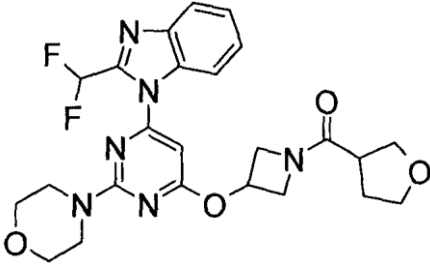
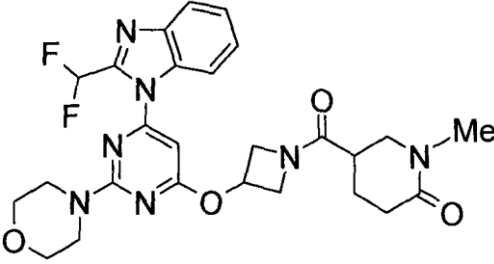
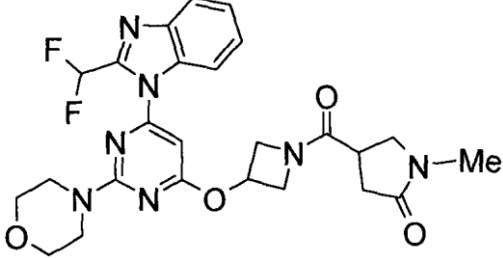
Таблиця 271

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A530		585	2,53
A531		541	2,49
A532		572	2,94
A533		521	2,85
A534		521	2,62

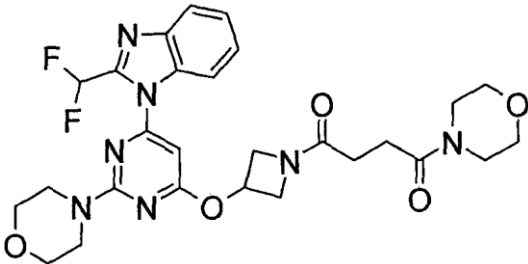
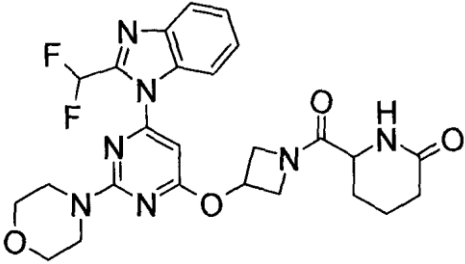
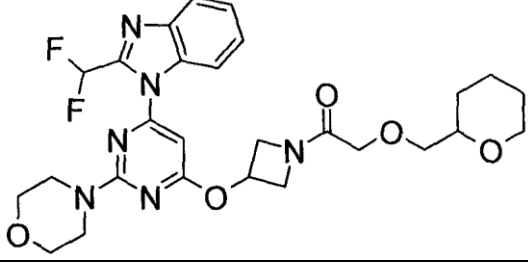
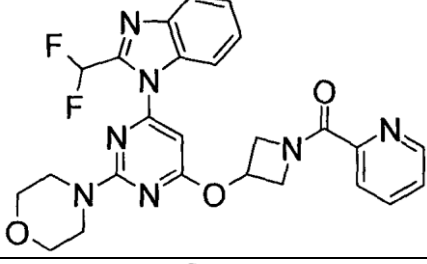
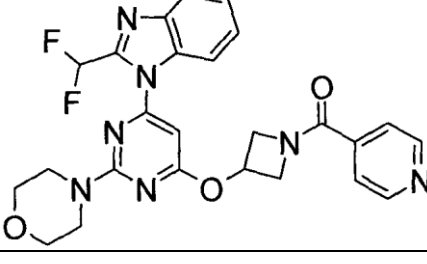
Таблиця 272

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A535		535	2,43
A536		555	2,01
A537		569	2,06
A538		514	2,39
A539		514	2,39

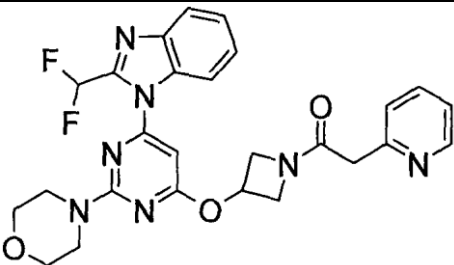
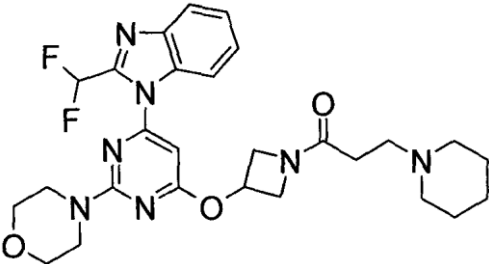
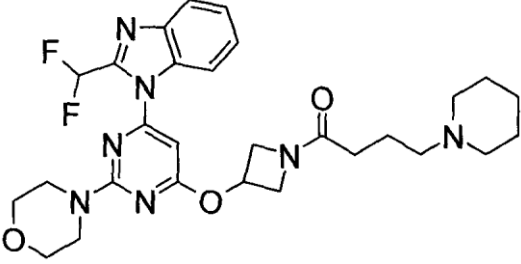
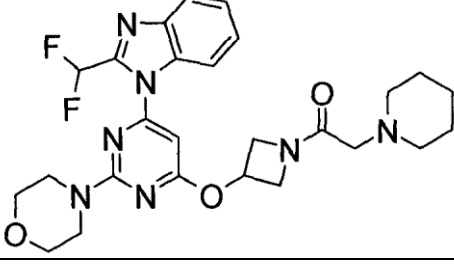
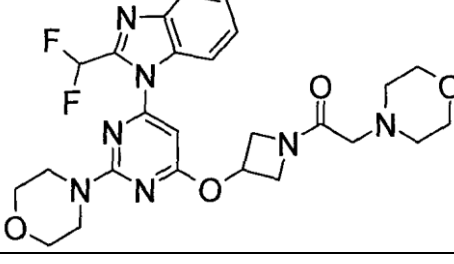
Таблиця 273

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A540		529	2,88
A541		570	2,59
A542		501	2,59
A543		542	2,48
A544		528	2,44

Таблиця 274

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A545		572	2,56
A546		528	2,46
A547		559	2,88
A548		508	2,88
A549		508	2,58

Таблиця 275

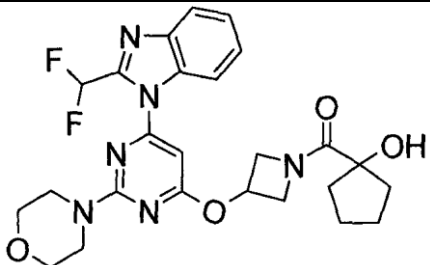
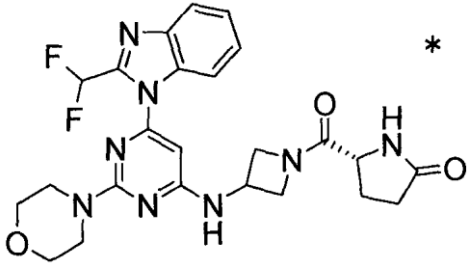
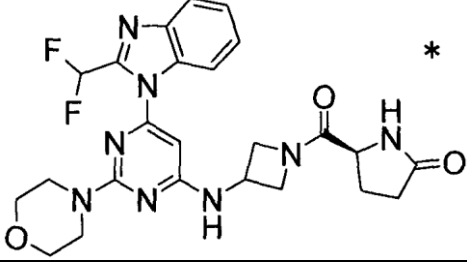
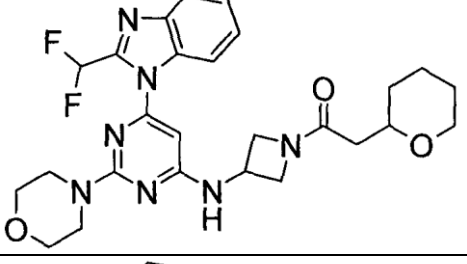
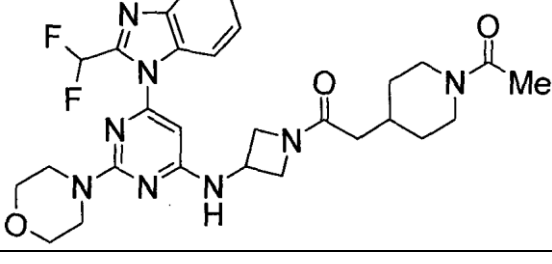
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A550		522	2,48
A551		542	1,99
A552		556	2,04
A553		528	1,96
A554		530	1,98



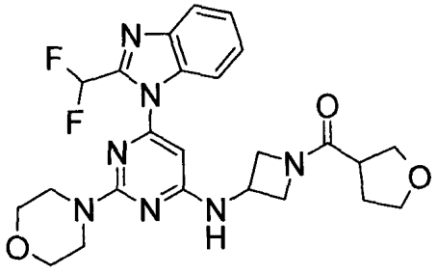
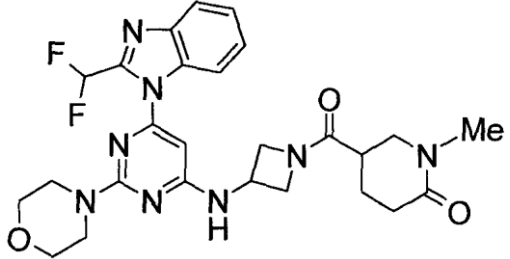
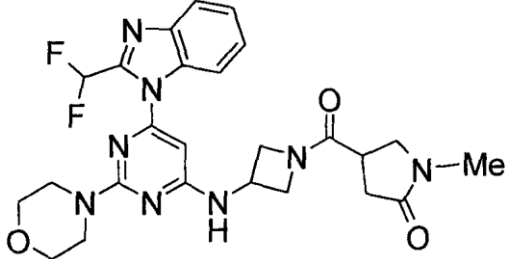
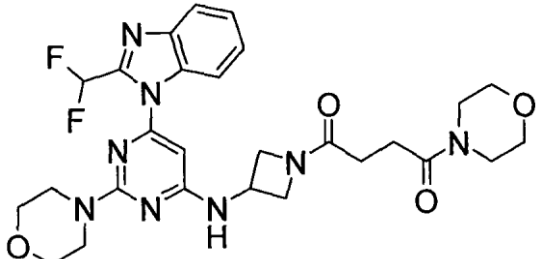
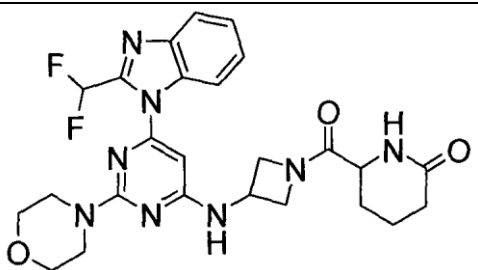
Таблиця 276

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A555		542	2,52
A556		544	1,93
A557		558	1,97
A558		487	2,59
A559		543	2,75

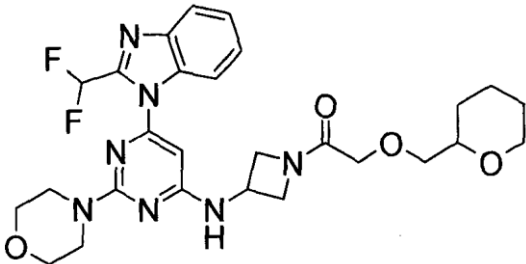
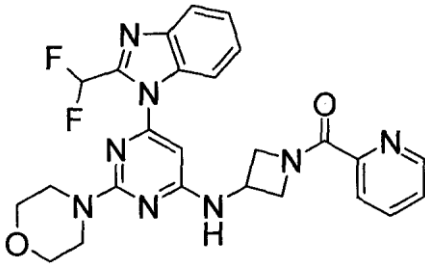
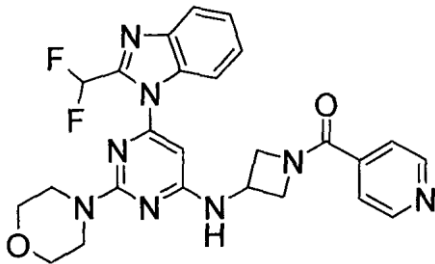
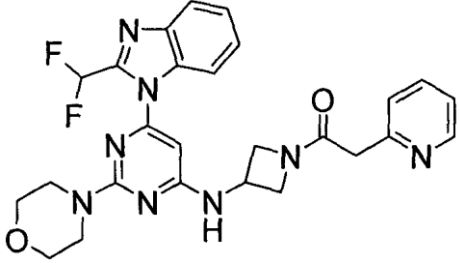
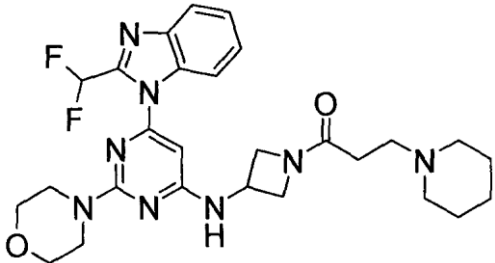
Таблиця 277

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A560		515	2,77
A561		513	2,33
A562		513	2,33
A563		528	2,81
A564		569	2,52

Таблиця 278

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A565		500	2,51
A566		541	2,41
A567		527	2,37
A568		571	2,5
A569		527	2,4

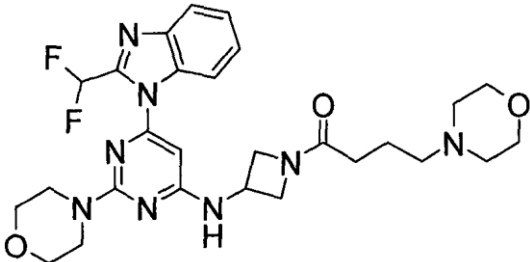
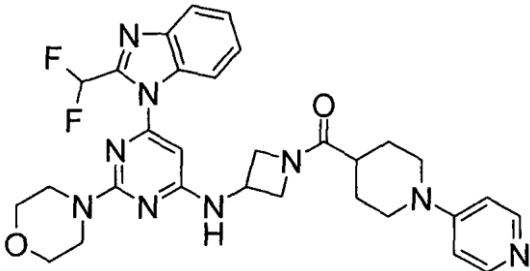
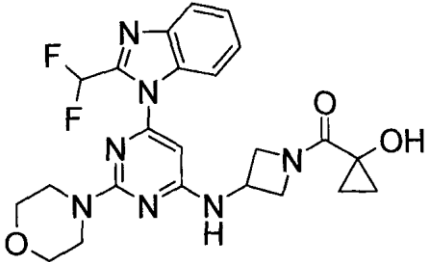
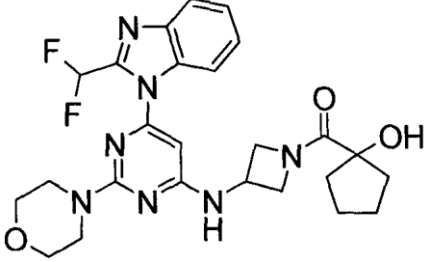
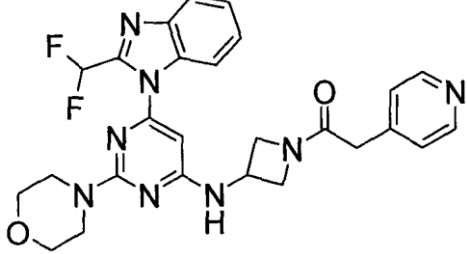
Таблиця 279

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A570		558	2,8
A571		507	2,75
A572		507	2,49
A573		521	2,39
A574		541	1,96

Таблиця 280

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A575		555	1,99
A576		527	1,94
A577		529	1,93
A578		541	2,45
A579		543	1,9

