



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75402** (13) **C2**  
(51) **МПК (2006)**  
**C07D 231/06** (2006.01)  
**A61K 31/415**  
**A61P 35/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

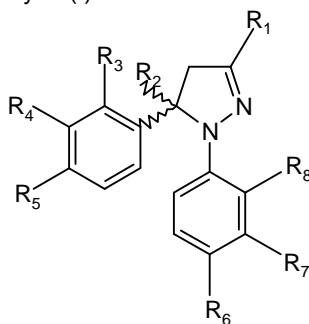
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНОЇ ПІРАЗОЛІНУ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ АБО ЛІКУВАННЯ ПРОЛІФЕРАТИВНИХ КЛІТИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

1

- (21) 2003119998  
(22) 21.03.2002  
(24) 17.04.2006  
(86) PCT/ES02/00137, 21.03.2002  
(31) P 200100818  
(32) 06.04.2001  
(33) ES  
(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.  
(72) Куберес-Альтісент Марія Роза, ES, Беррокал-Ромеро Хуана Марія, ES, Контіхоч-Йобет Марія Монтсеррат, ES  
(73) ЛАБОРАТОРІОС ДЕЛЬ ДР. ЕСТЕВЕ, С.А., ES  
(56) WO 9962884  
WO 0076503  
US 5 972 986  
(57) 1. Застосування похідної піразоліну загальної формули (I)



(I),

де

R<sub>1</sub> - атом водню, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, карбонова кислота, нижчий алкіл-карбоксилат з 1-4 атомами вуглецю, карбоксамід або ціаногрупа,  
R<sub>2</sub> - атом водню або метил,  
R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub> та R<sub>8</sub>, однакові або різні, - атом водню, хлору, фтору, метил, трифторметил або метоксигрупа,  
R<sub>5</sub> - атом водню, хлору, фтору, метил, трифторметил, метокси-, трифторметоксигрупа, метилсульфоніл, аміносұлфоніл або ацетиламіносұлфоніл,  
R<sub>6</sub> - атом водню, хлору, фтору, метил, трифторметил, метокси-, трифторметоксигрупа або метилсульфоніл,

2

за умови, що має місце одне з нижченаведеного – або замісником R<sub>5</sub> є метилсульфоніл, аміносұлфоніл або ацетиламіносұлфоніл, або замісником R<sub>6</sub> є метилсульфоніл, та  
за умови, що у разі, коли R<sub>1</sub> - метил, R<sub>2</sub> - атом водню або метил, R<sub>3</sub> та R<sub>8</sub>, однакові або різні, - атом водню, хлору, фтору, метил або трифторметил, R<sub>4</sub> - атом водню, фтору, метил, трифторметил або метоксигрупа, R<sub>5</sub> - атом фтору, трифторметил, трифторметоксигрупа, метилсульфоніл, аміносұлфоніл або ацетиламіносұлфоніл, R<sub>6</sub> - атом водню, хлору, фтору, метил, трифторметил, метокси-, трифторметоксигрупа або метилсульфоніл,  
за умови, що має місце одне з нижченаведеного – або замісником R<sub>5</sub> є метилсульфоніл, аміносұлфоніл або ацетиламіносұлфоніл, або замісником R<sub>6</sub> є метилсульфоніл, та R<sub>7</sub> - атом водню, хлору, фтору, метил, трифторметил або метоксигрупа;  
або однієї з її фізіологічно прийнятних солей для одержання лікарського засобу для запобігання або лікування клітинних проліферативних захворювань, зокрема для запобігання або лікування передракових або неопластичних процесів, пухлинного ангіогенезу, кахексії та процесів, пов'язаних із некротичним пухлинним фактором (TNF) і, у цілому, процесів, корисним для яких може бути пригнічення експресії гена, що відповідає за синтез циклооксигенази-2 (COX-2) у ссавців, у тому числі у людини.  
2. Застосування за п. 1 сполуки загальної формули (I), яку вибирають із групи, що включає:  
4,5-дигідро-1-(4-метилфеніл)-5-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
4,5-дигідро-5-феніл-1-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
4,5-дигідро-5-(4-метилфеніл)-1-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,

(13) **C2**(11) **75402**(19) **UA**

4,5-дигідро-5-(4-фторфеніл)-1-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
 4,5-дигідро-1-(4-фторфеніл)-5-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
 5-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
 4,5-дигідро-5-(2-фторфеніл)-1-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
 4,5-дигідро-5-(3-фторфеніл)-1-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
 5-(3,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-1-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
 4,5-дигідро-5-(4-фторфеніл)-3-метил-1-(4-метилсульфонілфеніл)-1H-піразол,  
 4,5-дигідро-3-метил-5-(4-метилфеніл)-1-(4-метилсульфонілфеніл)-1H-піразол,  
 4,5-дигідро-5-феніл-1-(4-метилсульфонілфеніл)-1H-піразол,  
 4,5-дигідро-3-метил-1-(4-метилсульфонілфеніл)-5-(4-трифторметилфеніл)-1H-піразол,  
 4,5-дигідро-5-(4-метилфеніл)-1-(4-метилсульфонілфеніл)-1H-піразол-3-карбонову кислоту,  
 4,5-дигідро-5-(4-метилфеніл)-1-(4-метилсульфонілфеніл)-1H-піразол-3-метилкарбоксилат,  
 4,5-дигідро-5-(4-метилфеніл)-1-(4-метилсульфонілфеніл)-1H-піразол-3-карбоксамід,  
 3-ціан-4,5-дигідро-5-(4-метилфеніл)-1-(4-метилсульфонілфеніл)-1H-піразол,  
 1-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-5-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
 1-(4-хлорфеніл)-4,5-дигідро-5-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
 4,5-дигідро-1-феніл-5-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
 4,5-дигідро-1-(2-фторфеніл)-5-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
 1-(4-хлор-2-метилфеніл)-4,5-дигідро-5-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
 4,5-дигідро-1-(3-фторфеніл)-5-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
 4,5-дигідро-1-(3-метилфеніл)-5-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,

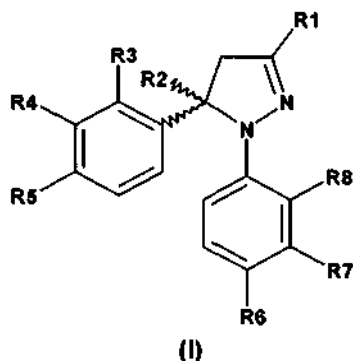
4,5-дигідро-1-(2,4-диметилфеніл)-5-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
 1-(2-хлорфеніл)-4,5-дигідро-5-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
 4,5-дигідро-1-(2-метилфеніл)-5-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
 1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-5-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
 4,5-дигідро-5-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1-(2-трифторметилфеніл)-1H-піразол,  
 5-(4-аміносульфонілфеніл)-4,5-дигідро-1-(4-фторфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
 4,5-дигідро-1-феніл-3-метил-5-(4-метилсульфонілфеніл)-1H-піразол,  
 4,5-дигідро-1-(4-фторфеніл)-5-(4-метилсульфонілфеніл)-1H-піразол,  
 (+)-4,5-дигідро-1-(4-фторфеніл)-5-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
 (-)-4,5-дигідро-1-(4-фторфеніл)-5-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
 (+)-1-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-5-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
 (-)-1-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-5-(4-метилсульфонілфеніл)-3-трифторметил-1H-піразол,  
 або однієї з її фізіологічно прийнятних солей для одержання лікарського засобу для запобігання або лікування клітинних проліферативних захворювань, зокрема для запобігання або лікування передракових або неопластичних процесів, пухлинного ангіогенезу, кахексії та процесів, пов'язаних із некротичним пухлинним фактором (TNF) і, у цілому, процесів, корисним для яких може бути пригнічення експресії гена, що відповідає за синтез циклооксигенази-2 (COX-2) у ссавців, у тому числі у людини.  
 3. Застосування за п. 1 сполуки загальної формули (I) або однієї з її фізіологічно прийнятних солей, разом з іншим продуктом, що звичайно застосовується для лікування неоплазій, з одержанням у цьому разі синергії, для одержання лікарського засобу для запобігання або лікування клітинних проліферативних захворювань, зокрема для запобігання або лікування передракових або неопластичних процесів, пухлинного ангіогенезу, кахексії та процесів, пов'язаних із некротичним пухлинним фактором (TNF) і, у цілому, процесів, корисним для яких може бути пригнічення експресії гена, що відповідає за синтез циклооксигенази-2 (COX-2) у ссавців, у тому числі у людини.

Цей винахід має відношення до застосування похідних піразоліну загальної формули (I), а також їхніх фізіологічно прийнятних солей для одержан-

ня лікарського засобу, що може застосовуватись у медицині та/або ветеринарії для запобігання або лікування клітинних проліферативних захворю-

вань, зокрема, для лікування передракових або неопластичних процесів, пухлинного ангіогенезу, кахексії та процесів, пов'язаних із некротичним пухлинним фактором (TNF) і, у цілому, будь-яких процесів, корисним для яких може бути пригнічення експресії гена, що відповідає за синтез циклооксигенази-2 (COX-2), окремо або у поєднанні з іншими продуктами, з одержанням синергії у останньому згаданому випадку.

У нашій заявці на патент WO 99/62884 наведено опис сполук загальної формули (I) та їхніх фізіологічно прийнятних солей,



як інгібіторів циклооксигенази-2 (COX-2) із застосуванням у медицині як протизапальних лікарських засобів.

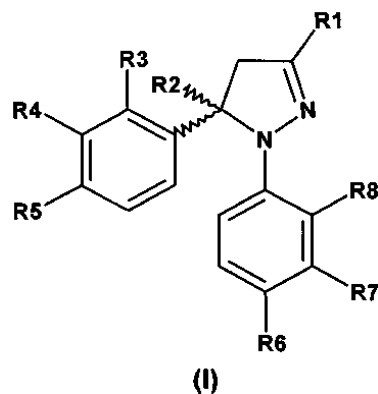
Посилення інтересу до регуляції гена, що відповідає за синтез COX-2, пояснюється залученням циклооксигенази не тільки до протизапальної відповіді, але також і до важливих патологічних процесів, наприклад, проліферації клітин та раку, регуляції імунної відповіді, дегенеративних захворювань головного мозку тощо, що проявляється у збільшенні обсягу відповідної літератури. Результатом цілого ряду спостережень є розглядання інгібіторів COX-2 як потенційних хіміопрофілактичних засобів у разі раку ободової та прямої кишок (CRC). Вибір COX-2 на роль мішені пояснюється частотою її надекспресії: до 90% карцином та 40% аденом товстої кишки демонструють високі рівні мРНК та білка COX-2 [Еберхарт (Eberhard) та інші: *Gastroenterology* 1994 107: 1183-1188; Дюбуа (Do Bios) та інші: *Gastroenterology* 1993 110: 1259-1262; Прескотт (Praycott) та інші: *Cell* 1996 87: 783-786]. Окрім того, видається зрозумілим, що ця надекспресія додає свій внесок до пухлинного фенотипу у разі CRC: а) надекспресія COX-2 пов'язується з пригніченням апоптозу [Цуджі (Tsujii) та інші: *Cell* 1995 83: 493-501]; б) інактивація COX-2 у мишей Арс (-) асоціюється із пригніченням пухлинного росту; с) дві з найпоширеніших генетичних змін у разі раку ободової та прямої кишок, мутації генів супресії пухлин Арс та мутації онкогенів *ras*, пов'язуються з надекспресією COX-2 [Булбол (Boolbol) та інші: *Cancer Res.* 1996 56: 2556-2560; Шенг Г. (Seng H.) та інші: *J. Biol. Chem.* 1998 273 (34): 2720-2727].

У нашій заявці на патент PCT/ES00/00245 наведено опис ліній клітин, що включає генно-інженерну конструкцію, до складу якої, у цілому або частково, входить промоторна послідовність гена COX-2 та ген-мішень, функціонально взаємо-

зв'язані таким чином, що згадана промоторна послідовність гена COX-2 спрямовує експресію згаданого гена-мішені у відповідь на відповідний стимул. Експериментальний спосіб перевірки включає контактування згаданої клітинної лінії зі сполукою, що підлягає перевірці, з визначенням існування сигналу, що вказує на експресію активності, обумовленої геном-мішенню. Цей спосіб заявляється як придатний для пошуку селективних інгібіторів індукції на транскрипційному рівні COX-2 відповідними стимулами.

Ми встановили, що сполуки загальної формули (I), а також їхні фізіологічно прийнятні солі, є особливо придатними для одержання лікарського засобу, що може застосовуватись у медицині та/або ветеринарії для запобігання або лікування клітинних проліферативних захворювань, зокрема, для лікування передракових або неопластичних процесів, ангіогенезу, кахексії та процесів, пов'язаних із некротичним пухлинним фактором (TNF) і, у цілому, процесів, корисним для яких може бути пригнічення експресії гена, що відповідає за синтез циклооксигенази-2 (COX-2), окремо або у поєднанні з іншими продуктами, з одержанням синергії у останньому згаданому випадку.

Цей винахід має відношення до застосування піразолінів, що є похідними  $\Delta^2$ -піразоліну, відомими також як 4,5-дігідро-1Н-піразолі, загальної формули (I)



для одержання лікарського засобу, що може застосовуватись у медицині та/або ветеринарії для запобігання або лікування клітинних проліферативних захворювань, зокрема, для лікування передракових або неопластичних процесів, ангіогенезу, кахексії та процесів, пов'язаних із некротичним пухлинним фактором (TNF) і, у цілому, процесів, корисним для яких може бути пригнічення експресії гена, що відповідає за синтез циклооксигенази-2 (COX-2), окремо або у поєднанні з іншими продуктами, з одержанням синергії у останньому згаданому разі.

У формулі (I)

R<sub>1</sub> - атом водню, метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, карбонова кислота, алкілкарбоксилат з менше ніж 1-4 атомами вуглецю, карбоксамід або ціаногрупа,

R<sub>2</sub> - атом водню або метил,

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub> та R<sub>8</sub>, однакові або різні, - атом водню, хлору, фтору, метил, трифторметил або метоксигрупа,

$R_5$  - атом водню, хлору, фтору, метил, трифторметил, метокси-, трифторметоксигрупа, метилсульфоніл, аміноссульфоніл або ацетиламіноссульфоніл,

$R_6$  - атом водню, хлору, фтору, метил, трифторметил, метокси-, трифторметоксигрупа, метилсульфоніл, аміноссульфоніл або ацетиламіноссульфоніл,

за умови, що одним із замісників  $R_5$  або  $R_6$  є метилсульфоніл, аміноссульфоніл або ацетиламіноссульфоніл, та

за умови, що у разі коли  $R_1$  є метилом,

$R_2$  - атом водню або метил,

$R_3$  та  $R_8$ , однакові або різні, - атом водню, хлору, фтору, метил або трифторметил,

$R_4$  - атом водню, фтору, метил, трифторметил або метоксигрупа,

$R_5$  - атом фтору, трифторметил, трифторметоксигрупа, метилсульфоніл, аміноссульфоніл або ацетиламіноссульфоніл,

$R_6$  - атом водню, хлору, фтору, метил, трифторметил, метокси-, трифторметоксигрупа, метилсульфоніл, аміноссульфоніл або ацетиламіноссульфоніл,

за умови, що одним із замісників  $R_5$  або  $R_6$  є метилсульфоніл, аміноссульфоніл або ацетиламіноссульфоніл, та

$R_7$  - атом водню, хлору, фтору, метил, трифторметил або метоксигрупа.

Сполуки загальної формули (I) мають стереогенний центр і, завдяки цьому, їх можна одержувати у енантімерно чистому вигляді або у формі рацематів. Рацемати сполук (I) можуть розділятися на їхні оптичні ізомери традиційними способами, наприклад, засобами хіральної роздільної хроматографії або шляхом фракціонованої кристалізації їхніх діастереоізомерних солей, які можуть одержуватись шляхом реагування сполук (I) з енантімерно чистими кислотами або основами. Подібним чином, їх можна також одержати шляхом енантіоселективного синтезу з використанням енантімерно чистих хіральних попередників.

Цей винахід має також відношення до фізіологічно прийнятних солей сполук загальної формули (I), до солей, які одержують доданням мінеральних та органічних кислот, та до солей, які одержують із лужними металами.

Сполуки загальної формули (I), а також їхні фізіологічно прийнятні солі, пригнічують експресію гена, що відповідає за синтез циклооксигенази-2 (COX-2), що може бути показано на клітинній системі стабільно трансфікованих клітин JURKAT промотором гена COX-2, асоційованим із геном люциферази, за способом, опис якого наведено у нашій заявці на патент PCT/ES00/00245.

Сполуки загальної формули (I) можуть застосовуватись, із введенням терапевтично ефективної дози, на ссавцях, у тому числі людині, як засоби для запобігання або лікування передракових або неопластичних процесів, із частковим або повним пригніченням росту, розповсюдження або метастазування новоутворень, а також із частковим або повним руйнуванням неопластичних клітин. Наприклад, сполуки загальної формули (I) можуть застосовуватись у разі неоплазій, наприклад, раку шлунково-кишкового тракту, раку печін-

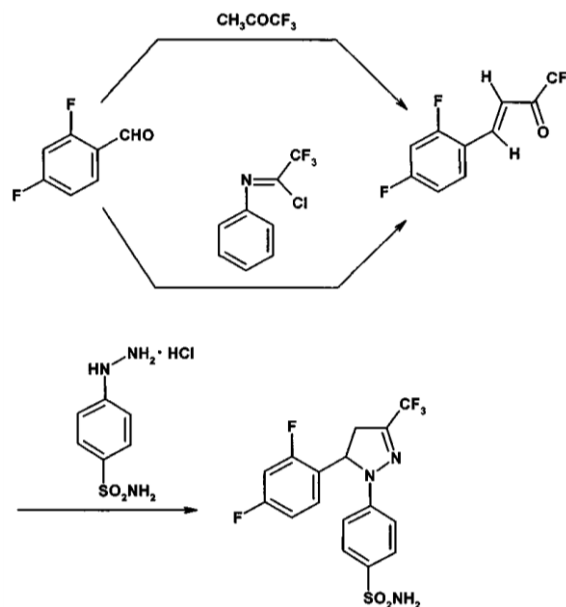
ки, раку сечового міхура, раку підшлункової залози, раку легень, раку передміхурової залози, раку яєчника, раку шийки матки та раку молочної залози, або для запобігання чи лікування аденоматозних поліпів, у тому числі вродженого родинного поліпозу.

Сполуки загальної формули (I) можуть застосовуватись, із введенням терапевтично ефективної дози, на ссавцях, у тому числі людині, як засоби для запобігання або лікування кахексії або інших розладів, до яких є залученим некротичний пухлинний фактор  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

Сполуки загальної формули (I) можуть застосовуватись, з введенням терапевтично ефективної дози, на ссавцях, у тому числі людині, як засоби для запобігання або лікування кахексії або інших розладів, до яких є залученим некротичний пухлинний фактор  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

Похідні загальної формули (I) можуть одержуватись за способами, опис яких наведено у нашій заявці на патент WO 99/62884. Нижче, як приклад, наведено опис одержання 1-(4-аміноссульфонілфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1Н-піразолу (Приклад 3) та його енантімерів (Приклади 79 та 80). У Таблицях 1 та 2 наведено сімейство сполук загальної формули (I), які становлять особливий інтерес, а також їхні характерні фізико-хімічні властивості.