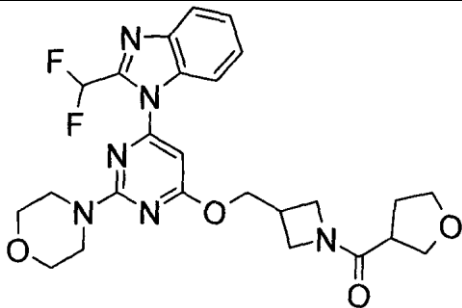
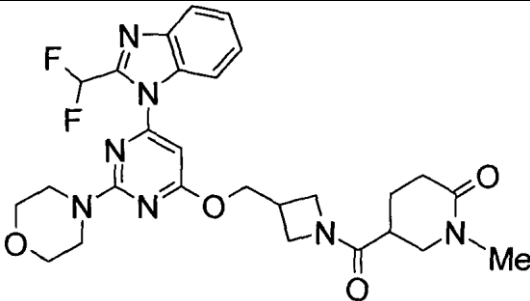
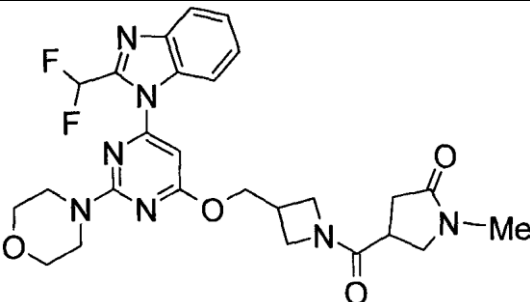
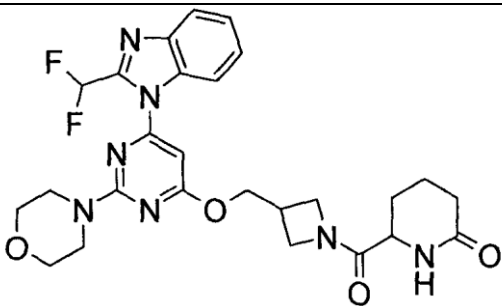
Таблиця 281

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A580		557	1,93
A581		590	2,04
A582		486	2,49
A583		514	2,68
A584		521	2,09

Таблиця 282

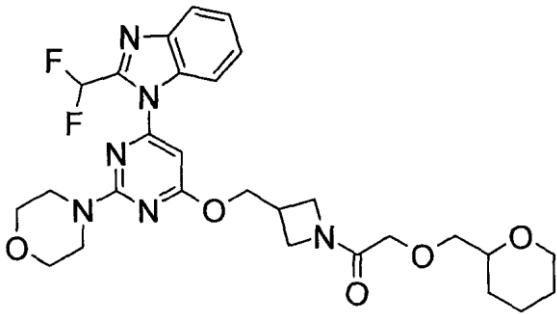
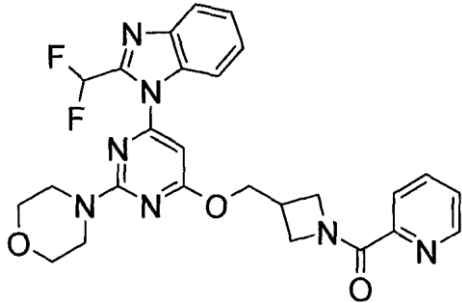
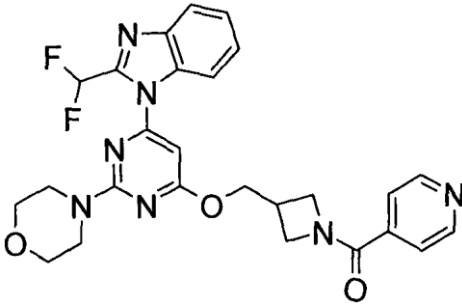
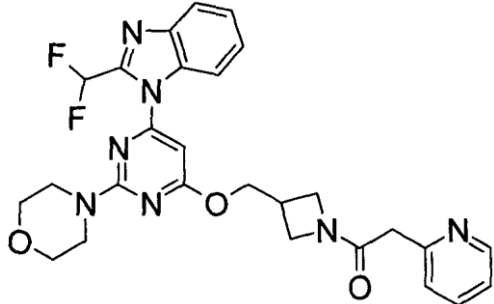
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A585		528	2,43
A586		528	2,43
A587		543	2,89
A588		584	2,61

Таблиця 283

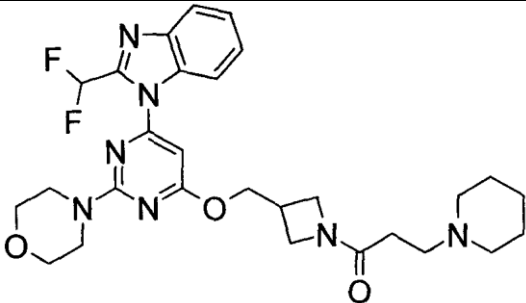
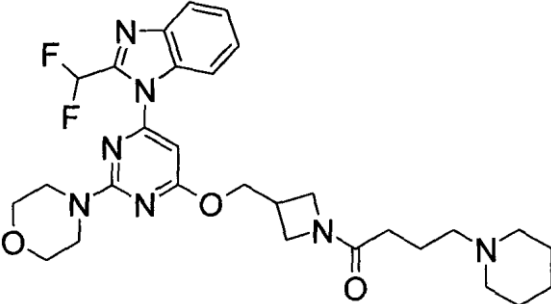
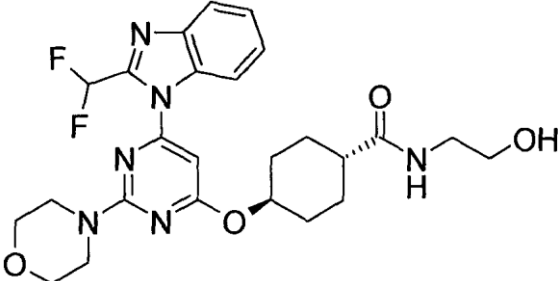
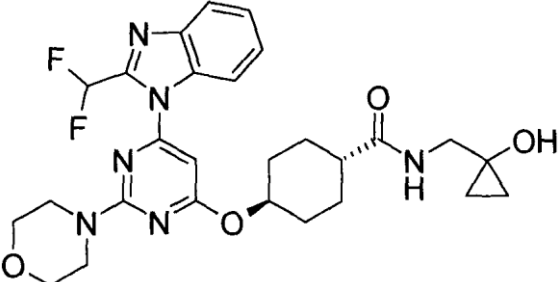
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A589		515	2,61
A590		556	2,51
A591		542	2,47
A592		542	2,49



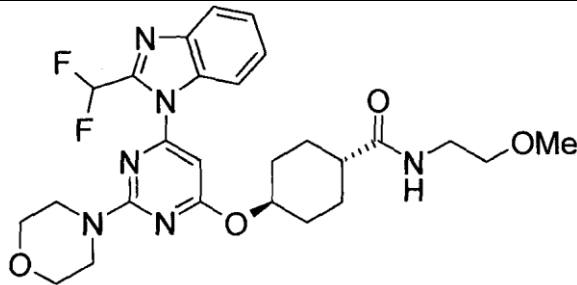
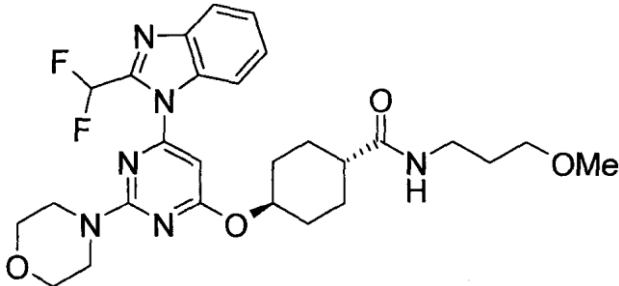
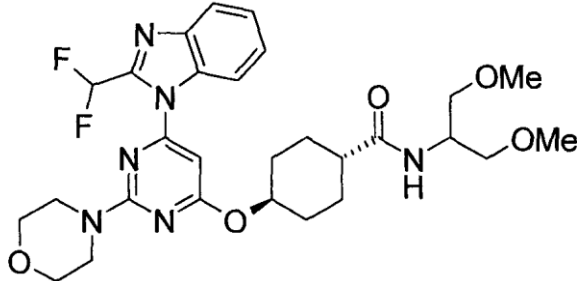
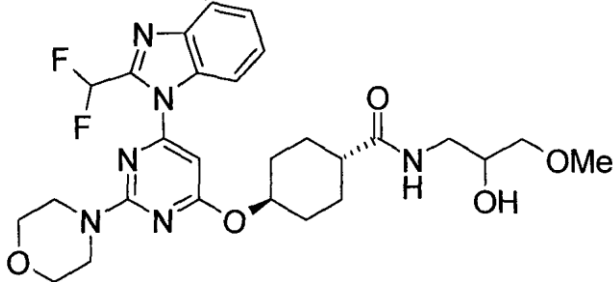
Таблиця 284

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A593		573	2,87
A594		522	2,87
A595		522	2,6
A596		536	2,5

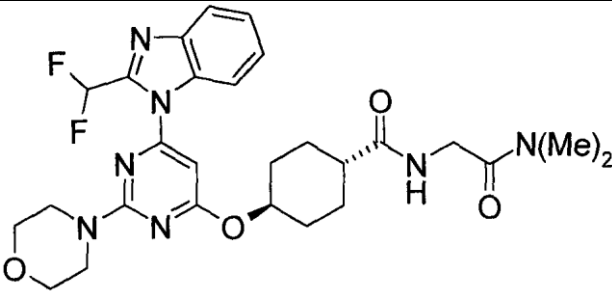
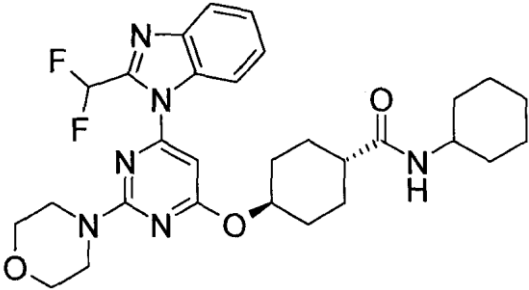
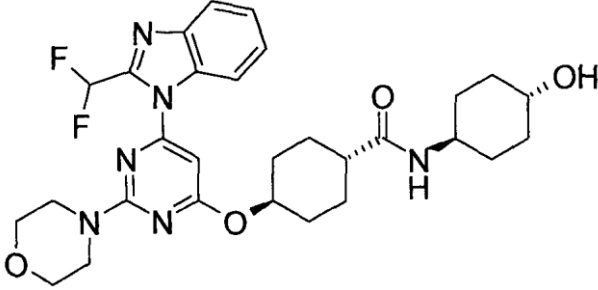
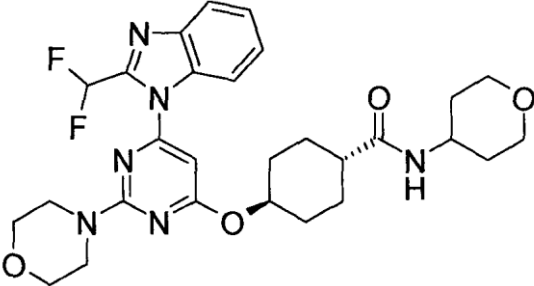
Таблиця 285

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A597		556	2,04
A598		570	2,07
A599		517	2,73
A600		543	2,85

Таблиця 286

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A601		531	2,88
A602		545	2,93
A603		575	2,96
A604		561	2,8

Таблиця 287

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A605		558	2,8
A606		555	3,21
A607		571	2,87
A608		557	2,92

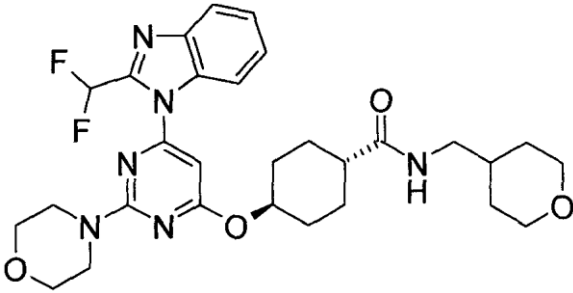
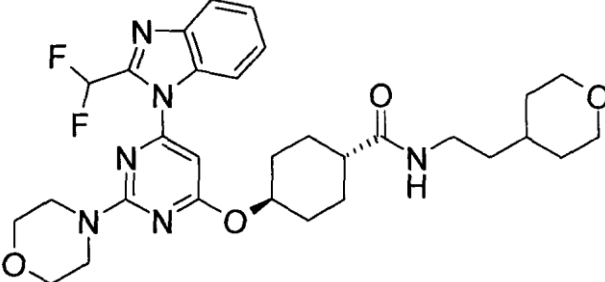
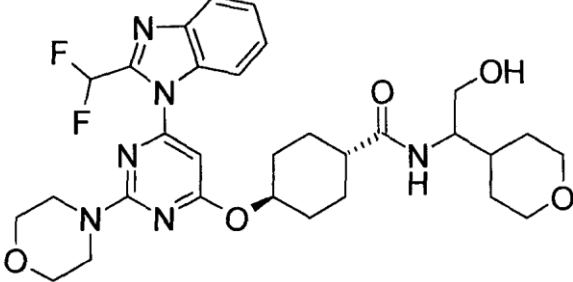
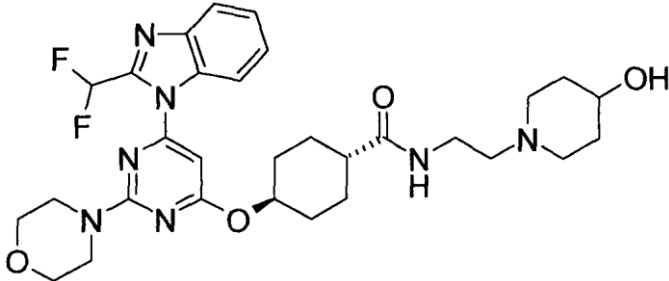
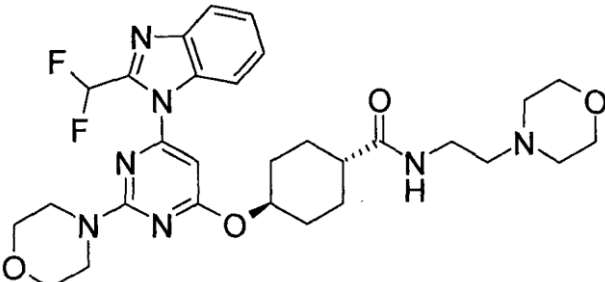
Таблиця 288

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A609		587	2,83
A610		598	2,84
A611		628	3,07
A612		632	3,14
A613		640	2,48

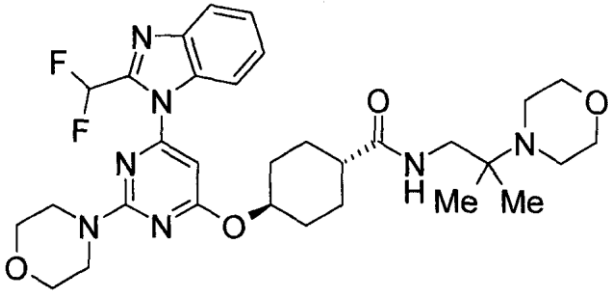
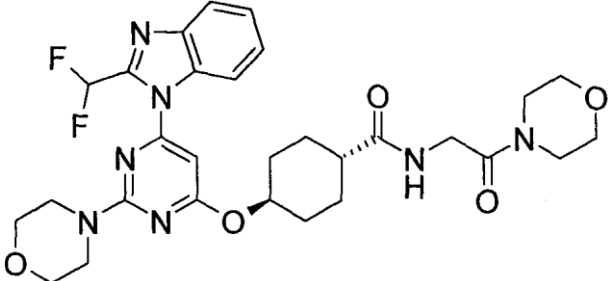
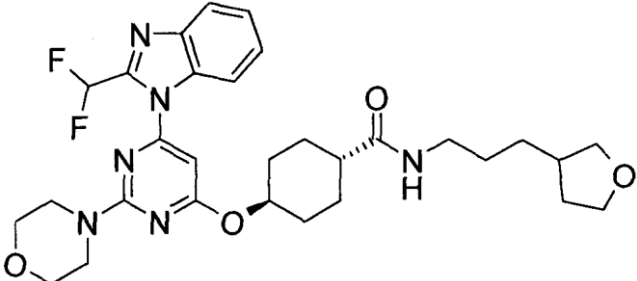
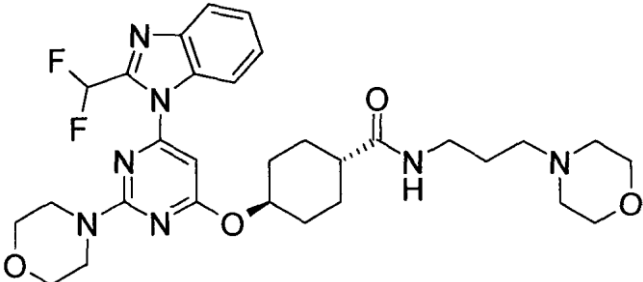
Таблиця 289

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A614		584	2,78
A615		557	2,96
A616		557	2,97
A617		571	3,08
A618		571	2,98