Приклад 3. Одержання 1-(4-аміноссульфонілфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1Н-піразолу



Одержання, через ацетимідоіл. (E)-1,1,1-трифтор-4-(2,4-дифторфеніл)-3-бутен-2-ону

До колби із сухою інертною атмосферою вносять 260мл безводного тетрагідрофурану, охолоджують до температури  $-78^{\circ}\text{C}$  і додають 225мл 2М розчину LDA (лаурилдіетаноламід) у суміші тетрагідрофурану/п-гептану зі швидкістю, яка дозволяє підтримувати температуру нижче  $-65^{\circ}\text{C}$ . Після цього крапля за краплею швидко додають розчин

діетилметилфосфонату (34,25г, 0,225моль) у 30мл тетрагідрофурану і збовтують впродовж 30хв при температурі -78°C. Потім крапля за краплею додають розчин N-фенілтрифторацетимідоїлхлориду (46,7г, 0,225моль) у 40мл тетрагідрофурану і витримують зі збовтуванням за тих саме умов впродовж 1год. Додають розчин 2,4-дифторбензальдегіду (33,6г, 0,236моль) у 40мл тетрагідрофурану, охолоджувальну ванну видаляють і витримують із підвищенням температури до температури навколишнього середовища. Суміш збовтують впродовж ночі за тих саме умов. Наступного ранку додають 450мл 2N розчину HCl і збовтування здійснюють впродовж 24год. Тетрагідрофуран видаляють на роторному випарнику, одержаний водний розчин екстрагують AcOEt (2×200мл), промивають 5% розчином NaHCO<sub>3</sub>, насиченим розчином NaCl, сушать сульфатом натрію, фільтрують і розчинник випарюють на роторному випарнику. Таким чином одержують 54,6г рідкої неочищеної речовини червонуватого кольору, яка твердне. Згадану неочищену речовину переганяють під тиском 35мбар (3,5кПа) і при температурі 107-114°C збирають фракцію (E)-1,1,1-трифтор-4-(2,4-дифторфеніл)-3-бутен-2-ону (43г, 81%). Температура плавлення: 50-51°C.

ІЧ (KBr, см<sup>-1</sup>): 1717, 1602, 1583, 1277, 1146, 1059, 706

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 6,9 (m, 2H), 7,05 (d, J=16Гц, 1H), 7,6 (m, 1H), 8,0 (d, J=16Гц, 1H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 105,1 (t, J=26Гц), 112,6 (dd, J=4,22Гц), 116,4 (q, J=291Гц), 118,2, 118,5, 131,5 (dd, J=4, 11Гц), 141,5, 162,5 (dd, J=13, 193Гц), 165,7 (dd, J=13, 190Гц), 180 (q, J=36 ц).

Одержання, через альдольну конденсацію. (E)-1,1,1-трифтор-4-(2,4-дифторфеніл)-3-бутен-2-ону

У колбі у 3л тетрагідрофурану розчиняють 2,4-дифторбензальдегід (250г, 1,76моль), льодяну оцтову кислоту (152,5г, 2,54моль) та піперидин (152,5г, 1,79моль). Розчин охолоджують до температури 5-10°C і барботують CF<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> (≈140г, 1,2моль). Охолоджувальну ванну видаляють, розчин витримують із підвищенням температури до температури навколишнього середовища, після чого збовтують при згаданій температурі впродовж 2год. Ще раз додають CF<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> (≈40г, 0,36моль) і збовтують впродовж 2год. Додають ще ≈40г і знову збовтують впродовж 2год, і подібну процедуру повторюють доти, доки не буде додано у загальній кількості приблизно 415г (3,7моль) CF<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>. Додають 20% розчин амонію хлориду (600мл) і розчинник видаляють під низьким тиском (50°C, 80мбар (8кПа)). Додають 300мл води і екстрагують AcOEt. Органічну фазу промивають водою, 5% розчином H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, водою і сушать над безводним сульфатом натрію. Органічну фазу фільтрують та випарюють. Одержану неочищену речовину переганяють зі збиранням (30мбар (3кПа)) фракції (281,4г, 68%) (E)-1,1,1-трифтор-4-(2,4-дифторфеніл)-3-бутен-2-ону з температурою плавлення 50-51°C. Дані ІЧ-спектрометрії, <sup>1</sup>H-ЯМР та <sup>13</sup>C-ЯМР є ідентичними відповідним даним продукту, який одержали через ацетимідоїл.

Одержання 1-(4-аміносульфонілфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1Н-

піразолу

Розчин 4-(аміносульфоніл)фенілгідазину хлоргідрату (234,8г, 1,09моль) та (E)-1,1,1-трифтор-4-(2,4-дифторфеніл)-3-бутен-2-ону (281,4г) у 1600мл оцтової кислоти нагрівають зі зворотним холодильником впродовж 24год у атмосфері азоту. Розчин охолоджують, повільно виливають на суміш води та льоду (10-12л) з енергійним збовтуванням і фільтрують. Суміш промивають толуолом (500мл) і сушать. Шляхом кристалізації з діоксану одержують 328г неочищеного продукту (чистота 95,6%). Одержують 216,7г 1-(4-аміносульфонілфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1Н-піразолу з чистотою 98,1%. З кристалізаційного розчину, після концентрування, додатково одержують 69,3г із чистотою 97,5%. Дві згадані фракції об'єднують і перекристалізовують з ізопропанолу з одержанням 267,8г (61%) цільового продукту з розміром частинок <100мкм, чистотою 99,5% і температурою плавлення 161-162°C.

Елементний аналіз: %C %H %N %F

Обчислено: 47,41 2,98 10,37 23,43

Одержано: 47,42 2,77 10,35 23,57

ІЧ (KBr, см<sup>-1</sup>): 3315, 3232, 1617, 1593, 1506, 1326, 1179, 1099, 1067.

<sup>1</sup>H-ЯМР [300МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ (млн.<sup>-1</sup>): 3,0 (dd, J=6,3 та 11,4Гц, 1H); 3,80 (dd, J=11,4 та 12,6Гц, 1H); 4,79 (широкий синглет, 2H); 5,70 (dd, J=6,3 та 12,6Гц, 1H); 6,8-6,95 (m, 2H); 7,01-7,09 (m, 3H); 7,74 (d, J=8,7Гц, 2H);

<sup>1</sup>H ЯМР [300МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>, 25°C, δ (млн.<sup>-1</sup>): 3,13 (dd, J=18, 5Гц, 1H); 3,89 (t, J=16Гц, 1H); 5,96 (dd, J=13, 6Гц, 1H); 7,03-7,16 (m, 5H); 7,33 (m, 2H); 7,64 (d, J=9Гц, 2H);

<sup>13</sup>C-ЯМР [75МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ (млн.<sup>-1</sup>): 40,2, 57,9, 104,9 (t, J=25Гц), 112,4 (dd, J=4, 22Гц), 113,5, 120,4 (q, J=269Гц), 122,1 (d, J=17Гц), 128, 128,2, 133,5, 139,5 (q, J=38Гц), 145,8, 159,6 (dd, J=12, 245Гц), 163 (dd, J=12, 248Гц);

<sup>13</sup>C ЯМР [75МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>, 25°C, δ (млн.<sup>-1</sup>): 39,7, 58,8, 105,1 (t, J<sup>C-F</sup>=26Гц), 112,1 (dd, J<sup>C-F</sup>=22, 3Гц), 113,3, 120,9 (q, J<sup>C-F</sup>=268Гц), 123,1 (dd, J<sup>C-F</sup>=14, 4Гц), 127,4, 130,0 (dd, J<sup>C-F</sup>=10, 5Гц), 135,9, 139,0 (q, J<sup>C-F</sup>=37Гц), 144,6, 160,0 (dd, J<sup>C-F</sup>=247, 13Гц), 162,3 (dd, J<sup>C-F</sup>=246, 13Гц);

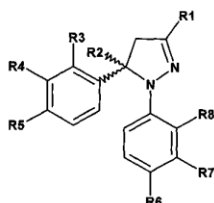
MS (мас-спектрометрія) [EI (метод іонізації під впливом електронного удару), -70eV, m/z (%): 405 (M<sup>+</sup>, 100), 386 (4), 341 (7), 292 (14), 156 (26), 139 (16).

Одержання (+)-1-(4-аміносульфонілфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1Н-піразолу (Приклад 79) та (-)-1-(4-аміносульфонілфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1Н-піразолу (Приклад 80)

Рацемічну суміш (±)-1-(4-аміносульфонілфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1Н-піразолу розділяють на енантіомери засобами вискоєфективної рідинної хроматографії із застосуванням колонки CHIRALPAK із розміром частинок 10мкм та розмірами 25×2см (Daicel), рухомою фазою: 0,1% розчин діетиламіну у метанолі та витратою 8мл/хв. При часі утримання 7,4хв (+)-1-(4-аміносульфонілфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1Н-піразол одержують у

вигляді твердої речовини білого кольору з температурою плавлення: 173-174°C; енантіомерна чистота 99,9%;  $[\alpha]_D^{25}=183,9$  (с=1 CH<sub>3</sub>OH). При часі утримання 9,2хв (-)-1-(4-аміносультонілфеніл)-5-(2,4-дифторфеніл)-4,5-дигідро-3-трифторметил-1Н-піразол одержують у вигляді твердої речовини білого кольору з температурою плавлення: 173-174°C; енантіомерна чистота >99,9%;  $[\alpha]_D^{25}=-189,4$  (с=1 CH<sub>3</sub>OH).

Таблиця 1



Приклад	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>
1	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
2	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
3	CF <sub>3</sub>	H	F	H	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
4	CF <sub>3</sub>	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
5	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
6	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
7	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
8	CF <sub>3</sub>	H	H	H	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
9	CF <sub>3</sub>	H	H	H	F	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
10	CF <sub>3</sub>	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	H	H
11	CF <sub>3</sub>	H	H	F	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
12	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H	Cl	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
13	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H	Cl	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
14	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
15	CF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
16	CF <sub>3</sub>	H	F	H	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
17	CF <sub>3</sub>	H	F	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
18	CF <sub>3</sub>	H	H	F	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
19	CF <sub>3</sub>	H	H	F	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
20	CF <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
21	CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
22	CF <sub>3</sub>	H	H	H	OCF <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
23	CF <sub>3</sub>	H	F	F	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
24	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
25	CF <sub>3</sub>	H	H	F	F	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
26	CH <sub>3</sub>	H	H	H	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
27	CH <sub>3</sub>	H	H	H	F	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
28	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
29	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
30	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CF <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
31	H	H	H	H	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
32	H	H	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
33	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CF <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
34	CO <sub>2</sub> H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
35	CO <sub>2</sub> H	H	H	H	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
36	CO <sub>2</sub> H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
37	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
38	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
39	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
40	CONH <sub>2</sub>	H	H	H	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
41	CONH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
42	CONH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
43	CN	H	H	H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
44	CF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
45	CF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
46	CF <sub>3</sub>	H	H	F	OCH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
47	CF <sub>3</sub>	H	F	H	OCH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H