Таблиця 290

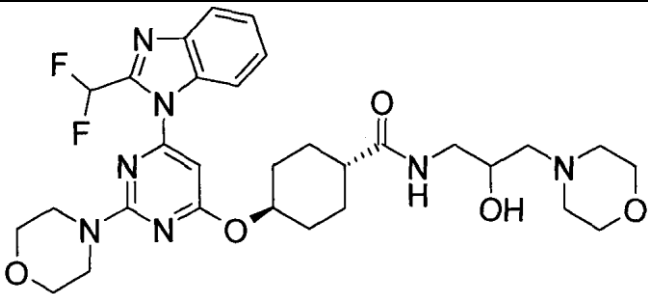
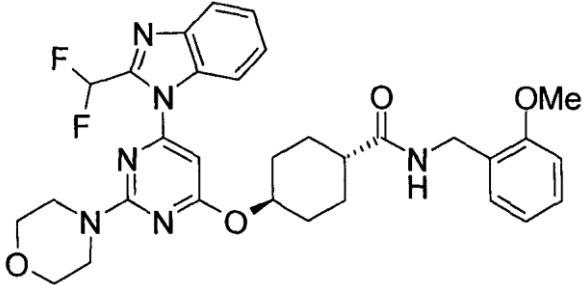
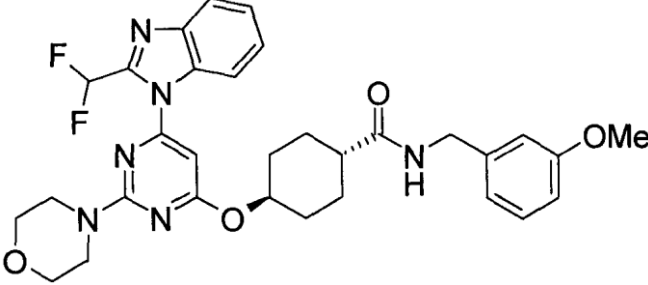
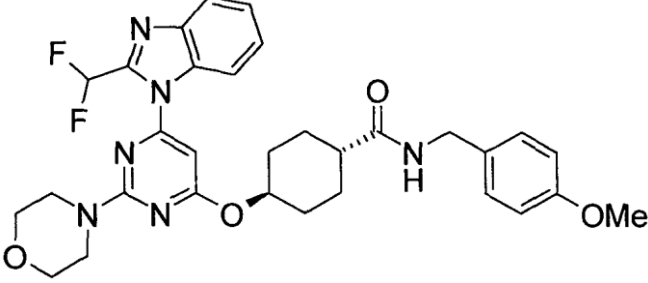
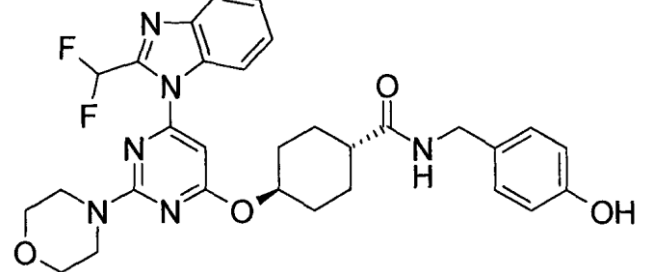
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A619		571	2,94
A620		585	3,01
A621		601	2,81
A622		600	2,3
A623		586	2,31

Таблиця 291

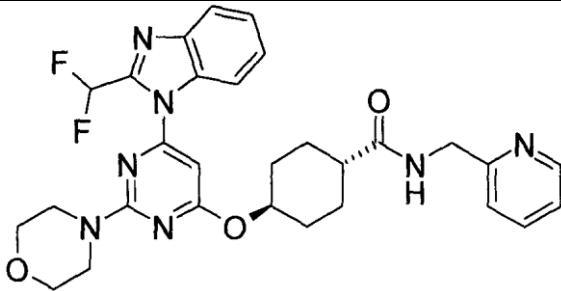
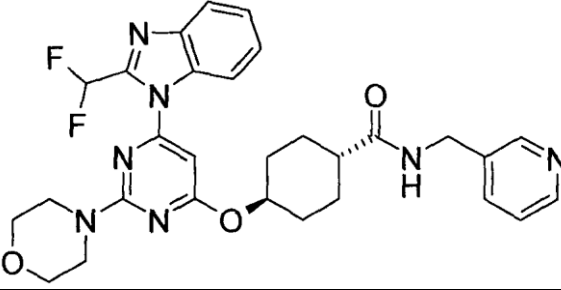
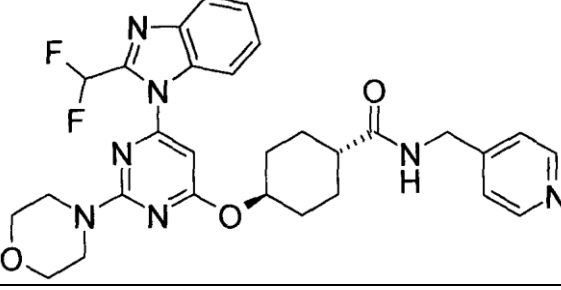
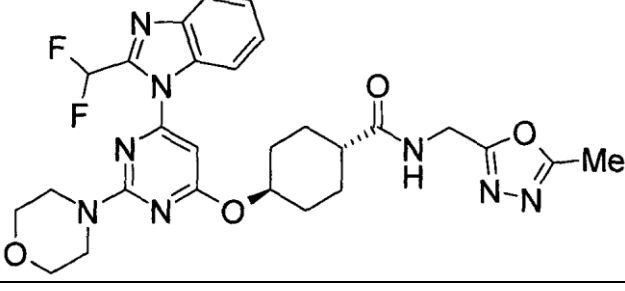
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A624		614	2,33
A625		600	2,79
A626		585	3
A627		600	2,31



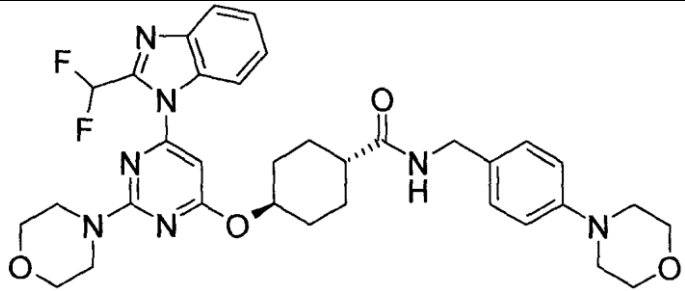
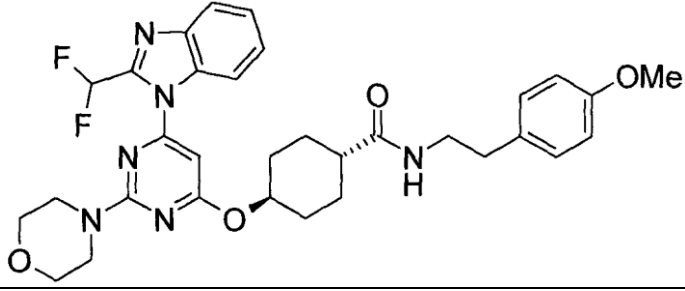
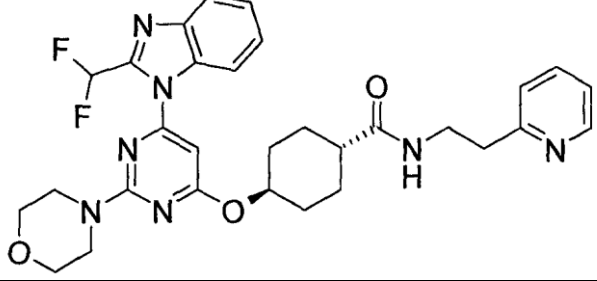
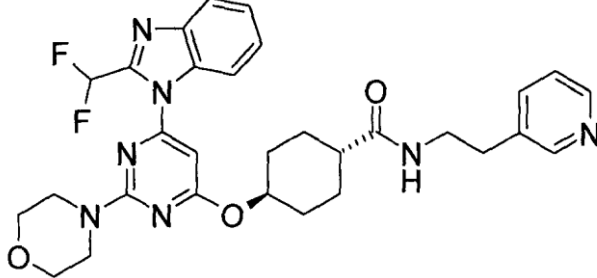
Таблиця 292

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A628		616	2,32
A629		593	3,12
A630		593	3,09
A631		593	3,08
A632		579	2,87

Таблиця 293

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A633		564	2,8
A634		564	2,64
A635		564	2,5
A636		569	2,75

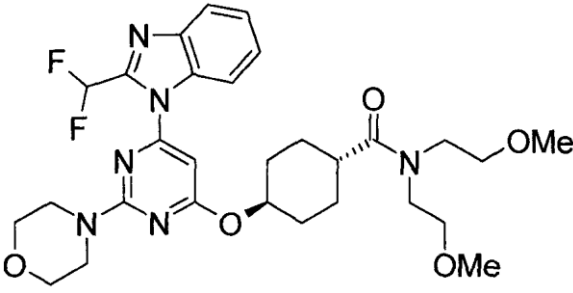
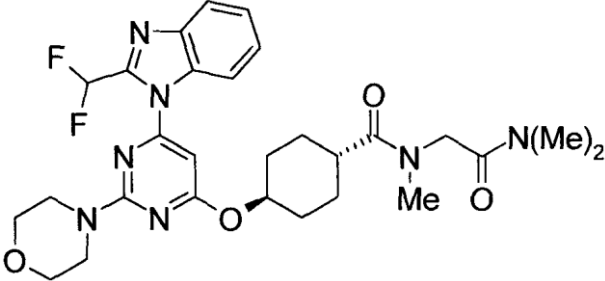
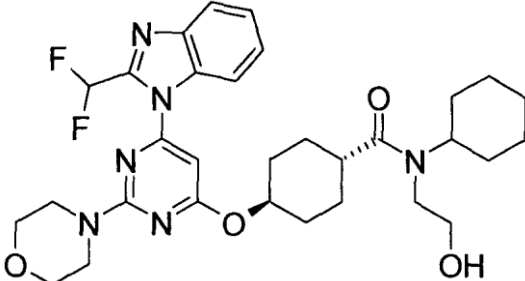
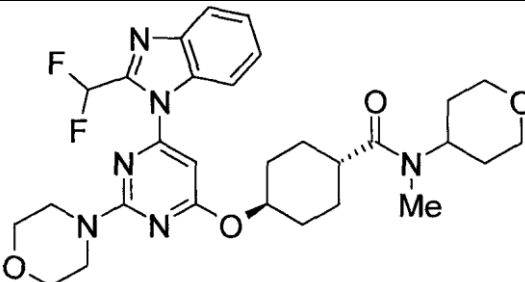
Таблиця 294

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A637		648	3,03
A638		607	3,14
A639		578	2,62
A640		578	2,59

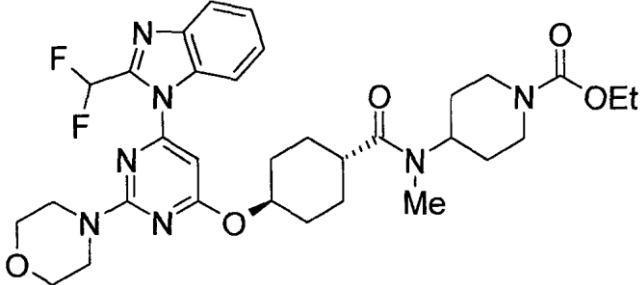
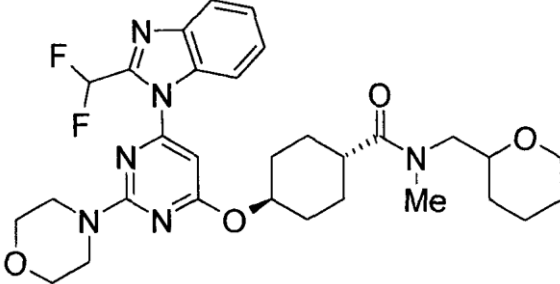
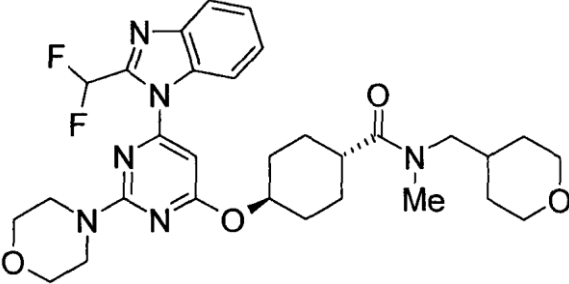
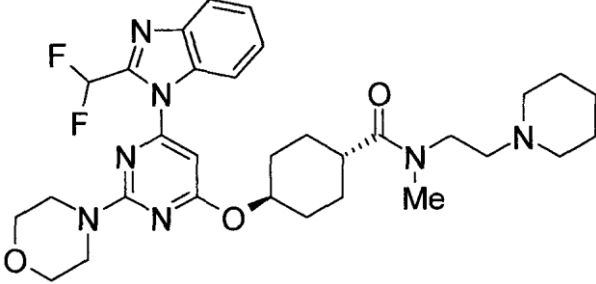
Таблиця 295

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A641		578	2,47
A642		621	3,2
A643		501	2,94
A644		545	2,99

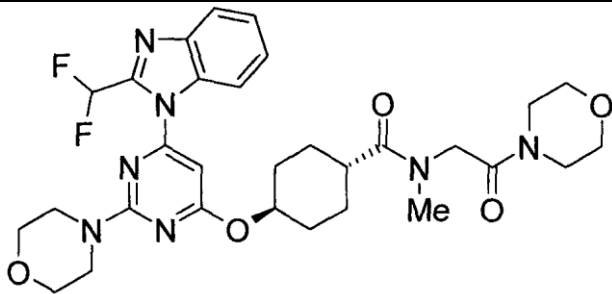
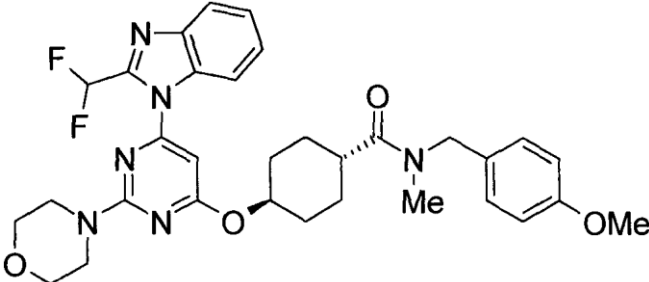
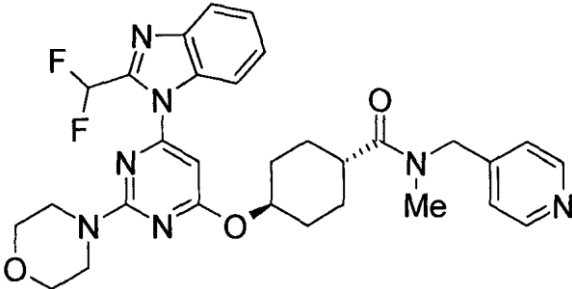
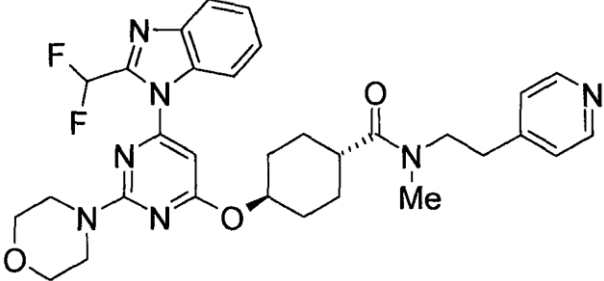
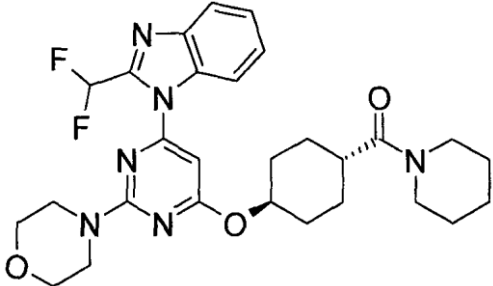
Таблиця 296

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A645		589	3,07
A646		572	2,81
A647		599	3,19
A648		571	3