48	CF <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
49	CF <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
50	CHF <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
51	CF <sub>3</sub>	H	F	F	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
52	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
53	CF <sub>3</sub>	H	F	H	CF <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
54	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
55	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
56	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
57	CHF <sub>2</sub>	H	F	H	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
58	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
59	CF <sub>3</sub>	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	H	F
60	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
61	CF <sub>3</sub>	H	F	H	Cl	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
62	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
63	CF <sub>3</sub>	H	F	H	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
64	CF <sub>3</sub>	H	F	H	F	SO <sub>2</sub> NHCOCH <sub>3</sub>	H	H
65	CF <sub>3</sub>	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	H	H
66	CF <sub>3</sub>	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H
67	CF <sub>3</sub>	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	F
68	CF <sub>3</sub>	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>
69	CF <sub>3</sub>	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	F	H
70	CF <sub>3</sub>	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
71	CF <sub>3</sub>	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
72	CF <sub>3</sub>	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	Cl
73	CF <sub>3</sub>	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
74	CF <sub>3</sub>	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	H	Cl
75	CF <sub>3</sub>	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>
76	CF <sub>3</sub>	H	H	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	F	H	H
77	CH <sub>3</sub>	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H
78	H	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	H	H

Приклад	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	Енантіомерна чистота, %	Пітоме обертання $[\alpha]_D^{25}$
79	CF <sub>3</sub>	H	F	H	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	>99	+183,9 (с=1; CH <sub>3</sub> OH)
80	CF <sub>3</sub>	H	F	H	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	>99	-189,4 (с=1; CH <sub>3</sub> OH)
81	CF <sub>3</sub>	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	H	H	>99	+181,2 (с=1; CH <sub>3</sub> OH)
82	CF <sub>3</sub>	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	H	H	>99	-183,4 (с=1; CH <sub>3</sub> OH)
83	CF <sub>3</sub>	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	H	F	>99	+88 (с=1; CH <sub>3</sub> OH)
84	CF <sub>3</sub>	H	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	H	F	>99	-86 (с=1; CH <sub>3</sub> OH)

Таблиця 2

Приклад	Т. пл., °C	<sup>1</sup> H (KBr) см <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ мн <sup>-1</sup>
1	140-143	3356, 3268, 1594, 1326, 1170, 1139, 1120, 1097	2,34 (s, 3H); 3 (dd, J=6,9, 14 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12,6, 14 Гц, 1H); 4,7 (bs, 2H); 5,4 (dd, J=6,9, 12,6 Гц, 1H); 7,1 (2d, J=8,1, 9,3 Гц, 4H); 7,2 (d, J=8,1 Гц, 2H); 7,7 (d, J=9,3 Гц, 2H)
2	60-66	3384, 3266, 1593, 1498, 1327, 1151, 1099, 703	1,6 (s, 3H); 2,8 (m, 1H); 3,1 (m, 1H); 4,5 (bs, 2H); 7,2 (m, 3H); 7,4-7,55 (m, 4H); 7,7 (d, 2H)
3	160-162	3315, 3232, 1617, 1593, 1506, 1326, 1179, 1099, 1067	3 (dd, J=6,3, 11,4 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=11,4, 12,6 Гц, 1H); 4,8 (bs, 2H); 5,7 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 6,8-6,95 (m, 2H); 7-7,1 (m, 3H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
4	140-143	1516, 1310, 1148, 1131, 1060, 774	2,2 (s, 3H); 2,9 (dd, J=7,8, 17,1 Гц, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J=12,9, 17,1 Гц, 1H); 5,45 (dd, J=7,8, 12,9 Гц, 1H); 6,8 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7,45 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7,9 (d, J=8,4 Гц, 2H)
5	156-157	3350, 3269, 1596, 1315, 1188, 1142, 1101	3,04 (dd, J=6,6, 18 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12,9, 18 Гц, 1H); 4,8 (s, 2H); 5,45 (dd, J=6,6, 12,9 Гц, 1H); 7,0 (d, J=9 Гц, 2H); 7,2 (d, J=6,6 Гц, 2H); 7,3 (m, 3H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)

6	137-140	1595, 1333, 1297, 1282, 1148, 771	3,0 (s, 3H); 3,06 (dd, J=6,6, 18 Гц, 1H); 3,75 (dd, J=12,8, 18 Гц, 1H); 5,45 (dd, J=6,6, 12,6 Гц, 1H); 7,05 (d, J=9 Гц, 2H); 7,2 (d, J=7,8 Гц, 2H); 7,4 (m, 3H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
7	115-119	1592, 1332, 1148, 1133, 825, 775	2,3 (s, 3H); 3,0 (s, 3H); 3,05 (dd, J=6,6, 19 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12,6, 19 Гц, 1H); 5,4 (dd, J=6,6, 12,6 Гц, 1H); 7,1 (2d, J=8,1, 8,7 Гц, 4H); 7,2 (d, J=8,1 Гц, 2H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
8	154-156	3337, 3254, 1594, 1510, 1324, 1158, 740	3,0 (dd, J=6,6, 18 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12,6, 18 Гц, 1H); 4,8 (s, 2H); 5,4 (dd, J=6,6, 12,6 Гц, 1H); 7,1 (m, 4H); 7,2 (m, 2H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
9	121-122	1592, 1509, 1148, 1120, 774	3,0 (s, 3H); 3,05 (dd, J=6,6, 17,4 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12,6, 17,4 Гц, 1H); 5,4 (dd, J=6,6, 12,6 Гц, 1H); 7,0 (m, 4H); 7,2 (m, 2H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
10	103-105	1514, 1313, 1155, 1133, 1061, 827	2,9 (dd, J=8,4, 17,4 Гц, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J=12,6, 17,4 Гц, 1H); 5,4 (dd, J=8,4, 12,6 Гц, 1H); 6,9 (m, 4H); 7,45 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7,95 (d, J=8,4 Гц, 2H)
11	153-155	3318, 3250, 1596, 1323, 1135, 1066	3 (dd, J=6,9, 18 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12,6, 18 Гц, 1H); 4,7 (широкий синглет, 2H); 5,4 (dd, J=6,9, 12,6 Гц, 1H); 7,0 (m, 4H); 7,2 (m, 1H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
12	198-200	1596, 1320, 1303, 1138, 775	2,9-3,0 (dd+s, 4H); 3,85 (dd, J=12,6, 18,3 Гц, 1H); 5,8 (dd, J=6,6, 12,6 Гц, 1H); 7,0 (dd, J=9 Гц, 3H); 7,2 (d, J=9 Гц, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,8 (d, J=9 Гц, 2H)
13	143-145	3425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825	2,95 (dd, J=6,3, 18,3 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=12,3, 18,3 Гц, 1H); 4,8 (s, 2H); 5,8 (dd, J=6,3, 12,3 Гц, 1H); 7,0 (2d, 3H); 7,2 (d, J=8,7 Гц, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,7 (d, J=8,1 Гц, 2H)
14	124-126	3370, 3240, 1595, 1331, 1154, 1103	(d <sub>6</sub> -DMSO), 2,4 (s, 3H); 2,9 (dd, J=6,3, 18 Гц, 1H); 3,9 (dd, J=13,2, 18 Гц, 1H); 5,9 (dd, J=6,3, 13,2 Гц, 1H); 6,8 (широкий синглет, 1H); 7,0 (d, J=9 Гц, 2H); 7,1 (m, 3H); 7,2 (t, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,6 (d, J=9 Гц, 2H)
15	125-128	3370, 3265, 1595, 1329, 1158, 1066	(d <sub>6</sub> -DMSO), 2,3 (s, 3H); 3 (dd, J=6,3, 18,3 Гц, 1H); 3,9 (dd, J=12,6, 18,3 Гц, 1H); 5,7 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 7-7,15 (m, 5H); 7,25 (t, 1H); 7,6 (d, J=9 Гц, 2H)
16	166-168	3330, 3239, 1597, 1334, 1122, 769	3,05 (dd, J=6,3, 17,7 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12,6, 17,7 Гц, 1H); 5,7 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 7-7,2 (m, 5H); 7,3 (m, 1H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
17	117-121	1594, 1304, 1150, 1119, 776	3 (s, 3H); 3,05 (dd, J=6,6, 17,1 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=12,9, 17,1 Гц, 1H); 5,75 (dd, J=6,6, 12,9 Гц, 1H); 7-7,2 (m, 5H); 7,3 (m, 1H); 7,75 (d, J=9 Гц, 2H)
18	132-133	3323, 3249, 1596, 1323, 1179, 1131, 741	3 (dd, J=7,2, 16,8 Гц, 1H); 3,75 (dd, J=12,9, 16,8 Гц, 1H); 4,8 (широкий синглет, 2H); 5,4 (dd, J=7,2, 12,9 Гц, 1H); 6,9 (d, J=9 Гц, 1H); 7,05 (m, 4H); 7,4 (m, 1H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
19	149-151	1593, 1296, 1144, 965, 789	3 (s+dd, 4H); 3,75 (dd, J=12,6, 13,8 Гц, 1H); 5,4 (dd, J=6,9, 12,6 Гц, 1H); 6,9-7,1 (m, 5H); 7,4 (m, 1H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
20	125-128	3336, 3254, 1593, 1329, 1156, 1112, 834	3 (dd, J=6,6, 18 Гц, 1H); 3,7 (s+dd, 4H); 4,75 (широкий синглет, 2H); 5,4 (dd, J=6,6, 12,9 Гц, 1H); 6,9 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7,05 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7,1 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7,7 (d, J=8,4 Гц, 2H)
21	171-173	3376, 3239, 1593, 1500, 1328, 1153	3 (dd, J=6,9, 18,3 Гц, 1H); 3,75 (dd, J=12,6, 18,3 Гц, 1H); 4,7 (широкий синглет, 2H); 5,4 (dd, J=6,9, 12,6 Гц, 1H); 7-7,2 (m, 4H); 7,3 (m, 1H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
22	134-137	3386, 3265, 1595, 1259, 1159	(d <sub>6</sub> -DMSO): 3 (dd, J=6,6, 18,3 Гц, 1H); 3,9 (dd, J=12,9, 18,3 Гц, 1H); 5,9 (dd, J=6,6, 12,9 Гц, 1H); 7,05 (d, J=8,7 Гц, 2H); 7,1 (широкий синглет, 2H); 7,4 (s, 4H); 7,6 (d, J=8,7 Гц, 2H)
23	152-154	3334, 3237, 1595, 1331, 1128, 831	3,05 (dd, J=6,6, 18,6 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=12,9, 18,6 Гц, 1H); 4,7 (широкий синглет, 2H); 5,7 (dd, J=6,6, 12,9 Гц, 1H); 6,8 (m, 1H); 7-7,2 (m, 4H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
24	158-160	3361, 3270, 1593, 1325, 1168, 1140, 821	2,3 (s, 3H); 2,4 (s, 3H); 2,9 (dd, J=6,9, 17,7 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=12,9, 17,7 Гц, 1H); 4,7 (b s, 2H); 5,6 (dd, J=6,9, 12,9 Гц, 1H); 6,8-7,0 (m, 4H); 7,1 (s, 1H); 7,7 (d, J=8,4 Гц, 2H)
25	132-135	1595, 1325, 1281, 1135, 774	3 (s+dd, 4H); 3,8 (dd, J=6,6, 18 Гц, 1H); 5,45 (dd, J=12,6, 18 Гц, 1H); 6,9-7,05 (m, 4H); 7,2 (m, 1H); 7,75 (d, J=9 Гц, 2H)
26	206-208	3329, 3215, 1593, 1509, 1333, 1155, 817	(d <sub>6</sub> -DMSO): 2 (s, 3H); 2,65 (dd, J=5,6, 20 Гц, 1H); 3,55 (dd, J=12,6, 20 Гц, 1H); 5,35 (dd, J=5,6, 12,6 Гц, 1H); 6,8 (d, J=8,4 Гц, 2H); 6,95 (s, 2H); 7,1-7,25 (m, 4H); 7,5 (d, J=8,4 Гц, 2H)
27	120-123	1590, 1508, 1293, 1141	2,1 (s, 3H); 2,7 (dd, J=6,6, 18,3 Гц, 1H); 2,95 (s, 3H); 3,5 (dd, J=12,6, 18,3 Гц, 1H); 5,1 (dd, J=6,6, 12 Гц, 1H); 6,9 (d, J=9 Гц, 2H); 7 (m, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,6 (d, J=9 Гц, 2H)
28	195-197	3300, 3210, 1594, 1509, 1330, 1157	(d <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub> OH): 2 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 2,6 (dd, J=5,4, 17,7 Гц, 1H); 3,5 (dd, J=11,7, 17,7 Гц, 1H); 5,3 (dd, J=5,4, 11,7 Гц, 1H); 6,8 (d, J=8,7 Гц, 2H); 6,9 (s, 2H); 7,1 (m, 4H); 7,5 (d, J=8,7 Гц, 2H)
29	113-117	1592, 1509, 1298, 1142, 771	2,1 (s, 3H); 2,3 (s, 3H); 2,7 (dd, J=6,3, 20 Гц, 1H); 2,95 (s, 3H); 3,5 (dd, J=13, 20 Гц, 1H); 5,1 (dd, J=6,3, 13 Гц, 1H); 6,9 (d, J=9 Гц, 2H); 7,1 (m, 4H); 7,6 (d, J=9 Гц, 2H)

30	190-194	3344, 3263, 1596, 1329, 1155, 616	(d <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub> OH): 2,9 (dd, J=6,6, 18,3 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12,6, 18,3 Гц, 1H); 5,3 (dd, J=6,6, 12 Гц, 1H); 7,1 (m, 3H); 7,4 (m, 5H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
31	206-208	1595, 1290, 1144, 774	2,9 (s+dd, 4H); 3,6 (dd, J=12,3, 18,3 Гц, 1H); 5,1 (dd, J=6,3, 12,3 Гц, 1H); 6,9 (s, 1H); 7 (d, J=9 Гц, 2H); 7,3 (m, 5H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
32	197-202	3320, 3250, 1594, 1325, 1165	(d <sub>6</sub> -DMSO): 2 (s, 3H); 2,7 (dd, J=5,4, 18 Гц, 1H); 3,6 (dd, J=12,6, 18 Гц, 1H); 5,5 (dd, J=5,4, 12 Гц, 1H); 6,85 (d, J=8,1 Гц, 2H); 7 (s, 2H); 7,4 (d, J=8,1 Гц, 2H); 7,5 (d, J=8,1 Гц, 2H); 7,7 (d, J=8,1 Гц, 2H)
33	136-138	1595, 1512, 1325, 1141, 771	2,1 (s, 3H); 2,7 (dd, J=6,3, 19 Гц, 1H); 3 (s, 3H); 3,5 (dd, J=12,6, 19 Гц, 1H); 5,2 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 6,9 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7,35 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7,6 (2d, 4H)
34	172-6	3304, 3237, 1706, 1326, 1138	(d <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub> OH): 2,35 (s, 3H); 3,05 (dd, J=6,6, 18,6 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=12,6, 18,6 Гц, 1H); 5,5 (dd, J=6,6, 12,6 Гц, 1H); 7,2 (m, 6H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
35	157-164	3247, 1700, 1595, 1333, 1150, 1098	(d <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub> OH): 3,1 (dd, J=6,6, 18,3 Гц, 1H); 3,9 (dd, J=12,6, 18,3 Гц, 1H); 5,7 (dd, J=6,6, 12,6 Гц, 1H); 7,2-7,5 (m, 7H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
36	202-205	1730, 1582, 1275, 1206, 1134, 1087	(d <sub>6</sub> -DMSO): 2,2 (s, 3H); 2,8 (dd, J=6,3, 18 Гц, 1H); 3,05 (s, 3H); 3,8 (dd, J=12,6, 18 Гц, 1H); 5,7 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 7,2 (m, 6H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H); 13,2 (b s, 1H)
37	192-197	3306, 3231, 1706, 1324, 1158	2,2 (s, 3H); 3 (dd, J=6,3, 18 Гц, 1H); 3,2 (b s, 2H); 3,65 (dd, J=12,6, 18 Гц, 1H); 3,8 (s, 3H); 5,4 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 7-7,1 (m, 6H); 7,6 (d, J=8,7 Гц, 2H)
38	84-90	3308, 3224, 1700, 1317, 1147, 1094	(d <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub> OH): 3,1 (dd, J=6,6, 18,3 Гц, 1H); 3,9 (s+dd, 4H); 5,7 (dd, J=6,6, 12,9 Гц, 1H); 7,2-7,4 (m, 7H); 7,75 (d, J=8,7 Гц, 2H)
39	155-160	1741, 1561, 1260, 1226, 1135, 1089	2,3 (s, 3H); 3 (s, 3H); 3,1 (dd, J=6,6, 18,3 Гц, 1H); 3,75 (dd, J=12,6, 18,3 Гц, 1H); 5,4 (dd, J=6,6, 12,6 Гц, 1H); 7-7,25 (m, 6H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
40	200-5	3431, 3285, 1647, 1592, 1328, 1142	(d <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub> OH): 3,1 (dd, J=6,6, 18,3 Гц, 1H); 3,9 (dd, J=12,9, 18,3 Гц, 1H); 5,7 (dd, J=6,6, 12,9 Гц, 1H); 7,2-7,5 (m, 7H); 7,75 (d, J=8,7 Гц, 2H)
41	210-5	3450, 3337, 1656, 1596, 1345, 1141	(d <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub> OH): 2,4 (s, 3H); 3,05 (dd, J=6,6, 17,7 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=12,9, 17,7 Гц, 1H); 5,6 (dd, J=6,6, 12,9 Гц, 1H); 7,2-7,3 (m, 6H); 7,75 (d, J=8,7 Гц, 2H)
42	128-132	3440, 3200, 1680, 1590, 1135	2,3 (s, 3H); 3 (s, 3H); 3,1 (dd, J=6,3, 18,6 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=12,6, 18,6 Гц, 1H); 5,4 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 5,6 (широкий синглет, 1H); 6,7 (широкий синглет, 1H); 7-7,2 (m, 6H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
43	162-164	2220, 1593, 1500, 1389, 1296, 1143	2,3 (s, 3H); 3-3,1 (s+dd, 4H); 3,75 (dd, J=12,6, 18 Гц, 1H); 5,5 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 7-7,2 (m, 6H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
44	152-155	3316, 3240, 1594, 1323, 1178, 1121, 1065, 549	2,2 (s, 6H); 3 (dd, J=6,3, 18,3 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12,6, 18,3 Гц, 1H); 4,7 (широкий синглет, 2H); 5,4 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 6,95 (s+dd, J=7,8 Гц, 2H); 7,1 (2d, J=7,8, 8,7 Гц, 3H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
45	170-175	3360, 3267, 1595, 1507, 1329, 1255, 1159, 619	2,2 (s, 3H); 3 (dd, J=7,2, 18 Гц, 1H); 3,6-3,8 (s+dd, 4H); 4,6 (b s, 2H); 5,35 (dd, J=7,2, 12,9 Гц, 1H); 6,75 (d, J=7,8 Гц, 1H); 7 (s+dd, 2H); 7,1 (d, J=8,7 Гц, 2H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
46	108-114	3383, 3270, 1595, 1519, 1329, 1277, 1160, 1066	3 (dd, J=6,6, 18,3 Гц, 1H); 3,75 (dd, J=12,3, 18,3 Гц, 1H); 3,9 (s, 3H); 5,4 (dd, J=6,6, 12,3 Гц, 1H); 6,95 (m, 3H); 7,05 (d, J=8,7 Гц, 2H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
47	157-159	3357, 3267, 1630 1595, 1508, 1330, 1264, 1158, 1066	3,05 (dd, J=6,3, 18 Гц, 1H); 3,7-3,8 (s+dd, 4H); 4,8 (широкий синглет, 2H); 5,7 (dd, J=6,3, 12,9 Гц, 1H); 6,6-6,7 (m, 2H); 6,95 (t, J=8,7 Гц, 1H); 7,05 (d, J=9 Гц, 2H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
48	121-126	3376, 3268, 1593, 1507, 1329, 1160	2,9 (dd, J=6,6, 18 Гц, 1H); 3,65 (dd, J=12,6, 18 Гц, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,9 (s, 2H); 5,65 (dd, J=6,6, 12,6 Гц, 1H); 6,35 (d, J=8,7 Гц, 1H); 6,5 (s, 1H); 6,9 (d, J=8,7 Гц, 1H); 7 (d, J=8,7 Гц, 2H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
49	179-82	3317, 3231, 1593, 1507, 1326, 1178	(d <sub>6</sub> -DMSO): 2,95 (dd, J=5,4, 18 Гц, 1H); 3,7-3,8 (m, 4H); 5,8 (dd, J=5,4, 12,6 Гц, 1H); 6,7 (dd, J=8,1, 10,5 Гц, 1H); 6,9-7,1 (m, 6H); 7,6 (d, J=8,7 Гц, 2H)
50	181-3	3348, 3268, 1593, 1321, 1165	2,25 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,85 (dd, J=6,9, 18 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12,6, 18 Гц, 1H); 5,45 (dd, J=6,9, 12,6 Гц, 1H); 6,5 (t, J=54 Гц, 1H); 6,8-6,9 (m, 4H); 7 (s, 1H); 7,65 (d, J=9 Гц, 2H)
51	159-161	3382, 3285, 1595, 1514, 1328, 1161	3 (dd, J=6,3, 17,7 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=12,6, 17,7 Гц, 1H); 4,7 (s, 2H); 5,7 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 6,8 (m, 1H); 6,9 (m, 1H); 7 (d, J=9 Гц, 2H); 7,75 (d, J=9 Гц, 2H)
52	167-169	3318, 3239, 1593, 1503, 1492, 1321, 1068	(d <sub>6</sub> -DMSO): 3 (dd, J=6,3, 18,3 Гц, 1H); 3,95 (dd, 12,9, 18,3 Гц, 1H); 5,95 (dd, J=6,3, 12,9 Гц, 1H); 7 (d, J=8,7 Гц, 2H); 7,1-7,2 (m, 4H); 7,55 (d, J=8,4 Гц, 1H); 7,65 (d, J=8,7 Гц, 2H)