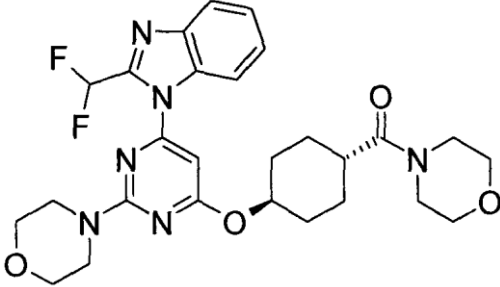
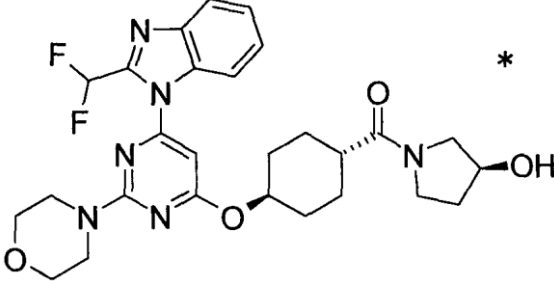
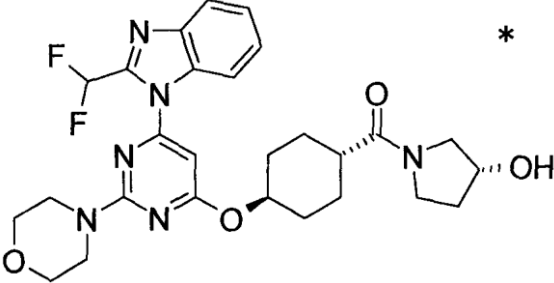
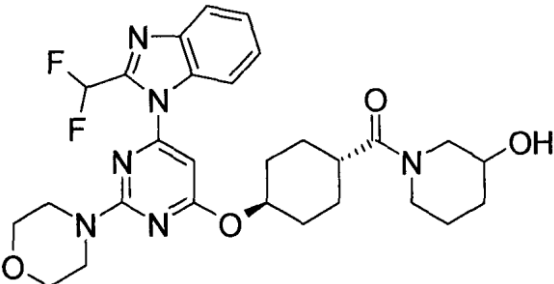
Таблиця 297

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A649		642	3,12
A650		585	3,22
A651		585	3,03
A652		598	2,37

Таблиця 298

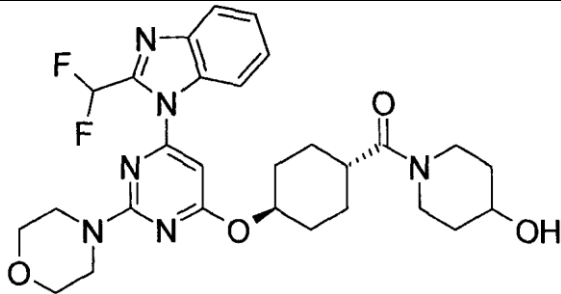
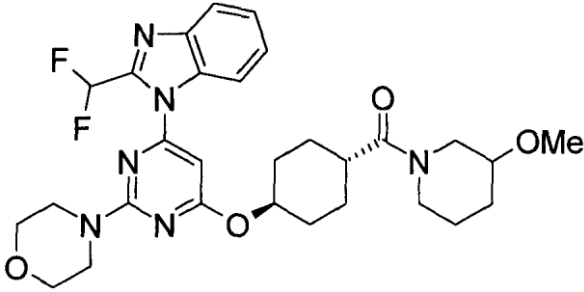
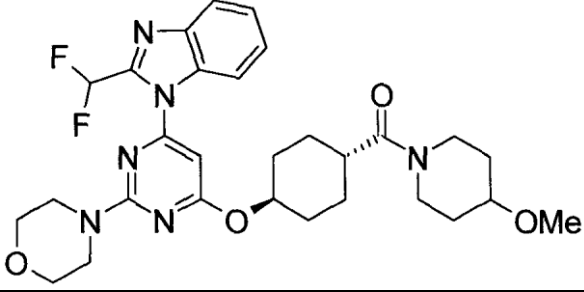
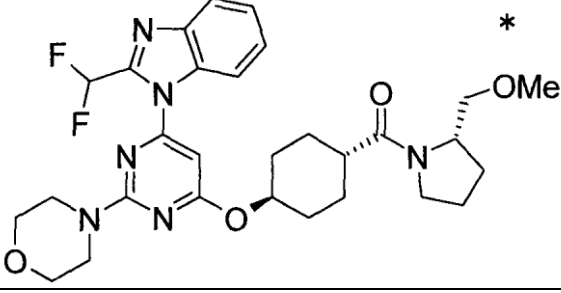
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A653		614	2,81
A654		607	3,2
A655		578	2,63
A656		592	2,58
A657		541	3,18

Таблиця 299

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A658		543	2,91
A659		543	2,8
A660		543	2,8
A661		557	2,89



Таблиця 300

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A662		557	2,84
A663		571	3,07
A664		571	3,04
A665		571	3,13

Таблиця 301

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A666		571	3,13
A667		571	2,9
A668		585	3,12
A669		573	2,79

Таблиця 302

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A670		598	2,81
A671		628	2,99
A672		584	2,74
A673		586	2,27
A674		627	2,33

Таблиця 303

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A675		572	2,69
A676		570	2,76
A677		584	2,79
A678		600	2,95

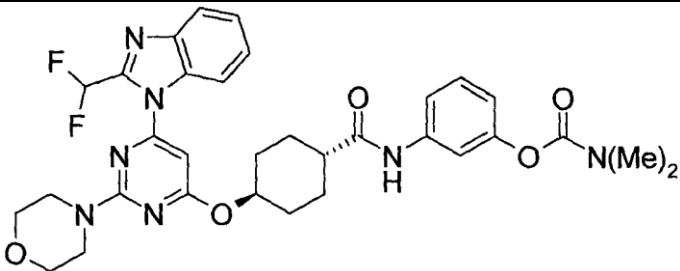
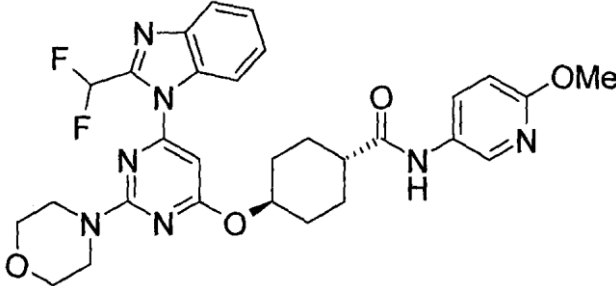
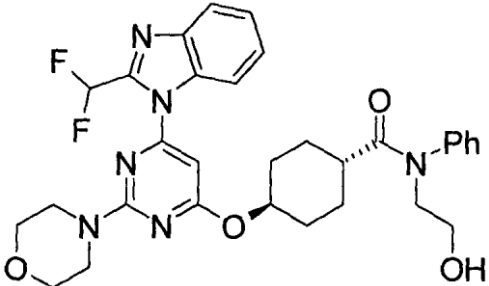
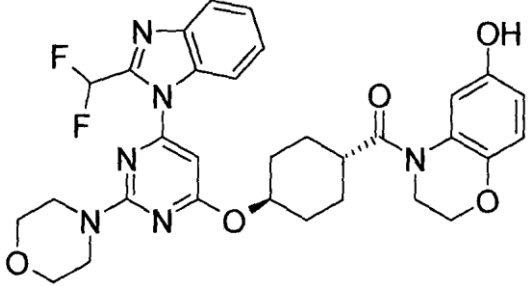
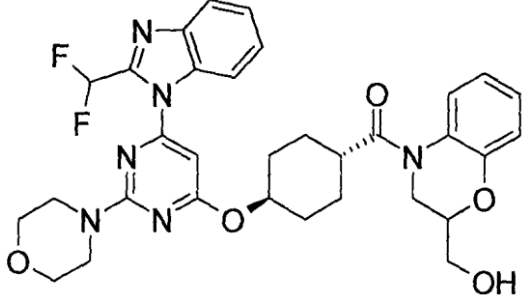
Таблиця 304

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A679		624	2,87
A680		582	2,3
A681		619	3,28
A682		590	2,97
A683		626	2,32

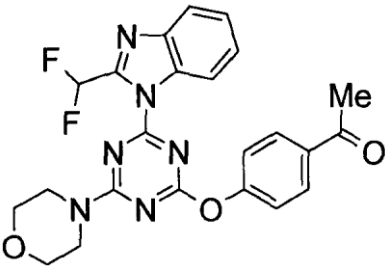

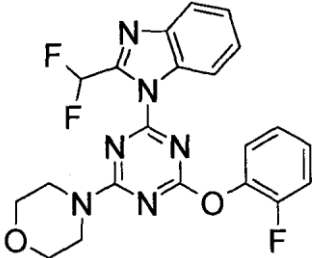
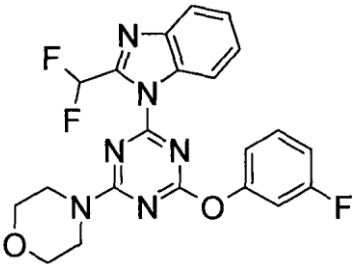
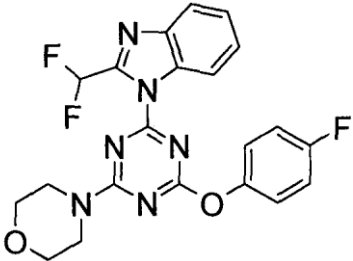
Таблиця 305

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A684		604	2,66
A685		640	2,35
A686		626	2,35
A687		634	2,44
A688		655	2,33

Таблиця 306

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
A689		636	3,11
A690		580	3,09
A691		593	3,32
A692		607	3,24
A693		621	3,27

Таблиця 307

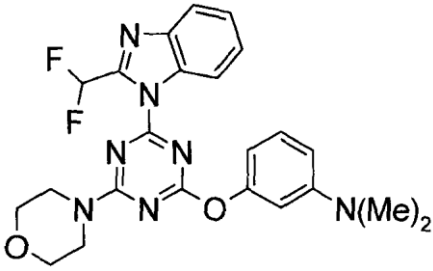
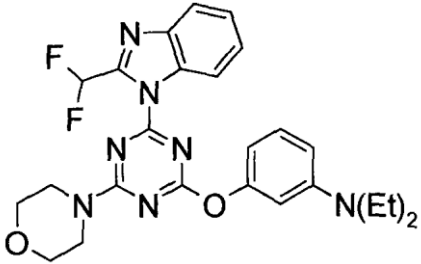
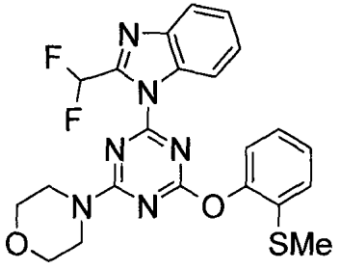
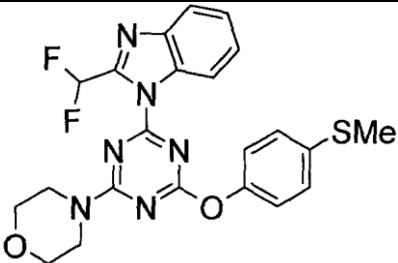
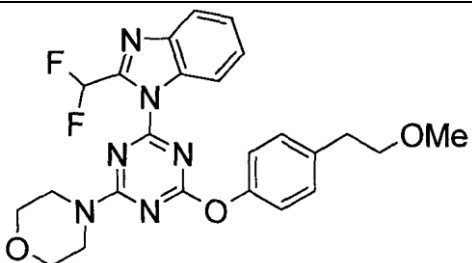
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B1		467	3,1
B2		425	3,32
B3		443	3,32
B4		443	3,37
B5		443	3,35



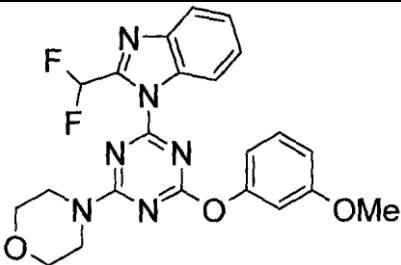
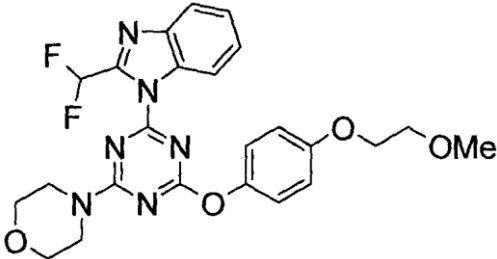
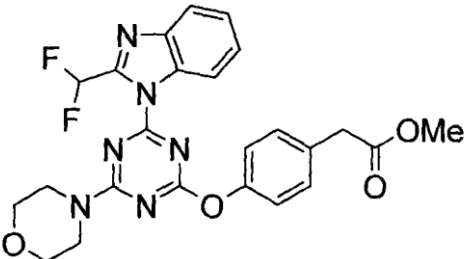
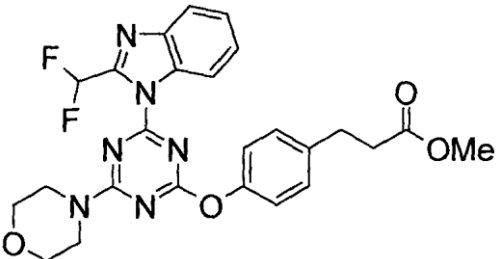
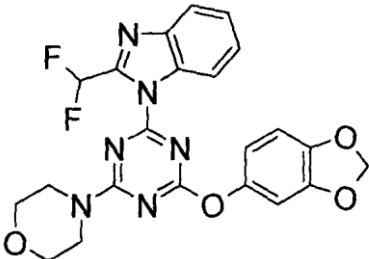
Таблиця 308

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B6		467	3,09
B7		483	3,14
B8		483	3,28
B9		483	3,31
B10		450	2,96

Таблиця 309

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B11		468	3,27
B12		496	2,86
B13		471	3,36
B14		471	3,51
B15		483	3,37

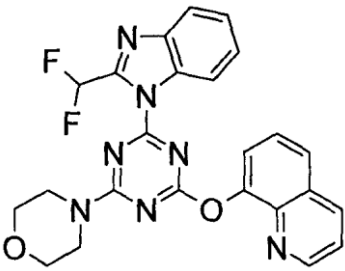
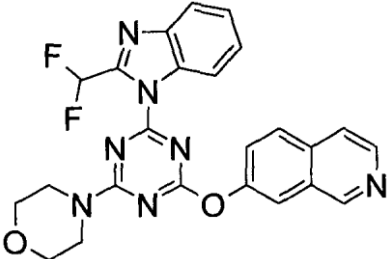
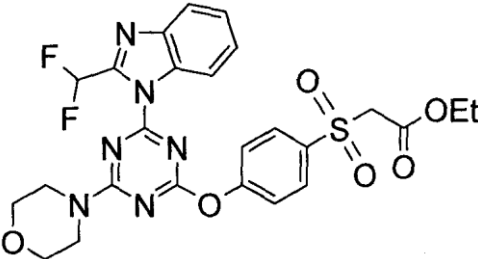
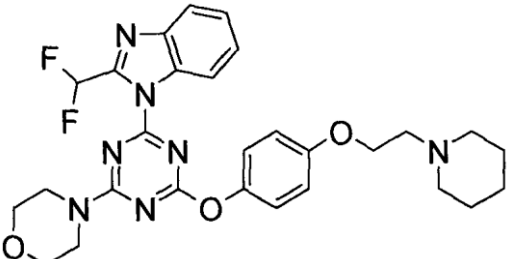
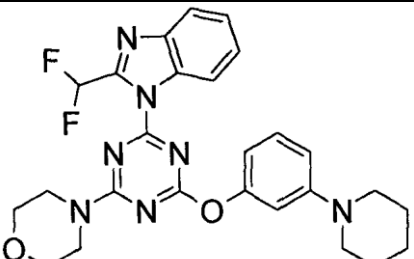
Таблиця 310

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B16		455	3,34
B17		499	2,95
B18		497	3,24
B19		511	3,37
B20		469	3,28