53	170-173	3425, 3284, 1595, 1330, 1138	(d <sub>6</sub> -DMSO): 3,2 (dd, J=5,7, 18 Гц, 1H); 3,9 (dd, J=12,9, 18 Гц, 1H); 6 (dd, J=5,7, 12,9 Гц, 1H); 7,1 (m, 4H); 7,4-7,7 (m, 4H); 7,8 (d, J=10,8 Гц, 1H)
54	212-214	3376, 3277, 1597, 1332, 1274, 1132	2,8 (dd, J=6,3, 18,5 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=13, 18,5 Гц, 1H); 5,75 (dd, J=6,3, 13 Гц, 1H); 6,1 (s, 2H); 6,8 (d, J=8,5 Гц, 2H); 7,2 (d, J=8,3 Гц, 1H); 7,6 (d, J=8,5 Гц, 2H); 7,65 (d, J=8,3 Гц, 1H); 7,9 (s, 1H)
55	193-195	3353, 3270, 1593, 1509, 1321, 1141	(d <sub>6</sub> -DMSO): 2,3 (s, 3H); 2,9 (dd, J=6,1, 12,2 Гц, 1H); 3,95 (dd, J=12,2, 12,9 Гц, 1H); 5,95 (dd, J=6,1, 12,9 Гц, 1H); 6,65 (широкий синглет, 1H); 7 (d, J=8,8 Гц, 2H); 7,1-7,2 (m, 4H); 7,65 (d, J=8,8 Гц, 2H)
56	148-150	3384, 3266, 1593, 1324, 1252, 1166	2,35 (s, 3H); 2,9 (dd, J=5,6, 18 Гц, 1H); 3,7-3,8 (m, 4H); 4,9 (широка смуга, 2H); 5,5 (dd, J=5,6, 12,6 Гц, 1H); 6,6 (dd, J=2,2, 8,5 Гц, 1H); 6,8 (s, 1H); 6,85-6,95 (2d, 3H); 7,7 (d, J=9 Гц, 2H)
57	157-160	3384, 3346, 3277, 3255, 1596, 1503, 1341, 1158	3 (dd, J=6,1, 17,8 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=12,4, 17,8 Гц, 1H); 4,75 (s, 2H); 5,6 (dd, J=6,1, 12,4 Гц, 1H); 6,5 (t, J=5,4 Гц, 1H); 6,8-7 (m, 5H); 7,7 (d, J=8,8 Гц, 2H)
58	174-177	3384, 3261, 1596, 1329, 1117	2,95 (dd, J=5,6, 17,3 Гц, 1H); 3,75 (dd, J=12,4, 17,3 Гц, 1H); 4,7 (широкий синглет, 2H); 5,8 (dd, J=5,6, 12,4 Гц, 1H); 6,95 (d, J=8,3 Гц, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,5 (d, J=7,5 Гц, 1H); 7,75 (d, J=8,3 Гц, 2H)
59	105-106	1596, 1510, 1314, 1264, 1150, 845	3 (s+dd, 4H); 3,6 (dd, J=12,2, 17,6 Гц, 1H); 5,6 (dd, J=6,2, 12,2 Гц, 1H); 6,65 (t, J=9 Гц, 1H); 6,75 (t, J=8 Гц, 1H); 7,35 (m, 3H); 7,8 (d, J=8,3 Гц, 2H)
60	157-159	3354, 3268, 1594, 1325, 1122, 753	2,95 (dd, J=6,6, 18,5 Гц, 1H); 3,85 (dd, J=12,7, 18,5 Гц, 1H); 4,8 (s, 2H); 5,8 (dd, J=6,6, 12,7 Гц, 1H); 6,9-7 (m, 3H); 7,1-7,3 (m, 2H); 7,45 (d, J=7,8 Гц, 1H); 7,7 (d, J=8,6 Гц, 2H)
61	180-185	3407, 3295, 1593, 1334, 1161	(d <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub> OH): 3,2 (dd, J=6,3, 18,1 Гц, 1H); 3,95 (dd, J=12,9, 18,1 Гц, 1H); 6 (dd, J=6,3, 12,9 Гц, 1H); 7,2 (d, J=8,8 Гц, 2H); 7,3 (m, 2H); 7,4 (d, J=10,3 Гц, 1H); 7,8 (d, J=8,8 Гц, 2H)
62	154-160	3406, 3262, 1593, 1330, 1155	2,4 (s, 3H); 2,9 (dd, J=6,6, 17,8 Гц, 1H); 3,75 (dd, J=12,7, 17,8 Гц, 1H); 4,8 (s, 2H); 5,5 (dd, J=6,6, 12,7 Гц, 1H); 6,8-7 (m, 5H); 7,7 (d, J=8,8 Гц, 2H)
63	166-167	3430, 3298, 1593, 1508, 1334, 1161, 1123	2,3 (s, 3H); 3 (dd, J=6,3, 18,3 Гц, 1H); 3,75 (dd, J=12,7, 18,3 Гц, 1H); 4,65 (s, 2H); 5,7 (dd, J=6,3, 12,7 Гц, 1H); 6,85-7 (m, 3H); 7,05 (d, J=8,8 Гц, 2H); 7,7 (d, J=8,8 Гц, 2H)
64	172-4	3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165	2 (s, 3H); 3 (dd, J=6,6, 18 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=12,9, 18 Гц, 1H); 5,7 (dd, J=6,6, 12,9 Гц, 1H); 6,8-6,95 (m, 2H); 7-7,1 (m, 3H); 7,85 (d, J=8,7 Гц, 2H); 8,1 (s, 1H)
65	117-21	1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063	2,95 (dd, J=7,3, 17,8 Гц, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J=12,7, 17,8 Гц, 1H); 5,45 (dd, J=7,3, 12,7 Гц, 1H); 6,8 (d, J=8,8 Гц, 2H); 7,1 (d, J=8,8 Гц, 2H); 7,4 (d, J=8,3 Гц, 2H); 7,9 (d, J=8,3 Гц, 2H)
66	114-115	1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749	2,95 (dd, J=7,6, 17,8 Гц, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J=12,7, 17,8 Гц, 1H); 5,45 (dd, J=7,6, 12,7 Гц, 1H); 6,9 (m, 3H); 7,15 (t, J=7,8 Гц, 2H); 7,4 (d, J=8,1 Гц, 2H); 7,9 (d, J=8,1 Гц, 2H)
67	98-99	1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762	3 (s+dd, 4H); 3,65 (dd, J=13,1, 17,1 Гц, 1H); 5,8 (dd, J=7,6, 13,1 Гц, 1H); 6,9 (m, 2H); 7 (t, J=8,1 Гц, 1H); 7,3 (d, J=8,1 Гц, 2H); 7,45 (t, J=8,3 Гц, 1H); 7,8 (d, J=8,1 Гц, 2H)
68	104-108	1617, 1496, 1310, 1253, 1154, 1113, 809	2,3 (s, 3H); 3 (m, 4H); 3,5 (dd, J=11,7, 17,1 Гц, 1H); 5,45 (t, J=11,7 Гц, 1H); 6,75 (d, J=8,5 Гц, 1H); 7 (d, J=8,5 Гц, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,45 (d, J=8 Гц, 2H); 7,9 (d, J=8 Гц, 2H)
69	116-117	1616, 1587, 1498, 1310, 1155, 828	2,9 (dd, J=7,5, 16,8 Гц, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J=12,7, 16,8 Гц, 1H); 5,4 (dd, J=7,5, 12,7 Гц, 1H); 6,6 (m, 2H); 6,7 (d, J=11 Гц, 1H); 7,1 (dd, J=7,6, 14,9 Гц, 1H); 7,4 (d, J=8 Гц, 2H); 7,9 (d, J=8 Гц, 2H)
70	114-116	1597, 1315, 1149, 1072, 959, 789	2,25 (s, 3H); 2,9 (dd, J=7,6, 17,8 Гц, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J=12,9, 17,8 Гц, 1H); 5,45 (dd, J=7,6, 12,9 Гц, 1H); 6,6 (d, J=7,8 Гц, 1H); 6,7 (d, J=7,8 Гц, 1H); 6,9 (s, 1H); 7 (t, J=7,8 Гц, 1H); 7,45 (d, J=8 Гц, 2H); 7,9 (d, J=8 Гц, 2H)
71	132-133	1601, 1509, 1314, 1154, 1113, 809	2,2 (s, 3H); 2,3 (s, 3H); 3 (m, 4H); 3,5 (dd, J=11,7, 16,6 Гц, 1H); 5,4 (t, J=11,7 Гц, 1H); 6,8 (m, 2H); 6,9 (s, 1H); 7,5 (d, J=8 Гц, 2H); 7,85 (d, J=8 Гц, 2H)
72		1617, 1589, 1483, 1313, 1149, 759 (плівка)	2,95 (s, 3H); 3,15 (dd, J=6,5, 17,8 Гц, 1H); 3,65 (dd, J=12,7, 17,8 Гц, 1H); 5,95 (dd, J=6,5, 12,7 Гц, 1H); 6,95 (d, J=7,8 Гц, 1H); 7,1 (t, J=7,3 Гц, 1H); 7,2 (m, 2H); 7,35 (d, J=8,3 Гц, 2H); 7,8 (d, J=8,3 Гц, 2H)
73		1598, 1496, 1406, 1312, 1151, 757 (плівка)	2,3 (s, 3H); 3 (s+dd, 4H); 3,5 (dd, J=11,7, 17,8 Гц, 1H); 5,5 (t, J=11,7 Гц, 1H); 6,85 (d, J=7,8 Гц, 1H); 7 (m, 2H); 7,1 (d, J=6,1 Гц, 1H); 7,5 (d, J=8,3 Гц, 2H); 7,85 (d, J=8,3 Гц, 2H)
74	103-106	1625, 1483, 1312, 1150, 1130, 819	3 (s, 3H); 3,15 (dd, J=5,9, 17,8 Гц, 1H); 3,7 (dd, J=11,7, 17,8 Гц, 1H); 5,95 (dd, J=5,9, 11,7 Гц, 1H); 7,05 (d, J=8,8 Гц, 1H); 7,2 (m, 2H); 7,3 (d, J=8,1 Гц, 2H); 7,8 (d, J=8,1 Гц, 2H)

75		1603, 1318, 1148, 1060, 955, 760 (плівка)	3 (s, 3H); 3,1 (dd, J=8,8, 16,4 Гц, 1H); 3,6 (dd, J=12,7, 16,4 Гц, 1H); 5,6 (dd, J=8,8, 12,7 Гц, 1H); 7 (d, J=7,8 Гц, 1H); 7,15 (t, J=8,1 Гц, 1H); 7,3 (t, J=8,1 Гц, 1H); 7,4 (d, J=8,3 Гц, 2H); 7,6 (d, J=7,8 Гц, 1H); 7,8 (d, J=8,3 Гц, 2H)
76	138-140	3340, 3249, 1508, 1332, 1165, 1121, 832	(d <sub>6</sub> -DMSO): 3 (dd, J=7,6, 16,1 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=12,9, 16,1 Гц, 1H); 5,8 (dd, J=7,6, 12,9 Гц, 1H); 6,9 (m, 2H); 7,1 (t, J=8,9 Гц, 2H); 7,35 (широкий синглет, 2H); 7,4 (d, J=8,3 Гц, 2H); 7,8 (d, J=8,3 Гц, 2H)
77	132-135	1598, 1508, 1303, 1149, 744	2,1 (s, 3H); 2,7 (dd, J=7,8, 17,3 Гц, 1H); 3 (s, 3H); 3,5 (dd, J=12,2, 17,3 Гц, 1H); 5,1 (dd, J=7,8, 12,2 Гц, 1H); 6,8 (t, J=7,1 Гц, 1H); 6,9 (d, J=8 Гц, 2H); 7,1 (t, J=8 Гц, 2H); 7,5 (d, J=8 Гц, 2H); 7,9 (d, J=8 Гц, 2H)
78	155-160	1510, 1290, 1140, 800, 540	2,8 (dd, J=8,3, 17,8 Гц, 1H); 3 (s, 3H); 3,5 (dd, J=12,2, 17,8 Гц, 1H); 5 (dd, J=8,3, 12,2 Гц, 1H); 6,8-6,95 (m, 5H); 7,5 (d, J=8,3 Гц, 2H); 7,9 (d, J=8,3 Гц, 2H)
79	173-174	3330, 3250, 1617, 1593, 1506, 1329, 1121, 1099, 855	3 (dd, J=6,3, 11,4 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=11,4, 12,6 Гц, 1H); 4,8 (широкий синглет, 2H); 5,7 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 6,8-6,95 (m, 2H); 7-7,1 (m, 3H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
80	173-4	3330, 3250, 1617, 1593, 1506, 1329, 1121, 1099, 855	3 (dd, J=6,3, 11,4 Гц, 1H); 3,8 (dd, J=11,4, 12,6 Гц, 1H); 4,8 (широкий синглет, 2H); 5,7 (dd, J=6,3, 12,6 Гц, 1H); 6,8-6,95 (m, 2H); 7-7,1 (m, 3H); 7,7 (d, J=8,7 Гц, 2H)
81	113-115	1508, 1315, 1155, 1133, 1067, 831	2,9 (dd, J=8,4, 17,4 Гц, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J=12,6, 17,4 Гц, 1H); 5,4 (dd, J=8,4, 12,6 Гц, 1H); 6,9 (m, 4H); 7,45 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7,95 (d, J=8,4 Гц, 2H)
82	113-114	1508, 1315, 1155, 1133, 1067, 827	2,9 (dd, J=8,4, 17,4 Гц, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J=12,6, 17,4 Гц, 1H); 5,4 (dd, J=8,4, 12,6 Гц, 1H); 6,9 (m, 4H); 7,45 (d, J=8,4 Гц, 2H); 7,95 (d, J=8,4 Гц, 2H)
83	86-89	1596, 1510, 1314, 1264, 1150, 845	3 (s+dd, 4H); 3,6 (dd, J=12,2, 17,6 Гц, 1H); 5,6 (dd, J=6,2, 12,2 Гц, 1H); 6,65 (t, J=9 Гц, 1H); 6,75 (t, J=8 Гц, 1H); 7,35 (m, 3H); 7,8 (d, J=8,3 Гц, 2H)
84	84-86	1596, 1510, 1314, 1264, 1150, 845	3 (s+dd, 4H); 3,6 (dd, J=12,2, 17,6 Гц, 1H); 5,6 (dd, J=6,2, 12,2 Гц, 1H); 6,65 (t, J=9 Гц, 1H); 6,75 (t, J=8 Гц, 1H); 7,35 (m, 3H); 7,8 (d, J=8,3 Гц, 2H)

При лікуванні людей, доза введення сполук за цим винаходом залежить від тяжкості стану, що підлягає лікуванню. Вона, як правило, знаходиться у межах 10-500мг/день. Сполуки за цим винаходом можуть вводиться як окрему активну речовину або разом з іншим продуктом із метою одержання синергії. Сполуки за цим винаходом, у відповідній фармакологічній композиції, можуть вводиться перорально, черезшкірно, парентерально, підшкірно, інтраназально, внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Опис фармацевтичних композицій, що містять сполуки загальної формули (I), наведено у нашій заявці на патент WO 99/62884.

#### Біологічна оцінка

Сполуки загальної формули (I) є придатними для лікування передракових або неопластичних процесів, ангіогенезу, кахексії та процесів, пов'язаних із некротичним пухлинним фактором (TNF) і, у цілому, процесів, корисним для яких може бути пригнічення експресії гена, що відповідає за синтез циклооксигенази-2 (COX-2). Для демонстрації цих активностей нижче наведені, як приклад, декілька фармакологічних тестів.

#### Пригнічення індукції COX-2

Для визначення пригнічувальної здатності транскрипційної індукції циклооксигенази-2 використовували клітинну систему стабільно трансфікованих клітин JURKAT промотором гена COX-2, асоційованим із геном люциферази. Були використані три окремі клони (C3, C7 та F9), які різняться за своєю основною активністю люциферази, що коливається у межах 4500-180000 відносних світлових одиниць/10<sup>5</sup> клітин, яка зростає як реакція на стимулювальні агенти, наприклад, активатори шляхів передачі сигналу клітинами передзапального типу, наприклад, форболові складні ефіри



(терефталева кислота) та іонофори (іономіцин).

Для проведення випробування клітини впродовж 1 год піддавали попередній обробці експериментальними сполуками, після чого стимулювали терефталевою кислотою+іономіцин впродовж 6 год. Після цього одержували клітинні екстракти, у яких перевіряли активність люциферази та визначали концентрацію білка. Пригнічення активності люциферази вказує на пригнічення індукції COX-2.

Як приклад активності сполук загальної формули (I), нижче ми наводимо результати, одержані зі сполукою Прикладу 10, які показують чітке пригнічення індукції COX-2.

Приклад 10 (Концентрація мкг/мл)	Пригнічення активності люциферази (%)		
	Клон C7	Клон C9	Клон F9
0,5	20%	40%	32%
5	55%	75%	65%
50	85%	85%	95%

Концентрація (мкМ)		Процент життєздатності клітин ракової пухлини ободової та прямої кишок+середнє квадратичне відхилення	
		NC59	TD20
Приклад 3	1	99,64±0,51	98,58±2,83
	20	76,52±8,70	84,46±3,05
	30	56,50±0,25	66,34±5,84
	40	16,74±10,53	27,38±4,12
	60	1,16±0,83	1,79±2,09
	100	0±0	0,69±0,01
		IC-50=29,87	IC-50=33,87
Приклад 10	1	92,09±9,35	95,03±8,87
	20	76,14±7,17	90,24±5,97
	40	15,77±9,37	43,13±13,77
	60	2,59±1,54	5,42±4,11
	80	1,66±1,57	3,22±3,46
		IC-50=27,18мкМ	IC-50=37,92мкМ

Як приклад активності сполук загальної формули (I), сполуки прикладів 3 та 10 продемонстрували цитотоксичну активність відносно обох ліній клітин ракової пухлини ободової та прямої кишок людини. IC<sub>50</sub> згаданих сполук відносно лінії клітин NC59 становила 30мкМ та 27мкМ; відносно лінії клітин TD20 вона становила 34мкМ та 38мкМ, відповідно.

Для кращого розуміння механізму дії цих сполук, вивчали здатність сполуки прикладу 3 до індукції апоптозу лінії пухлинних клітин TD20 (доза 100мкМ). За цих умов через 24 год було виявлено 20% апоптозних клітин і 80% через 48 год, у той час як у лінії клітин, яка піддавалася обробці носієм, вміст апоптозних клітин не перевищував 1%. Рівні цитотоксичності, що визначались за допомогою ХТТ, були подібними рівням апоптозу, що дозволяє зробити припущення про те, що цитотоксична активність прикладу 3 обумовлена їхньою здатністю до індукції апоптозу.