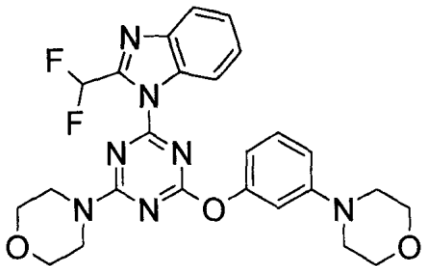
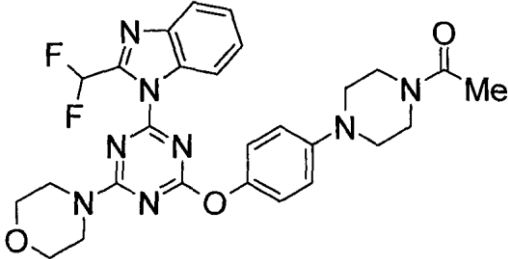
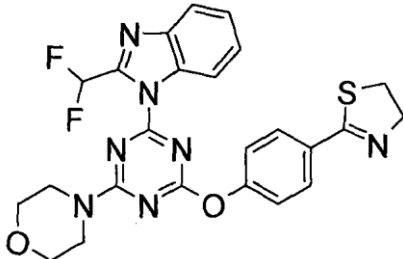
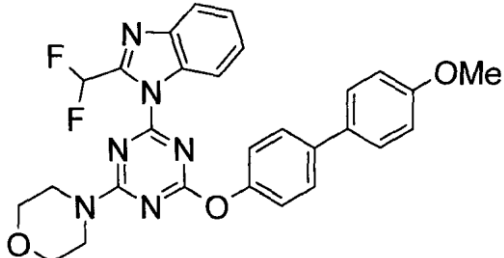
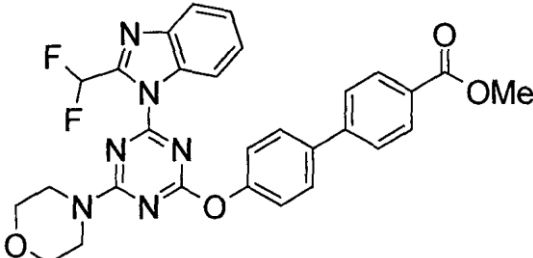
Таблиця 311

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B21		493	2,97
B22		496	3,24
B23		525	3,12
B24		526	3,17
B25		476	2,73

Таблиця 312

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B26		476	2,98
B27		476	2,46
B28		575	2,88
B29		552	2,62
B30		508	3

Таблиця 313

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B31		510	3,25
B32		551	3,02
B33		510	3,23
B34		531	3,84
B35		559	3,82

Таблиця 314

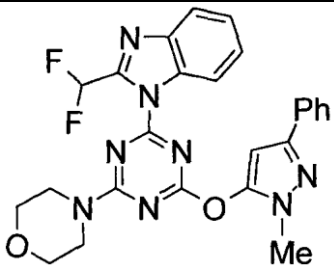
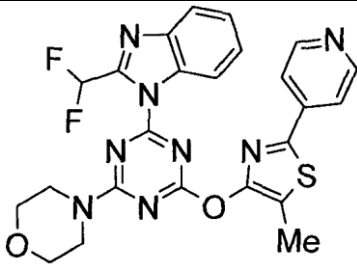
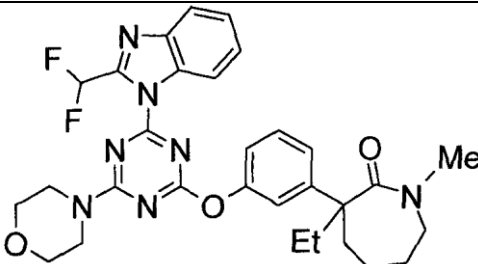
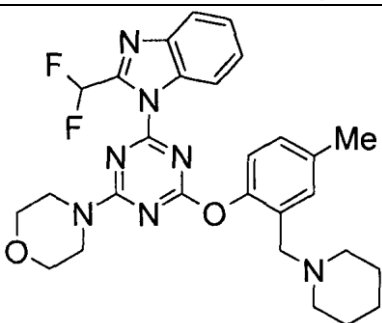
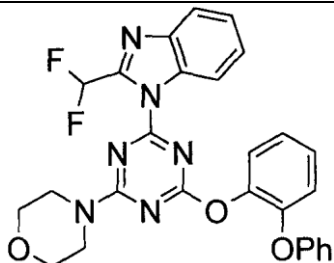
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B36		490	3,43
B37		490	3,62
B38		491	2,35
B39		493	2,88
B40		493	2,95

Таблиця 315

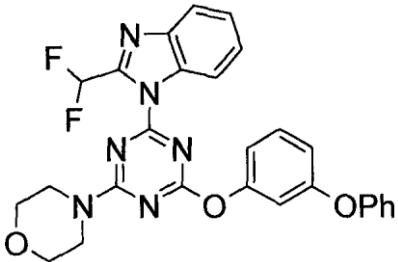
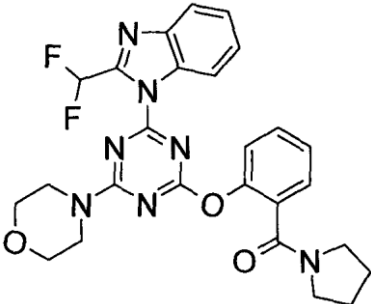
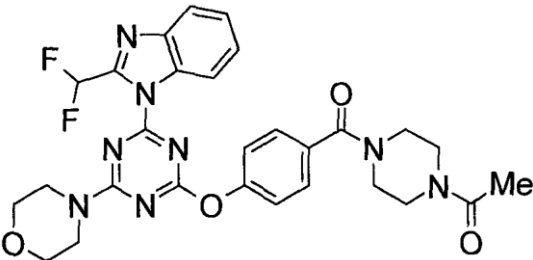
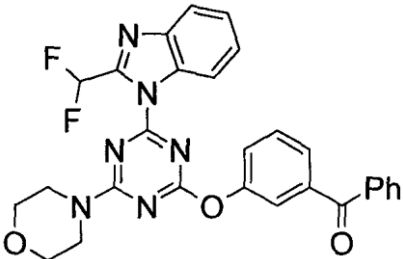
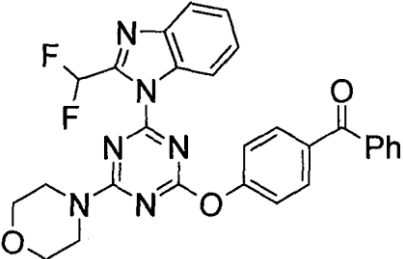
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B41		507	3,36
B42		492	3
B43		552	3,58
B44		542	3,51
B45		541	2,54



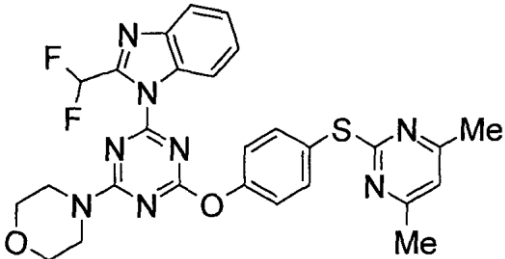
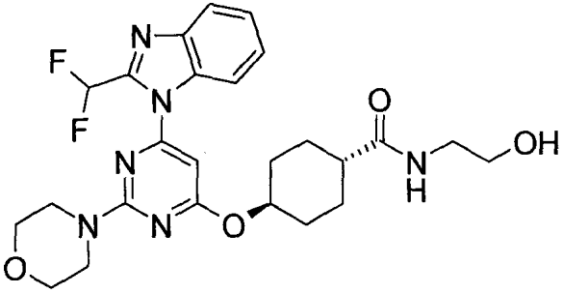
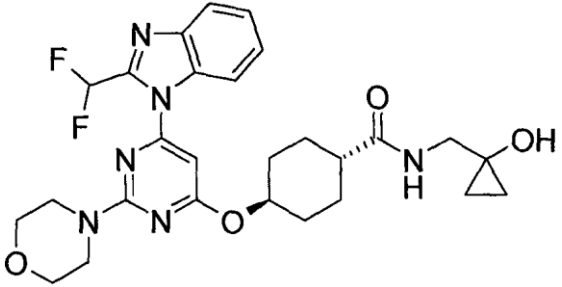
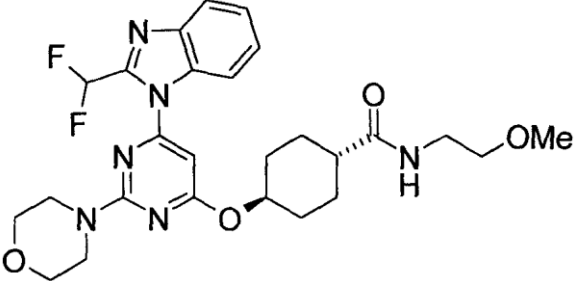
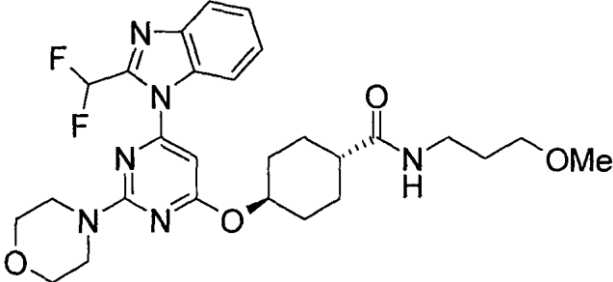
Таблиця 316

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B46		505	3,31
B47		523	2,73
B48		578	3,52
B49		536	3,57
B50		517	3,59

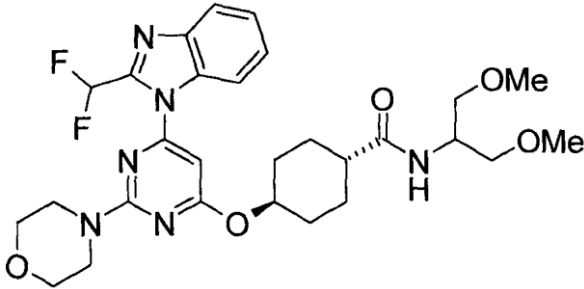
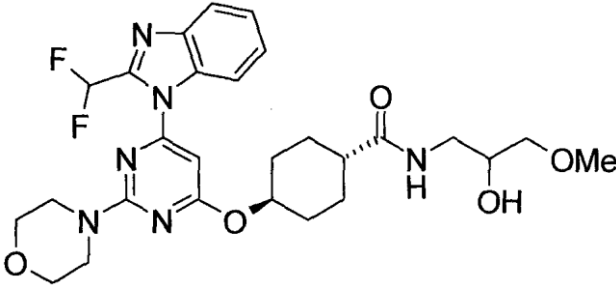
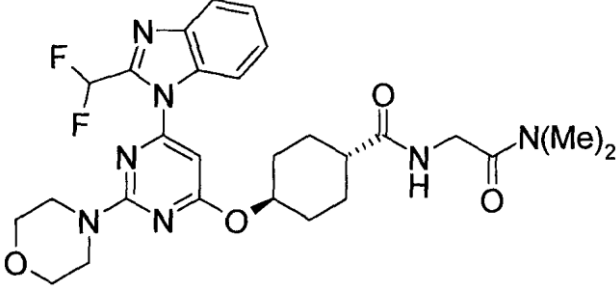
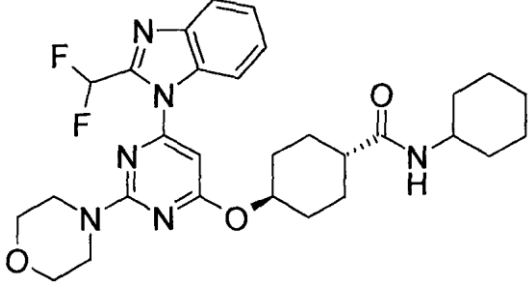
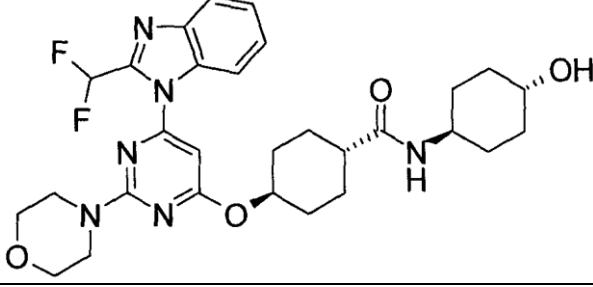
Таблиця 317

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B51		517	3,78
B52		522	3,06
B53		579	2,76
B54		529	3,56
B55		529	3,54

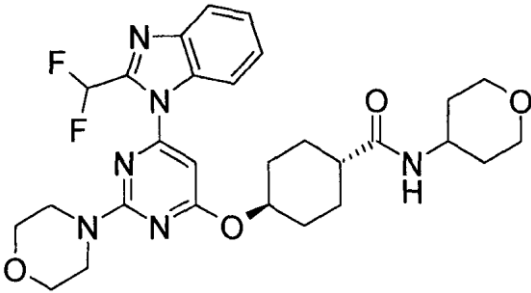
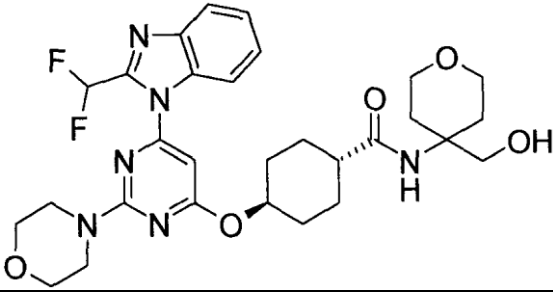
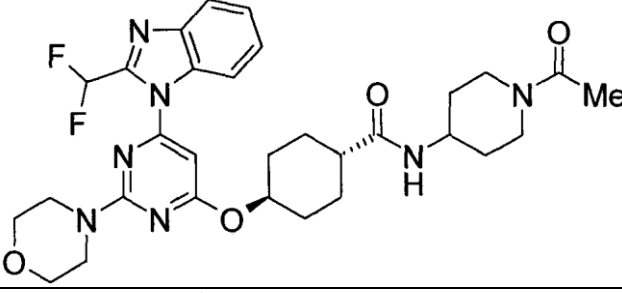
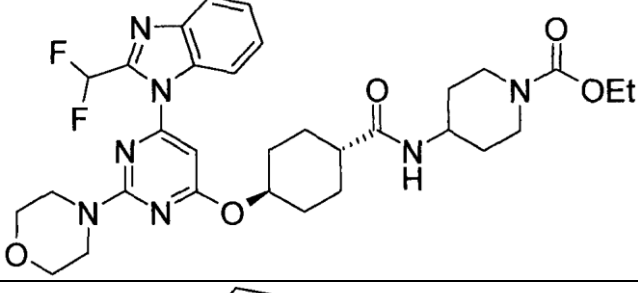
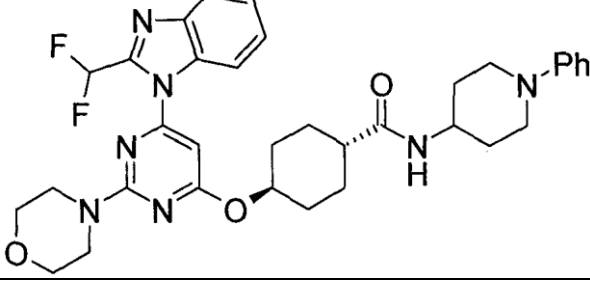
Таблиця 318

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B56		563	3,54
B57		517	2,73
B58		543	2,85
B59		531	2,88
B60		545	2,93

Таблиця 319

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B61		575	2,96
B62		561	2,8
B63		558	2,8
B64		555	3,21
B65		571	2,87