Після цього вивчали шляхи трансдукції сигналу, що асоціювались з апоптозним процесом. Після піддання клітин лінії NC59 дії сполуки прикладу 3 у концентрації 100мкМ, вивчали рівні експресії p53, FAK та β-актину і рівень активації MAP-кіназ (Ж4Р - білок, асоційований з мікротрубочкам), JNK та PKB/Akt (протеїнкіназа В/аспартаткіназа)

IC <sub>50</sub> (мкг/мл)	5,8	0,9	1,8
---------------------------	-----	-----	-----

Протипухлинна активність у разі раку товстої кишки людини

Протипухлинну активність сполук загальної формули (I) вивчали шляхом визначення їхньої дії на лінії клітин раку товстої кишки людини (TD20 та NC59). Дві згадані клітинні лінії мають білок K-Ras дикого типу. TD 20 включає мутацію гена-супресора p53, у той час як NC 59 має білок p53 дикого типу.

Обидві лінії клітин культивували на модифікованому за способом Дульбекко живильному середовищі Ігла (Life Technologies), доповненому 10% сироватки зародка великої рогатої худоби (Life Technologies), при температурі 37°C та 5% CO<sub>2</sub>.

Тести на цитотоксичність здійснювали із застосуванням набору ХТТ (Boehringer-Manheim), за допомогою якого визначають здатність клітин метаболізувати сіль тетразолію на формазан.

після 5 та 20 год експозиції. Результати показали активацію інших шляхів трансдукції сигналу, аніж p53, JNK або p38, які є шляхами, що активуються традиційними генотоксичними лікарськими засобами (наприклад, 5-фторурацилом).

Підсумково можна сказати, що сполуки прикладів 3 та 10 є ефективними протипухлинними засобами для раку прямої кишки людини, що дозволяє припустити можливість застосування сполук загальної формули (I) не лише для профілактики, але і для лікування уже існуючого раку прямої кишки. Крім того, їхній протипухлинний ефект опосередковується апоптозом і активація шляхів трансдукції здійснюється іншими сигналами, окрім p53, JNK або p38, що дозволяє припустити можливість того, що ці сполуки можуть застосовуватись як допоміжні засоби до сучасних хіміотерапевтичних протоколів, оскільки вони мають інший механізм цитотоксичної дії. Протипухлинна активність у разі раку молочної залози Протипухлинну активність сполук загальної формули (I) вивчали шляхом визначення їхнього ефекту на лінію клітин раку молочної залози (MDAMB 453). Згадану лінію клітин культивували на модифікованому за способом Дульбекко живильному середовищі Ігла (Life Technologies), доповненому 10% сироватки зародка великої рогатої худоби (Life

Technologies), при температурі 37°C та 5% CO<sub>2</sub>.

Тести на цитотоксичність здійснювали із застосуванням набору ХТТ (Boehringer-Manheim), за допомогою якого визначають здатність клітин метаболізувати сіль тетразолію на формазан.

Концентрація (мкМ)	Процент життєздатності клітин ракової пухлини молочної залози ± середнє квадратичне відхилення MDAMB 453
Приклад 3 1	94,76±8,71
20	31,52±9,12
40	12,77±4,80
60	5,97±5,06
80	2,84±1,71
	IC-50=12,87мкМ
Приклад 10 1	97,53±3,25
20	42,75±9,31
40	33,30±7,34
60	8,25±6,82
80	5,84±4,76
	IC-50=17,88мкМ

Як приклад активності сполук загальної формули (I), сполуки прикладів 3 та 10 продемонстрували цитотоксичну активність відносно лінії клітин ракової пухлини молочної залози з IC<sub>50</sub>, що становила 3мкМ (Приклад 3) та 18мкМ (Приклад 10).

Підсумково можна сказати, що сполуки прикладів 3 та 10 є ефективними протипухлинними засобами для раку молочної залози, що дозволяє припустити можливість застосування сполук загальної формули (I) не лише для профілактики, але і для лікування уже існуючого раку молочної залози.

#### Антиангіогенна активність

Цю активність вивчали шляхом визначення пригнічення індукції експресії VEGF (судинно-ендотеліальний фактор росту). Підвищена експресія судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF) пов'язувалась із розвитком пухлини та ангіогенезом. VEGF являє собою проангіогенний фактор, що посилює мітогенез, міграцію та підвищену судинну проникність ендотеліальних клітин *in vitro*. Нещодавно було показано, що COX-2 може регулювати процес ангіогенезу, індукований клітинами ракової пухлини товстої кишки, з підвищенням експресії проангіогенних факторів згаданими клітинами. Пригнічення COX-2 може блокувати цей процес із пригніченням експресії деяких із цих факторів, наприклад, VEGF.

У свою чергу, VEGF також індукує експресію тканинної тромбоскінази (TF) у мембранах моноцитів, епітеліальних клітинах та ендотелії. Хоча головна функція TF полягає у ініціюванні системи згортання крові, вона може трансдукувати внутрішньоклітинні сигнали, приймаючи участь у метастазуванні та ангіогенезі, що пов'язуються з пухлинами. TF полегшує ріст пухлин *in vivo*, сприяючи ангіогенезу. Було показано, що пухлинні клітини, трансфіковані TF, забезпечують більшу васкуляризацію.

З метою вивчення антиангіогенної активності продуктів загальної формули (I), експресію VEGF промотора вивчали за умов основної та стимульованої ситуації з використанням лінії клітин Сасо-2

ракової пухлини прямої кишки людини, тимчасово трансфікованих вектором, що включає промотор людського гена VEGF. Після встановлення експериментальних умов, здатність експериментального продукту до пригнічення експресії генів VEGF та TF вивчали шляхом визначення люциферазної активності їхніх промоторів.

Під час експерименту було використано 1,25×10<sup>5</sup> клітин лінії Сасо-2, тимчасово трансфікованих відповідною ДНК у 500мкл модифікованого за способом Дюльбекко живильного середовища Ігла, доповненого 10% сироватки зародка великої рогатої худоби на 24-лункових планшетах. Клітини впродовж 1год піддавали попередній обробці експериментальними сполуками, після чого стимулювали терефталевою кислотою впродовж 16год. У подальшому одержували клітинні екстракти і досліджували їхню люциферазну активність шляхом визначення концентрації білка.

Як приклад активності сполук загальної формули (I), нижче наведені результати, одержані для сполук прикладів 3 та 10, які демонструють чіткий антиангіогенний ефект, оскільки пригнічується як VEGF, так і TF.

Сполука	Пригнічення індукції	
	судинно-ендотеліального фактора росту	тканинної тромбоскінази
	IC <sub>50</sub> (мкг/мл)	IC <sub>50</sub> (мкг/мл)
Приклад 3	20	25
Приклад 10	25	22

Пригнічення некротичного пухлинного фактора-α (TNF-α)

Некротичний пухлинний фактор-α (TNF-α) являє собою цитокін, сильнодіючий передзапальний та імунний модулятор, що залучається до різних запальних станів, наприклад, ревматоїдного артрити, гранулематозної хвороби, розсіяного склерозу та кахексії, пов'язаної з раком, а також до імунодефіциту людини, що пов'язується з вірусними інфекціями. Початковий опис TNF-α було здійснено завдяки його здатності до індукування геморагічного некрозу певних пухлин у тварин, які піддавались обробці ліпополісахаридом (LPS). Він також одержав назву кахектину, оскільки представляє собою циркулюючий медіатор синдрому хронічної втомленості, що пов'язується з певними паразитарними захворюваннями. Кахексія або втомленість, що є наслідком TNF, пов'язується з його властивістю до підвищення рівня ліпази ліпопротеїну і вичерпання, з цього приводу, ліпоцитів. TNF-α продукується головним чином макрофагами, коли вони активуються найрізноманітнішими стимулами, наприклад, присутністю бактеріальних або мікобактеріальних білків, грибкових антигенів, вірусу, комплексу C5a або гамма-інтерферону.

TNF-α є одним із медіаторів ендотоксичного бактеріально-токсичного шоку і, як видається, несе відповідність за гарячку, метаболічний ацидоз, діарею, гіпертензію, генералізований тромбогеморагічний синдром і, у певних випадках, навіть смерть. Крім того, TNF-α може призвести до активації нейтрофілів шляхом індукування експресії

генів IL-1 (інтерлейкіну-1), підвищення експресії антигенів головного комплексу гістосумісності (з головним комплексом гістосумісності класу I) у ендотеліальних клітинах і є залученим до реабсорбування кісткового мозку та до продукування простагландину (PGE2) та колагенази синовіальними клітинами та людськими фібробластами. Таким чином, продукти, здатні до антагонізування активності цього медіатора, можуть мати клінічну цінність для боротьби з летальними ефектами [K.A. Макінтайр (C.A. Mc Intyre) та інші: *Drugs News and Perspectives* 1992 5 (4): 207-213; АЮДж.Г. Гірінг (A.J.H. Gearing) та інші: *Nature* 1994 370: 555-557; М.А. Палавані (M.A. Pahlavani): *Drugs of Today* 1993 29 (8): 525-533].

Вивчення пригнічувальної активності TNF- $\alpha$  здійснювали за методом, опис якого наведено [П.

Клемен (P. Kiemen) та іншими (Europ. J. Pharmacol. 1995 281: 69-74)], сутність якого полягає у визначенні продукування TNF- $\alpha$  на локалізованій ділянці з гострим запальним процесом, конкретно, з використанням моделі повітряних мішків мишей, наповнених зимозаном. Визначали кількість TNF- $\alpha$  у запальних ексудатах, продукованих у згаданих мішках, як результат стимулювання зимозаном. Аналітичне визначення TNF- $\alpha$  здійснювали за допомогою імуноферментного твердофазного аналізу (ELISA).

Як приклад активності сполук загальної формули (I), нижче наведені результати, одержані зі сполукою Прикладу 10, які показують значну пригнічувальну активність TNF- $\alpha$ , що дуже добре корелює з дозою.

Приклад 10 Дози (мг/кг, внутрішньоочеревинно)	Модель повітряних мішків мишей Процент пригнічення TNF- $\alpha$ у запальному ексудаті, що стимулюється зимозаном
0,039	12,6 $\pm$ 2,6
0,156	15,7 $\pm$ 4,9
0,625	46,8 $\pm$ 12,5
2,5	58,8 $\pm$ 13,6
DE (декстрозний еквівалент) $_{50}$ =1,20мг/кг, внутрішньоочеревинно ( $r$ =0,957)	