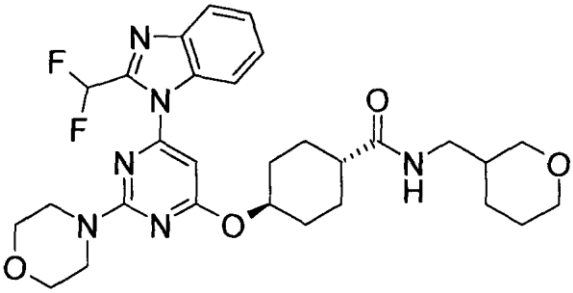
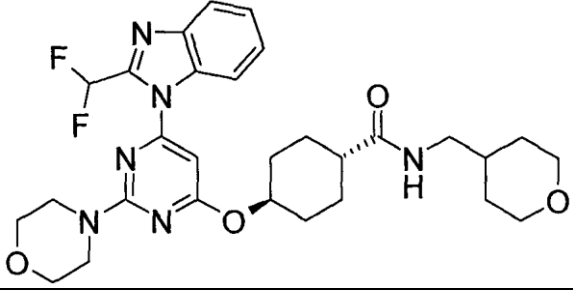
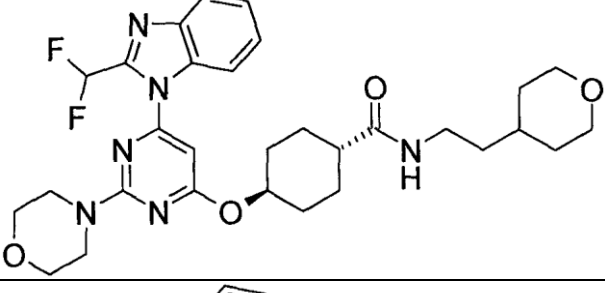
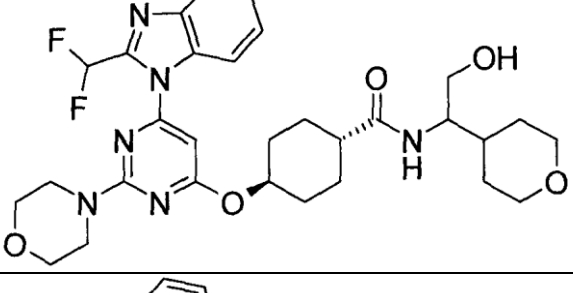
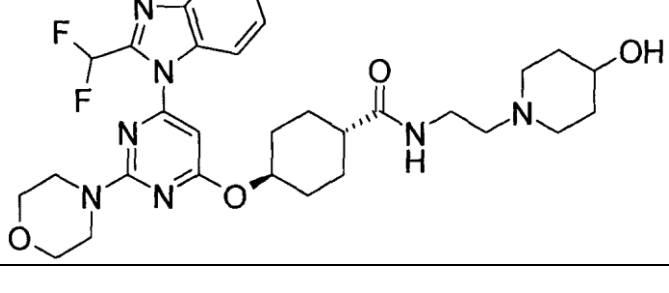
Таблиця 320

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B66		557	2,92
B67		587	2,83
B68		598	2,84
B69		628	3,07
B70		632	3,14

Таблиця 321

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B71		640	2,48
B72		584	2,78
B73		557	2,96
B74		557	2,97
B75		571	3,08

Таблиця 322

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B76		571	2,98
B77		571	2,94
B78		585	3,01
B79		601	2,81
B80		600	2,3

Таблиця 323

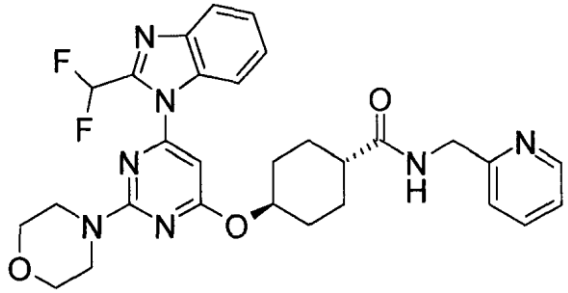
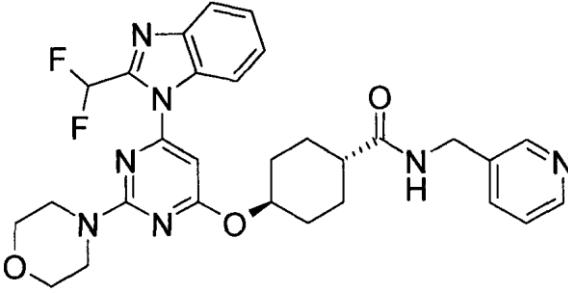
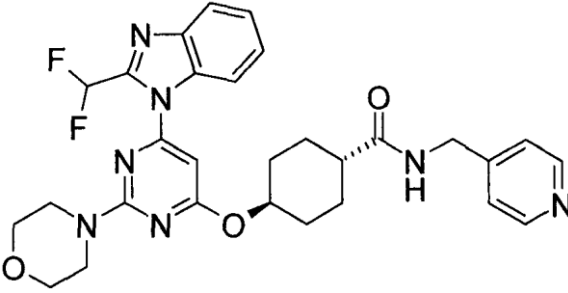
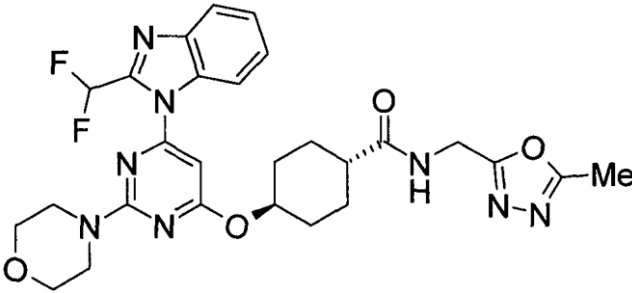
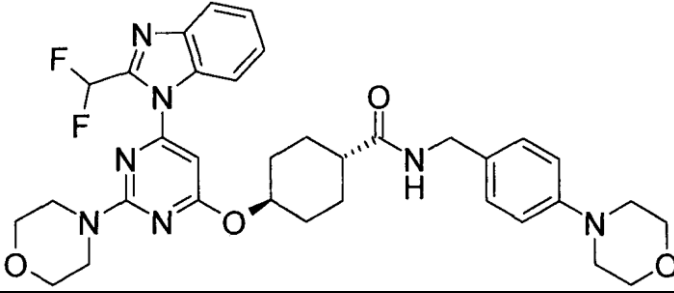
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B81		586	2,31
B82		614	2,33
B83		600	2,79
B84		585	3
B85		600	2,31



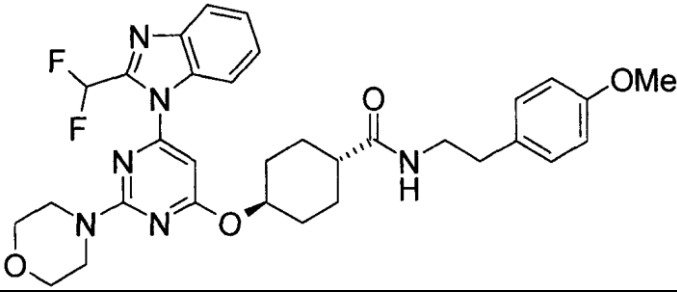
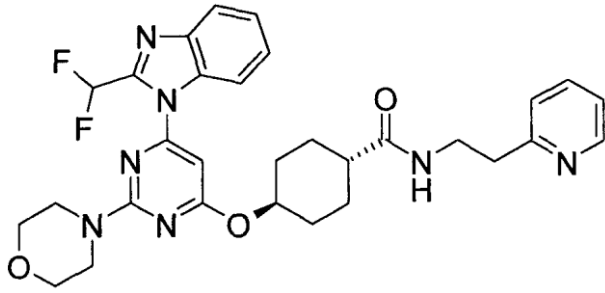
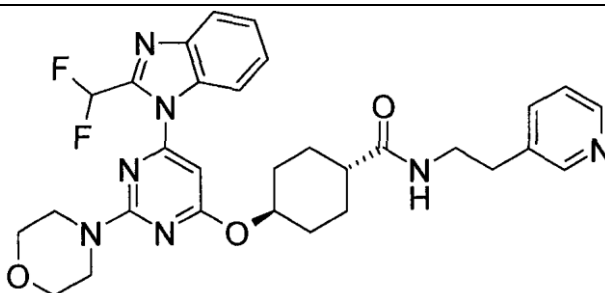
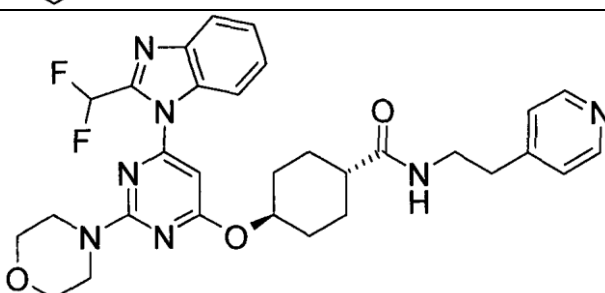
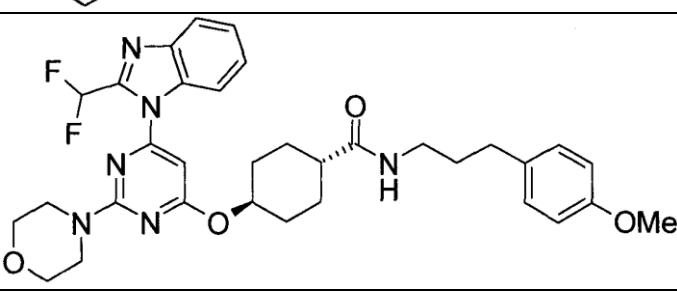
Таблиця 324

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B86		616	2,32
B87		593	3,12
B88		593	3,09
B89		593	3,08
B90		579	2,87

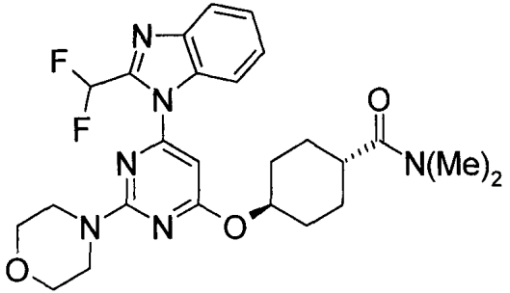
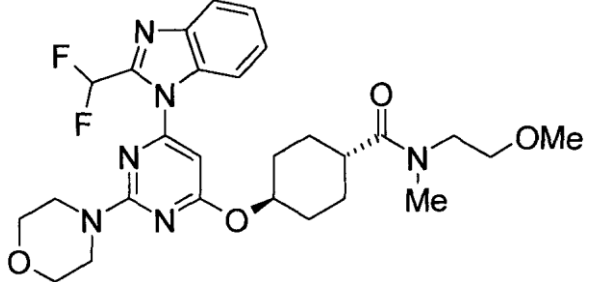
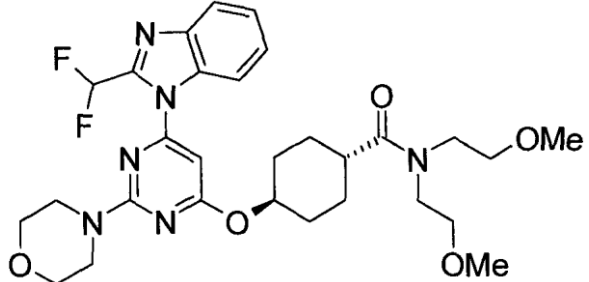
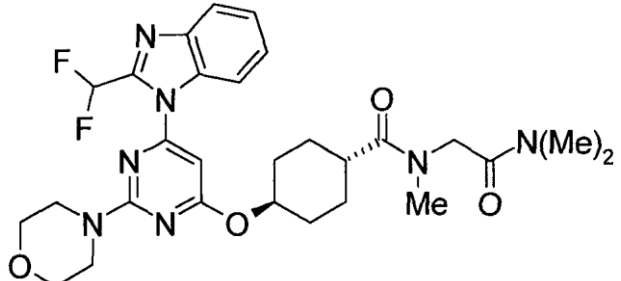
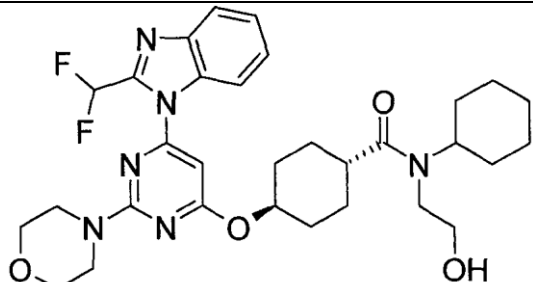
Таблиця 325

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B91		564	2,8
B92		564	2,64
B93		564	2,5
B94		569	2,75
B95		648	3,03

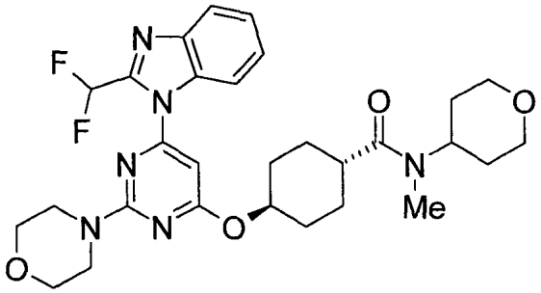
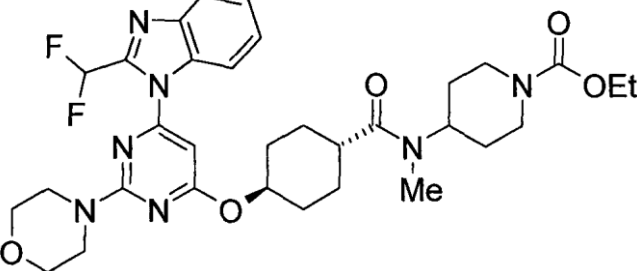
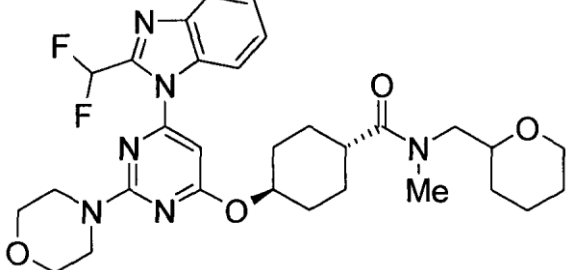
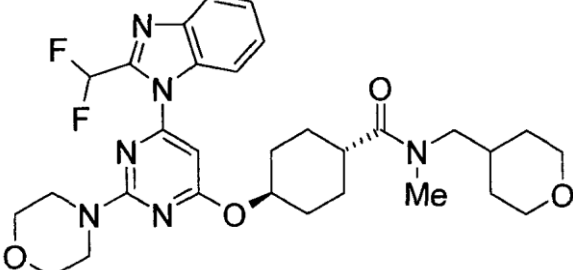
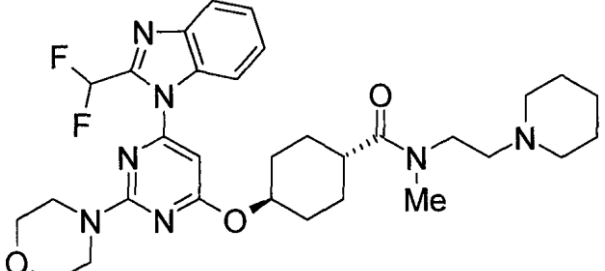
Таблиця 326

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B96		607	3,14
B97		578	2,62
B98		578	2,59
B99		578	2,47
B100		621	3,2

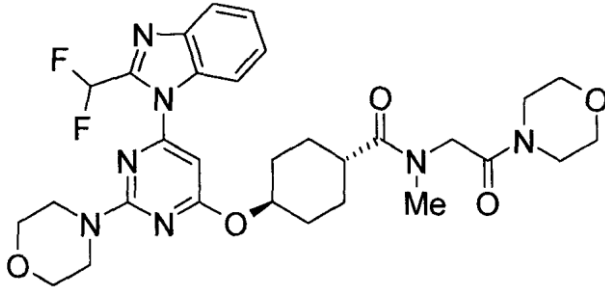
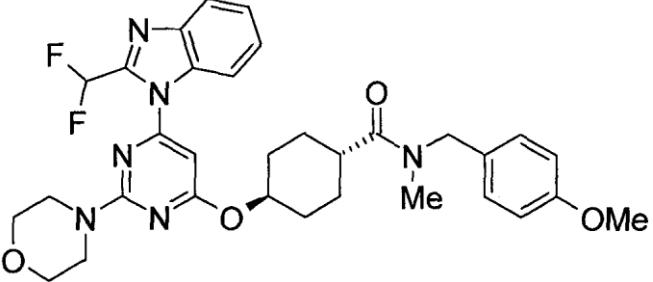
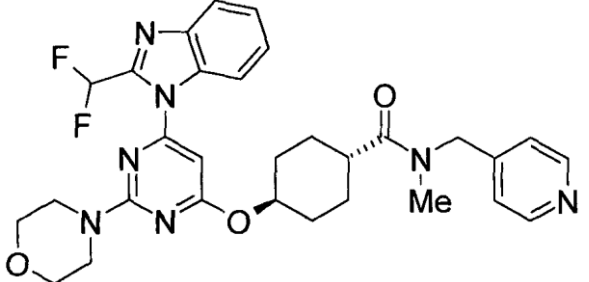
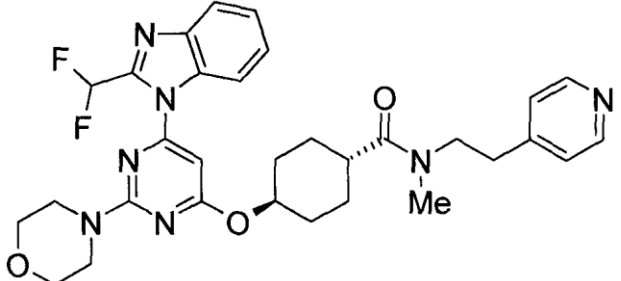
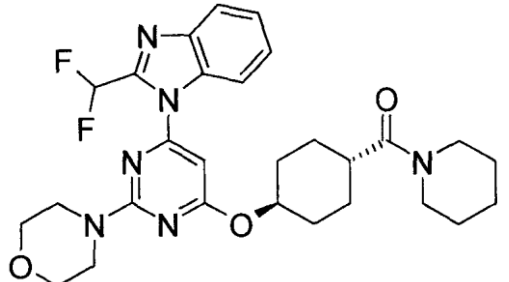
Таблиця 327

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B101		501	2,94
B102		545	2,99
B103		589	3,07
B104		572	2,81
B105		599	3,19

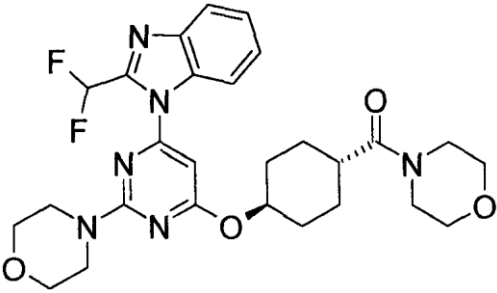
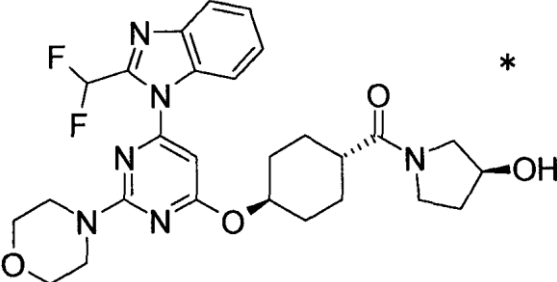
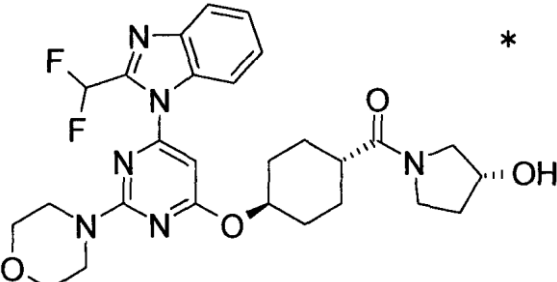
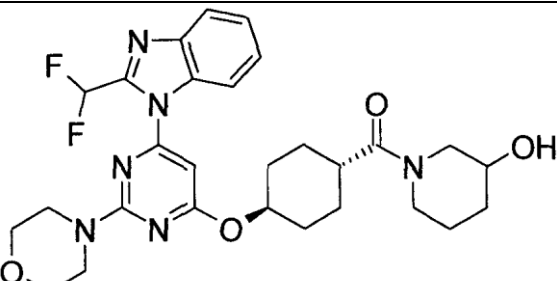
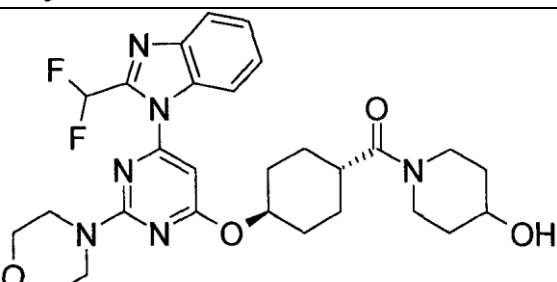
Таблиця 328

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B106		571	3
B107		642	3,12
B108		585	3,22
B109		585	3,03
B110		598	2,37

Таблиця 329

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B111		614	2,81
B112		607	3,2
B113		578	2,63
B114		592	2,58
B115		541	3,18

Таблиця 330

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B116		543	2,91
B117		543	2,8
B118		543	2,8
B119		557	2,89
B120		557	2,84

Таблиця 331

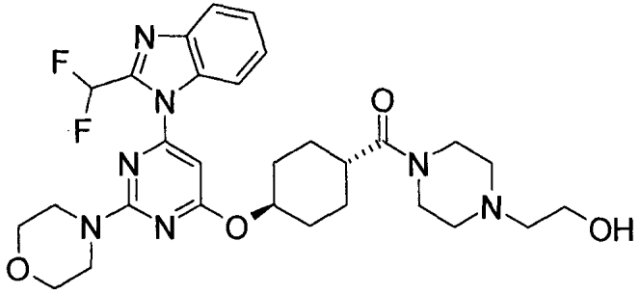
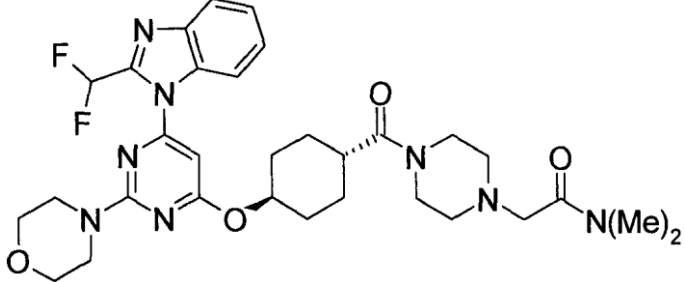
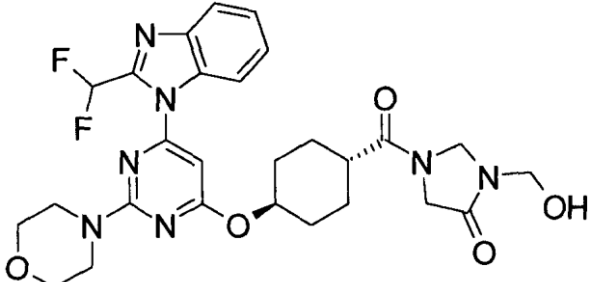
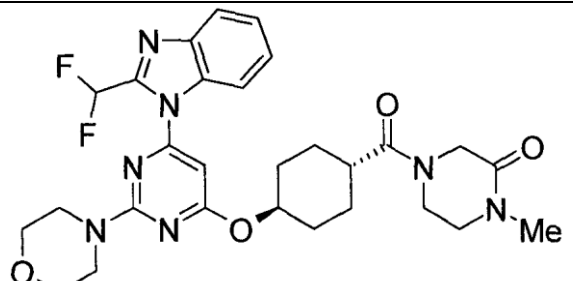
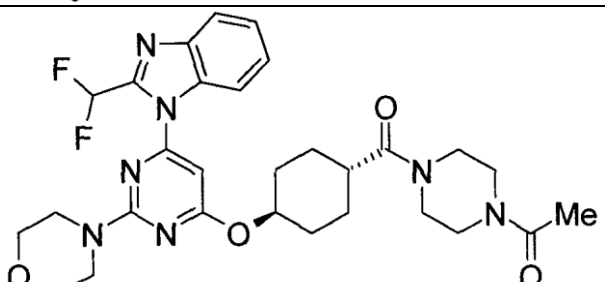
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B121		571	3,07
B122		571	3,04
B123		571	3,13
B124		571	3,13
B125		571	2,9



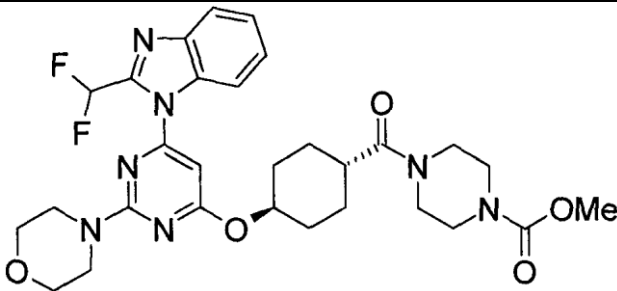
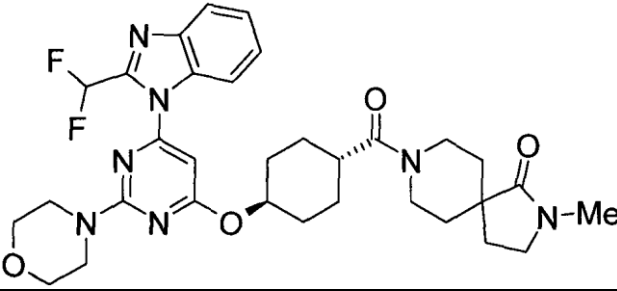
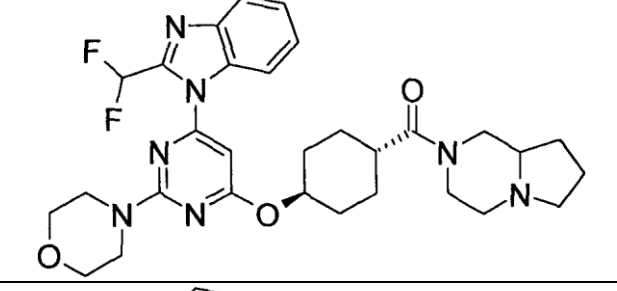
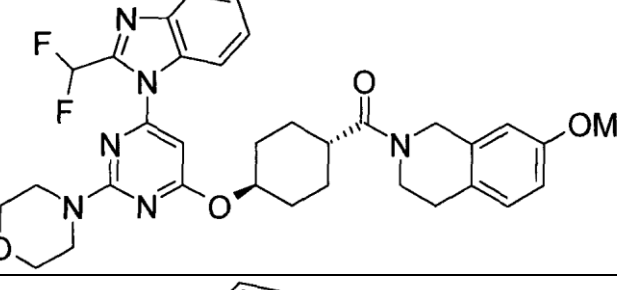
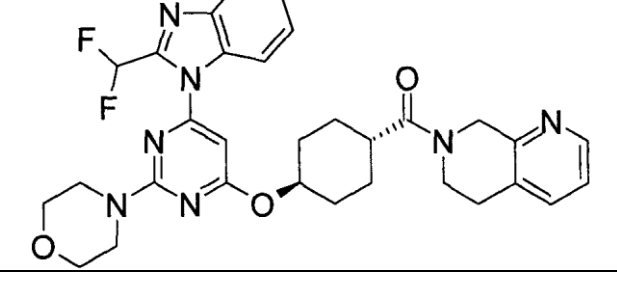
Таблиця 332

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B126		585	3,12
B127		573	2,79
B128		598	2,81
B129		628	2,99
B130		584	2,74

Таблиця 333

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B131		586	2,27
B132		627	2,33
B133		572	2,69
B134		570	2,76
B135		584	2,79

Таблиця 334

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B136		600	2,95
B137		624	2,87
B138		582	2,3
B139		619	3,28
B140		590	2,97

Таблиця 335

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B141		626	2,32
B142		604	2,66
B143		640	2,35
B144		626	2,35
B145		634	2,44

Таблиця 336

№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B146		655	2,33
B147		636	3,11
B148		580	3,09
B149		593	3,32
B150		607	3,24

Таблиця 337

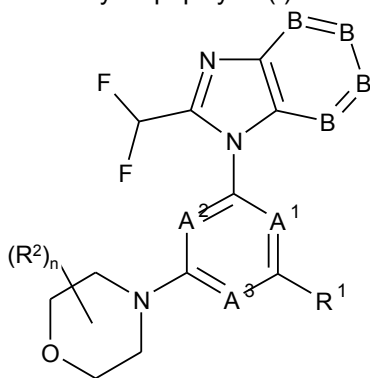
№ прикладу	Структурна формула	ESI+	Час утримання (хв.)
B151		621	3,27

## ПРОМИСЛОВА ЗАСТОСОВНІСТЬ

- 5 Сполука, яка являє собою активний інгредієнт ліків згідно з даним винаходом, має селективну інгібуючу дію відносно РІЗКδ і/або інгібуючу продукцію ІЛ-2 дію, і/або інгібуючу проліферацію В-клітин дію (включаючи інгібуючу активацію дію), а також гарну основу на них фармакологічну дію. Таким чином, фармацевтична композиція згідно з даним винаходом може бути використана як засіб для профілактики або лікування реакцій відторгнення при
- 10 трансплантації різних органів, алергічних захворювань (бронхіальна астма, atopічний дерматит і т. п.), аутоімунних захворювань (ревматоїдний артрит, псоріаз, виразковий коліт, хвороба Крона, системний червоний вовчак і т. п.) і гематологічних пухлин (лейкоз і т. п.).

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 15 1. Сполука формули (I) або її сіль:



, (I)

де

- 16  $A^1$ ,  $A^2$  і  $A^3$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою СН або N, за умови, що щонайменше два з  $A^1$ - $A^3$  являють собою N,
- 20 В є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою  $CR^3$  або N, за умови, що щонайменше три з чотирьох В являють собою  $CR^3$ ,
- $R^1$  являє собою -NH-нижчий алкілен- $C(O)$ -ОН або  $-L^1-L^2-Y$ ,
- $R^2$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою атоми галогену, -ОН, -О-нижчий алкіл, -CN або нижчий алкіл, що може бути заміщений одним або декількома
- 25 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, -ОН, -О-нижчого алкілу і -CN, n дорівнює цілому числу від 0 до 8,
- $R^3$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою Н, -О-нижчий алкіл, ціано, - $N(R^4)_2$ , - $C(O)$ -ОН, - $C(O)$ -О-нижчий алкіл, - $C(O)$ - $N(R^4)_2$  або нижчий алкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з -ОН, -О-нижчого
- 30 алкілу, - $N(R^4)_2$ , - $C(O)$ -ОН, - $C(O)$ -О-нижчого алкілу, - $C(O)$ - $N(R^4)_2$  і галогену,
- $R^4$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою Н або нижчий алкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з -ОН, -О-нижчого алкілу, -CN, галогену, циклоалкілу і фенілу,
- $L^1$  являє собою -нижчий алкінілен-,  $-NR^5$ -,  $-NR^5-S(O)_2$ -,  $-NR^5-C(O)$ -, -O-, -S- або  $-S(O)_m$ -,

m є однаковими або відрізняються один від одного і дорівнюють 1 або 2,

$L^2$  являє собою зв'язок,  $-ALK-X^2$ -,  $-ALK-NR^6-C(O)$ -,  $-ALK-NR^6-C(O)-O-ALK$ -,  $-ALK-S(O)_m-X^1$ - або  $-ALK-C(O)-X^2$ -,

ALK є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою нижчий алкілен, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-OH$ -,  $O$ -нижчого алкілу,  $-CN$ , галогену, циклоалкілу і фенілу,

$X^1$  являє собою зв'язок,  $-NR^6$ - або  $-NR^6-ALK$ -,

$X^2$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою зв'язок,  $-NR^6$ -,  $-NR^6-ALK$ -,  $-O$ -,  $-S$ -,  $-NR^6-ALK-O$ -,  $-NR^6-ALK-C(O)-NR^6$ - або  $-NR^6-ALK-C(O)$ -,

$R^5$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою  $-R^4$ , нижчий алкеніл або циклоалкіл,

$R^6$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою  $H$ , циклоалкіл, феніл, неароматичний гетероцикл, що може бути заміщений нижчим алкілом або нижчим алкілом, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-OH$ -,  $O$ -нижчого алкілу,  $-CN$ , галогену,  $-N(R^4)_2$ , циклоалкілу, фенілу і неароматичного гетероциклу,

$Y$  являє собою нижчий алкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-OH$ -,  $O$ -нижчого алкілу,  $-N$ (нижчий алкіл) $_2$  і  $-C(O)-N$ (нижчий алкіл) $_2$ , циклоалкілу, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи  $D1$ , арилу, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи  $D1$ , ароматичного гетероциклу, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи  $D1$ , або неароматичного гетероциклу, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи  $D1$ , група  $D1$  складається з:

(1) галогену,

(2)  $-O-R^8$ ,

(3)  $-S-R^8$ ,

(4)  $-CN$ ,

(5)  $-NO_2$ ,

(6)  $-NR^4R^7$ , де  $R^7$  являє собою  $-R^8$ ,  $-C(O)-R^8$ ,  $-C(O)-C(O)-N(R^8)_2$ ,  $-C(O)-O-R^8$  і  $-S(O)_2-R^8$ ,

(7)  $-C(O)-R^8$ ,

(8)  $-S(O)_2-R^8$  і  $-S(O)_2-N(R^8)_2$ ,

(9)  $-C(O)-O-R^8$ ,

(10)  $-C(O)-N(R^8)_2$ ,

(11)  $-C(O)-C(O)-N(R^8)_2$ ,

(12)  $-O-C(O)-R^8$ ,  $-O-C(O)-NH-C(=NH)-NH_2$  і  $-O-C(O)-N(R^8)_2$ ,

(13)  $-L^3$ -циклоалкілу,  $-L^3$ -арилу,  $-L^3$ -ароматичного гетероциклу і  $-L^3$ -неароматичного гетероциклу,

де кожен циклоалкіл, арил, ароматичний гетероцикл і неароматичний гетероцикл може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-O-R^6$ ,  $-CN$ , галогену,  $-N(R^6)_2$ ,  $-C(O)-R^6$ ,  $-C(O)-O-R^6$ ,  $-C(O)-N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)-C(O)-O-R^6$ ,

$-S(O)_2$ -нижчого алкілу, циклоалкілу, фенілу і неароматичного гетероциклу; оксо; циклоалкілу, арилу, ароматичного гетероциклу і неароматичного гетероциклу, кожний з яких може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу,  $-OH$ -,  $O$ -нижчого алкілу,  $-CN$  і галогену; і замісників (1)-(12),

(14) оксо, і

(15) нижчого алкілу,  $O$ -нижчого алкілу і нижчого алкенілу, кожний з яких може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з замісників, описаних у (1)-(14),

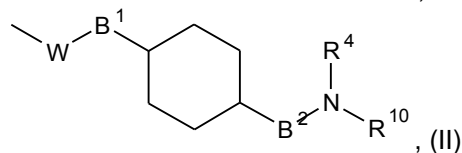
$L^3$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою зв'язок,  $-O$ -,  $-S$ -,  $-NR^5$ -,  $-NR^5-S(O)_2$ ,  $-NR^5-C(O)$ -,  $-C(O)-NR^5$ -,  $-S(O)_m$ -,  $-ALK$ -,  $-O-ALK$ -,  $-ALK-O$ -,  $-O-ALK-O$ -,  $-S-ALK$ -,  $-ALK-S$ -,  $-ALK-S(O)_m$ -,  $-S(O)_m-ALK$ -,  $-NR^5-ALK$ -,  $-ALK-NR^5$ -,  $-C(O)-NR^5-ALK$ -,  $-C(O)-NR^5-ALK-C(O)$ -,  $-C(O)-NR^5-ALK-O-ALK$ -,  $-NR^5-C(O)-ALK$ -,  $-NR^5-C(O)-ALK-C(O)$ -,  $-NR^5-C(O)-ALK-O-ALK$ -,  $-ALK-C(O)-NR^5$ -,  $-ALK-NR^5-C(O)$ -,  $-C(O)-O$ -,  $-ALK-C(O)-O$ -,  $-C(O)-O-ALK$ -,  $-C(O)-ALK$ -,  $-ALK-C(O)$ -,  $-NR^5-C(O)-ALK$ -,  $-NR^5$  або  $-C(O)$ -,

$R^8$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою  $H$ ; циклоалкіл, феніл, піридил або неароматичний гетероцикл, кожний з яких може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу,  $-OH$ -,  $O$ -нижчого алкілу,  $-CN$  і галогену;  $-R^9$  або  $-ALK-L-R^9$ ,

де  $R^9$  являє собою нижчий алкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-O-R^6$ ,  $-S-R^6$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-C(O)-R^6$ ,  $-C(O)-O-R^6$ ,  $-C(O)-N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)-C(O)-O-R^6$ , циклоалкілу, фенілу і неароматичного гетероциклу, і

$L^4$  являє собою  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-NR^5-$ ,  $-NR^5-$ ,  $-NR^5-S(O)_2-$ ,  $-NR^5-C(O)-$ ,  $-NR^5-C(O)-O-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$  або  $-S(O)_m-$ ,

за умови, що, у випадку, коли  $R^1$  характеризується наступною формулою (II), усі  $B$  являють собою  $CH$ ,  $W$  являє собою  $NH$  або  $O$ ,  $B^1$  являє собою зв'язок або нижчий алкілен, і  $B^2$  являє собою зв'язок або нижчий алкілен,



$R^{10}$  являє собою  $-C(O)-$ (нижчий алкілен, заміщений  $-NH-C(O)-O-$ нижчим алкілом)- $S$ -нижчий алкіл,  $-C(O)-$ неароматичний гетероцикл,  $-C(O)-$ нижчий алкілен- $NH$ -нижчий алкілен-(циклоалкіл, що може бути заміщений  $-OH$ ),  $-C(O)-$ нижчий алкілен- $NH$ -(циклоалкіл, що може бути заміщений групою, вибраною з групи, що складається з нижчого алкілу і  $-OH$ ),  $-C(O)-$ нижчий алкілен- $NH$ -неароматичний гетероцикл,  $-C(O)-$ нижчий алкілен- $NH$ -(нижчий алкіл, заміщений  $-OH$ ) або  $-C(O)-$ (циклоалкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-NH_2$ ,  $-N$ (нижчий алкіл) $_2$  і  $-NH-C(O)-O-$ нижчого алкілу), або

$R^4$  і  $R^{10}$  утворюють разом з атомом  $N$ , з яким вони зв'язані, 4-8-членну моноциклічну гетероциклічну групу, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з  $O$ ,  $S$  і  $N$ , і, крім того, заміщену щонайменше одним замісником, вибраним із групи  $D2$ ,

де група  $D2$  складається з:

(a)  $-O-$ (нижчий алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-O-R^6$ ,  $-S-R^6$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-C(O)-R^6$ ,  $-C(O)-O-R^6$ ,  $-C(O)-N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)-C(O)-O-R^6$ , циклоалкілу і неароматичного гетероциклу),  $-O-$ (циклоалкіл, феніл, піридил або неароматичний гетероцикл, кожний з яких може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу,  $-OH$ ,  $-O-$ нижчого алкілу,  $-CN$  і галогену) і  $-O-ALK-L^4-R^9$ ,

(b)  $-SR^8$ ,

(c)  $-NO_2$ ,

(d)  $-NR^{11}R^7$ , де  $R^7$  являє собою  $-R^8$ ,  $-C(O)-R^8$ ,  $-C(O)-C(O)-N(R^8)_2$ ,  $-C(O)-O-R^8$  і  $-S(O)_2-R^8$ , і  $R^{11}$  являє собою нижчий алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-OH$ ,  $-O-$ нижчого алкілу,  $-CN$ , галогену, циклоалкілу і фенілу,

(e)  $-C(O)-R^8$ ,

(f)  $-S(O)_2-R^8$  і  $-S(O)_2-N(R^8)_2$ ,

(g)  $-C(O)-O-$ (нижчий алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-O-R^6$ ,  $-S-R^6$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-C(O)-R^6$ ,  $-C(O)-O-R^6$ ,  $-C(O)-N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)-C(O)-O-R^6$ , циклоалкілу, фенілу, піридилу і неароматичного гетероциклу),  $-C(O)-O-$ (циклоалкіл, феніл або неароматичний гетероцикл, кожний з яких може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу,  $-OH$ ,  $-O-$ нижчого алкілу,  $-CN$  і галогену) і  $-C(O)O-ALK-L^4-R^9$ ,

(h)  $-C(O)-N(R^8)_2$ ,

(i)  $-C(O)-C(O)-N(R^8)_2$ ,

(j)  $-O-C(O)-$ (нижчий алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-O-R^6$ ,  $-S-R^6$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-C(O)-R^6$ ,  $-C(O)-O-R^6$ ,  $-C(O)-N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)-C(O)-O-R^6$ , циклоалкілу, фенілу, піридилу і неароматичного гетероциклу),  $-O-C(O)-$ (циклоалкіл, феніл або неароматичний гетероцикл, кожний з яких може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу,  $-OH$ ,  $-O-$ нижчого алкілу,  $-CN$  і галогену),  $-O-C(O)-ALK-L^4-R^9$ ,  $-O-C(O)-NH-C(=NH)-NH_2$  і  $-O-C(O)-N(R^8)_2$ ,

(k) нижчого алкілу, заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з  $-CN$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-C(O)-R^6$ ,  $-C(O)-O-R^6$ ,  $-C(O)-N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)-C(O)-O-R^6$ ,  $-S(O)_2$ -нижчого алкілу, циклоалкілу і фенілу,

(l) циклоалкілу, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу,  $-OH$ ,  $-O-$ нижчого алкілу,  $-CN$  і галогену,

(m) арилу, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу,  $-OH$ ,  $-O-$ нижчого алкілу,  $-CN$  і галогену,

(n) ароматичного гетероциклу, заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу,  $-OH$ ,  $-O-$ нижчого алкілу,  $-CN$  і галогену, і



(о) неароматичного гетероциклу, заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, -ОН, -О-нижчого алкілу, -CN і галогену.

2. Сполука або її сіль за п. 1, де  $R^1$  являє собою -NH-нижчий алкілен-C(O)-ОН або  $-L^1-L^2-Y$ ,  $L^1$  являє собою -нижчий алкінілен-,  $-NR^5$ -,  $-NR^5-S(O)_2$ -,  $-NR^5-C(O)$ -, -O-, -S- або  $-S(O)_m$ -, m дорівнює 1 або 2,  $L^2$  являє собою зв'язок, -ALK- $X^2$ -, -ALK- $NR^6$ -C(O)-, -ALK- $NR^6$ -C(O)-O-ALK-, -ALK-S(O) $_m$ - $X^1$ - або -ALK-C(O)- $X^2$ -, ALK є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою нижчий алкілен, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з -ОН, -О-нижчого алкілу, -CN, галогену і циклоалкілу,  $X^1$  являє собою зв'язок, - $NR^6$ - або - $NR^6$ -ALK-,  $X^2$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою зв'язок, - $NR^6$ -, - $NR^6$ -ALK-, -O-, -S-, - $NR^6$ -ALK-O-, - $NR^6$ -ALK-C(O)- $NR^6$ - або - $NR^6$ -ALK-C(O)-,  $R^4$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою H, або нижчий алкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з -ОН, -О-нижчого алкілу, -CN, галогену і циклоалкілу,  $R^5$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою - $R^4$ -, нижчий алкеніл або циклоалкіл,  $R^6$  є однаковими або відрізняються один від одного і являють собою H, циклоалкіл, неароматичний гетероцикл, який може бути заміщений нижчим алкілом, або нижчий алкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з -ОН, -О-нижчого алкілу, -CN, галогену, -N( $R^4$ ) $_2$ , циклоалкілу і неароматичного гетероциклу, Y являє собою нижчий алкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що складається з -ОН, -О-нижчого алкілу, -N(нижчий алкіл) $_2$  і -C(O)-N(нижчий алкіл) $_2$ , циклоалкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1, або неароматичний гетероцикл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1, за умови, що  $L^2$  являє собою -ALK- $X^{2a}$ -, -ALK- $NR^6$ -C(O)-, -ALK- $NR^6$ -C(O)-O-ALK-, -ALK-S(O) $_m$ - $X^1$ - або -ALK-C(O)- $X^2$ -, причому, у випадку, коли  $X^{2a}$  являє собою - $NR^6$ -, - $NR^6$ -ALK-, -O-, -S-, - $NR^6$ -ALK-O-, - $NR^6$ -ALK-C(O)- $NR^6$ - або - $NR^6$ -ALK-C(O)-, додатково Y являє собою арил, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1, або ароматичний гетероцикл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1.

3. Сполука або її сіль за п. 2, де  $R^1$  являє собою  $-L^1-L^2-Y$ ,  $L^1$  являє собою - $NR^5$ -,  $-NR^5-S(O)_2$ -, - $NR^5-C(O)$ - або -O-, де  $R^5$  являє собою H або нижчий алкіл,  $L^2$  являє собою зв'язок, -ALK-, -ALK-S-, -ALK-S(O) $_m$ - $X^1$ - або -ALK-C(O)- $X^2$ -, де  $X^1$  являє собою зв'язок або - $NR^6$ -,  $X^2$  являє собою зв'язок, - $NR^6$ -, - $NR^6$ -ALK- або -O-, ALK являє собою нижчий алкілен,  $R^6$  являє собою H або нижчий алкіл, і Y являє собою циклоалкіл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1, або неароматичний гетероцикл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи D1.

4. Сполука або її сіль за п. 3, де  $-L^1-L^2$  являє собою -NH- або -O-.

5. Сполука або її сіль за п. 4, де всі B являють собою CH, і n дорівнює 0.

6. Сполука або її сіль за п. 5, де  $A^1$  і  $A^3$  являють собою N, і  $A^2$  являє собою CH.

7. Сполука або її сіль за п. 5, де  $A^2$  і  $A^3$  являють собою N, і  $A^1$  являє собою CH.

8. Сполука або її сіль за п. 1, де сполука являє собою метил-((3S)-1-[транс-4-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)окси)циклогексил]-2-оксопіролідин-3-іл)карбамат, метил-((3R)-1-[транс-4-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)окси)циклогексил]-2-оксопіролідин-3-іл)карбамат, етил-((3R)-1-[транс-4-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)окси)циклогексил]-2-оксопіролідин-3-іл)карбамат, [(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідин-1-іл][(2R)-тетрагідрофуран-2-іл]метанон, [(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідин-1-іл](тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанон, метил-((3S)-1-[транс-4-((4-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл)аміно)циклогексил]-2-оксопіролідин-3-іл)карбамат, метил-((3R)-1-[транс-4-((4-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-6-(морфолін-4-іл)піримідин-2-іл)аміно)циклогексил]-2-оксопіролідин-3-іл)карбамат, метил-((3R)-1-[транс-4-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)циклогексил]-2-оксопіролідин-3-іл)карбамат, 1-[(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідин-1-іл]-2-(тетрагідрофуран-2-іл)етанон, 1-[(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідин-1-іл]-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етанон,

- 1-[3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)оксі)азетидин-1-іл]-2-(тетрагідрофуран-2-іл)етанон,  
метил-4-(((3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідин-1-іл)карбоніл)піперидин-1-карбоксилат,
- 5 [(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл](тетрагідрофуран-3-іл)метанон,  
4-(((3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)окси)піролідин-1-іл)карбоніл)-1-метилпіролідин-2-он,  
2-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-1-[(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідин-1-іл]етанон,
- 10 [(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідин-1-іл](тетрагідрофуран-3-іл)метанон,  
4-(((3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідин-1-іл)карбоніл)-1-метилпіролідин-2-он,
- 15 1-[(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідин-1-іл]-2-(піперидин-1-іл)етанон,  
(5S)-5-[[3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)оксі)азетидин-1-іл]карбоніл]піролідин-2-он,  
(5S)-5-[[3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)азетидин-1-іл]карбоніл]піролідин-2-он,
- 20 2-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-1-[3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)азетидин-1-іл]етанон,  
[3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)азетидин-1-іл](тетрагідрофуран-3-іл)метанон,
- 25 4-[[3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)азетидин-1-іл]карбоніл]-1-метилпіролідин-2-он,  
[(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідин-1-іл][цис-4-(гідроксиметил)циклогексил]метанон або  
[(3S)-3-((6-[2-(дифторметил)-1H-бензімідазол-1-іл]-2-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)аміно)піролідин-1-іл][транс-4-(гідроксиметил)циклогексил]метанон.
- 30 9. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку або її сіль за п. 1 і фармацевтично прийнятний наповнювач.  
10. Фармацевтична композиція для профілактики або лікування реакцій відторгнення при трансплантації різних органів, алергічних захворювань, аутоімунних захворювань або гематологічної пухлини, яка містить сполуку або її сіль за п. 1 і фармацевтично прийнятний наповнювач.
- 35 11. Застосування сполуки або її солі за п. 1 для одержання фармацевтичної композиції для профілактики або лікування реакцій відторгнення при трансплантації різних органів, алергічних захворювань, аутоімунних захворювань або гематологічної пухлини.
- 40 12. Застосування сполуки або її солі за п. 1 для профілактики і/або лікування реакцій відторгнення при трансплантації різних органів, алергічних захворювань, аутоімунних захворювань і гематологічної пухлини.
13. Сполука або її сіль за п. 1 для профілактики або лікування реакцій відторгнення при трансплантації різних органів, алергічних захворювань, аутоімунних захворювань або гематологічної пухлини.
- 45 14. Спосіб профілактики або лікування реакцій відторгнення при трансплантації різних органів, алергічних захворювань, аутоімунних захворювань або гематологічної пухлини, який включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки або її солі за п. 1.

---

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601